

北海道医療大学歯学雑誌

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido

北 医 療 大 歯 誌
第28巻 第1号 平成21年6月
目 次

〔症例報告〕

- 1 急速な再発，転移をきたした顎下腺原発粘表皮癌の1例
里見 貴史，河野 通秀，續 雅子，渡辺 正人，
蔵口 潤，松林 純，長尾 俊孝，千葉 博茂……………(1)
- 7 学位論文……………(7)

〔歯学情報〕

- 23 最近のトピックス……………(23)
- 56 北海道医療大学歯学会第27回学術大会一般講演抄録……………(56)
- 67 北海道医療大学歯学会会則……………(67)
- 69 北海道医療大学歯学雑誌 投稿規程……………(69)
- 76 編集後記……………(76)

北海道医療大学歯学会役員

会		長	賀	来	亨						
専	務	理	事	越	智	守	生				
常	任	理	事	斎	藤	隆	史・千	葉	逸	朗	(庶務担当)
				中	澤		太・国	永	史	朗	(会計担当)
				和	泉	博	之・古	市	保	志	(編集担当)
				溝	口		到・越	野		寿	(企画担当)
監		事		小	野	正	利・東	城	庸	介	

Editorial Board

Editor-in-Chief : Hiroshi IZUMI

Members : Morio OCHI, Takashi SAITOU, Takanori SHIBATA,
Taishin TAKUMA, Yosuke TOJYO, Itaru MIZOGUCHI

The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido

President : Toshihiko YAJIMA

Vice President : Morio OCHI

Auditors : Masatoshi ONO, Tohru KAKU

Directors : Hiroshi IZUMI, Morio OCHI, Shiro KUNINAGA,
Hisashi KOSHINO, Takashi SAITOU, Taishin TAKUMA,
Itsuo CHIBA, Itaru MIZOGUCHI

Address of Office

c/o Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

Address of Editorial Board

Hiroshi IZUMI

Division of Physiology, Department of Oral Biology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido,

Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

E-mail: izumih@hoku-iryo-u.ac.jp

Phone: +81 133-23-1239; Fax: +81 133-23-1402

北海道医療大学歯学雑誌
第28巻 第1号 平成21年6月
目 次

〔症例報告〕

- 1 急速な再発，転移をきたした顎下腺原発粘表皮癌の1例
里見 貴史，河野 通秀，續 雅子，渡辺 正人，
蔵口 潤，松林 純，長尾 俊孝，千葉 博茂……………(1)
- 7 学位論文……………(7)

〔歯学情報〕

- 23 最近のトピックス……………(23)
- 56 北海道医療大学歯学会第27回学術大会一般講演抄録……………(56)
- 67 北海道医療大学歯学会会則……………(67)
- 69 北海道医療大学歯学雑誌 投稿規程……………(69)
- 76 編集後記……………(76)

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido
VOL.28, NO.1, JUNE, 2009
CONTENTS

CLINIAL REPORT

- 1 **A case of mucoepidermoid carcinoma in the submandibular gland showing rapid recurrence and metastasis**
Takafumi SATOMI, Michihide KONO, Masako TSUZUKI, Jun KURAGUCHI, Masato WATANABE,
Jun MATSUBAYASHI, Toshitaka NAGAO, Hiroshige CHIBA (1)
- 7 **Abstract of doctoral dissertation** (7)

DENTAL INFORMATION

- 23 **Recent topics** (23)

〔症例報告〕

急速な再発，転移をきたした顎下腺原発粘表皮癌の1例

里見 貴史¹⁾，河野 通秀¹⁾，續 雅子¹⁾，渡辺 正人¹⁾，蔵口 潤¹⁾²⁾，松林 純³⁾，長尾 俊孝³⁾，千葉 博茂¹⁾

1) 東京医科大学口腔外科学講座

2) 管間記念病院 歯科口腔外科

3) 東京医科大学病理診断学講座

A case of mucoepidermoid carcinoma in the submandibular gland showing rapid recurrence and metastasis

Takafumi SATOMI¹⁾, Michihide KONO¹⁾, Masako TSUZUKI¹⁾, Jun KURAGUCHI¹⁾²⁾, Masato WATANABE¹⁾,
Jun MATSUBAYASHI³⁾, Toshitaka NAGAO³⁾, Hiroshige CHIBA¹⁾

1) Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokyo Medical University

2) Department of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Kamma memorial hospital

3) Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Medical University

Abstract

Mucoepidermoid carcinoma is the most common malignant neoplasm observed in the major and minor salivary glands, and is composed of epidermoid, mucous producing and intermediate cells. Mucoepidermoid carcinoma can show a variety of histological findings and clinical outcomes. Mucoepidermoid carcinoma is usually a painless hard tumor showing slow proliferation, but it rarely proliferates rapidly to form dermal and mucosal ulceration, and bone destruction.

A case of mucoepidermoid carcinoma occurring in the submandibular gland of a 70-year-old woman is described. The chief complaint of the patient was a circular painless swelling in the submandibular region. An elastic soft mass, 30mm in diameter, was palpable. After we made an initial diagnosis of a benign tumor of the submandibular gland on the basis of CT scan and the results of the fine needle aspiration biopsy, we performed tumor resection with removal of the submandibular gland. The postoperative pathological diagnosis was mucoepidermoid carcinoma.

We report that mucoepidermoid carcinoma occurring in the submandibular gland which was difficult to clinical diagnosis, tumor resection twice and neck dissection done to it. The histological grade was higher in the specimen of the second tumor resection than in the specimen of the first tumor resection. Two months after radiation therapy and chemotherapy, large local recurrence and multiple metastasis lesions were detected in the neck, mediastinum and lung on Positron Emission Tomography.

Key words : Mucoepidermoid carcinoma, submandibular gland, recurrence, metastasis

緒 言

粘表皮癌は腫瘍実質組織が扁平上皮細胞，粘液産生細胞，中間細胞からなる悪性腫瘍で，臨床的には低悪性で比較的予後の良いものから悪性度が高く著しく予後不良のものまで存在する。(Healey et al., 1970)

今回われわれは，初発時と再発時で病理組織学的悪性度が異なり，腫瘍が急速に増大し，多発転移をきたした顎下腺原発粘表皮癌の1例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

受付：平成21年3月28日

症 例

主訴：左側顎下部の腫脹

患者：70歳 女性

初診：平成19年8月21日

既往歴：高血圧症

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成19年7月中旬に，近医にて左側下顎第1大臼歯を抜歯した．平成19年8月初旬より左側顎下部に無痛性の腫脹が出現し，改善しないため当科を受診した．

現症

全身所見：特記事項なし

口腔外所見：左側顎下部に正常皮膚色の無痛性腫脹がみられ，波動を認めた（写真1）．なお，頸部リンパ節は触知しなかった．

口腔内所見：左側下顎第1大臼歯の抜歯窩は治癒し，疼痛なく，周囲組織に発赤や腫脹なくまた，嚥下障害や構音障害も認めなかった．

血液検査所見：特記事項なし

穿刺細胞診結果：Class II（Papanicolaou染色）

画像所見：パノラマX線写真やデンタルX線写真で，左側下顎第1大臼歯の抜歯窩周囲に骨吸収像などの異常所見は認めなかった．造影CT像で，左側顎下腺を基部とした周囲筋組織や顎下腺組織より，やや造影効果を示した内部が低密度な約30mm大の腫瘍性病変を認めた（写真2）．周囲のリンパ節に有意な腫脹は認められなかった．

臨床診断：顎下腺良性腫瘍（多形腺腫）

処置および経過：平成19年8月24日，腫脹部の顎下皮膚より穿刺細胞診を施行した．結果はPapanicolaou染色でClass IIであった．その後，同様に2回の穿刺細胞診を行ったが，いずれも悪性所見は認められなかった．画像所見と穿刺細胞診の結果から，顎下腺良性腫瘍（多形腺腫）と診断し，平成19年10月3日全身麻酔下に腫瘍切除術を行った．腫瘍は30mm×12mm×12mm大の弾性軟で，周囲に正常組織をつけて顎下腺と一塊に切除した．手術標本の病理組織検査結果は中悪性型（intermediate grade）粘表皮癌であった．術後経過は良好で，平成19年10月9日に退院した．

術後1か月の経過観察中に，術前の穿刺部位ではない顎下部の皮膚に潰瘍の形成を認めた．組織生検で，初回手術検体より悪性度が増した高悪性型（high grade）粘表皮癌と診断された．造影CT像で，周囲筋組織より造影効果を示した再発腫瘍は左側下顎骨をとり囲み，一部に骨破壊像が認められた．また，周囲筋組織より造影効



写真1 初診時顔貌写真
左側顎下部に無痛性腫脹を認め，弾性軟で波動を認めた．

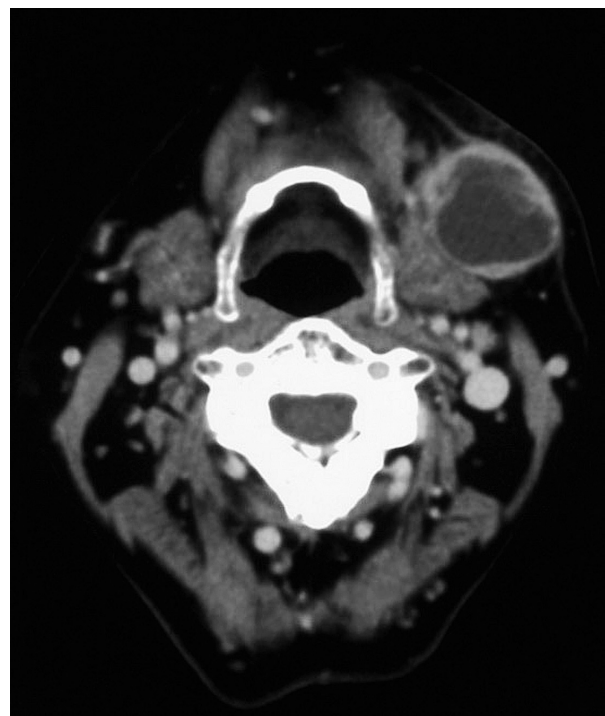


写真2 初診時の造影CT像
左側顎下部に顎下腺から発生する約30mm大の腫瘍を認めた．

果を示し，内部が低密度な7～20mm大の転移リンパ節を左側頸部の顎下リンパ節に2個，上内深頸リンパ節に1個，中内深頸リンパ節に1個と合計4個認めた．平成19年11月28日全身麻酔下に顎下部皮膚を含む広範囲な腫瘍切除術，左側下顎骨区域切除術および頸部郭清術を施行し（写真3），顎下部皮膚欠損部を有茎大胸筋皮弁で即時再建した．切除断端は陰性であった．

しかし，術後2か月に切除部と連続性のない左側上顎第1大臼歯周囲歯肉に疼痛を伴う潰瘍形成を認め，組織生検で低分化型扁平上皮癌に類似した高悪性型（high grade）粘表皮癌と診断された．手術標本の切除断端はすべて陰性であり，術前の画像検査でも腫瘍の上顎への



写真3 2回目手術摘出物
再発腫瘍を含め、下顎骨、皮膚、頸部リンパ節を一塊に切除した。

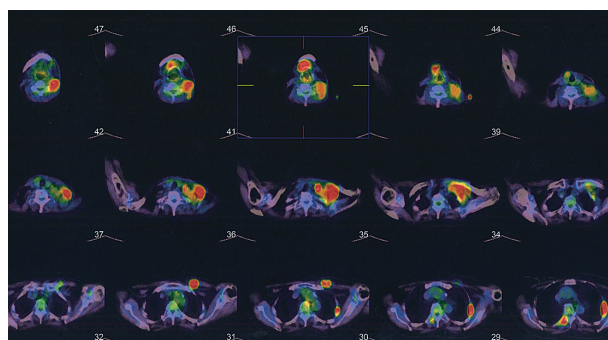


写真4 陽電子放射断層撮影写真 (PET-CT)
頸部の広範囲な再発と胸部への多発転移を認める。

進展を疑う所見はなく、また、術後1か月のCT像においても腫瘍の再発や残存の所見がないことから高悪性型粘表皮癌の上顎転移と診断した。患者が手術を希望しなかったため、タキサン系抗癌剤 (Docetaxel 10mg/m² weekly) を併用して上顎から頸部を照射野とする放射線照射 (Linac: 60Gy) を施行した。照射1か月後のCT画像上で腫瘍は消失し、同部からの組織生検で腫瘍細胞は検出されなかったため、著効と判断した。しかし、放射線照射終了2か月後に左側耳下腺部から顎下部にいたる広範囲な腫瘍の再発を生じ、陽電子放射断層撮影 (Positron Emission Tomography: PET) では頸部の再発と胸部への多発転移が認められた (写真4)。

その後、患者は、他院にて免疫療法 (癌樹状細胞療法) を行うため転院した。

切除物病理組織学的所見

1回目の切除標本では、不均一な壁を持つ嚢胞様構造を呈し、比較的異型性の乏しい扁平上皮細胞が増殖しており、中間細胞も混在していた。一部にアルシアンブルー・PAS染色陽性の粘液産生細胞が認められ、管腔構造

を呈していた。Goodeら (1998) の分類した組織学的悪性度 (Histological grading) ではpoint score 5点で中悪性型 (intermediate grade) 粘表皮癌と診断された (写真5) (写真6) (表1)。

2回目の切除標本では、腫瘍は灰白色、充実性な弾性硬の腫瘤で下顎骨を取り囲み、一部に骨破壊を伴う、境界明瞭な40mm×25mm×22mm大であった。腫瘍は主に角化を伴う胞巣を形成しながら充実性に浸潤増殖していた。一部にアルシアンブルー・PAS染色陽性の粘液産生細胞が少数散在して認められた。Histological gradingは14点で高悪性型 (high grade) 粘表皮癌と診断された (写真7)。

上顎転移巣の組織生検標本では、腫瘍は低分化型扁平上皮癌に酷似した多稜形な異型上皮細胞が小胞巣構造や索状構造を形成しながら浸潤増殖し、間質はdesmoplastic reactionを伴っていた。2回目手術検体と同様に高悪性型 (high grade) 粘表皮癌と診断された。

考 察

粘表皮癌は主に大・小唾液腺に発生する上皮性悪性腫瘍で、1945年にStewartら (1945) により唾液腺腫瘍の1型として報告された。本腫瘍の細胞は扁平上皮細胞と粘液産生細胞の両方に分化し、その中間的な細胞も存在し、多様な病理組織像を呈することが知られている。粘表皮癌は緩徐な発育を示す硬い無痛性腫瘍として認められることが多いが、まれに急速に増殖し、粘膜や皮膚に潰瘍を形成し、あるいは骨破壊をきたす場合もある。

本腫瘍は一般的に若年者に多いといわれており、Aulclairら (1992) は20歳以下の唾液腺悪性腫瘍では粘表皮癌が最も多いと報告している。発生部位は主に大唾液腺で、その発生率は53%を占め、各唾液腺の発生率は耳下腺が45%、顎下腺が7%、舌下腺が1%である。本症例は顎下腺が発生部位であり、その発生頻度は文献的に比較的少ない。また、粘表皮癌は通常硬い無痛性の腫脹を認めることが多いが、本症例は初発時に無痛性であったが、弾性軟の嚢胞様な病態を呈していたことなど、粘表皮癌の典型例とは言い難かった。その上、画像所見や3回の穿刺細胞診がすべてClass IIであったことなどで、たいへん術前診断に苦慮した。

文献的には、穿刺細胞診で粘表皮癌の診断を得ることは難しく、河田ら (1999) は11例中4例のみが診断できたが、悪性度まで診断できたものは皆無であったと報告している。

治療は一般的に放射線感受性が低いことや化学療法が

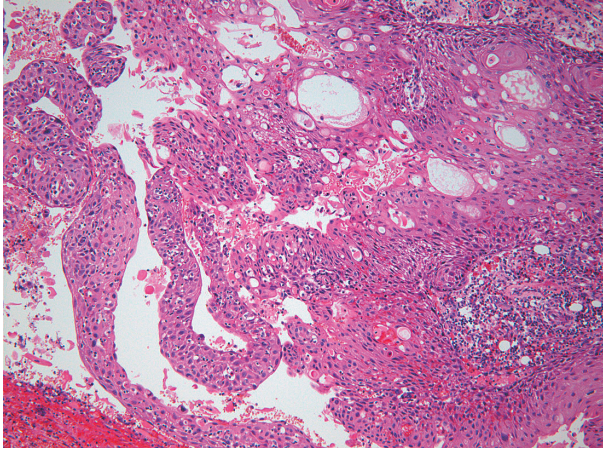


写真5 初回手術標本の病理組織像 中悪性型粘表皮癌
比較的異型性の乏しい扁平上皮細胞が浸潤性に増殖しており、一部に粘液細胞が認められ、管腔構造を呈していた。
ヘマトキシリン・エオジン染色×100

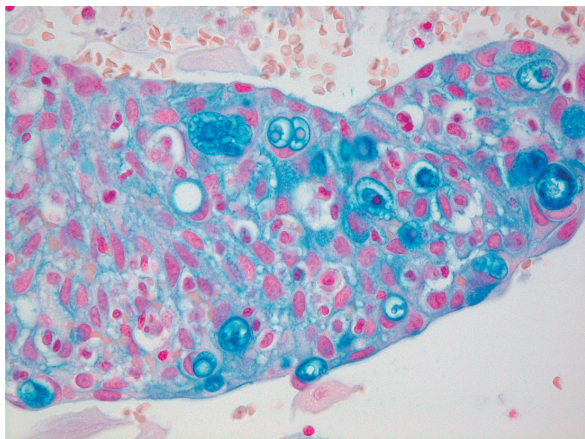


写真6 手術標本の病理組織像 中悪性型粘表皮癌
一部にアルシアンブルー染色陽性の粘液産生細胞を認めた。
アルシアンブルー染色×400

確立されていないことから、主に外科的切除が選択される。しかし、本腫瘍は単純摘出では再発が多いことから周囲組織を十分に含んだ切除手術が必要である。本症例においては、再発時は当然ながら初発時においても切除断端は陰性で周囲に正常組織を含む切除であった。

粘表皮癌の悪性度を決定する因子について、Goodeら（1998）は234例のMECを詳細に検討し、嚢胞成分が20%以下であること、神経浸潤、壊死、核分裂像、退形成の5つのパラメーターをスコア化し、組織学的評価を行っている。その合計点が0～4を低悪性型（low grade）、5～6を中悪性型（intermediate grade）、7～14を高悪性型（high grade）の3つのカテゴリーに分類した。

本症例の1回目の手術標本の合計点は5でintermediate gradeであり、2回目の手術標本の合計点は14でhigh gradeと分類された。初回と2度目で悪性度が変化した原因は不明であるが、肉眼的には一塊切除したが、術中腫瘍が播種した可能性もあり、その際、手術が契機に悪性度が増したと推測される。また、本症例のように悪性

表1 Grading parameters and point values

Parameter	Point value
Intracystic component<20%	+2
Neural invasion present	+2
Necrosis present	+3
Mitosis (4 or more per 10 high-power fields)	+3
Anaplasia present	+4
Grade	Point score
Low	0-4
Intermediate	5-6
High	7-14

(Goode RK, Auclair PL, Ellis GL.: Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histocytologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. Cancer 82: 1217-1224, 1998より)

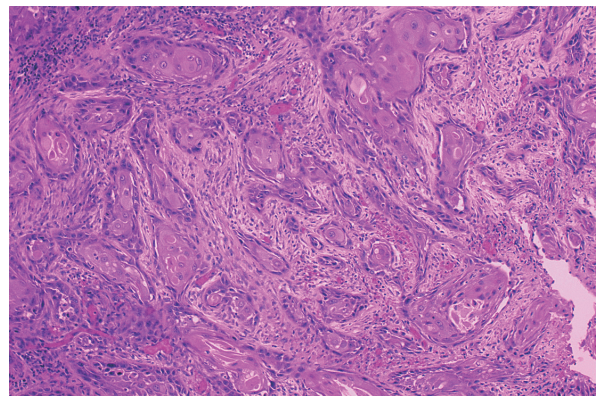


写真7 2回目手術標本の病理組織像 高悪性型粘表皮癌
腫瘍は主に角化を伴う小胞巣を形成しながら浸潤性に増殖していた。
ヘマトキシリン・エオジン染色×100

度が変化したという報告例を文献的に検索したところ渉猟しえなかった。本腫瘍の5年生存率は、Guzzoら（2002）によるとlow gradeで97%であるが、high gradeでは22.5%で不良と報告している。また、low gradeで5年生存率が良好であっても、10年生存率は必ずしも良好ではなく長期の経過観察が必要との報告もある。文献的に顎下腺原発の粘表皮癌は予後不良との報告が多く、本症例も急速な再発・転移をきたし予後は不良と思われる。

本腫瘍の頸部リンパ節転移について、Spiroら（1978）は367例中low gradeは25例（7%）に、high gradeは216例（59%）に頸部リンパ節転移が認められたと報告し、Evans（1984）はlow gradeでは8%に、high gradeでは70%に頸部リンパ節転移が認められたと報告している。本症例においては、初発時の中悪性型で頸部リンパ節転移は認められず、再発時の高悪性型で、左側頸部の顎下に2個、上内深頸に1個、中内深頸1個のリンパ節転移が認められた。

放射線治療は一般的に粘表皮癌には無効であると言われているが、Healeyら（1970）やEllisら（1996）は低分化で悪性度が高いものや浸潤増殖傾向が強いもの、また

切除範囲が不十分なものには積極的に導入すべきとしている。また、坂本ら（2006）は悪性度が高いものには化学療法も併用すべきであると報告している。しかし、いずれの報告も粘表皮癌の再発、転移に対する治療法ではなく、また、化学療法に至っては現在まで確立されたレジメンはない。そこで今回われわれは、手術拒否の上顎転移をきたした粘表皮癌に対して、上記の文献を参考に放射線治療と化学療法の併用療法を施行した。治療後1か月のCT画像上で腫瘍は消失し、組織生検においても腫瘍細胞は検出されなかったため、著効と判断した。その後、広範囲な腫瘍の再発と胸部への多発転移を生じ制御不能となり、現在、他院にて免疫療法（癌樹状細胞療法）を施行中である。

今後、悪性度が高い粘表皮癌の治療成績を向上させるには、より正確な術前診断は当然であるが、炭素イオン線治療¹¹⁾や新たな抗癌剤の開発が必要不可欠であると考えられた。

結 語

今回われわれは顎下腺原発粘表皮癌に対して、2回の外科的切除術と頸部廓清術を行った。初発時と再発時で悪性度が変化した本症例は化学放射線療法が著効したが、治療2か月後に広範囲な局所再発と胸部への多発転移をきたした。本症例の初診時からの経過に本腫瘍についての文献的考察を加えて報告した。

文 献

- Auclair, P.L., Goode, R.K., ELLIS, G.L. : Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer* 69 : 2021-2030 1992
- Ellis, G.L., Auclair, P.L. : Malignant epithelial tumors-mucoepidermoid carcinoma., In : Ellis GL, Auclair PL, editors. *AFIP atlas of tumor pathology series 4 : tumors of the salivary glands*, Washington DC : ARC Press, 2008, : 173-193
- Evans, H.L. : Mucoepidermoid carcinoma of salivary glands ; a study of 69 cases with special attention to histologic grading. *Am J Clin Pathol* 81 : 696-701 1984
- Goode, R.K., Auclair, P.L., ELLIS, G.L. : Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands : clinical and histocytologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 82 : 1217-1224 1998
- Guzzo, M., Andreola, S., Sirizzotti, G., Canto, B., Cantu, G. : Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands : clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Surgical Oncology* 9 : 688-695 2002
- Healey, W.V., Perzin, K.H., Smith, L. : Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin ; classification, clinical pathologic correction, and results of treatment. *Cancer* 26 : 368-388 1970
- 河田 了, 中井 茂, 福島 龍之, 平田 行宏, 久 育男 : 大唾液腺粘表皮癌の治療方針特に診断手順について. *頭頸部腫瘍* 25 : 25-29 1999
- 坂本 菊男, 津田 祥夫, 高根 陽子, 千久和 秀記, 梅野 博仁, 中島 格 : 大唾液腺悪性腫瘍123例の検討. *頭頸部腫瘍* 32 : 499-505 2006
- Spiro, R.H., Huvos, A.G., Berk, R., Strang, E.W. : Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin ; a clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg* 136 : 461-468 1978
- Stewart, F.W., Foote, F.W., Becker, F.W. : Muco-epidermoid tumors of salivary glands. *Ann. Surg.* 122 : 820-844 1945
- 辻井 博彦 : 粒子線治療の歴史と展望. *Biotherapy* 13 : 240-245 1999

〔学位論文〕

チタンのヒドロキシラジカル発生に関する実験的研究

藤原 秀光

北海道医療大学歯学部 生体機能・病態学系 歯科放射線学分野

An experimental study on the production of hydroxyl radical from Titanium

Hidemitsu FUJIWARA

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

目 的

口腔インプラントの材料として、遷移金属であるチタンが最も多用されているが、インプラントの予後と生体内での活性酸素の発生との関連については、基礎的な研究データが少なく不明な点が多い。そこでチタンのヒドロキシラジカル発生に関して、以下の二点について明らかにすることを本研究の目的として実験を行った。

1. 酸化被膜を有する純チタンが H_2O_2 と反応することで、活性酸素の一種であるヒドロキシラジカルを発生させるか否か。
2. 大気中においてチタン表面に存在する酸化被膜がヒドロキシラジカル発生を亢進させているかもしくは抑制に關与しているか。

材料および方法

チタン板に3% H_2O_2 (H_2O_2)を加え、電子スピン共鳴装置(ESR)を用いてヒドロキシラジカルを測定した。次に、チタン板をNaF/HF水溶液に浸漬し酸化被膜を溶解させた。この浸漬液に H_2O_2 を加えESRでラジカルを測定するとともに、液中に存在するチタンイオン濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析装置により測定した。あわせて酸化被膜除去後のチタン板に H_2O_2 を加え、ESRでヒドロキシラジカルの発生の有無について測定した。

結果および考察

チタン板と H_2O_2 を反応させることで、ヒドロキシラジカルの発生が認められた。

NaF/HF水溶液に浸漬することで酸化被膜を除去した純チタン板と H_2O_2 を反応させることで、ヒドロキシラジカル発生を示すシグナルが大きくなった。

結 論

酸化被膜で覆われたチタンは、その表面において口腔内の H_2O_2 と反応して $\cdot\text{OH}$ が発生しうることがわかった。さらに、機械的刺激・摩耗・フッ素の存在下などで酸化被膜が一時的に除去されチタンが露出した場合は、その表面で $\cdot\text{OH}$ の発生量が多くなることが示唆された。

〔学位論文〕

放射線照射に対するアスコルビン酸併用効果の研究

篠崎 広治

北海道医療大学歯学部 生体機能・病態学系 歯科放射線学分野

A study on the efficacy of ascorbic acid administrated
in combination with irradiation

Koji SHINOZAKI

Department of Oral and Maxillofacial Radiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

要 旨

放射線は生物に対し、細胞死、突然変異、そして発癌といった退行的な生物学的作用をもたらす。このような生物学的作用の発現機序として、実験的に放射線を細胞に照射すると、塩基損傷やDNA切断を生じ、その後にシグナル伝達が行われることから、放射線のターゲットはDNAであるとする説が一般的である。最近の分子生物学的研究結果から、このDNA障害の程度とそのチェック機構および修復機構の違いが、照射された細胞を、細胞死、突然変異、そして発癌といった方向に、運命を分けることが明らかになってきた。一方、アスコルビン酸（以下ASA）も癌細胞にアポトーシスを誘導するため、単独でも癌治療に利用されることがあり、従って治療効果を高めるために放射線治療にASAを併用することが考えられる。そこで、本研究はHL60細胞を用い、放射線照射併用ASA処理細胞でアポトーシス誘導効果について検討し、以下の結果を得た。

1. X線照射（以下Rad）単独に比較し、ASA併用Radでは生細胞数が減少した。
2. Rad単独に比較し、ASA併用RadでDNA断片化が多く認められ、さらに、早期にDNA断片化が生じる傾向が示された。
3. 細胞内カスパーゼ（以下CAS）のうち、CAS 3とCAS 9の活性は、すべての処理細胞で、経時的に上昇した。
4. CAS 8活性の上昇は、ASA単独とASA併用Radではみられたが、Rad単独処理細胞ではみられなかった。

5. CAS3, CAS 9の阻害剤を添加することで、すべての処理細胞でDNA断片化が減少した。

6. CAS 8阻害剤を加えたところ、ASA単独とASA併用RadでDNA断片化が減少するものの、Rad単独では変化を認めなかった。

7. すべての処理細胞の細胞質分画にミトコンドリアから流出したチトクロームCが認められた。

8. ASA単独とASA併用Radで、ミトコンドリア膜分画におけるBaxの流入がみられた。

以上の結果より、アポトーシス誘導経路で、Rad単独とASA処理とではBaxの関与およびCAS 8の経路が異なっており、併用により経路の増加が起こりアポトーシスが增強していると考えられた。

受付：平成21年3月30日

〔学位論文〕

キシリトール洗口が唾液中う蝕原因菌レベルに与える影響

川守田 暢

北海道医療大学大学院 歯学研究科

緒 言

う蝕の進行は一説として、まず *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* などの初期定着菌群が歯の表面の唾液由来のペリクルに付着し、その上に定着・増殖した *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* が糖から酸を産生し歯を脱灰していき、さらに深部う蝕進行には乳酸菌 *Lactobacillus casei* が関与していると考えられている (Hamada et al., 1984)。う蝕予防は歯科医学にとって重大なテーマの一つであるが、現在う蝕予防法としてフッ素塗布や Professional Mechanical Tooth Cleaning などが日常臨床で行われており、また患者自身もブラッシング以外にキシリトールの応用や洗口液の使用などによりある程度のう蝕予防は可能となってきた。キシリトールは、自然界に存在する五炭糖の糖アルコールで、*S. mutans* に取り込まれても酸は産生されず、無益回路により ATP エネルギーを消費させるため非う蝕性甘味料として使用されている (Limeback et al., 1989; Birkhd et al., 1994)。また、唾液分泌を促進しプラーク pH を上昇させ、歯の再石灰化を促進する抗う蝕性効果を持つことも知られている (Steinberg et al., 1992; Leach et al., 1981)。これまでに、キシリトール配合ガムを長期間摂取することで、唾液やプラーク中の *S. mutans* 菌数が減少するという報告は多数ある (Steinberg et al., 1992; Trahan., 1995; Tellefsen et al., 1996; Lingstorm et al., 1997) が、キシリトールを主成分とした洗口液を長期間使用することによる唾液中う蝕原因菌レベルへの影響に関する報告はほとんどない。そこで本研究では、5%キシリトール洗口液を4週間使用した際の唾液中う蝕原因菌レベルやプラーク付着率に対する影響を5%ソルビトール洗口液と比較し、その有用性を検討した。さらに、う蝕原因菌の増殖に及ぼすキシリトールの濃度依存性やキシリトール洗口後の唾液中キシリトール残留濃度をキシリトール配合のガムや飴と比較した。

材料および方法

1. キシリトールのう蝕原因菌増殖抑制効果

96wellプレートに *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. casei* 各菌液を播種し、キシリトール、ソルビトールを最終濃度 0.01, 0.1, 1% 添加し、37℃、嫌気条件下にて8時間まで培養した。プレートリーダーを用いて波長595nmで吸光度を測定することによりキシリトールおよびソルビトールの細菌増殖能への影響を調べた。

2. キシリトール洗口後の唾液中キシリトール残留濃度

今回の実験に対して同意を得た被験者に5%キシリトール洗口液10mlにて1分間洗口してもらい、洗口後10分ごとに唾液1mlを採取した。唾液中のキシリトール残留濃度 (mg/ml) は、D-Sorbitol/Xylitol assay kit (Megazyme) を用いて測定した。キシリトール残留濃度をキシリトール配合のガムや飴を摂取した被験者と比較した。

3. キシリトール洗口の唾液中う蝕原因菌レベルに与える影響

今回の実験に対して同意を得た被験者40名を5%キシリトール洗口液と5%ソルビトール洗口液の2群に分け、洗口開始前唾液1mlを採取した。各洗口液10mlにて1分間洗口、これを1日3回、4週間継続してもらい、2および4週後に唾液1mlを採取した。*S. mutans* 選択培地であるMSKB寒天培地を用い唾液中の *S. mutans* 菌数を測定し、洗口開始前と2および4週後で比較検討した。さらに、洗口開始前と4週後のプラーク付着率を比較した。MSKB寒天培地からランダムに選んだ数個のコロニーよりDNAを抽出し16SリボソームRNAおよびグリコシルトランスフェラーゼ内の *S. mutans* に特異的な配列より設計したプライマーを使用してPCRを行った。

結果および考察

1. キシリトールは濃度依存性に*S. mutans*, *S. sobrinus*の増殖を抑制したが, *L. casei*の増殖にはほとんど影響を与えなかった. 一方, ソルビトールはコントロールと違いがなく, *S. mutans*や*S. sobrinus*, *L. casei*の増殖には影響を与えなかった. これは, キシリトールは*S. mutans*, *S. sobrinus*などの*Mutans streptococci*に対し, 静菌的な作用を発揮するといわれているため (Assev et al., 1986), 増殖を抑制したものと考えられる. 一方, ソルビトールは*Mutans streptococci*の多くの菌株により代謝され酸を産生, *L. casei*はキシリトール, ソルビトールを代謝し酸を産生するという報告があり (Edwardsson et al., 1977), 増殖抑制に影響を与えなかったものと考えられる.

2. キシリトール洗口後の唾液中のキシリトール残留濃度は, キシリトール洗口直後では約4 mg/mlであったが, 10分後では約2 mg/mlとなり, 20分後では約1 mg/mlとなった. 30分以降ほとんどキシリトールは検出されなかった. 一方, キシリトール配合ガムおよび飴摂取後の唾液中のキシリトール残留濃度は, 摂取直後ではガムで約5 mg/ml, 飴で約4 mg/mlであったが, 10分後では約2 mg/mlとなり, 20分後では約1 mg/mlとなった. 30分以降ほとんどキシリトールは検出されなかった. 3群の間にほとんど違いはみられなく有意差は認められなかった. 以上のことからキシリトールをガムや飴でなく洗口液として応用した際, その後の効果に差は出ないことが考えられる. しかし, ガムを噛んでいる優位性はあると思われる.

3. MSKB培地上のコロニーは約95%以上が*S. mutans*であることをPCRにより確認した. ソルビトール洗口2週間後では洗口開始前に比べて唾液中*S. mutans*菌数はほとんど変化は認められず, 4週間後では約10%減少したが, キシリトール洗口2週間後では約35%, 4週間後では約65%減少がみられた. 2, 4週間後で, キシリトール洗口群とソルビトール洗口群との間に有意差が認められた. さらに, キシリトール洗口4週間後ではプラーク付着率は洗口開始前に比べて約45%有意に減少が認められた. ソルビトール洗口4週間後ではやや増加したが有意差は認められなかった. 洗口4週間においてキシリトール洗口群とソルビトール洗口群の間に有意差が認められた. 本研究で5%キシリトール洗口群での結果は, キシリトールの最も特徴的な性質である*Mutans streptococci*の数を減らす

効果であり, 特にプラーク形成に大きな役割をはたすと考えられている*S. mutans*に対し, 静菌的な作用を発揮したものの (Assev et al., 1986) だと考えられる. 比較対照群として用いた5%ソルビトール群で唾液中*S. mutans*レベルの変化に影響を与えなかったのはソルビトールが*S. mutans*により代謝され酸を産生することが報告されている (Edwardsson et al., 1977) ためと考えられる.

結 論

キシリトールを5%洗口液として1日3回, 計3分間を4週間継続使用することにより, 唾液中の*S. mutans*菌レベルやプラーク付着率を有意に減少させることが明らかとなり, その洗口液としての有用性が示唆された.

参 考 文 献

- Assev S and Röllä G. Further studies on the growth inhibition of *Streptococcus mutans* OMZ 176 by xylitol. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 94 : 97-102, 1986.
- Birkhed D. Cariologic aspects of xylitol and its use in chewing gum : a review. *Acta Odontol Scand* 52 : 116-127, 1994.
- Edwardsson S, Birkhed D and Majare B. Acid production from Lysine, maltitol, sorbitol and xylitol by oral streptococci and lactobacilli. *Acta Odontol Scand* 35 : 257-263, 1977.
- Leach SA and Green RM. Reversal of fissure caries in the albino rat by sweetening agents. *Caries Res* 15 : 508-511, 1981.
- Limeback H and Eggert FM. Xylitol in chewing gum : a discussion on developing CDA guidelines for the recognition of food products with dental therapeutic claims. *J Can Dent Assoc* 55 : 717-779, 1989.
- Lingstrom P, Lundgren F, Birkhed D, Takazoe I and Frostell G. Effects of frequent mouthrinses with palatinose and xylitol on dental plaque. *Eur J Oral Sci* 105 : 162-169, 1997.
- Steinberg LM, Odusola F and Mandel ID. Remineralizing potential, antiplaque and antigingivitis effects of xylitol and sorbitol sweetened chewing gum. *Clin Prev Dent* 14 : 31-34, 1992.
- Tellefsen G, Larsen G, Kaligithi R, Zimmerman GJ and Wikesjö ME. Use of chlorhexidine chewing gum significantly reduces dental plaque formation compared to use of similar xylitol and sorbitol products. *J Periodontol* 67 : 181-183, 1996.
- Trahan L. Xylitol : a review of its action on mutans streptococci and dental plaque—its clinical significance. *Int Dent J* 45 : 77-92, 1995.

〔学位論文〕

象牙質再石灰化促進作用を有するモノマーの開発に関する研究

大熊 一豊

北海道医療大学大学院 歯学研究科

緒 言

近年、保存修復学分野において、ミニマルインターベンション (MI) の概念 (Tyas et al., 2000) の普及とともに接着性修復材料の開発が著しく進展した。従来から、「浸透性」、「接着性」に重点をおいた接着性材料の開発が進んでいたが、最近では、抗菌性モノマーの配合によって接着界面の耐久性向上をめざした接着性修復材料が登場し (Imazato et al., 1997) 材料開発の視点が抗う蝕性をはじめとする「機能性」に移行してきた。

しかし依然、修復物の脱落や二次う蝕等の不快事項が発生している。これまでに、歯面処理後の脱灰象牙質コラーゲンにボンディング材が浸透しないナノスペースが存在し、経時的に露出コラーゲンおよびそれに接するボンディング材の加水分解が起こり、接着界面の崩壊を引き起こされることが報告されている (Sano et al., 1999; Hashimoto et al., 2000; 2003; De Munck et al., 2003; Nishitani et al., 2006)。

そこで、象牙質再石灰化誘導活性を有する接着性モノマーを配合した修復材料を用いてナノスペースを石灰化物で緊密に封鎖することにより、修復材料の耐久性を向上させることができると考え、新規の接着性モノマーを開発するという着想に至った。

本研究では、象牙質再石灰化を目的として新規に開発した接着性モノマーの石灰化誘導能について、モデル脱灰象牙質基質の石灰化能と比較・検討した。また、新規開発接着性モノマーを配合したレジンを試作し、微小引張試験を行うことによって象牙質に対する接着強さの検討を行った。さらに、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いた接着界面の観察を行い、新規開発接着性モノマー配合の影響に関して検討を行った。

材料と方法

1. *in vitro* 石灰化誘導実験

受付：平成21年3月30日

接着システムにおいて従来から使用されている接着性モノマーとして4 METおよび4 META, 新規開発接着性モノマーとしてAK-100およびTSM-47を実験に用いた。モデルリントランパク質として卵黄由来のホスビチン (Sigma Chem. Co.) を用いた。これをジビニルスルフォン (Sigma Chem. Co.) を用いてアガロースビーズ (Sephacrose 4 B, GE Healthcare Bio-Science) に架橋結合し (Lihme et al., 1986), ホスビチン-アガロースビーズ複合体 (モデル脱灰象牙質基質, 以下PV) を作製した。これらをHepes-KCl buffer (pH7.40) に加え20% (w/v) 溶液を作製し、さらにハイドロキシアパタイトに対する過飽和度 3.85×10^7 を有するカルシウム-リン酸溶液中 (Plummer et al., 1984) で37℃にてインキュベートした。それぞれの試料により誘導されたミネラル中のカルシウム量を0, 1, 2, 5, 8, 12, 24時間後に原子吸光分析法 (5100, Perkin-Elmer, U.S.A.) により測定し、接着性モノマーおよびPVによる石灰化誘導時間を計算した (Saito et al., 1997)。SEM (SSX-55, 島津製作所) により誘導された石灰化物の形態学的な観察を行い、さらにX線回折法により結晶学的な分析を行った (Rint2000, 理学電気)。

2. *in vitro* 接着試験

う蝕のないヒト大臼歯22歯を用いた。抜去歯の歯冠中央部を歯軸に対して垂直に精密低速切断機 (Isomet, low speed saw, Buehler) を用いて切断し、健全な象牙質を露出させた後、表面を#320の耐水研磨紙を用いて30秒間研削した。4-META/MMA-TBBレジン (スーパーボンドC&B, サンメディカル) のポリマー粉末に新規開発接着性モノマーAK-100およびTSM-47をそれぞれ0 (コントロール), 5, 10, 30, 50, 70%配合したものを象牙質表面に指示書通りに塗布し、 $1 \times 1 \times 1$ cmのアクリル棒を乗せて硬化させ接着試料を調製した。試料を水中で24時間浸漬した後、接着試料を歯軸に対して平行に硬組織薄切器を用いて厚さ約1 mmに切断し、接着面

積が1mm³になるように試料をスティック状に切断した。その後、シアノアクリレート接着材（モデルリペアーII，デンツプライ三金）を用いてデバイスに接着し，万能試験機（EZ test，島津製作所）を用いて，クロスヘッドスピード1mm/minにて微小引張接着強さの測定を行った。それぞれの群につき15個の試験片を測定し，引張接着強さを求めた。得られたデータはtwo-way ANOVAとTukeyの多重比較検定により有意水準5%で統計処理を行った。さらに，同様に接着させた試料を精密低速切断機で接着界面に対して垂直に切断し，アルミナバフ研磨して6N塩酸処理，1%次亜塩素酸ナトリウム処理を行い，イオンコーターで金蒸着後に接着界面のSEM観察を行った。

結果および考察

1. *in vitro*石灰化誘導実験

PV群およびAK-100群では24時間後にカルシウム量の上昇が認められたが，TSM-47群，4MET群，4META群では認められなかった。PV群およびAK-100群による石灰化誘導時間を計算したところ，それぞれ5.00時間および2.01時間であり，AK-100がより迅速に石灰化を誘導した。SEM観察において，PV群およびAK-100群では24時間後に板状の結晶が確認されたが，TSM-47，4MET，4METAでは観察されなかった。また，PVとAK-100により24時間後に誘導された石灰化物のX線回折パターンから，石灰化物はハイドロキシアパタイトであると同定された。

これらのことから，象牙質再石灰化においてAK-100が強力な誘導因子となり得ることが示唆された。

2. *in vitro*接着試験

AK-100群における接着強さは，配合率0%，5%および10%でそれぞれ28.3，25.6および27.3MPaであり有意差は認められなかった（ $P>0.05$ ）。またこれらは配合率30%，50%および70%と比較して有意に高い値を示した（ $P<0.05$ ）。同様に，TSM-47群における接着強さも，配合率0%，5%および10%でそれぞれ28.3，27.5および27.3MPaであり有意差は認められなかった（ $P<0.05$ ）。またこれらは配合率50%，70%と比較して有意に高い値を示した（ $P>0.05$ ）。さらに，AK-100群とTSM-47群の間では，同じ配合率間で有意差は認められなかった（ $P>0.05$ ）。

SEM観察では，5%および10%AK-100配合レジンの象牙質接着界面はコントロールと同様に良好な接着状態が観察できた。しかし30，50および70%AK-100配合レ

ジンの象牙質接着界面は，コントロールおよび5，10%AK-100配合レジンの接着界面と比較して短いレジntagが観察された。特に70%AK-100配合レジンにおいては，象牙質への浸透が不十分で，レジntagが崩壊しており，レジntagが長さ2μm程度しか観察されなかった。さらに接着界面において多孔質な欠陥構造が認められた。

結 論

象牙質再石灰化を目的として新規に開発したレジンモノマーの*in vitro*石灰化誘導能について，モデル脱灰象牙質基質の石灰化能と比較・検討した。また，新規開発モノマーを配合した4-META/MMA-TBBレジンを試作し，微小引張試験によって象牙質に対する接着強さの検討を行った。さらに，SEMを用いた接着界面の観察を行い，新規開発モノマー配合の影響に関して検討を行った。

以上の実験から，次の結論が得られた。

- 1) *in vitro*石灰化誘導実験系において，新規開発モノマーAK-100がモデル脱灰象牙質基質（PV）より速やかにハイドロキシアパタイトを誘導した。
- 2) 微小引張試験において，新規開発モノマーAK-100およびTSM-47の配合率が5%と10%の時に，コントロールの4-META/MMA-TBBレジンと同等の高い接着強さを示した。配合率が上昇するにしたがって接着強さが有意に低下した。
- 3) 象牙質接着界面SEM観察において，30%，50%および70%AK-100配合レジンの象牙質接着界面には多孔質な欠陥構造が認められ，さらにレジntagの形成が不完全な像が認められた。
- 4) これらの結果から，新規開発接着性モノマーAK-100が象牙質接着界面においてAK-100が脱灰象牙質の再石灰化を促進する可能性が示唆され，AK-100配合4-META/MMA-TBBレジンのAK-100至適濃度は10%であることが示唆された。

参 考 文 献

- De Munck J, Van Meerbeek B, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Suzuki K, Lambrechts Vanherle G: Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. J Dent Res 82: 136-140, 2003.
- Hashimoto M, Ohno H, Kaga M, Endo K, Sano H, Oguchi H: In vivo degradation of resin-dentin bonds in humans over 1 to 3 years. J Dent Res 79: 1385-1391, 2000.

- Hashimoto M, Ohno H, Sano H, Kaga M, Oguchi H : In vitro degradation of resin–dentin bonds analyzed by microtensile bond test, scanning and transmission electron microscopy. *Biomaterials* 24 : 795–803, 2003.
- Imazato S, Kinomoto Y, Tarumi H, Torii M, Russell RRB, McCabe JF : Incorporation of antibacterial monomer MDPB into dentin primer. *J Dent Res* 76 : 768–772, 1997.
- Lihme A, Schafer–Nielsen C, Larsen KP, Muller KG, Bog–Hansen TC : Divinylsulfone–activated agarose. Formation of stable and non–leaking affinity matrices by immobilization of immunoglobulins and other proteins. *J Chromatogr* 376 : 299–305, 1986.
- Nishitani Y, Yoshiyama M, Donnelly AM, Agee KA, Sword J, Tay FR, Pashley DH : Effects of Resin Hydrophilicity on dentin bond strength. *J Dent Res* 85 : 1016–1021, 2006.
- Plummer LN, Jones BF, Truesdale AH : WATEQF–A fortran IV version of WATEQ, A computer program for calculating chemical equilibrium of natural waters. U.S. Geological Survey, Reston, 1984.
- Saito T, Arsenault AL, Yamauchi M, Kuboki Y, Crenshaw MA : Mineral induction by immobilized phosphoproteins. *Bone* 21 : 305–311, 1997.
- Sano H, Yoshikawa T, Pereira PN, Kanemura N, Moriguchi M, Tagami J et al. : Long–term durability of dentin bonds made with a self–etching primer in vivo. *J Dent Res* 78 : 906–911, 1999.
- Tyas M, Anusavice KJ, Frencken JE, Mount GJ : Minimal intervention dentistry–a review. *Int Dent J* 50 : 1–12, 2000.

〔学位論文〕

先天性プロテインC欠乏症家系におけるミスセンス変異
(Gly282→Ser・Met364→Ile) に起因する病態の解析

油井 知雄

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

Study on the pathogenesis in family with hereditary protein C deficiency caused
by compound heterozygous missense mutations (Gly282→Ser・Met364→Ile)

Tomoo YUI

Division of Fixed Prosthodontics and Oral Implantology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

緒 言

ビタミンK依存性凝固制御因子のプロテインC (PC) は、血液凝固過程で生成されたトロンビンと血管内皮細胞上のトロンボモジュリンとの複合体により活性化PC (APC) となる。さらに、APCはプロテインSを補酵素として活性化第V因子および活性化第VIII因子を選択的に阻害することにより凝固を制御する。したがって、PCの欠乏は血液過凝固状態を誘発し、深部静脈血栓症 (DVT) や肺血栓塞栓症などの血栓症を発症する。本邦における先天性PC欠乏症の頻度は地域一般住民では0.13%と極めて稀であるが、DVT患者では6.48%と高頻度にみられる。このように先天性PC欠乏症は血栓症の発症要因として重要な位置を占める。先天性PC欠乏症の原因となるPC遺伝子変異は、近年の分子生物学的手法の飛躍的な進捗により世界で280以上、本邦でも50以上同定されているが、発現実験によりその病態が明らかにされた例は少ない。

対象および方法

本研究では出産時のDVTを契機に血液検査にてPC活性34% (正常範囲: 73-167%)、PC抗原量19% (正常範囲: 70-150%) と低下を認めた31歳女性の発端者とその家族にインフォームドコンセントを行い、PC遺伝子配列解析さらに病態解析を目的とした。

患者および家族の末梢血全血よりgenomic DNAを抽出

し、PC遺伝子のエクソン1～9およびエクソン／イントロン境界領域をPCRにて増幅し、ダイレクトシーケンスにて塩基配列を解析した。さらに制限酵素*MspA I I* および*Sty I* によるPCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism) 解析を追加し、同定した変異部位を再確認した。また、変異PC蛋白の発現実験のため、cloning vectorに組み込まれた野生型PC cDNA全長を鋳型として、変異部位が中央に配置されるようにセンス鎖およびアンチセンス鎖に変異導入プライマーを設計し、変異導入を施行した。ダイレクトシーケンスにより変異導入を確認後に、変異後cDNAの全長を*Hind III-Xba I*にて切り出し、pcDNA3.1 (+) に再挿入して発現ベクターを構築した。BHK-21細胞株 (ハムスター腎細胞由来) に対してリポフェクション法にて野生型、変異1、変異2をそれぞれ遺伝子導入し、一過性に発現させた。遺伝子導入後24時間で細胞回収し、total RNAを抽出後に逆転写酵素によりcDNAを合成した。β-actinを内在性コントロールとして等量のcDNAをテンプレートにreal time quantitative PCR (q-PCR) 法にて遺伝子レベルのPC発現量を検討した。細胞外PC分泌はProtein C ELISA kitを用いてELISA法により遺伝子導入後48時間における培養上清中のPC抗原量を測定することにより確認した。野生型を100%としてそれに対する各々のPC (%) を算出した。細胞内PC発現量はウェスタンブロッティングにより比較検討した。遺伝子導入後24時間でBHK-21細胞から細胞溶解液を得た。回収した蛋白の濃度をBCA assayにて精密測定し、各試料30μgを10%ポリアク

受付: 平成21年3月30日

リルアミドゲル上で電気泳動した。泳動後にPolyvinylidene difluoride (PVDF) メンブレンに転写し、一次抗体としてマウス抗ヒトPCモノクローナル抗体（1：200）を、また二次抗体としてHRP標識ヤギ抗マウスIgG抗体（1：500）を反応させ、化学発光にて目的蛋白を検出した。

結 果

塩基配列の解析およびPCR-RFLP解析結果から発端者の一方のアレルのエクソン9に変異1（8559G→A：Gly282→Ser）、対立するアレルのエクソン9に変異2（8807G→A：Met364→Ile）の複合ヘテロ接合体変異を確認した。妹にも同一の複合ヘテロ接合体変異を認め、父親および発端者の次女の両者は変異2のみのヘテロ接合体変異であることが判明した。また以上の結果から、すでに他界している母親は変異1のみのヘテロ接合体であると推定された。さらに詳細な病態解析を行うため、変異遺伝子を用いて蛋白発現実験を施行した。BHK-21細胞に遺伝子導入後に、q-PCRにて遺伝子発現を検討した。野生型PCおよび変異型PCのmRNA発現量は、ほぼ同等であった（Ct値；野生型：22.64，変異1：24.76，変異2：26.21）。ELISAの結果からは細胞外PC分泌の抗原量は変異1：55.2±1.5%，変異2：0.9±0.2%であった。変異1および変異2の両者において培養上清中のPC抗原量は低下していたが、変異2の細胞外分泌の抑制は顕著であった。よって本家系にみられた血栓症の主病因は変異2によるものと判断した。またウェスタンブロットティングの結果からは野生型と比較して変異1ではPC発現量は細胞内において軽度増加が認められ、変異2では対照的に低下していた。以上のデータより細胞外PC分泌低下の原因は変異1と変異2では相違しており、変異1ではPCの細胞内貯留、また変異2ではPCの細胞内分解が示唆された。

考 察

先天性PC欠乏症は抗原量（＜50%）と活性値の両者が低下するタイプIと抗原量は正常値であるが活性値のみが低下するタイプIIに分類される。発端者は血漿検査ではタイプI PC欠乏症と判断されたが、PC遺伝子に複合ヘテロ接合体変異（変異1および変異2）がみられたため、一般的な臨床検査のみでその病態を推測することが困難である。

本研究では、分子生物学的手法を用いた変異PC蛋白

発現実験により、変異1と変異2のPC蛋白の細胞外分泌は変異1に比べ変異2で顕著に抑制され、両変異における病態の差異が明らかとなり、また本家系にみられた血栓症の主病因が変異2であることが判明した。本家系で同定された変異2はすでに本邦特有のタイプI異常を呈するPC遺伝子変異であると報告されていたが、ごく最近、韓国においても同一のPC遺伝子変異が報告されたことから、本遺伝子変異は日本人と韓国人の共通祖先に発生したものと推察された。

結 語

本家系の複合ヘテロ接合体変異の主病因は変異2であった。

〔学位論文〕

フッ化物溶液中における純チタンおよびチタン合金の耐食性評価と
表面処理による耐食性の向上に関する研究

長沼 広子

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系 クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

A study on evaluations of corrosion resistance of pure Ti and Ti alloys in fluoride
solutions and improvement of the corrosion resistance by surface treatment

Hiroko NAGANUMA

Division of Fixed Prosthodontics and Oral Implantology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry

緒 言

純TiおよびTi合金は、擬似体液中や人工唾液中では高い耐食性を有するが、洗口剤や歯面塗布剤として用いられているフッ化物溶液中では、不動態皮膜の溶解にともなって腐食することが知られており、フッ化物の存在下においても高い耐食性を示すTi合金の開発や表面処理法を確立する必要がある。口腔インプラント用のフィクスチャーやアバットメントに使用されているTi合金の中には、耐食性の向上を目的として、アノード酸化処理が施されている製品もある。しかし、アノード酸化皮膜も不動態皮膜と同様にフッ化物溶液では溶解するものと考えられ、フッ化物存在下における防食効果は、ほとんど期待できないものと推測される。

そこで本研究では、フッ化物溶液中においても腐食しないTi合金製インプラントを開発するために、耐食性の向上に有効な表面処理法を確立することを目的とした。その第一段階として、まず、pHの異なるフッ化物溶液中で、純Tiと2種類のTi合金の腐食挙動を詳細に調べ、合金の種類と耐食性の関係を明らかにした。次に、フッ化物溶液中におけるアノード酸化皮膜の溶解挙動と防食効果を調べた。さらに、それらの結果に基づいて、酸性フッ化物溶液中でも皮膜が溶解することなく安定に存在する酸化皮膜の形成を目的として、Ptコーティング併用高温酸化処理法を検討した。本表面処理法によって形成した皮膜の構造とフッ化物溶液中における安定性ならびに防食効果について調べた。

材料および方法

実験には、純Ti (JIS第2種)、Ti-6 Al-4 V合金、Ni-Ti合金ならびにアノード酸化処理を施したTi-6 Al-4 V合金の板状試料を用いた。金属試料の表面は、0.05 μm アルミナ懸濁液を用いて鏡面に仕上げた。また、高耐食性を有する表面処理法を検討するため、純Ti表面にイオン・スパッタリング装置を用いてPtをコーティングした後、高温酸化処理を施した試料を用いた。Ptコーティングの厚みは5 nmとし、高温酸化処理条件は大気中にて400℃で10分間とした。腐食液にはNaFを1 g/l含む0.9% NaCl溶液を用い、pHは7.0および4.0に調整した。コントロールとしてフッ化物を含まない0.9% NaCl溶液を用いた。各試料の自然浸漬状態における腐食速度は、交流インピーダンス法を用いて評価した。また、金属イオンの溶出量は、ICP発光分光分析装置を用いて定量した。さらに、各試料の不動態の安定性や局部腐食感受性を明らかにするために、脱気した溶液中でアノード分極曲線を測定した。高温酸化処理およびイオン・スパッタリング装置を用いてPtコーティングした後に高温酸化処理を施して生成した酸化皮膜の構造は、X線光電子分光法 (XPS) を用いて調べた。また、フッ化物溶液中における酸化皮膜の安定性は、腐食電位を測定することによって評価した。

受付：平成21年3月30日

結果と考察

1. 純TiおよびTi合金の腐食挙動

電気化学的腐食試験と溶出金属イオンの分析結果から、いずれの試料においても、pH7.0およびpH4.0に調整したフッ化物溶液中での耐食性は、0.9%NaCl溶液中と比較して低くなることが分かった。0.1%NaF含有中性溶液の腐食性は高くないとの報告が多いが、本研究の結果から、中性環境下であってもフッ化物はチタン系金属の腐食を顕著に加速することが明らかとなった。

耐食性を成分・組成の異なる3種類の試料間で比較したところ、0.9%NaCl溶液中およびpH7.0のフッ化物溶液中におけるNi-Ti合金の耐食性は、他の2種類の試料に比べて著しく低いことが分かった。アノード分極曲線の測定結果から、Ni-Ti合金の不動態皮膜の保護性は低く、局部腐食感受性も高いことが分かった。一方、pH4.0のフッ化物溶液中では、いずれの金属も活性に腐食するため、各試料間で耐食性に有意な差は認められなかった。

2. アノード酸化処理の効果

アノード酸化処理を施したTi-6Al-4V合金の耐食性は、0.9%NaCl溶液中およびpH7.0のフッ化物溶液中では、未処理のTi-6Al-4V合金と比べて高いことが分かった。しかし、pH4.0のフッ化物溶液中では、未処理のTi-6Al-4V合金と比較して、耐食性に大きな差はなく、アノード酸化皮膜は完全に溶解し、ゴールド色も消失することが明らかとなった。これは、アノード酸化処理により獲得されるTiの耐食性は、不動態皮膜の厚さを増すことによって獲得されることから、皮膜が活性に溶解する酸性フッ化物溶液中では処理効果が認められなかったためである。

3. Ptコーティング併用高温酸化処理による防食効果

Ptコーティングを併用した高温酸化処理試料のXPS分析から、純Ti表面にコーティングした約5nmのPt層は、高温酸化処理後に生成した酸化皮膜の表層に存在していることが明らかとなった。腐食電位の時間変化から、高温酸化のみ施した試料の腐食電位は、浸漬直後から急激に低下し、2時間後には約-1.1Vに達した。高温酸化皮膜のゴールド色が消失したことから、この時点で高温酸化皮膜は完全に溶解し、純Tiが活性に腐食し始めたものと考えられる。一方、Ptコーティング併用高温酸化処理試料では、腐食電位は浸漬19時間後までゆるやかに低下し、その後30時間まで約0.5Vの値を維持した。この

間、高温酸化皮膜のゴールド色は維持され、酸化皮膜が完全に溶解することはなかった。これらの結果から、コーティングされたPtは、酸性フッ化物溶液中における高温酸化皮膜の安定性に大きく寄与することが明らかとなった。

結 論

純TiおよびTi合金は、擬似体液中や人工唾液中では高い耐食性を有するが、フッ化物溶液中では不動態皮膜の溶解にともなって腐食することが知られている。Ti合金製インプラントの中には、耐食性の向上を目的として、アノード酸化処理が施されている製品もある。しかし、アノード酸化皮膜は、不動態皮膜と同様にTi酸化物で構成されているため、フッ化物溶液中では溶解し、その防食効果はほとんど期待できないものと考えられる。

そこで本研究では、フッ化物溶液中における純TiおよびTi合金の腐食挙動を詳細に調べるとともに、耐食性の向上に有効な表面処理法を開発することを目的とした。得られた結果は次の通りである。

- 1) 擬似体液および人工唾液に対し安定であるチタン系金属であるが、フッ化物溶液中では腐食が加速される。特に、酸性フッ化物溶液中においては、合金組成によらず激しく腐食する。
- 2) アノード酸化処理は、0.9%NaCl溶液中や中性フッ化物溶液中における純TiおよびTi合金の耐食性向上に有効である。しかし、酸性フッ化物溶液中においては、未処理の試料と同様に激しく腐食し、そのアノード酸化皮膜の防食効果は見られない。
- 3) 純Ti表面にPtコーティングした後高温酸化処理を施すことによって、酸性フッ化物溶液中における純Tiの耐食性は著しく向上する。

〔学位論文〕

細胞外分泌障害を認めた新規遺伝子変異を含む
先天性アンチトロンビン欠損症2家系の病態解析に関する研究

佐藤 陽美

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

Studies on pathological mechanisms of congenital antithrombin deficiency
in two families including a novel gene mutation that causes disturbance
of extracellular secretion

Harumi SATO

Division of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido**Key words :** gene mutation, congenital antithrombin deficiency, Ins Ile187, serpin, thrombophilia

要 旨

アンチトロンビン (AT) は活性型第X因子, トロンビンのようなセリンプロテアーゼを抑制し, 血液凝固を制御する血漿中に存在する1本鎖糖蛋白である。ATは464残基のアミノ酸として肝細胞において合成された後, この前駆体からリーダーシーケンスの32残基が切り離されて432残基の3つのジスルフィド結合を有するポリペプチドとして血中に放出される。血漿中濃度は15 mg/dl程度である。また, AT遺伝子は染色体1 q23~q25に存在し, ゲノム全長は約14Kbで7つのエクソンで構成されている (Olds et al., 1993)。

先天性AT欠損症は常染色体優性遺伝形式であり, 疫学的にはその発症頻度は0.005~0.05%とされている (Harper et al., 1991; Maclean and Tait, 2007)。しかしながら, 本邦では0.15%程度とその頻度はやや高い傾向にある (Miyata et al., 2006)。また, 深部静脈血栓症患者の5~6%に本疾患を基礎疾患として有することが報告されている (Miyata et al., 2006)。AT欠損症は表現型により2つに分類される。AT抗原量および活性が低下するType Iと抗原量が正常で活性のみが低下するType IIである。歯科口腔領域における診療において本疾患に遭遇する機会は稀ではあるが, 観血的処置を回避できない場面も報告されている (小田ら, 1996)。また, 凝固制

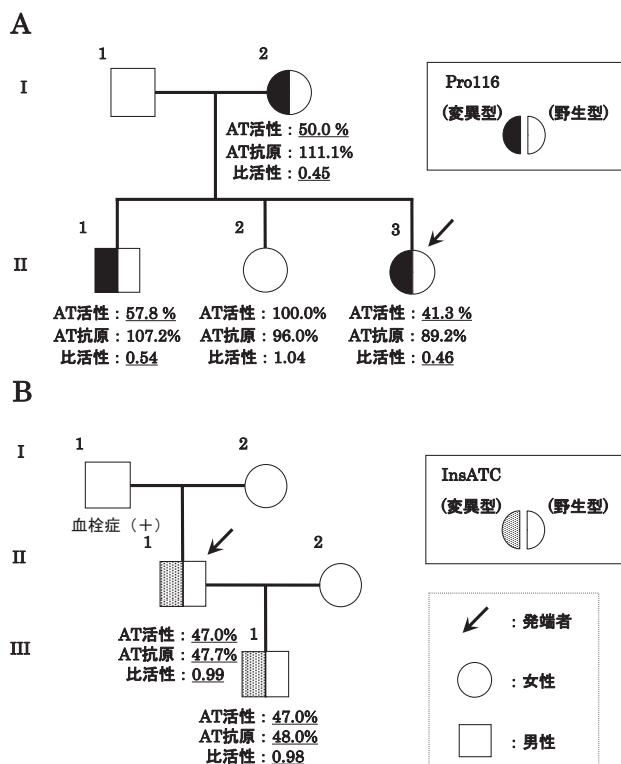
御系因子の遺伝子変異や多型による先天性血栓性素因の病態解明が進むとともに, 今後有病者数の増加が予測される。したがって, 歯科領域においても本疾患の病態機序の理解は治療を円滑にすすめる上で重要である。

今回, 先天性AT欠損症が疑われる2家系において遺伝子解析を行う機会を得た。この遺伝子解析過程において2つの異なる遺伝子変異を同定し, このうち1つは文献検索上過去に報告のない新規の遺伝子変異であった。現在までに先天性AT欠損症の遺伝子報告は多数存在するが, AT蛋白発現実験を施行し詳細に検討した例は少ない。本研究では, 遺伝子配列解析により発見された新規遺伝子変異 (187 Ins Ile) に関わる先天性AT欠損症 Type Iの病態をin vitroによる変異AT蛋白発現実験をとおして解明したのでここに報告する。

以下の実験は北海道医療大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員および北海道医療大学組換えDNA実験安全委員会の承認を得ている。

対象は遺伝的素因が疑われるAT欠損症2家系の患者 (発端者) およびその家族とした (図1)。遺伝子解析および血漿解析の結果, 症例1ではAT遺伝子のエクソン3 aにT5342→Cの一塩基置換が認められ, Ser116→Proの1アミノ酸変異をヘテロ接合体で保有していることが確認された。(図2-A) 発端者のAT活性 (正常値: 80%~130%) は41.3%と低下していたが, AT抗原量は

受付: 平成21年3月30日



A: 家系1

図中の下線はA T活性および比活性の低下を示す。被験者4名のうち3名(発端者, 母親, 兄)にSer116変異(AT-Nagasaki)が認められた。

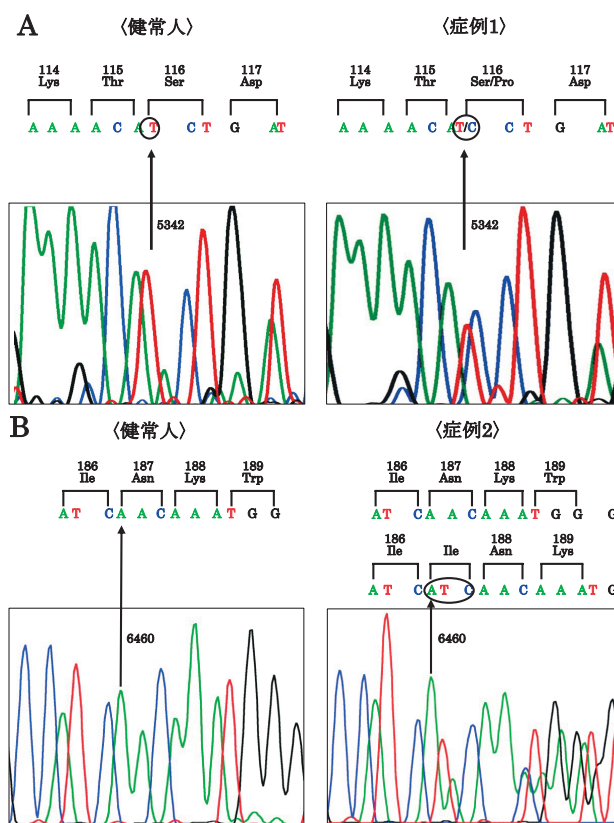
B: 家系2

図中の下線はAT抗原量および活性値の低下を示す。すべての被験者(発端者, 長男)にIns Ile 187変異が認められた。

89.2% (正常値: 80%~120%) であるためAT欠損症type IIと診断した(図1-A)。また, 家族のAT遺伝子解析の結果, 母と兄も同一のヘテロ接合体保有者であった。この遺伝子変異は, AT-Nagasakiとしてすでに報告されており(Okajima et al., 1993), ヘパリン結合能の異常によりAT活性のみが低下するType II AT欠損症であることが証明されている(Kyotani et al., 2007)。

症例2では, AT遺伝子のエクソン3bに塩基番号6460-6463までの3塩基挿入(ATC)が認められ, Ins Ile 187の1アミノ酸挿入をヘテロ接合体で保有していることが確認された(図2-B)。発端者のAT活性は47.0%, AT抗原量は47.7%とともに低下しており, AT欠損症type Iと診断した(図1-B)。また, 発端者の息子においても同一の変異をヘテロ接合体で保有していることが明らかになった。この変異(以下Ins Ile 187)は文献検索上, 過去に報告例がなく, 新規の遺伝子変異であった。

Ins Ile 187による1アミノ酸挿入がAT蛋白合成に対してどのような影響を与えるかを検討するためにCOS-1細胞株における一過性発現実験を施行した。発現実験で得られた培養上清中におけるAT抗原量をELISA法にて



A: エクソン3aのシーケンス解析(症例1)

健康人の塩基配列を示す(左図)。症例1の塩基配列ではT5342→Cによるミスセンス変異(Ser116→Pro)を同定した(右図)。

B: エクソン3bのシーケンス解析(症例2)

健康人の塩基配列を示す(左図)。症例2の塩基配列では6460番目から3塩基挿入(ATC)によるインフレーム変異(Ins 187 Ile)を同定した(右図)。また, 3塩基挿入後のシーケンス波形がシフトしていた。

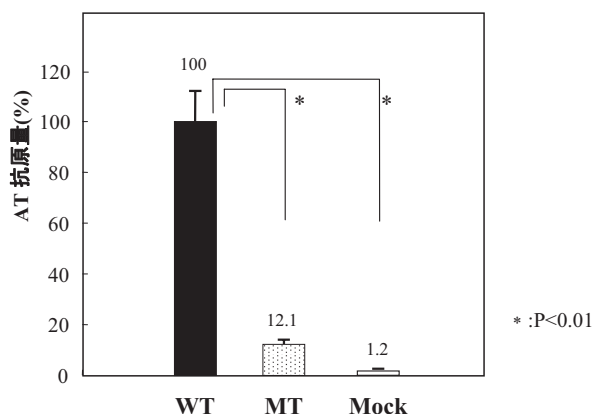


図3: 遺伝子導入COS-1細胞における培養上清中のA T抗原量

WT: AT野生型, MT: AT変異型, Mock: ベクターのみ

COS-1細胞株に対して遺伝子導入48時間後における培養上清中のAT抗原量をELISA法にて測定した。実験は各々3回独立して施行され, データは平均±標準偏差(mean±SD)により示す。有意差はt検定による。

測定した結果, 変異AT蛋白の培養上清中への分泌がWTに比較して有意に低下しており, 発端者の血漿AT抗原量の実測値と同様の傾向であった(図3)。また, ウエ

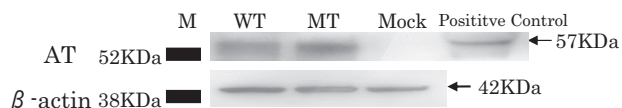


図4：遺伝子導入COS-1細胞における細胞内AT蛋白発現

M：マーカー，WT：AT野生型，MT：AT変異型，Mock：ベクターのみ，positive control：健康人血漿

COS-1細胞株に対して遺伝子導入24時間後における細胞内AT蛋白をウエスタンブロッティング法より検出した。各々のレーンにはサンプルとして20 μ gの蛋白をローディングした。また、健康人血漿はTBSにて50倍希釈してサンプルとした。

スタンプロッシング法による細胞内AT蛋白の検出ではWT，MTともに細胞内で発現しており，細胞内蛋白合成はWTと同様に正常に行われていることが確認されたが，検出されたバンドの画像解析の結果ではWTと比較してMTではバンド量比が約1.5倍に増加していた（図4）。したがって，Ins 187 Ile変異型AT蛋白はmRNAからの翻訳／合成後に細胞内に貯留するため，細胞外分泌不全を引き起こし，AT欠損症の病因となることが示唆された。

日常診療におけるAT活性・抗原量測定のみでは病態を予測するには困難な場合があり，本研究のように分子生物学的手法を組み合わせることにより正確な病因を把握することが可能であった。

参考文献

- Huber R and Carrell RW. Implications of the three-dimensional structure of alpha 1-antitrypsin for structure and function of serpins. *Biochemistry* 28 : 8951-8966, 1989.
- Kyotani M, Okumura K, Takagi A, Murate T, Yamamoto K, Matsushita T, Sugimura M, Kanayama N, Kobayashi T, Saito H and Kojima T. Molecular basis of antithrombin deficiency in four Japanese patients with antithrombin gene abnormalities including two novel mutations. *Am J Hematol* 82 : 702-705, 2007.
- Maclean PS and Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency : epidemiology, pathogenesis and treatment options. *Drugs* 67 : 1429-1440, 2007.
- Miyata T, Kimura R, Kokubo Y and Sakata T. Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese : importance of protein S K 196E mutation. *Int J Hematol* 83 : 217-223, 2006.
- 小田有紀子，宇佐美雄司，重富俊雄，各務秀明，新美直哉，上田 実. 先天性アンチトロンビンIII欠乏症患者における多数歯抜歯経験の1例. *日本口腔外科学会雑誌* 45 : 393-395, 1999.
- Okajima K, Abe H, Maeda S, Motomura M, Tsujihata M, Nagataki S, Okabe H and Takatsuki K. Antithrombin III Nagasaki (Ser116-Pro) : a heterozygous variant with defective heparin binding associated with thrombosis. *Blood* 81 : 1300-1305, 1993.
- Olds RJ, Lane DA, Chowdhury V, De Stefano V, Leone G and Thein SL. Complete nucleotide sequence of the antithrombin gene : evidence for homologous recombination causing thrombophilia. *Bio-*

chemistry 32 : 4216-4224, 1993.

〔学位論文〕

炎症性サイトカインおよび増殖因子による口腔扁平上皮癌細胞の
ケモカイン受容体の発現制御機構の解析

河東 秀貴

北海道医療大学大学院 歯学研究科

目 的

ケモカイン-ケモカイン受容体系のシグナル伝達は、原発巣周囲の癌細胞浸潤や転移の制御に関与していると考えられている。村岡は、培養ヒト口腔扁平上皮癌細胞における18種のケモカイン受容体を調べ、高浸潤性細胞ほど多種類の受容体の発現が増強していること、CX3CR1とCCR7が局所浸潤と転移を制御している可能性を示唆する結果を得た。そこで本研究では、浸潤性の異なる癌細胞を用い、炎症性サイトカインおよび増殖因子によるケモカイン受容体CX3CR1の発現への影響と、受容体発現に関わる転写因子NF- κ Bの役割について検討した。

材料および方法

細胞：ヒト舌扁平上皮癌細胞SAS、高浸潤性細胞SAS-H1、低浸潤性細胞SAS-L1を用いた。培養液として、上皮細胞にはDMEM/Ham F-12、白血病細胞にはRPMI1640を用い、10%牛胎児血清を添加し培養を行った。

試薬と細胞の処理：炎症性サイトカインとしてIL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、増殖因子としてTGF- β 1、EGF、HGFを用いた。各サイトカインや増殖因子は、細胞をSubconfluentになった状態で、無血清下24時間処理を行った。また、NF- κ B阻害剤としてBAY11-7082 (Calbiochem)を用いた。なお、阻害剤の処理は上記のサイトカインや増殖因子添加の前に1時間行った。

RT-PCR法：細胞からRNeasy mini kit (QIAGEN)によりmRNAを抽出した。抽出したmRNAを鋳型に逆転写酵素によりcDNAを合成した。つぎに、サイトカインや増殖因子の各受容体およびCX3CR1ケモカイン受容体に対する特異的プライマーを用いてRT-PCR法をGeneAmp PCR system2400 (Perkin Elmer)で行い、受

容体発現の変化を検討した。

CX3CR1蛋白質発現の検討：細胞ライセートを調製してSDS-PAGEで展開後、PVDF膜に転写し抗CX3CR1抗体 (CHEMICON) によるウエスタンブロット法で蛋白質の発現を検討した。

NF- κ B活性の検討：細胞から核画分を抽出し、TransAM NF- κ B p65 assay kit (Active Motif)によりNF- κ B活性を測定した。

細胞遊走性の検討：transwell-chamberを用いて、SAS-H1細胞 (2×10^4 個/well)を上室に播種し、下室にケモカインを添加し、16時間後に下室の細胞数をカウントした。

浸潤能の検討：transwell-chamberの上室に再構成基底膜Matrigelを加え、クリーンベンチ内に静置し一晩風乾した。SAS-H1細胞 (2×10^4 個/well)を上室に播種し、下室にケモカインを添加し、48時間後に下室の細胞数をカウントした。

結果および考察

1) 癌細胞が発現するケモカイン受容体と浸潤性

高浸潤性細胞SAS-H1、低浸潤性細胞SAS-L1および両細胞の親株SAS細胞について、18種のケモカイン受容体をRT-PCRで検索した。その結果、CCR5、CCR6、CCR7、CXCR1、CXCR6、およびCX3CR1のmRNA発現がみられ、高浸潤性SAS-H1細胞では、低浸潤性SAS-L1細胞および親株SAS細胞に比較して、いずれの受容体発現も有意に増強していた。

2) 炎症性サイトカインおよび増殖因子によるケモカイン受容体発現の誘導

癌原発巣周囲の微小環境が及ぼすケモカイン受容体発現への影響を検討するため、炎症性細胞、血管内皮細胞から産生放出されるサイトカインおよび増殖因子のケモカイン受容体発現への影響をRT-PCRで検索した。ま

受付：平成21年3月30日

ず、サイトカイン (IL-1 β , TNF- α , およびIFN- γ) と増殖因子 (TGF- β 1, EGF, およびHGF) のそれぞれの受容体発現について検討した。その結果、いずれの細胞も各サイトカインおよび増殖因子の受容体を発現していることが確認された。そこで、高浸潤性SAS-H 1細胞と低浸潤性SAS-L 1細胞を、サイトカインおよび増殖因子で処理し、ケモカイン受容体発現への影響を検討した。その結果、SAS-H 1では、TGF- β 1でCCR 5とCCR 7が、また、IFN- γ とTGF- β 1でCCR 6が、さらに、EGFでCXCR 6の発現が増強された。前報で高感受性が示されたCX3CR 1は、IL-1 β , TNF- α , IFN- γ およびTGF- β 1による増強が認められた。他方、低浸潤性細胞SAS-L 1では、いずれのサイトカインおよび増殖因子によってもケモカイン受容体発現の増強は観察されなかった。

3) サイトカインおよび増殖因子によるCX3CR 1発現誘導と細胞遊走性の促進

幅広いサイトカインおよび増殖因子によりSAS-H 1細胞のCX3CR 1 mRNA発現が増強したことから、CX3CR 1を介した細胞遊走性の促進機構について検討を進めた。まず、TNF- α で処理したSAS-H 1細胞について、CX3CR 1のリガンドであるfractalkine/CX3CL 1による遊走性を検討したところ、未処理の細胞と比較し、その遊走性が相加的に促進し、さらに浸潤能も亢進していた。次に、TNF- α で刺激したSAS-H 1細胞を用いて、CX3CR 1蛋白質の発現をウエスタンブロット法で検討した。その結果、CX3CR 1の蛋白質発現は濃度依存性に増強した。

4) NF- κ Bを介するCX3CR 1発現誘導と細胞遊走性の制御

サイトカインおよび増殖因子によるケモカイン受容体発現の増強は、高浸潤性SAS-H 1細胞で認められたが、低浸潤性SAS-L 1細胞ではみられなかった。各受容体は両細胞で一様に発現していることから、受容体以降のシグナル分子の異常が想像された。そこで、転写因子のNF- κ Bに着目して、TNF- α で処理した際のNF- κ B活性を検討したところ、SAS-H 1細胞では、SAS-L 1細胞と比較して高いNF- κ B活性がみられた。また、刺激前にBAY11-7082の前処理を行うと、濃度依存性にCX3CR 1 mRNA発現が抑制された。次に、BAY11-7082前処理細胞におけるfractalkine/CX3CL 1による遊走性を検討した結果、TNF- α 処理による細胞遊走性の抑制が認められた。

結 論

本研究の結果、癌原発巣周囲の微小環境において、炎症性細胞や血管内皮細胞から産生放出されるサイトカインおよび増殖因子が、癌細胞のケモカイン受容体の発現が増強し、局所浸潤を促進している可能性が示された。さらに、これらのケモカイン受容体を介した細胞遊走性が、転写因子であるNF- κ Bによって制御されていることが明らかとなった。

【最近のトピックス】介護保険関連

介護予防マニュアルが改訂された

木下 憲治

Kenji KINOSHITA

個性差医療科学センター

Institute of Personalized Medical Sciences, Health Science University of Hokkaido

介護保険は、高齢社会を迎えて介護を要する高齢者に対して日常生活の支援をするための公的保険制度として平成12年4月にスタートした。なお、「医療保険は、疾病や機能障害に対する治療であり、介護保険は、生活機能低下に対する予防であり、生活支援」と理解すると良い。

開始年度は218万人が要介護認定を受けたが、平成20年度には455万人となり、国民のあいだに瞬く間に定着していった。特に、軽度な要介護高齢者（要支援、要介護1）が、倍以上の伸びを示した。介護状態になることへの予防、および介護状態の重度化予防として「介護予防」が、当保険創設とともに掲げられたが、軽度な要介護高齢者の増加を受け、平成18年4月の介護保険制度改正は、より効果的な予防重視型システムへの変換がはかられた。現在具体的に以下の6つが介護予防サービスとして実施されている。

- ①運動器の機能向上 ②栄養改善 ③口腔機能の向上
④閉じこもり予防・支援 ⑤認知症予防・支援
⑥うつ予防・支援

口腔機能向上は、
食生活の健康を得ることから

①生活意欲の向上 ②社会参加の継続 ③日常生活動作の維持、向上が図られる。

医学的効果として

- ①低栄養、脱水の予防 ②誤嚥、肺炎、窒息の予防
③う蝕、歯周病、義歯不適合の予防 ④経口摂取の質と量が高まる。

上記の項目に貢献し得ると科学的根拠のもと認識されたことから、平成18年4月より介護予防サービスとして実施されるに至った。

平成18年4月に改定された介護予防の構成は以下の通りである。

1. 地域支援事業：一般高齢者施策（全高齢者対象）
特定高齢者施策（要介護状態になるおそれのある者対象）
2. 予防給付（要支援1，2の軽度な要介護高齢者対象）

今回の改訂は、平成18年3月に作成された「口腔機能向上マニュアル」と比較すると、関係者にはよりわかりやすく、取り組みやすいものとなっている。

改訂のポイント

1. サービス担当職種について
専門職（歯科衛生士、看護師、言語聴覚士）と関連職（介護職）であり、歯科医師、医師はそれらと連携し、専門職に対してサービス実施の支援をする。
2. 予防給付、介護給付における地域包括支援センター、指定介護予防支援事業所、及び居宅介護支援事業所の留意点
 - (1) 潜在化しやすい口腔機能のニーズを発見し、予防効果を高めるために、介護認定調査の結果や基本チェックリスト（表1）、および医師の意見書等の口腔関連項目を使用することが有効である。
 - (2) 主治の医師や歯科医師からの口腔機能低下に関する情報提供を受ける。
3. 予防給付と介護給付の期間、サービスの終了と継続について

サービス実施前に事前アセスメント（図1）を行い、口腔機能向上の指導管理計画（図2）を作成する。口腔機能向上の効果は、短期間でのサービス提供では効果が持続しないことが示されている。また、サービス実施3ヶ月後では効果は少ないが、6ヶ月後に顕著な効果が認められている。従って、概ね三月ごとの評価の結果、次の①又は②のいずれかに該当する者であって、継続的に

歯科衛生士等がサービス提供を行うことにより、口腔機能向上の効果が期待できると認められるものについては、継続的に口腔機能向上サービスを提供する。

①口腔清潔・唾液分泌・咀嚼・嚥下・食事摂取等の口腔機能の低下が認められる状態の者

②当該サービスを継続しないことにより、口腔機能が著しく低下するおそれのある者

なお、目標を達成した者、あるいは効果が認められないと判断した者に対しては、サービスを終了する。

4. 様式の簡略化（図1、図2）

尚、改訂された介護予防マニュアルは厚生労働省の以下のURLに公開されている。

URL：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/tp0501-1.html>

表1 基本チェックリスト

No.	質問項目	回答 (いずれかに○をお付け下さい)	
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ
2	日用品の買い物をしていますか	0. はい	1. いいえ
3	預貯金のおし入れをしていますか	0. はい	1. いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ちあがっていますか	0. はい	1. いいえ
8	15分くらい続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ
11	6ヵ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ
12	身長 cm 体重 kg (BMI=) (注)		
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1. はい	0. いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるといわれますか	1. はい	0. いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ
21	(ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ
22	(ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ
23	(ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ
24	(ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ
25	(ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ

(注) BMI (＝体重(kg) ÷ 身長(m) ÷ 身長(m)) が18.5未満の場合に該当とする。

口腔機能向上サービスの記録 アセスメント・モニタリング・評価

別紙1

ふりがな	しば○ き○こ	□男 ■女	□明口大■昭	5年	10月	11日生まれ	78歳
氏名	柴○ 喜○子	要介護度・病名等		要支援2・高血圧			
		かかりつけ歯科医		■あり □なし	入れ歯の使用		■あり □なし
サービスの説明 と同意の記録	開始時	平成20年 8月 4日	同意者(本人) 家族・その他()		担当者名: 水○啓○		
	継続時	平成20年10月26日	同意者(本人) 家族・その他()		担当者名: 水○啓○		

1. 関連職種等による質問と観察

(実施期間中に少なくとも1回記入。1回目:平成20年 8月4日 2回目:平成20年10月19日)

質問項目・観察項目等	評価項目	1回目		2回目	
		1	2	1	2
①固いものは食べにくいですか	1.いいえ 2.はい	1	1		
②お茶や汁物でむせることがありますか	1.いいえ 2.はい	2	2		
③口が湿きやすいですか	1.いいえ 2.はい	2	1		
④自分の歯または入れ歯で左右の奥歯をしっかりと噛みしめられますか	1.両方できる 2.片方だけできる 3.どちらもできない	1	1		
⑤全体的にみて、過去1ヶ月間のあなたの健康状態はいかがですか	1.最高によい 2.とても良い 3.良い 4.あまり良くない 5.良くない 6.ぜんぜん良くない	4	3		
⑥お口の健康状態はいかがですか	1.よい 2.やや良い 3.ふつう 4.やや悪い 5.悪い	3	2		
⑦口臭	1.ない 2.弱い 3.強い	2	1		
⑧自発的な口腔清掃習慣	1.ある 2.多少ある 3.ない	2	1		
⑨むせ	1.ない 2.多少ある 3.ある	3	3		
⑩食事時の食べこぼし	1.ない 2.多少ある 3.多い	2	1		
⑪表情の豊かさ	1.豊富 2.やや豊富 3.ふつう 4.やや乏しい 5.乏しい	3	2		
特記事項等※1					

2. 専門職による課題把握のためのアセスメント、モニタリング (事前、モニタ、事後でそれぞれ記入)

事前	平成20年 8月 4日	モニタリング※2	平成20年 9月 15日	事後	平成20年 10月 26日
	記入者 水○啓○		記入者 水○啓○		記入者 水○啓○
	□言語聴覚士 □歯科衛生士 □看護師		□言語聴覚士 □歯科衛生士 □看護師		□言語聴覚士 □歯科衛生士 □看護師
観察・評価等		評価項目	事前	モニタ	事後
①右側の咬筋の緊張の触診(咬合力)		1.強い 2.弱い 3.無し	1	1	1
②左側の咬筋の緊張の触診(咬合力)		1.強い 2.弱い 3.無し	1	1	1
③歯や義歯のよごれ		1.ない 2.ある 3.多い	3	2	2
④舌のよごれ		1.ない 2.ある 3.多い	3	2	1
⑤RSSTの積算時間(専門職の判断により必要に応じて実施)		1回目()秒 2回目()秒 3回目()秒	1(-) 2(-) 3(-)	1(-) 2(-) 3(-)	1(-) 2(-) 3(-)
⑥オーラルディアドコネシス(専門職の判断により必要に応じて実施)		パ()回/秒 タ()回/秒 カ()回/秒	パ(-) タ(-) カ(-)	パ(-) タ(-) カ(-)	パ(-) タ(-) カ(-)
⑦ブクブクうがい(空ブクブクでも可)		1.できる 2.やや不十分 3.不十分			
⑧特記事項等※1		軽度の認知症のため⑤⑥は実施せず			
⑨問題点		□かむ □飲み込み ■口のかわき ■口臭 ■歯みがき ■食べこぼし ■むせ □会話 □その他()			

※1 対象者・利用者の状況により質問項目・観察項目が実施できない場合は、特記事項等の欄に理由を記入する。

※2 モニタリングは、利用開始日の翌月の結果をモニタリングの欄に記載する。

3. 総合評価

①口腔機能向上サービスの利用前後の比較であてはまるものをチェック			
■ 食事がよりおいしくなった	□ 薄味がわかるようになった	□ かめるものが増えた	
□ むせが減った	■ 口の湿きが減った	□ かみしめられるようになった	
□ 食事時間が短くなった	■ 食べこぼしが減った	□ 薬が飲みやすくなった	
□ 口の中に食べ物が残らなくなった	□ 話しやすくなった	■ 口臭が減った	
□ 会話が aumentada	□ 起きている時間が増えた	■ 元気になった	
□ その他()			
②事業またはサービスを継続しないことによる口腔機能の著しい低下のおそれ		□ あり	■ なし
③事業またはサービスの継続の必要性		■ あり(継続) □ なし(終了)	
④計画変更の必要性		□ あり ■ なし	
⑤備考			

図1 様式例の記入例 別紙1

口腔機能向上サービスの管理指導計画・実施記録

別紙2

ふりがな	しば〇 き〇こ	☐ 男	☐ 明	5	年	10	月	11	日	生まれ
氏名	柴〇 喜〇子	☒ 女	☒ 大 昭							

1. 口腔機能改善管理指導計画 (平成20年 8月 4日 作成)※1

① (柴〇 喜〇子) 様のご希望・目標	② 作成者氏名(職種)	水〇 啓〇 (歯科衛生士)
③ 口がかわきやすくなり不快なので、口のかわきを良くしたい。		
④ 備考		

⑤ 実施計画 (実施する項目をチェックし、必要に応じて「その他」にチェックし、記入する)

⑤ 専門職 実施項目	☒ 口腔機能向上に関する情報提供 ☒ 口腔体操・嚥下体操			
	☒ 口腔清掃の指導 ☐ 口腔清掃の実施 ☒ 唾液腺マッサージ			
⑥ 関連職種 実施項目	機能訓練 ☐ かむ ☒ 飲み込み ☐ 発音・発声 ☐ 呼吸			
	☐ その他 ()			
⑦ 家庭での 実施項目	☒ 口腔体操・嚥下体操 ☒ 口腔清掃の支援 ☒ 実施確認 ☐ 声かけ ☐ 介助			
	☐ その他 ()			
⑧ 本人 介護者	☒ 本人 ☒ 口腔体操・嚥下体操 ☒ 口腔清掃の実施 ☒ その他 唾液腺マッサージ			
	☒ 介護者 ☒ 口腔清掃の支援 ☒ 確認 ☐ 声かけ ☐ 介助 ☐ その他			

2. 口腔機能向上サービスの実施記録※2

① 専門職の実施 (実施項目をチェックし、必要に応じて記入する。)

実施日	H20.8.4	H20.9.15	H20.10.26			
担当者名	水〇啓〇	水〇啓〇	水〇啓〇			
口腔機能向上に関する情報提供	レ	レ	レ			
口腔体操・嚥下体操等	レ	レ	レ			
口腔清掃の指導	レ	レ	レ			
口腔清掃の実施	レ					
唾液腺マッサージ(指導)	レ	レ	レ			
咀嚼機能に関する訓練(指導)						
嚥下機能に関する訓練(指導)	レ	レ	レ			
発音・発声に関する訓練(指導)						
呼吸に関する訓練(指導)	レ	レ	レ			
食事姿勢や食環境についての指導	レ	レ	レ			

特記事項 (注意すべき点、利用者の変化等)

唾液の量が増え、口腔乾燥による不快感が改善された。

② 関連職種の実施 (実施項目をチェックし、必要に応じて記入する。)

関連職種	☒ 口腔体操・嚥下体操 ☒ 口腔清掃の支援 ☒ 実施確認 ☐ 声かけ ☐ 介助
実施項目	☐ その他 ()

特記事項 (利用者の変化、専門職への質問等)

ご自宅でも唾液腺マッサージを実行されている。お元気になった。

※1: 内容を通所介護計画、通所リハ計画、介護予防通所介護計画、介護予防通所リハ計画に記載する場合は不要。

※2: サービスの提供の記録において、口腔機能向上サービス提供の経過を記録する場合は不要。

図2 様式例の記入例 別紙2

[最近のトピックス] メッケル軟骨細胞の生存機構

メッケル軟骨細胞はどのように生存し続け、軟骨の崩壊に貢献するか？

坂倉 康則

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系解剖学分野

軟骨組織は一般に無血管組織で、実質的に低酸素状態にあり、メッケル軟骨も例外ではない。酸素欠乏状態への細胞の適応には異化的代謝から嫌氣的解糖系への移行あるいは血管新生の誘導を伴うことが知られている。軟骨内骨化を生じる軟骨原基の骨幹部では、酸素と栄養の欠乏は代謝的シフト、血管進入と軟骨細胞死を引き起こす。

低酸素応答因子であるhypoxia-inducible factor (HIF)は酸素濃度の変化に応答する転写因子であり、HIF-1はHIF-1 α とHIF-1 β のヘテロダイマーである。HIF-1 β は酸素濃度に関わりなく一定のレベルで核内に存在するのに対して、HIF-1 α は酸素濃度に強く依存する。正常な酸素濃度 (normoxia) 条件下では、HIF-1 α はユビチキン-プロテアソーム系で分解されるが、低酸素条件下では安定化し核内に移行する。一般に、低酸素はHIF-1を介して細胞の生存とアポトーシス、グルコースの輸送と代謝、血管新生などに関与する遺伝子発現を誘導・制御することが知られている。

メッケル軟骨の一部 (中部) は軟骨細胞の肥大化と軟骨基質の石灰化に伴い破 (軟) 骨細胞により吸収される。同部位において、メッケル軟骨細胞が無血管の環境下 (酸素と栄養の不十分な供給下) で、どのように生存し続けているのかを組織化学的に解き明かした。

マウス胎生15日にはメッケル軟骨細胞は部位特異的に肥大化し、その肥大化直前の軟骨細胞の核にHIF-1 α 陽性反応がみられた。この時期の軟骨細胞のグリコーゲンをsalivary-digested PAS反応で確認すると、多量のグリコーゲンが蓄積していた。しかし、この時期、軟骨基質は未石灰化であること、酸化的リン酸化において重要な働きをするチトクローム・オキシダーゼ (COX) 活性が強くみられたことから、軟骨細胞は限られた酸素供給下でも酸素消費レベルを維持していることを示した。この時期、HIF-1 α の発現が酸素濃度に依存しないことを示している。同時に、グルコース輸送担体 (GLUT) であるGLUT3とGLUT5の発現も軟骨細胞にみられたことから、グルコースとフルクトースが積極的に取り込ま

れ、グルコース-6-リン酸イソメラーゼ (GPI) と乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の活性を示した。この時期、メッケル軟骨細胞は来るべき石灰化による酸素枯渇環境に備え、グリコーゲンの蓄積を行いつつ、同時に解糖系と酸化的リン酸化でエネルギーを産生していると考えられる。

胎生16日には同部位はvon Kossa反応で軟骨基質が石灰化していることが確認され、破 (軟) 骨細胞による吸収と肥大化軟骨細胞でのHIF-1 α 発現の消失がみられた。この軟骨細胞はグリコーゲンを消費しており、COX活性も減弱していた。しかし、GLUT3とGLUT5の抗体に強く反応し、積極的にグルコースとフルクトースが取り込まれ、GPIとLDHの活性が示すように解糖系によるエネルギーが産生されていることが明らかとなった。

これらの結果と既報から、軟骨基質の石灰化以前には、肥大化軟骨細胞は限られた酸素を利用してエネルギーを産生しつつ、ヘキソースを取り込み、グリコーゲンを蓄積する。しかし、同時にヘキソースを多少なりとも解糖系で消費しながら細胞外に乳酸を放出し、細胞外環境を酸性化することを通して細胞外基質の石灰化への組織改造に貢献していると考えられる (Fig. 1)。また、メッケル軟骨の吸収期には、軟骨基質の石灰化に伴い酸素と栄養供給が制限されることから、蓄積されたグリコーゲンを消費し解糖系を介して乳酸の産生と放出で細胞外環境を改変していると考えられる。これは破 (軟) 骨細胞による基質吸収のみでなく、軟骨細胞がみずから周辺の石灰化基質の吸収にも貢献していることを示している (Fig. 2)。

Y. Sakakura et al.

Eur. J. Oral Sci. 116 : 341-352, 2008

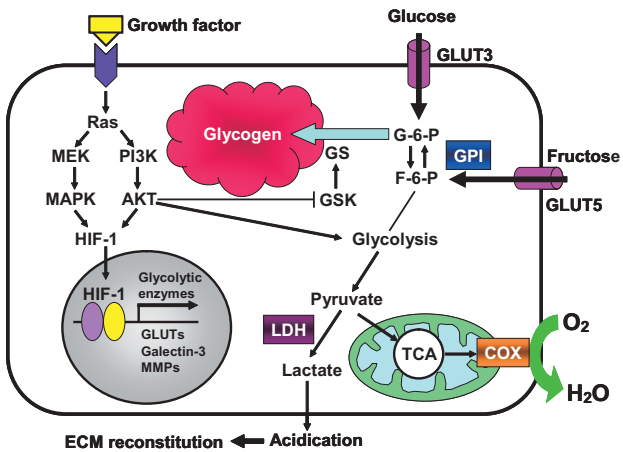


Fig. 1

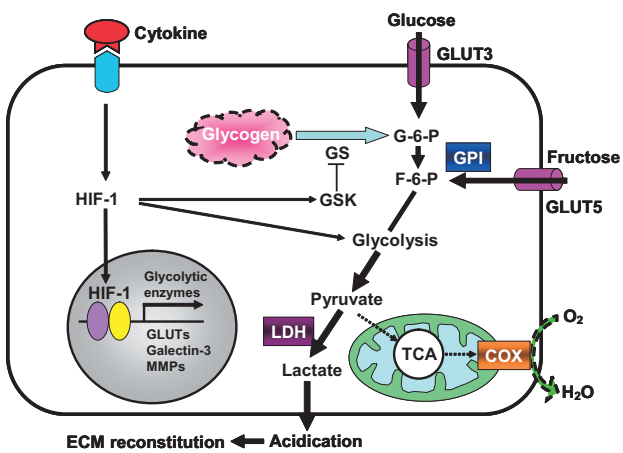


Fig. 2

[最近のトピックス] 組織学関連

エナメル器におけるversicanの発現について

柴田 俊一, Jiang Bei-Zhan

Shunichi SHIBATA, Jiang Bei-Zhan

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系組織学分野

Division of Histology, Department of Oral Growth and Development, Health Sciences University of Hokkaido

プロテオグリカンは非コラーゲン性の細胞外基質成分で、ヒアルロン酸と会合体を形成するversicanなどの大型プロテオグリカンや、decorin, biglycanなどのleucin-rich小型プロテオグリカンなど様々な分子が同定されており、それらはスペースの確保や細胞との相互作用を通して、様々な器官の形態形成に関与していることが知られている。Versicanは様々な組織で発現が認められているが、歯に関連する組織では、歯乳頭および歯髄組織に多く存在することが知られている¹⁾。しかしながらエナメル器などの上皮組織におけるversicanの発現はヒト歯胚において免疫組織化学的局在が報告されているだけで²⁾、ほとんど検索されていないのが現状である。そこで、マウス歯胚エナメル器におけるversicanの発現を*in vivo*での*in situ* hybridization, 免疫組織化学に加え、器官培養とラジオアイソトープを用いたmetabolic labelingの系を用いて検索した。

In situ hybridizationの結果、early bud stage歯胚の上皮にversican mRNAの発現が明瞭に認められるのに対し、間葉組織にはその発現が認められなかった。Bud stageからBell stageへと進むにつれ、歯胚の上皮要素すなわちエナメル器は内・外エナメル上皮、星状網、中間層に区分されるようになる。versican mRNAの発現は星状網ではほとんど認められなくなるが、内・外エナメル上皮では両者の移行部であるcervical loop付近に引き続きその発現が認められた(図1)。

一方cap stage以降は間葉組織、特に歯乳頭組織にversican mRNAの強い発現が認められるようになり、bell stageに到るまで引き続き同部位に強い発現が認められた(図1)。Versican core proteinに対する抗体を用いた免疫組織化学の結果では、ほぼ*in situ* hybridizationと同様の染色傾向が認められた。

またE16.0の歯胚(early bell stage)を摘出し、コラゲ

ナーゼ処理をして上皮成分と間葉成分を分離した後、それぞれの組織からtotal RNAを抽出し、半定量PCR法で、versican mRNAの発現量を測定したところ、上皮組織中には間葉組織とほぼ同様な、やや少ない程度の発現が認められた。

さらに分離したそれぞれの組織を器官培養の系に移し、³⁵Sを培地に添加することによって、metabolic labelingを行い、標識された分子をSuperose 6によるゲルろ過で解析した。その結果、上皮組織の培養上澄中にversicanと考えられる明瞭なピークが認められ(Void volumeの位置)、それは³⁵Sの総標識量の約10%を占めていた(図2)。

以上の結果から歯胚の形成過程では上皮組織(エナメル器)もversicanを発現していることが明らかとなり、この分子が歯胚の形成過程にも重要な役割を演じていることが推測された。

参考文献

- 1) Shibata S et al. Isolation of proteoglycan (versican) aggregates from rat dental pulp. *Arch Oral Biol* 45 : 563-568, 2000.
- 2) Yamada K et al. Light and electron microscopical immunohistochemical localization of large proteoglycans in human tooth germs at the bell stage. *Histochem J* 29, 167-175, 1997.

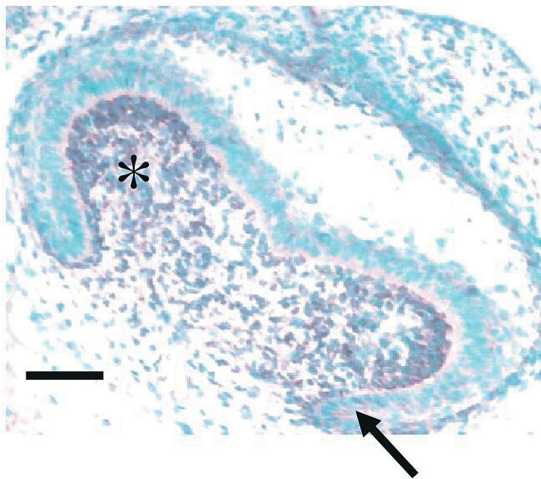


図1 Bell stageの歯胚（胎齢18.5日）の矢状断切片におけるin situ hybridization. Versican mRNAは歯乳頭細胞（*）に強い発現が見られる他, cervical loop付近のエナメル器（矢印）にも発現が認められる。Bar=100 μ m.

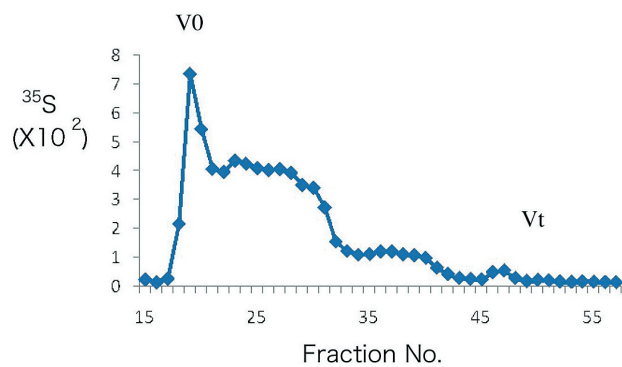


図2 ^{35}S で標識した上皮組織の培養上澄から抽出したサンプルのSuperose 6によるゲル濾過の結果. Void volumeの位置(V_0)にversicanと考えられる明瞭なピークが認められる.

[最近のトピックス]

口腔粘膜疾患での抗細菌性ペプチドの役割

西村 学子

Michiko NISHIMURA

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

Division of Clinical Oral Pathology, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry,
Health Sciences University of Hokkaido

口腔粘膜上皮は生体内に侵入してくる刺激や病原性微生物から生体を防御するため、物理的なバリア機能としての役割や、一種の平衡状態を保ち粘膜固有層と関連しながら口腔の免疫システムを機能させている。口腔粘膜は、表層は重層扁平上皮により被覆され、自然免疫以外にも樹状細胞、リンパ球、抗原提示細胞を介した獲得免疫としての働きがある。口腔粘膜疾患の代表的なものである扁平苔癬は炎症性角化症のひとつで、その病因は不明であるが、上皮下のリンパ球の带状浸潤や、骨髄移植後の慢性GVHDの症状として扁平苔癬が現れることから、発症にはT細胞のhost immune responseが関連していると考えられている。

ヘルパーT細胞として最近新たに報告されたTh17細胞は、自己免疫疾患に密接に関与していると考えられている。この細胞が産生するサイトカインIL-17やIL-22が、上皮由来の抗細菌性ペプチドの発現を調節することが明らかとなっており、抗菌効果としての働き以外にも炎症性疾患や免疫反応への関与について解析されている。βディフェンシンは上皮から分泌される抗細菌性ペプチドの一つであるが、βディフェンシン3の口腔粘膜疾患での局在を観察すると、口腔扁平苔癬や天疱瘡、類天疱瘡の上皮基底層でβディフェンシン3の発現上昇がみられ、その基底層付近のリンパ球浸潤部に一致してIL-17, IL-22が局在している結果が得られた(図1)。このことは、βディフェンシン3が上皮基底層で粘膜固有層に存在するTh17細胞との相互作用により炎症性疾患の病態の発症や進展に深く関与していると考えられる。また、口腔扁平苔癬でのβディフェンシン2の発現もランゲルハンス細胞の局在に一致して発現しており、βディフェンシン2,3が樹状細胞のケモカインとして働き上皮細胞の獲得免疫において重要な役割をもつものと

考えられる。

このように、炎症性口腔粘膜疾患の発症メカニズムや病態への関与が解明されているところであり、将来的に抗細菌性ペプチドが粘膜疾患の診断、治療へ応用されることが期待される。

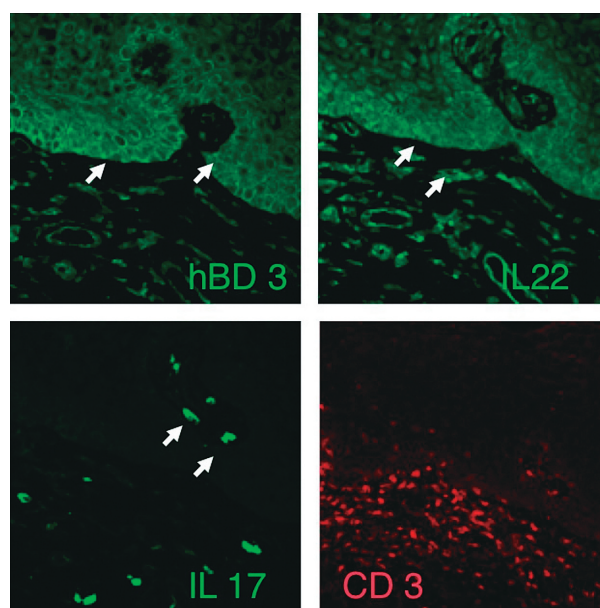


図1：口腔扁平苔癬でのβディフェンシン3 (hBD 3), IL-22, IL-17の局在について観察すると、上皮細胞の基底層にhBD 3 が強く発現し、CD 3 陽性細胞(リンパ球)に一致し局在している。

[最近のトピックス]

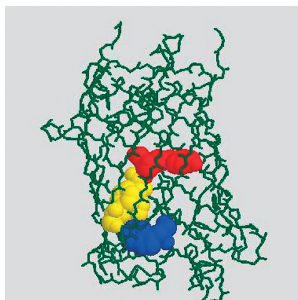
蛍光タンパク質の改変
—逆転の発想で欠点を利点に—

設楽 彰子

口腔生物学系生化学分野

蛍光タンパク質は多かれ少なかれプロトンに感受性を示し、酸性pHで蛍光が弱まる。そのため、ライブセルイメージングで蛍光強度を定量化し解析する場合、蛍光強度の変化がpHの変化に由来する可能性があることを常に念頭に置かねばならない。また、分泌顆粒やリソソームなどの酸性環境下では、蛍光強度が減少するため使いにくい。このようにpH感受性というのは、蛍光タンパク質のやっかいな特性のひとつである。

GFPに代表される蛍光タンパク質は、3つのアミノ酸からなる発色団とそれを囲むカゴのような形をしたβバレル構造からなる（右図）。蛍光色素は化学構造を変化させて色や特性を変えるが、約240個のアミノ



酸から構成される蛍光タンパク質はアミノ酸の置換により色や特性が変わる。フルオリンはそうにして作られたGFP改変蛍光タンパク質のひとつである。このタンパク質は酸性下では蛍光をほとんど発しないが中性～アルカリ性では蛍光が増大するという特徴をもつ（最大約160倍）。pH感受性という本来問題となる蛍光タンパク質の特性も、pHによる蛍光変化が大きくなれば、逆にそれを利用してpHセンサーとして使うことができる。このような蛍光タンパク質型のpHセンサーは、ゴルジ装置やミトコンドリアなどの細胞小器官に特異的なタンパク質に結合することで、それらの小器官にのみ発現させることができる。これにより従来の蛍光色素型pHセンサーでは測定不能だった、細胞内小器官の中のpHの変化を測定することが可能となった（Matsuyama et al., Nat. Cell Biol., 2 : 318–325, 2000）。

シナプス小胞膜にはプロトンポンプが存在し、その働きによって小胞内のpHは約5.6になっている。しかし、開口分泌の過程でシナプス小胞内腔が細胞外と連絡すると、小胞内のpHは細胞外液のpH7.4まで瞬時に変化す

る。このpH変化をフルオリンでとらえた場合、pH5.6から7.4の変化、すなわち開口分泌が起こると、フルオリンの蛍光は暗から明に大きく変化する。Miesenbockらはフルオリンを小胞膜タンパク質に結合させることで分泌顆粒内腔のpH変化をモニターし、個々の神経終末での神経伝達の様子を観察して分泌の様子を詳細に解析した（Miesenbock et al., Nature 394 : 192–195, 1998）。

蛍光タンパク質にはpH感受性の他にも、光異性化や励起による活性酸素の発生など、ライブイメージングによる観察データを定量化する上で問題となる様々な性質がある。しかし、発想を変えればそのような特性はまったく新しい蛍光タンパク質の開発の可能性となりうる。我々がそのような改変蛍光タンパク質を開発するということはあまり現実的ではないが、様々な改変により生まれてきた蛍光タンパク質を「どのように使うか」を考えることはできる。現在、Evrogen, Amalgaam, Clontech, invitrogen等多くの企業から続々とおもしろい蛍光タンパク質が発売されているので、それらの自分なりの新しい使い方を考えてみるのも楽しいかもしれない。

[最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

Stim 1 を介する新しい非容量性Ca²⁺流入経路の発見

森田 貴雄

Takao MORITA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

耳下腺腺房細胞のムスカリン受容体を刺激すると、細胞内Ca²⁺ストアからのCa²⁺放出と、それに続く細胞外からのCa²⁺流入が起こる。このCa²⁺流入はCa²⁺ストアの枯渇に応じて起こることから、「容量性Ca²⁺流入 (Capacitative Ca²⁺ entry, CCE)」と呼ばれ、非興奮性細胞のCa²⁺流入モデルとして、現在広く認められている。最近、容量性Ca²⁺流入に関与する分子として、Stim 1 とOrai 1 が同定された。Stim 1 は小胞体内のCa²⁺濃度を感知するCa²⁺センサーとして機能し、Orai 1 は細胞膜上の容量性Ca²⁺チャネル本体であると考えられている。受容体活性化などによりCa²⁺ストアが枯渇すると、Ca²⁺センサーのStim 1 が細胞膜近傍の小胞体上で凝集し、細胞膜上のOrai 1 と相互作用することにより、Ca²⁺チャネルであるOrai 1 を通してCa²⁺流入が起きる (1)。

Stim 1 とOrai 1 が同定されて以来、この分野の研究は主にこの2つの分子の関係を中心に行われてきた。しかし最近、Stim 1 がTRPC (transient receptor potential-C) チャネルなどOrai 1 以外のCa²⁺チャネルとも相互作用し、Ca²⁺流入の調節に関与することが報告されている (2, 3)。我々も最近、容量性Ca²⁺流入とは異なるStim 1 依存性の新たなCa²⁺流入機構を発見したので紹介する (4)。

我々は、ニワトリB細胞由来のDT40細胞を使ってCa²⁺流入の研究を行ってきた (5)。この細胞は遺伝子操作により遺伝子欠損 (ノックアウト) 細胞を作りやすく、イノシトール三リン酸受容体 (IP₃R) やStim 1 など多くの分子のノックアウト細胞が作製されている。これらを使うことにより、Ca²⁺流入における個々の分子の役割を詳しく調べることが可能である。

小胞体Ca²⁺ポンプ阻害剤のタプシガージン (ThG) 刺激により誘導される容量性Ca²⁺流入はLa³⁺でほとんど完全に抑制されるが、抗IgM抗体でB cell receptor (BCR)

を刺激したときに誘導されるCa²⁺流入はLa³⁺で抑制されない (図1 A, B)。さらにIP₃Rノックアウト (IP₃R-KO) 細胞を使った実験により、このBCR誘導性Ca²⁺流入は、BCR活性化とストアの枯渇を必要とする新しいCa²⁺流入機構であることがわかり、BCR-mediated store-operated Ca²⁺ entry (B-SOC) と名付けた。

B-SOCはチロシンキナーゼの活性化を必要とし、既知のTRPCチャネルを介する機構とは異なる。さらにStim 1 -KO細胞やOrai 1 siRNAを使った実験から、B-SOCはStim 1 依存性であるが、Orai 1 非依存性の新しいCa²⁺流入機構であることがわかった (図1 C)。容量性Ca²⁺流入は比較的強い刺激によるCa²⁺ストアの枯渇により引き起こされるのに対し、B-SOCは比較的弱い刺激に応じたストア内のCa²⁺低下により誘導されることから、生理的条件下でのCa²⁺流入に働いていると考えられる (図2)。しかしB-SOCチャネルの実体はまだ明らかになっておらず、チャネルの同定や活性化機構の解明は今後の課題である。

参考文献

- 1) 森田貴雄, 最近のトピックス, 北海道医療大学歯学雑誌 26:23, 2007.
- 2) Yuan JP, Zeng W, Huang GN, Worley PF, Muallem S. STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated channels. Nat Cell Biol 9: 636-645, 2007.
- 3) Zeng W, Yuan JP, Kim MS, Choi, YJ, Huang GN, Worley PF, Muallem S. STIM1 gates TRPC channels, but not Orai1, by electrostatic interaction. Mol Cell 32: 439-448, 2008.
- 4) Morita T, Tanimura A, Baba Y, Kurosaki T, Tojyo Y. A Stim1-dependent, noncapacitative Ca²⁺-entry path-

way is activated by B-cell-receptor stimulation and depletion of Ca^{2+} . J Cell Sci : 122, 1220–1228, 2009.

- 5) Morita T, Tanimura A, Nezu A, Kurosaki T, Tojyo Y.
Functional analysis of the green fluorescent protein–

tagged inositol 1,4,5–trisphosphate receptor type 3 in Ca^{2+} release and entry in DT40 B lymphocytes. Biochem J 382 : 793–801, 2004.

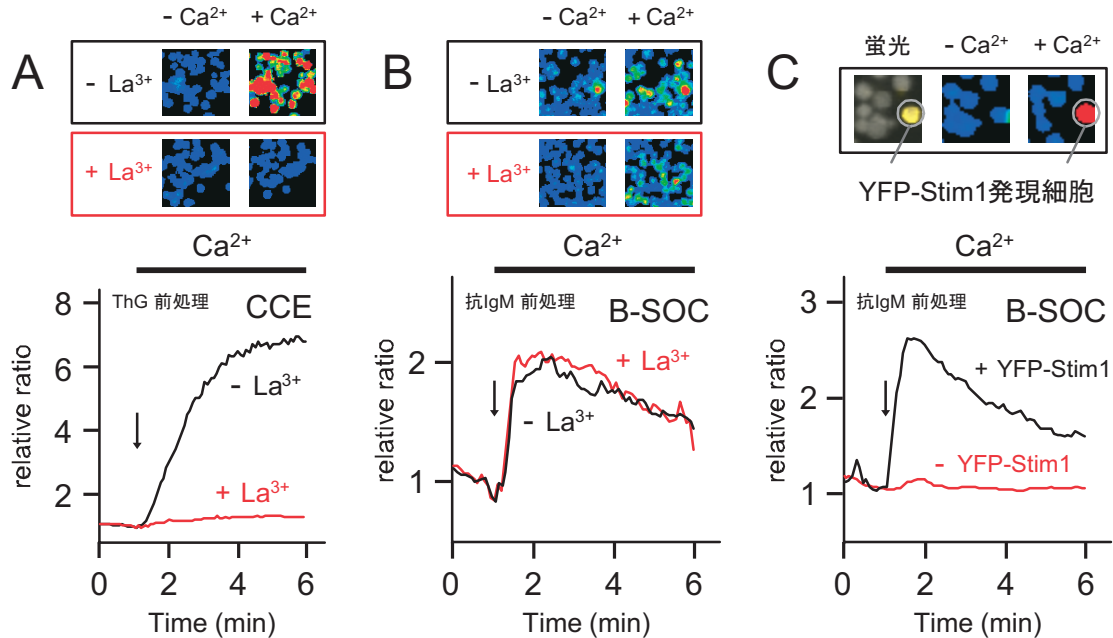


図1 B-SOCの特徴

A) タブシガージン (ThG) 刺激による容量性 Ca^{2+} 流入 (CCE) は La^{3+} で抑制される。

B) BCR刺激によるB-SOCは La^{3+} で抑制されない。

C) Stim 1-KO細胞にYFP-Stim 1を発現させると (+YFP-Stim1, 灰丸), B-SOCが回復する。

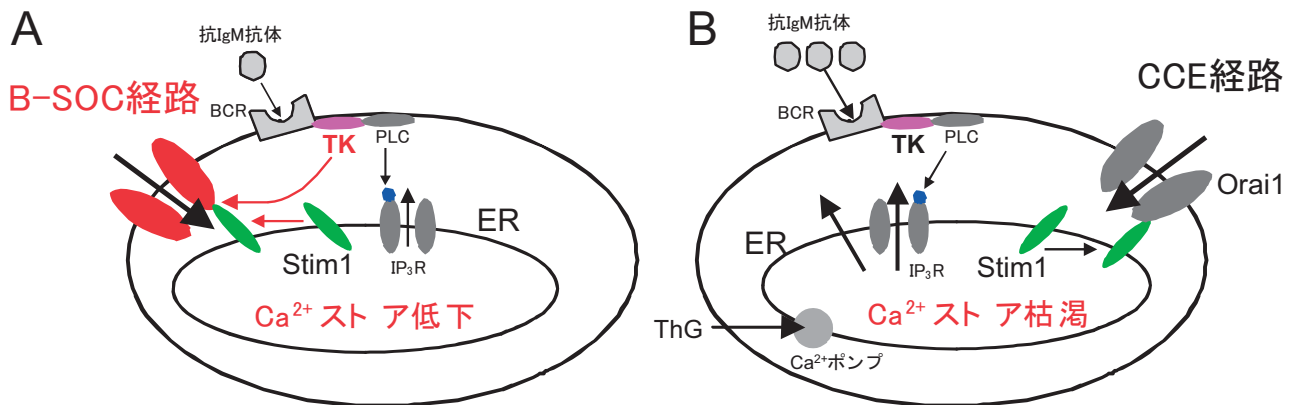


図2 B-SOCとCCEのモデル

A) B-SOC: 比較的弱いBCR刺激により, IP₃Rを介してストア内の Ca^{2+} が低下し, それに伴ってStim 1の細胞膜近傍への部分的移行が起こる. このStim 1の移行と, チロシキナーゼ活性化との相互作用により, B-SOCが起こる.

B) CCE: 比較的強いBCR刺激やタブシガージン (ThG) 刺激により Ca^{2+} ストアが枯渇し, Stim 1の細胞膜近傍への移行とそれに伴うOrai 1活性化が起こる. このOrai 1を介してCCEが起こる.

[最近のトピックス] 生理学関連

人の配偶者選択にMHC（主要組織適合性抗原複合体）は関与しているのか？

長田 和実

Kazumi OSADA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

Department of Oral Biology, Division of Physiology, Health Sciences University of Hokkaido

MHCは非常に多様性に富む遺伝子であり、臓器移植や骨髄移植の適合性を規定する免疫の身分証明書のようなタンパク質である。さらに、T細胞に外来抗原のタンパク断片を提示することにより主に細胞性免疫の調節を担っている。

一方、齧歯類など何種類かの脊椎動物では、MHCは体臭を付与することが知られており、これらの動物ではMHCによる体臭の違いをかぎ分け、自分とはパターンの違ったMHCを持つ配偶者を好んで選択することが知られている（Yamazaki K and Beauchamp GK, *Adv Genet* 59: 129–145, 2007）。このようなMHCによる交配嗜好は、非自己抗原を認識する能力をより多く、あるいは最適化し、病原性に強い形質を子孫に伝えることができると解釈される。

人間での配偶者選択におけるMHCの役割は依然として議論的である。Hutterite（キリスト教のフッター派の人たちで、隔絶的な生活、信仰と固有の文化に固執している）コミュニティの400組のカップルを対象に、MHCのハプロタイプの合致度を比較したところ、実際に同じハプロタイプを持つカップルの割合は、計算上予測された値よりも有意に低く、おなじMHCハプロタイプを持つもの同士が避け合っていることが示された。

一方、南アメリカインディアンの部落で200人のカップルによる同様の調査では、MHCの交配行動との関係は見られなかったという（Beauchamp GK and Yamazaki K, *Am J Hum Genet* 61: 494–496, 1997）。

MHCのハプロタイプの違いによる体臭の違いを直接かぎ分ける実験も行われている。すなわち汗をかいた男性のTシャツを箱に入れ、女性に匂いの好みを聞くと、自分と異なるMHCパターンの男性の匂いを好むという研究と、実の父親のMHCのハプロタイプにより近い男性の匂いを好むという一見正反対の結果が出ている

（Jacob S et al., *Nat Genet* 30: 175–179, 2002）。

MHCが交配嗜好に影響することは間違いなさそうであるが、過去のデータが不一致である理由は明白ではない。この理由を明らかにする目的でCheixら（*Plos Genet* 4: 1–5, 2008）はモルモン教徒のヨーロッパ系アメリカ人30カップル（60人）とナイジェリアのヨルバ族の30組（60人）のカップルのMHC領域にあるおよそ9010カ所の1塩基多型（SNPs）について、コミュニティ全体にもとづいた各カップル間の類似性、すなわち血縁度（R）を算出した。その結果、モルモン教徒のカップルでは、MHC領域の血縁度はコミュニティ全体の血縁度に比較して有意に低く（ $R = -0.043$; $p < 0.015$ ）、異なったMHCを持つ相手を選んでいるという結果となったが、ヨルバ族のカップルは、有意差はないものの（ $R = 0.015$; $p = 0.23$ ）、むしろカップルのMHC領域の血縁度はコミュニティ全体の血縁度よりも高い傾向にあった。ヨルバ族のカップルではMHC領域の血縁度の類似性に有意な変化が見られなかったことについて、著者らはいくつかの説明ができるとしているが、社会—人口学的要素が強すぎて（たとえば配偶者選択を本人ではなくて親が決めるなど）MHCの作用が見られないか、ヨルバ族のMHCの多様性はすでにヨーロッパ人などに比べて高いため、やみくもに多様性を増やすよりは至的な多様性を確保するように行動している可能性などが考えられる。

本研究の結果、ある種のヒト集団、すなわち、配偶者選択に社会的バイアスが少なく、且つ遺伝的多様性がある程度低い集団では、MHCは配偶者選択において強い影響力を発揮することが確かめられた。日本人は、鼻はきくが体臭は弱い。アフリカ人に比べるとSNPsの多様性は低そうであるが、はたしてMHCの影響力はどの程度のものだろうか？興味深いところである。

[最近のトピックス] 微生物学分野

原核生物の細胞骨格
—細胞分裂を中心に—

宮川 博史

Hiroshi Miyakawa

北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

Department of Oral Biology, Division of Microbiology, Health Sciences University of Hokkaido

原核生物という形状で球菌、桿菌、らせん菌などに分類される。しかし、その形はどのようにして決まるのだろうか。ヒトの細胞ではアクチンやチューブリンといったタンパク質により細胞骨格と呼ばれる構造があることがよく知られている。

様々な生物の全塩基配列が明らかになるにつれ、このような細胞骨格を形成するタンパク質が原核生物（特に大腸菌や枯草菌が中心）の中にも存在することがわかってきた。代表的な細胞骨格様タンパク質として細胞分裂に関わるFtsZや細胞形態に関わるMreBなどがあるし、また、特殊なものとしてマイコプラズマの細胞骨格様構造や磁性細菌のマグネトソーム（磁石様構造体）なども研究が進んでいる。今回は、FtsZとその関連タンパク質についてこれまでにわかっていることをまとめてみたい。

FtsZは、1991年に細胞分裂に関わるタンパク質として報告された（Bi, E., Lutkenhaus, J.: Nature, 354, 161–164:1991）。その働きは細胞分裂する際に形成されるZリング（分裂するときに見えるリング状構造）の形成に

重要なタンパク質として報告され、立体構造はチューブリンと同じような構造をとることが解明された（Lowe, J., Amos, L. A.: Nature, 391, 203–206:1998）。このFtsZは多くの原核生物に広く保存されており、現在ではチューブリンホモログとして分類されている。細胞膜付近に存在するFtsZは重合体としてコイル状もしくはリング状に配置され（図1）、重合、脱重合を繰り返しながらZリングを形成かつ収縮すると考えられており、隔壁の形成を説明するものとしてinteractive pinchingモデルが提唱されている（Li, Z., et al.: EMBO J., 26, 4694–4708:2007）。また、分裂する際の位置を決めるのに重要なのがMinC–MinD複合体（Minシステム）と核様体閉鎖であると考えられている。MinシステムはFtsZの重合を阻止するタンパク質複合体で細胞の両極に局在することでFtsZの局在する場所（ほぼ中央）を特定している（図1）。

細胞分裂に関する分子を配列したモデルを図2に示した。細胞膜上には極から形成された陰イオン性リン脂質のらせん状構造の存在が知られている。そのらせん状構造上にFtsZは細胞膜上にアンカーとなるタンパク質（FtsAなど）の助けを借りて複合体を形成していると考えられる。一方、Minシステムも同じらせん上の両極に局在することで、FtsZの重合集積を阻害する。らせんの中央部に位置したFtsZは重合してZリングを形成しようとするが、細胞質を満たすように存在する核様体に結合したNocやSlmAといった核様体閉鎖に関わるタンパク質によりZリング形成の阻害を受ける。核様体の分裂によりこれらの阻害タンパク質等の影響が少なくなるとZリングを形成し、最終的に後期細胞分裂タンパク質（FtsK, FtsL, FtsIなど）により細胞壁合成やZリング収縮を繰り返すことで細胞は分裂すると考えられている。

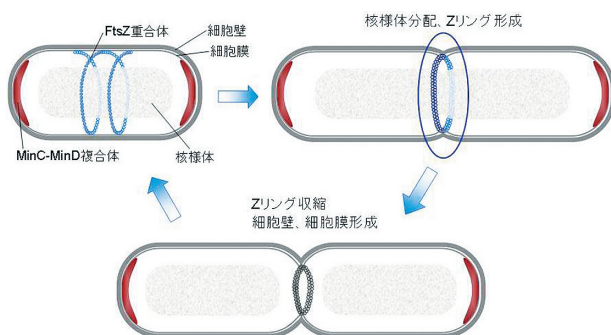


図1. FtsZを中心とした原核生物の細胞分裂サイクルモデル
核様体の分配（分裂）と共にFtsZの重合体によりZリングが形成される。核様体分配後、Zリングの収縮とそれに伴う細胞壁、細胞膜形成により細胞が分裂する。Zリングの形成場所はMinシステムと核様体閉鎖によりコントロールされている。

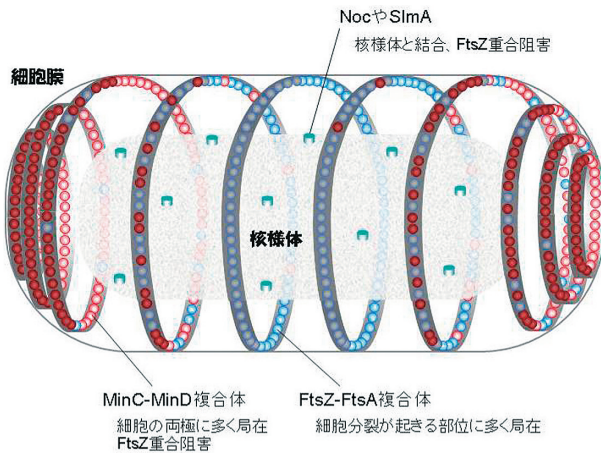


図 2. Zリング形成に関連するタンパク質の分布モデル

FtsZ-FtsA複合体やMinC-MinD複合体が細胞膜にらせん状に存在する陰イオン性リン脂質（グレーの帯状構造で示されている）上に一緒に共存するという仮説に基づいて描かれている。Minシステムが両極に集中して、また、中央部では核様体に結合したNocやSlmAなどによる核様体閉鎖によりFtsZの重合が阻害され、Zリングの形成（細胞分裂）を調節している。

これらの情報は、大腸菌や枯草菌などの遺伝子、タンパク質レベルの研究から示唆された細胞分裂機構である。今後はタンパク質レベルでの研究の成果に加えて、人工的に合成した膜小胞を使用したin vitroでの再構築系での研究からより詳細な機能や機構が明らかになることが期待される。

「最近のトピックス」

静脈内鎮静法の安全運用ガイドライン

國分 正廣

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科麻酔科学分野

平成20年4月の保険改正で、静脈内鎮静法が健保適応となりました。ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン誘導体を用いた意識下の鎮静法が120点です。マスクまたは気管挿管による閉鎖循環式全身麻酔に移行出来る十分な準備を行った、10分以上の静脈麻酔の場合は600点と決められました。笑気吸入鎮静法の健保適応は1974年でしたから、35年ぶりの導入になります。

日本歯科麻酔学会の社会保険委員会は20年以上前から当時の厚生省に、600点程度が妥当として静脈内鎮静法の健保導入を働き掛けてきました。しかし、この時にネックとなったのが医科甲表に120点で存在する静脈麻酔でした。歯科治療を安全に行うという鎮静法の概念が中々理解されず、長い年月を要したうえ、結局120点の壁も越えられませんでした。

全身麻酔器があり、プロポフォル（非オピオイド静脈麻酔薬）等を用いた静脈麻酔には600点が適応されますが、有意識下の静脈内鎮静法ではありません。

静脈内鎮静法では常に気道閉塞と呼吸停止のリスクを負っています。特に高齢者では極少量のベンゾジアゼピン誘導体投与でも呼吸停止の報告が多数存在します。したがって、静脈内鎮静法を行う際には使用薬剤に拘らず、酸素吸入や人工呼吸が出来る状態で行う必要があります。

そこで、本稿では日本歯科麻酔学会が提唱する静脈内鎮静法を安全に行うためのガイドラインを述べさせていただきます。

1. 静脈内鎮静法の実施に際して

静脈内鎮静法を行うにあたっては、鎮静法に関する十分な知識と経験があり、緊急事態にも対応できる能力と設備が要求される。

2. 基本的には以下の項目について観察，評価し，記録する（図1の麻酔記録参照）。

1) 意識

呼びかけに対する応答を適宜観察する。

2) 酸素化

パルスオキシメーターによるSpO₂値を連続的に測定

する。

3) 換氣

胸郭の動きを連続的に観察し、呼吸数および上気道閉塞の有無と程度を観察する（終末呼気炭酸ガス濃度－ ETCO_2 を記録し、呼吸曲線と呼吸数を連続測定するのが望ましい。また、一部のモニターには心電図から呼吸数を測定できるものもあります。）

4) 循環 (心拍数と血圧)

血圧，脈拍数の測定を経時的に行い記録する．脈拍数についてはパルスオキシメーターによる連続測定が望ましい．循環器疾患や呼吸器疾患を有する患者に対しては，心電図を測定することが望ましい．

5) 鎮静度の評価を適宜行い、記録しておくことが望ましい。

3. 上記測定値の記録と保存

術前測定値，治療中は原則的に5分間隔で，術後は覚醒が十分に観察されるまで，測定・評価・記録を行う（図1）．測定値および鎮静法施行時のエピソードなどは，診療録に記載，または別紙に記載し，診療録とともに保存する．

[illegible]

図1. 日本歯科麻酔学会が推奨する患者のバイタルサインの記録用紙(麻酔記録).

[最近のトピックス]

ブタマラッセ上皮遺残由来細胞と歯肉口腔上皮細胞との違い

倉重 圭史

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系 小児歯科学分野

歯肉口腔上皮と歯胚に由来するマラッセ上皮遺残細胞 ころである。
の分化による特異遺伝子の網羅的検索を行ったのが今回の研究である。

口腔歯周組織中に存在する上皮には、口腔粘膜上皮と連続して歯肉口腔上皮、歯肉溝上皮、歯質と接した歯肉接合上皮、さらに歯根膜中に存在するマラッセ上皮遺残がある。いずれも扁平上皮の形態をとるが、分化傾向に明らかな違いがあり、組織中ではそれぞれの分化傾向を反映したmRNAやタンパクの発現に違いがみられる。いずれの上皮からも細胞培養が行われてきたが、培養により細胞の分化傾向や特性が変化するために、培養細胞そのものの特性の違いについての検索報告はみられない。そこで、歯肉口腔上皮とマラッセ上皮遺残から細胞を培養し、それぞれのmRNAの発現の違いについて、DNAマイクロアレイを用いて網羅的な検索を行った。1) マラッセ上皮と口腔上皮での遺伝子の発現を、マイクロアレイにて比較したところ2 up以上はマラッセ上皮では9種類の遺伝子、歯肉上皮では1種類の遺伝子が認められた。2) マイクロアレイにより強発現のみられた遺伝子の再現性をPCRにて確認したところマラッセ上皮の7種類において強発現の再現性が確認された。3) マラッセ上皮で強発現のみられた3 up以上の遺伝子、Tissue factor, Fatの強発現をCellular enzyme-linked immunosorbent assay platingで確認したところ、タンパクレベルでの強発現が確認された。4) 培養細胞上でTissue factor, Fatに対する抗体を用いて免疫組織染色を行ったところ、口腔上皮とマラッセ上皮いずれにおいても陽性反応が認められた。5) 組織切片上での免疫染色では、口腔上皮とマラッセ上皮いずれにも、Tissue factor, Fatの陽性反応はみられなかった。

マラッセ上皮で強発現が認められた7種類の遺伝子はいずれも、マラッセ上皮細胞のマーカーとなりうる事が示唆され、特にタンパクレベルで、強発現がみられたTissue factor, Fatは、培養条件でマラッセ上皮細胞と口腔上皮細胞を区別するマーカーの一つとなるものと思われる。現在は、更なる特異遺伝子の解析を試みていると

[最近のトピックス]

口腔内用プローブによる超音波検査法の臨床応用と舌下腺の血流解析

大西 隆, 中山 英二

北海道医療大学歯学部 生体機能・病態学系 歯科放射線学分野

超音波検査法は頭頸部領域の軟組織疾患を評価するための方法として広く用いられ、さらにDoppler法によって血流を明らかにすることができる。これまで、電子リニア走査型の7.5MHzプローブ(図1-B)を使って口腔外の皮膚面から超音波検査を実施して、耳下腺、顎下腺、およびリンパ節疾患に対してDoppler法により血流解析を行ない、それらの血流動態は疾患の鑑別に有用であることがわかってきた。しかし、舌、舌下腺、歯肉、頬粘膜などの口腔内組織は、顎骨に囲まれているため、口腔外から皮膚面を通して検査すると、超音波が伝播されず、明瞭な画像が得られない。また、直接口腔内組織を検査しようとしてもプローブが大きいと口腔内に入らず撮像は困難である。そこで、最近では術中電子コンベックス走査型プローブ(図1-A)を口腔内用プローブとして使用して、口腔内から直接組織を検査する試みを行なっている(図2)。

そして舌下腺は大唾液腺の中で診断上重要な臓器であるのにもかかわらず、これまでこの部位に関する研究は非常に少なく、超音波検査法による血流の検討も行われていない。これは前述の通り、舌下腺は口腔底部に位置して口腔外から検査すると、顎下腺や耳下腺と異なり明瞭な像が得られないことが原因であるが、小型のプローブを使用して検査すると、より明瞭に観察できる(図3)。現在では、舌下腺および舌下腺に関連する血流を検査して、動脈の描出性、腺体内外の血管分布状態を明らかにして、さらに味覚刺激後の唾液分泌と血流の変化との関係を検討している(図4)。

健常ボランティアを対象として、舌下腺を主に栄養している舌下動脈に関して、動脈の描出性を評価し、味覚刺激前後の唾液分泌と舌下動脈の血流の変化との関係性を評価するために、最大血流速度、最小血流速度、平均血流速度、そして血管抵抗性(Pulsatility Index, Resistance Index)を調べた結果では、動脈の描出性の評価において、良好だったものが85%で、味覚刺激によって、最大血流速度、最小血流速度、平均血流速度が有意に増加(t-test, $p < 0.001$)して、PI, RIは有意に減少していた

(t-test, $p < 0.001$)

今後これらの血流解析を進めることによって、シェーグレン症候群などの口腔乾燥症の舌下腺における病的変化の基礎的データが収集でき、その病状における舌下腺の関与の有無は、解析する場合の基礎となることが期待できる。また、舌下腺腫瘍の超音波血流診断にも道を開くものと期待される。

参考文献

- 1) Ariji Y, Yuasa H, and Ariji E. High-frequency color Doppler sonography of the submandibular gland. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 86 : 476-481, 1998.
- 2) Ohnishi T, Tanaka L, Sano T, Hosokawa Y and Kaneko M. Ultrasonographic features and vascular patterns of the submandibular gland, HIGASHI NIPPON DENTAL JOURNAL. 23(1) : 1-6, 2004)
- 3) 大西 隆, 田中力延, 佐野友昭, 細川洋一郎, 金子昌幸. 超音波パワードプラ表示法による耳下腺領域の血流の検討, 東日本歯学雑誌, 第24巻, 61-64頁, 2005.

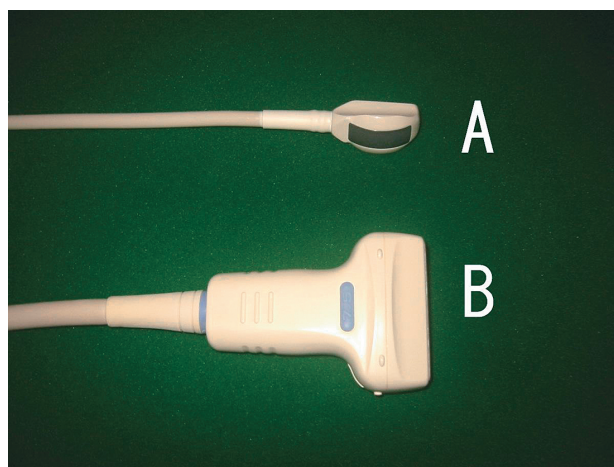


図1 超音波プローブ

A : 口腔内用プローブ, B : 通常のリニア走査型プローブ

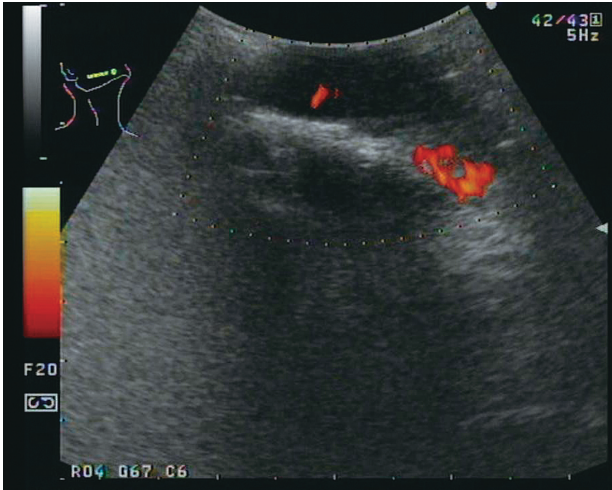


図2 歯肉腫瘍の口腔内用プローブによる超音波像 (Doppler法)

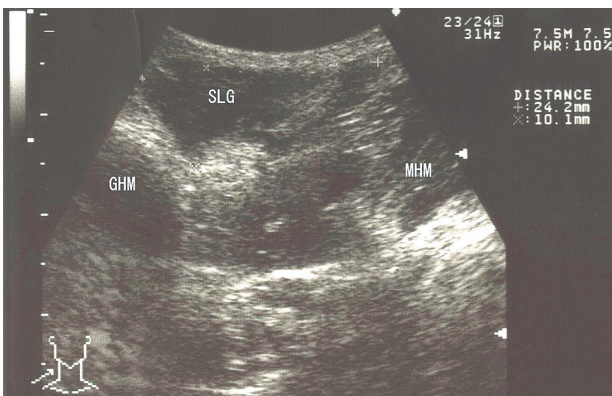


図3 舌下腺の口腔内用プローブによる超音波像

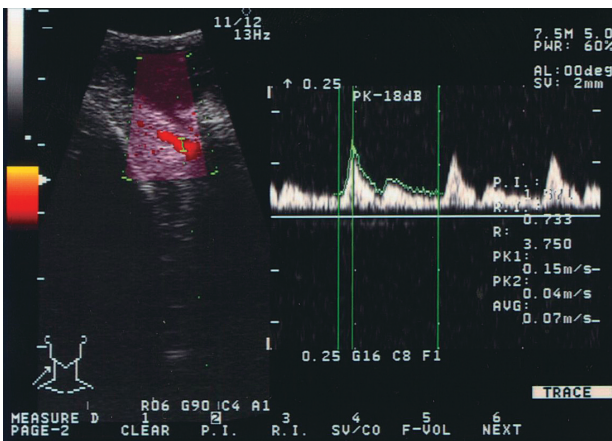


図4 舌下動脈の口腔内用プローブによる血流解析

【最近のトピックス】 歯周歯内治療学関連

歯周組織と全身の健康状態の関連 —歯周病と糖尿病の関連調査—

衣笠 裕紀, 古市 保志

Hironori KINUGASA, Yasushi FURUICHI

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系歯周歯内治療学分野

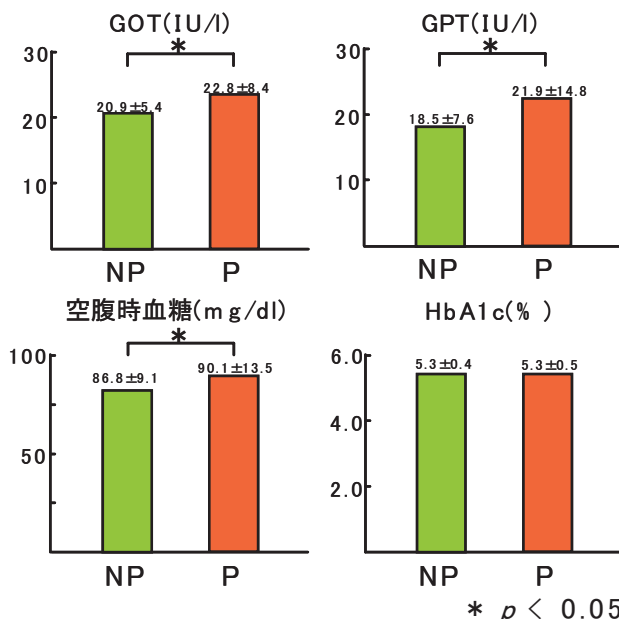
Department of Oral Rehabilitation, Division of Periodontology and Endodontology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

近年、歯周病が全身の健康に与える影響について数多くの研究結果が報告され、歯周病の全身の健康に及ぼす影響が科学的根拠を伴い指摘されるようになってきている。一方、糖尿病患者は歯周病を高頻度に発症することから、歯周病は糖尿病の第6番目の合併症と捉えられている¹⁾。

そこで、2つの異なる集団に実施した検診結果から、口腔健康状態と全身の健康状態、特に歯周病と糖尿病の関連性を分析した。

【調査1—成人基本健診調査】

北海道I市在住の223名（平均年齢52.8歳）にCommunity Periodontal Index（CPI）を用いて歯周組織検査を行い、その結果に基づいて群分けした（表1）。その後、全身健康診断の臨床検査値について比較した。



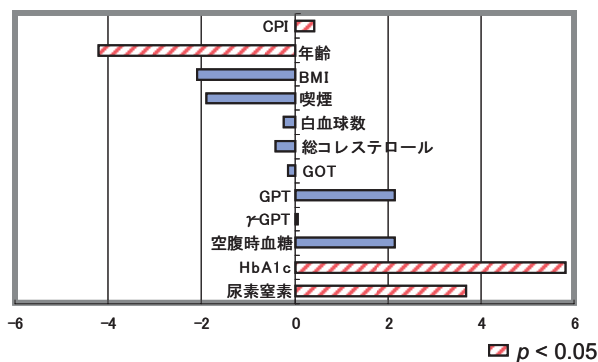
結果1. 各検査結果の比較 (t-test)

表1. CPI codeによる群分け

0: 異常所見なし	健康者群 (NP 群 : 120名)
1: プロービング後の出血	
2: 歯石の沈着	
	平均年齢: 50.9歳
	平均現在歯: 24.5歯
3: 歯周ポケット 4 ~ 5 mm	歯周病群 (P 群 : 103名)
4: 歯周ポケット 6 mm 以上	
	平均年齢: 55.1歳
	平均現在歯: 23.5歯

「HbA1c」では群間に有意差は認められなかったが、「空腹時血糖値」「GOT」「GPT」はP群が有意に高い結果であった（結果1）。

さらに、残存歯数を目的変数とした重回帰分析 ($p < 0.05$: 有意差あり) では、「年齢」に負の相関、「CPI」「HbA1c」「尿素窒素」に正の相関を認めた（結果2）。



結果2. 残存歯数を目的変数とした重回帰分析

【調査2—高齢者入居施設調査】

介護保険特定施設入居者42名（平均年齢84.0歳）に歯科検診を実施した。口腔内および全身健康に関する検査値の解析結果において、「体格指数（BMI）」—「平均プロービング深さ（平均PD）」、「BMI」—「PoR」, 「HbA1c」—「PoR」に正の相関が認められた（結果3）。

	年齢	BMI	平均PD	PoR	HbA1c
年齢	—				
BMI	-0.043	—			
平均PD	0.076	0.324*	—		
PoR	0.138	0.417*	—	—	
HbA1c	-0.162	0.316	-0.077	0.502*	—

*p<0.05

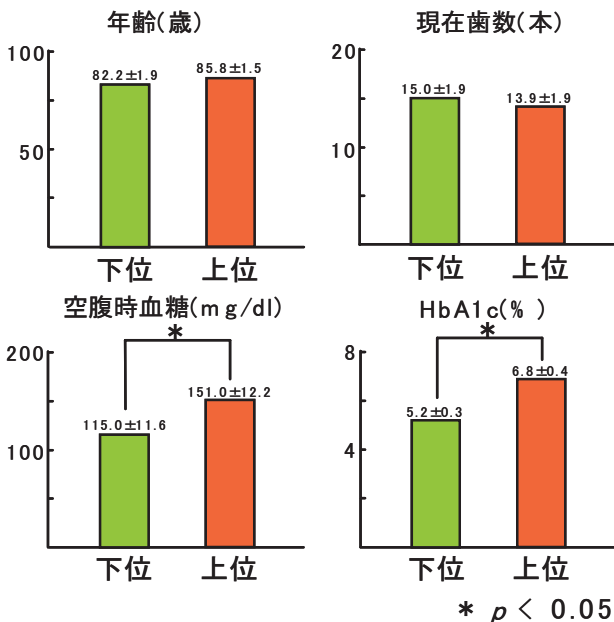
結果3. 各検査項目の相関 (Spearman順位相関係数)

また4 mm以上ポケット率 (PoR) を算出し, PoR中央値 (21.9%) 以上の対象者を上位群 (N=21), 未満を下位群 (N=21) に分け, 臨床検査値の群間比較を行った。「年齢」と「現在歯数」に有意差は認めなかったが, 「空腹時血糖」および「HbA1c」は上位群が有意に高かった (結果4)。

さらに「HbA1c」を従属変数, 「年齢」・「現在歯数」・「PoR」を独立変数としたロジスティック回帰分析では, 「HbA1c」に対する「PoR」の相対危険は26.1倍であった (結果5)。

ま と め

結果から, 歯周組織の状態と糖尿病の検査値に有意な関連が認められた。このことから, 歯周組織状態の悪化が, 血糖コントロールに影響したことが示唆された。こ



結果4. 各検査結果の比較 (t-test)

結果5. ロジスティック回帰分析

従属変数	独立変数	p値	オッズ比	95%信頼区間
HbA1c	年齢	0.217	0.16	0.01-2.11
	現在歯数	0.095	13.4	0.98-606.9
	PoR	0.049	26.1	1.76-1629.7

れは, 歯周病がインスリン抵抗性を介して, 糖尿病の血糖コントロールを妨げた結果を示す報告²⁾と類似した。

また, インスリン抵抗性を示す疾患 (糖尿病・肥満・虚血性心疾患・高血圧・高脂血症) の重積が, 歯周病と全身の健康の関連に重要な因子と認識されている³⁾。本調査では, 歯周病と肥満の進行に関連が認められた。今後, 歯周病と他の疾患を含めた全身の健康状態との相互関係について研究を進める予定である。

高齢化社会を迎えた日本は, 健康寿命の伸張が重要な課題⁴⁾であるが, 調査-2 (平均年齢84歳) は現在を, 調査-1 (平均年齢52歳) は近來の高齢化社会を反映する調査であった。両調査において, 歯周病と糖尿病に関連が認められたことから, 「健康寿命の伸張」には, 医科連携による歯科医療の重要性が示された。

【文献】

- 1) Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. Diabetes Care 16 : 329-334, 1993.
- 2) Iwamoto Y, Nishimura F, Nakagawa M, Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Fukuda T, Tsuji T, Iwamoto M, Murayama Y. The effect of antimicrobial periodontal treatment on circulating tumor necrosis factor- α and glycated hemoglobin level in patients with type II diabetes. J Periodontol 72 : 774-778, 2001.
- 3) Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the importance of glucose and lipid metabolism in human obesity. Metabolism 36 : 54-59, 1987.
- 4) 平成20年高齢社会白書。内閣府

[最近のトピックス]

ホタテ貝殻の歯科材料への再利用

泉川 昌宣, 安田 善之, 川守田 暢, 斎藤 隆史

M Izumikawa, Y Yasuda, T Kawamorita, and T Saito

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系う蝕制御治療学分野

Division of Clinical Cariology and Endodontology, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

北海道の特産品であるホタテガイやホッキガイ等の貝類は、食品として供給された後で貝殻が大量に廃品として残り、それらは産業廃棄物として扱われる。これまで、年間20万トン以上の貝殻が適正に処理されずに堆積され、その廃棄量は年々増加傾向にある。また、沿岸の漁場では、海底への有機物堆積に起因するとみられる硫化物発生や低酸素化により海中の環境が悪化するなどの海洋環境問題が深刻化している。近年、貝殻の処理にかかる経費節減のために、貝殻の再利用がさまざまな分野において積極的に試みられ、焼成貝殻（焼成カルシウム）に対する研究が進んでいる。

焼成貝殻とは、貝殻を1000℃以上で焼成し粉末状にしたものである。貝殻の主成分は炭酸カルシウム（ CaCO_3 ）であり、焼成することによって酸化カルシウム（ CaO ）に変化する。走査電子顕微鏡で観察すると未焼成の貝殻は数ミクロン幅の網目状構造がベニヤ板のように層を形成するが、焼成カルシウムでは表面に多数の小孔が観察される¹⁾。この小孔には、ホルムアルデヒドなどに対する吸着作用があるといわれ²⁾、建材や塗料に応用されつつある。

また焼成カルシウムは蒸留水中に0.15%程度溶解し、焼成カルシウム水溶液は強アルカリを呈し、大腸菌やMRSA等の細菌に対する殺菌作用を有することから食品の消毒にも利用が試みられている³⁾。さらには形成外科分野においても700℃で焼成された貝殻の粉末を用いた骨セメントへの応用に関する研究が行われている⁴⁾。

我々は、焼成カルシウムの殺菌作用に着目し、歯科材料への応用を目的とした研究を行っており、ホタテガイおよびホッキガイを焼成して得られた焼成カルシウムを、難治性根尖性歯周炎の原因菌である *Enterococcus faecalis* および *Candida albicans* に作用させたところ、それぞれの菌に対して殺菌作用を有することが明らかとな

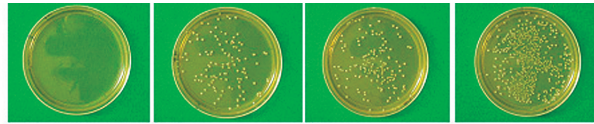
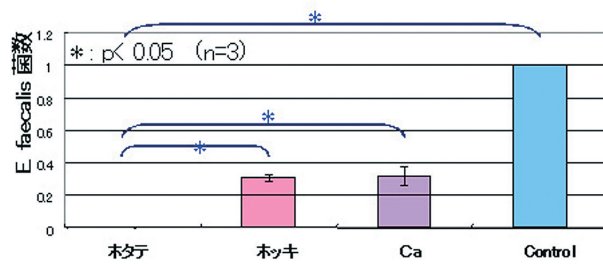
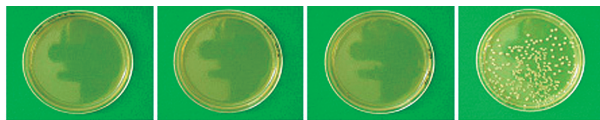
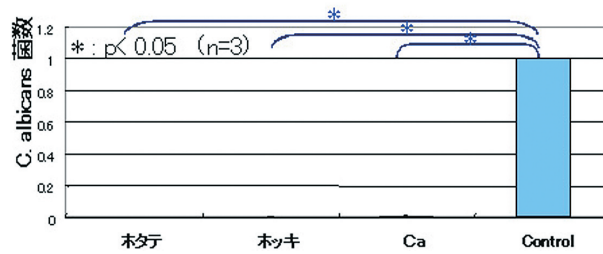
った。特に、ホタテ貝から得られた焼成カルシウムには、*Enterococcus faecalis* に対して高い殺菌作用が認められ、貝殻の種類による違いがみられた。そこで、各焼成カルシウム粉末を0.1%の割合で生理食塩水に混和し、各溶液のpHを測定し、0.1%水酸化カルシウム溶液と比較したところ、各溶液のpHは12~13で差はなかった。このことから、pH以外の何らかの因子が作用していると考えられ、今後詳細な検討を行う必要があると思われる。

(参考文献)

- 1) 島袋智広, 塚越慎, 荊木裕司, 塚越卓, 松田浩一
ホタテ貝殻の歯科材料への再利用—1. 貝殻の構造および抗菌性
日歯保誌, 46(1)号, 31-36, 2003
- 2) 吉田朋央, 小山信次, 奥田慎一, 笹谷広治, 福原長寿, 小比類巻孝幸
ホタテ貝殻セラミックスのホルムアルデヒド軽減機能について
八戸工業大学異分野融合科学研究所紀要, 1, 113-116, 2003
- 3) 吉田朋央
ホタテ貝殻セラミックスの抗菌機能について
八戸工業大学異分野融合科学研究所紀要, 1, 117-120, 2003
- 4) 巢瀬忠之
ホタテ貝殻を原材料とする骨充填材の開発
日形会誌 21, 181-189, 2001

表 1. pH測定

	平均値
ホタテガイ	12.81
ホッキガイ	12.87
Ca(OH) ₂	12.84

ホタテガイ ホッキガイ Ca(OH)₂ Control図 1, 各溶液と30分間混合培養した後の *E. faecalis* 菌数ホタテガイ ホッキガイ Ca(OH)₂ Control図 2, 各溶液と30分間混合培養した後の *C. albicans* 菌数

[最近のトピックス]

光機能化チタンが拓く患者主導型インプラント治療

會田 英紀, 豊下 祥史, 越野 寿, 平井 敏博

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系咬合再建補綴学分野

Department of Oral Rehabilitation Division of Occlusion and Removable Prosthodontics, Health Sciences University of Hokkaido School of Dentistry

われわれが専門としている欠損補綴治療において、オッセオインテグレートドインプラントは咬合の再構築とその維持に欠かせない治療戦略のひとつとなっている。現行のインプラント表面にはさまざまな化学的・機械的修飾が施されており、約45年前のBrånemarkらの機械研磨面と比べて骨結合能がかなり向上している。こうしたインプラント表面の改質技術にも支えられて、免荷期間（非荷重期間）を設定した従来のプロトコルを遵守したインプラント治療の臨床成績は10年で95%を超えており、極めて予知性の高い治療としての地位を確立している。一方で、1998年のトロント会議以降、患者のQoLの向上こそがインプラント治療の目指すべき方向であるとして、治療期間の短縮をその中心課題とした患者主導型インプラント治療の必要性が強調されるようになってきた。このような状況から、①治療期間の短縮（即時荷重および早期荷重）、②適応症の拡大、③インプラント生存率のさらなる向上を達成しうる画期的な新規表面の開発が期待されている。

これまで、一般的にRough surfaceの方がSmooth surfaceと比べて骨伝導能に優れているとされている。実際に、ラット骨髄由来間葉系幹細胞をRough surfaceの上で培養すると、より早く成熟した骨芽細胞に分化し早期に石灰化組織を形成し始める。しかし、一方で細胞増殖は

Smooth surfaceの上で培養した方が高い値を示す。そこで、Rough surfaceの骨芽細胞親和性を向上させることを目指して、光学処理によりチタン表面を物理化学的に改質したものをを用いて実験を行った。その効果は期待以上で、光機能化酸処理チタン表面は骨芽細胞への分化を妨げることなく細胞増殖を2倍に高めることが示され、*in vivo*における埋入後2週の骨結合強度は、無処理の酸処理チタン表面の3.1倍にまで増加し、埋入後8週の値とほぼ同じであることがわかった（図）。この結果は、オッセオインテグレーション獲得期間を4分の1に短縮する可能性を示唆しており、即時インプラントに応用する上での優位性は極めて高いと考える^{1,2)}。

将来、歯胚の再生なども含む次世代再生医療が欠損補綴治療に変革をもたらすものと期待しているが、当面は熟練した治療技術を駆使して生体材料を応用することこそがスタンダードと考える。新規生体材料とその分子生物学的評価に基づく新たな治療法を提案することで健康科学としての補綴学研究の一端を担っていきたい。

参考文献

1. Aita H, Hori N, Takeuchi M, Suzuki T, Yamada M, Anpo M and Ogawa T. The effect of ultraviolet functionalization of titanium on integration with bone. *Biomaterials* 30(6): 1015–25, Epub 2008.
2. Aita H, Att W, Ueno T, Yamada M, Hori N, Iwasa F, Tsukimura N and Ogawa T. Ultraviolet (UV) light-mediated photofunctionalization of titanium to promote human mesenchymal stem cell migration, attachment, proliferation and differentiation. *Acta Biomater*, in press.

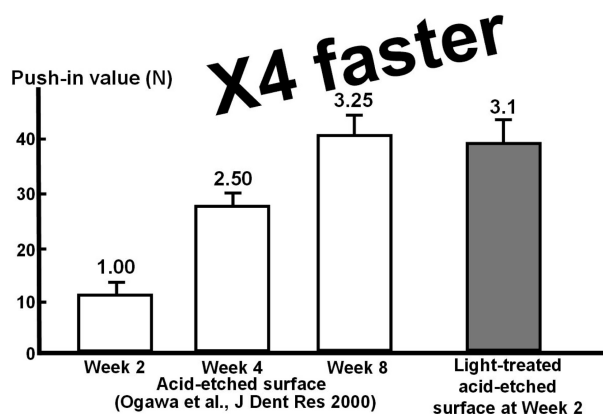


図 光機能化によるオッセオインテグレーションの早期獲得

[最近のトピックス]

超薄膜HAコーティングインプラント（ミューワンHAインプラント）について

木村 和代, 越智 守生

Kazuyo KIMURA, Morio OCHI

北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系
クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

近年患者のQOLの点からインプラントの治療期間を短縮し、早く確実なオッセオインテグレーションを獲得するため、チタンインプラント体表面の改質改善がなされてきた。

現在、インプラント体の埋入初期の骨伝導性を向上させる目的で生体適合性材料であるハイドロキシアパタイト（HA）を表面コーティングする技術が各種開発されてきており（プラズマ溶射法およびフレーム溶射法：膜厚公称20～70 μm ）、臨床応用されている。しかし、これらの方法ではHA膜厚をより薄く均一にすることは困難で、機能時にコーティング層が剥離しインプラント周囲炎を引き起こす可能性も否定できない。

今回紹介する“ミューワンHAインプラント”は元（株）国際アパタイト研究所の青木秀希博士が開発した純チタン（JIS 2 種）製の1 回法ワンピースタイプで、インプラント体フィクスチャー部にHAをスパッタリング法で成膜コーティング（膜厚：1～2 μm ，図1）したものである（Aoki et al. , 2006）。スパッタリング法では、真空中に不活性ガス（アルゴンガス）を導入しながら基板とターゲット間に電圧を印加し、イオン化したアルゴンガスをターゲットに衝突させ、弾き飛ばされたターゲット物質を基板に成膜させHA被膜を生成するという工程をとるため超薄膜にすることが可能となった。これにより均一かつ緻密でチタン基材との結合力の強い安定したHA層が形成され、この薄膜HAは早期に新生骨形成を促し（バイオインテグレーションの獲得）、その後自家骨に徐々に置換吸収され、最終的にはチタンとの間に限りなくオッセオインテグレーションが獲得され安定した結合が維持されるとの機序が考えられている。また、上述の如くコーティング層は数か月以内に99%以上が吸収されるため、層内での破壊・感染のリスクが少なく長期安定性を期待できる。

本インプラントは2004年10月から2006年6月まで東京

医科歯科大学と北海道医療大学（歯科内科クリニック）との2 か所で臨床試験（治験）を行い81症例を対象に1年間経過観察、各臨床所見により有効性と安全性を評価した。2009年1月には改正薬事法下で承認取得、現在山八歯材工業株式会で商品化、販売されている。

以下に本学歯科内科クリニックでの治験成績を報告する（図2－5）。

登録症例数30症例、参加患者数28名、埋入インプラント本数48本であった。埋入後に妊娠した1 症例は治験中止・除外された。治験観察期間での脱落症例はなく臨床所見、安全性ともに良好な結果であった。その後上部構造装着後3年後にインプラント体の破折による失敗症例を1 例経験し、リコールに応じない症例も含め2009年3月までのインプラント生存率はKaplan-Meier法で94.4%であった。インプラント周囲の骨吸収量は平均0.49 mmで従来の骨接合型インプラントシステムでは上部構造装着から1年後で1.5 mm、その後1年ごとに0.2 mmずつ頸部の骨吸収が生じるとの報告（Adell et al. , 1981）があり、従来のインプラントより骨吸収量が少なかった。今後メンテナンスを注意深く行いインプラントの予知性と安全性を継続して検討していく予定である。

文献

Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Int J Oral Surg. 6 : 387-399, 1981.

Aoki H, Ozeki K, Ohtani Y, Fukui Y, Asaoka T. Effect of a thin HA coating on the stress/strain distribution in bone around dental implants using three-dimensional finite element analysis. Bio-Med. Mat. Eng. 16 : 157-169, 2006.

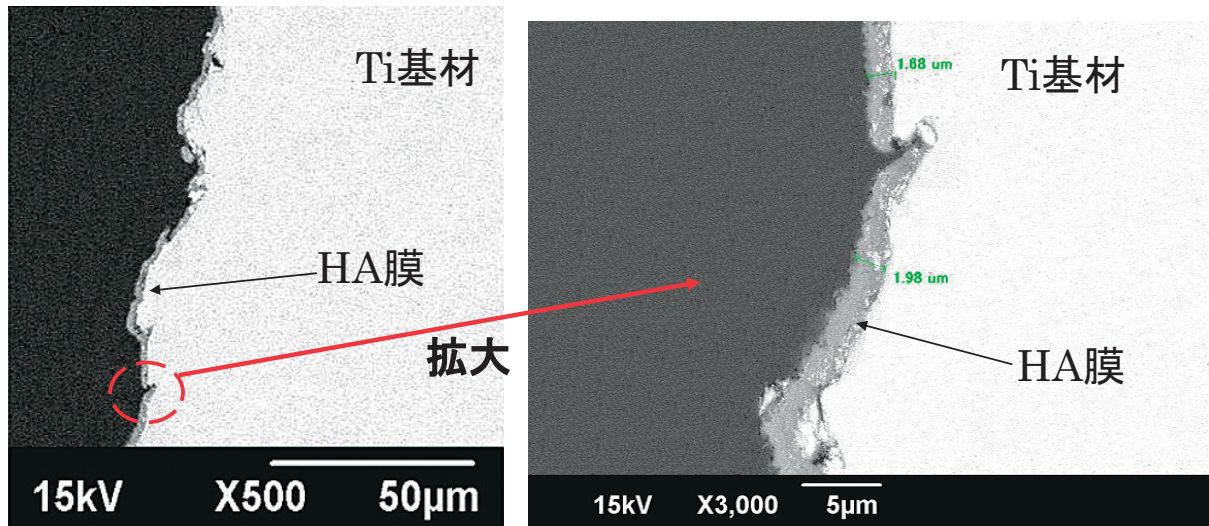


図1 HA膜断面のSEM像および膜厚の実測



図2 初診時口腔内写真 (45, 46部欠損)



図4 上部構造装着3年後の口腔内写真 (45, 46部)

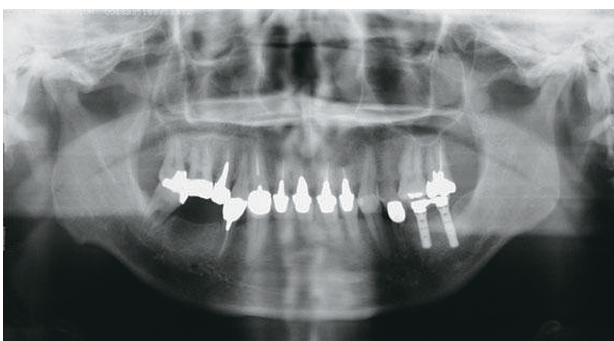


図3 初診時パノラマエックス線写真 (45, 46部欠損)

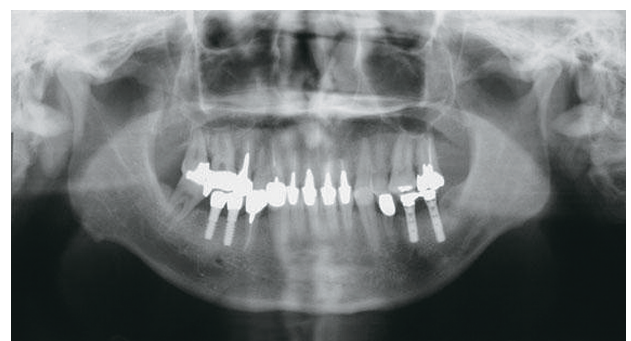


図5 上部構造装着3年後のパノラマエックス線写真 (45, 46部)

[最近のトピックス]

Skeletal Anchorage Systemsを用いた矯正歯科治療

岡山 三紀, 村田 勝*, 田崎 純一*, 溝口 到

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野
北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科分野*

矯正歯科治療において、固定源：anchorage（動かしたい歯に加える力に対して抵抗となる部位）のコントロールは最適な咬合を獲得するまで重要な因子の一つである。特に、重度の叢生や著しい上顎前突症例の改善には、anchorage lossを可及的に少なくする必要がある。そのため、ヘッドギアや顎間ゴムのような患者の協力が必要とされる付加的装置が使用されてきた。しかし、これらの装置の効果は患者の協力度に大きく依存すること、不動の固定源でないため固定歯である大白歯の近心、傾斜、挺出などの移動が起こり、十分な治療結果が得られない欠点がある。

近年、固定源にインプラントを利用したSkeletal Anchorage Systemsが新しい矯正治療方法として行われている。この新しい固定源の確保のシステムでは、口蓋や唇頬側歯槽骨にインプラントを埋入することにより不動固定源が得られ、従来の矯正歯科治療では困難であった大白歯の近遠心移動や圧下が容易になり、重度上顎前突、叢生や開咬症例の治療も可能となった。また、従来の不確実な患者協力度に依存する付加的装置なく、良好な治療結果を得ることができる。

現在クリニック矯正科では、症例の特徴、主訴、治療目標、インプラント固定源有用性を検討し、口蓋インプラントタイプ、プレートタイプ、ミニスクリュータイプ3種類のインプラント固定源を選択し使用している（図1）。

以下に当科にてSkeletal anchorageを用いた治療症例を紹介する。

症例1：他院にて小白歯4本抜去による矯正歯科治療を受けたが、上顎前歯の突出の改善がみられず再治療を希望した症例。さらなる抜歯が出来ないため口蓋インプラントタイプを正中口蓋縫合部に埋入後、上顎歯列弓の遠心移動を行った（図2、3）。

症例2：下顎右側乳犬歯の晩期残存と下顎右側犬歯先天欠如の症例。下顎小白歯部歯槽骨にプレートタイプインプラントを埋入後、下顎右側乳犬歯を抜去し、下顎右

側小白歯、臼歯部の近心移動を行った（図4）。

症例3：重度の叢生症例。下顎右側第一大臼歯保存不可能のため抜去し、左側下顎枝前縁部にミニスクリュータイプインプラントを埋入し、小白歯と犬歯の遠心移動を行った（図5）。



図1 インプラント体。左：口蓋インプラントタイプ（Straumann社製）、中央：プレートタイプ（デンツプライ三金社製）、右：ミニスクリュータイプ（Dentos社製）



図2 口蓋インプラントタイプを用いた大白歯の遠心移動を行った症例（左：インプラント埋入時 右：大白歯の遠心移動時）



図3 上顎歯列弓の遠心移動症例（左：初診時 右：治療後）



図4 プレートタイプインプラントを用いた白歯の近心移動と圧下を行った症例
(左：治療中 右：治療後)

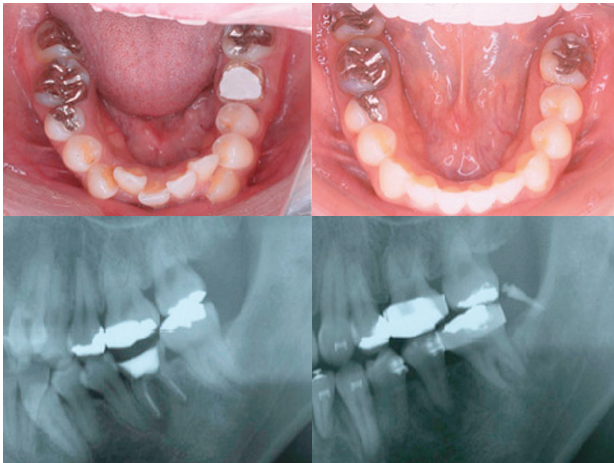


図5 ミニスクリュータイプインプラントを用いて小白歯と犬歯の遠心移動を行った症例
(左：初診時 右：治療後)

[最近のトピックス]

多様な顔をもつタンパク—Osteoprotegerin

小林美智代

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野

1997年にTNF (tumor necrosis factor) receptor super-familyのひとつでその過剰発現が大理石病を示すタンパクが見つかり、これを“骨を減るのを妨げるもの”と言う意味のosteoprotegerin (OPG) と名付けた。さらにOPGのノックアウトマウスは顕著な骨粗鬆症を示すことが報告され、そのことからOPGは骨吸収抑制活性を持つ因子として同定された。それ以後、OPGは破骨細胞に対する作用を中心に研究が進められてきた [1,2]。しかし、OPGは多種多様な生物活性をもつことが判ってきている。OPGノックアウトマウスで血管の石灰化が著明に亢進していたため、OPGと血管の関係が注目されている。さらに最近、OPGがTRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) の活性を押さえることにより癌細胞の生存を促すことが報告され、癌の転移との関係の研究や、骨髄腫、乳癌または前立腺癌などの予後のマーカーとしての研究も行われている。このようにOPGの作用はいくつもの顔を持っているが、骨代謝以外はまだその作用機序すらもよくわかっていない。

今まで報告されているOPGの作用をいくつか紹介する。

1) 骨のリモデリングにおけるOPG

もっとも最初に研究されたOPGの作用である。骨芽細胞のRANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) が破骨前駆細胞のRANKに結合することにより、破骨細胞は成熟するが、OPGはRANKLに結合し破骨細胞の成熟を阻害する。OPG/RANK/RANKLシステムの発見は骨代謝の飛躍的な理解をもたらした (図1)。

OPG/RANK/RANKLシステムは骨代謝障害における治療のターゲットの一つとなっている。また、動物実験においてOPGが乳癌、前立腺癌の転移を抑制することに成功している [3,4]。

2) OPGの癌細胞の抗アポトーシス作用

OPGはTRAILの可溶性のレセプターでもある。TRAILは単球からインターフェロン γ や α に反応して放出さ

れ、癌細胞のdeath receptor (DR) 4, DR 5に結合しアポトーシスを誘導する。正常細胞はTRAILに対して非感受性であり、そのことからTRAILが抗がん剤として研究されている。OPGはTRAILの囿りセプターとして作用するため、結果として癌細胞のアポトーシスを妨げる (図2)。さらにOPGは癌細胞の活性化や増殖を促すことも報告されている [5]。

3) OPGの血管系に対する作用

OPGは炎症刺激により血管内皮細胞のWeibel-Palade小体から速やかに放出されるが、このことはOPG/RANKLシステムが血管系の炎症や治癒に関与していることを示唆している [6]。さらにApoE-/-マウスのアテローム性動脈硬化モデルにおいて、OPGは動脈硬化性プラークの形成を抑制する。またOPGは同モデルにおいて、動脈硬化性プラークの石灰化も阻害することが報告されている [7]。このことは、OPGが血管の恒常性の維持に重要な役割を果たしていることを示している。

4) その他のOPGの作用

骨代謝、血管系および癌に対する作用に加えて、子宮内膜症、歯周病、糖尿病などとの関わりが報告されている。そのほとんどにおいてOPGの作用機序は不明である。

OPGの歯肉溝浸出液の濃度 (50–700pg/ μ l) が比較的濃度が高いとされる血中 (0.1–3.6ng/ml)、人乳 (162 $\pm$ 58ng/ml) などより遥かに高く、歯周病や歯牙の移動などによりその濃度が変化する。このことから我々の研究室では、歯周組織、特に血管内皮細胞の恒常性とOPGの作用について注目し研究を行っている [8–10]。

1. W. S. Simonet *et al.*, *Cell* **89**, 309 (Apr 18, 1997).
2. H. Yasuda *et al.*, *Endocrinology* **139**, 1329(Mar, 1998).
3. H. Yonou *et al.*, *Cancer Res* **63**, 2096 (May 1, 2003).
4. J. Zhang *et al.*, *J Clin Invest* **107**, 1235 (May, 2001).

5. P. Reid, I. Holen, *Eur J Cell Biol* **88**, 1 (Jan, 2009).
6. A. C. Zannettino *et al.*, *J Cell Physiol* **204**, 714 (Aug, 2005).
7. B. J. Bennett *et al.*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **26**, 2117 (Sep, 2006).
8. M. Kobayashi-Sakamoto, K. Hirose, E. Isogai, I. Chiba, *Biochem Biophys Res Commun* **315**, 107 (Feb 27, 2004).
9. M. Kobayashi-Sakamoto, K. Hirose, M. Nishikata, E. Isogai, I. Chiba, *FEMS Microbiol Lett* **264**, 238 (Nov, 2006).
10. M. Kobayashi-Sakamoto, E. Isogai, K. Hirose, I. Chiba, *Microvasc Res* **76**, 139 (Nov, 2008).
11. I. Holen, C. M. Shipman, *Clin Sci (Lond)* **110**, 279 (Mar, 2006).

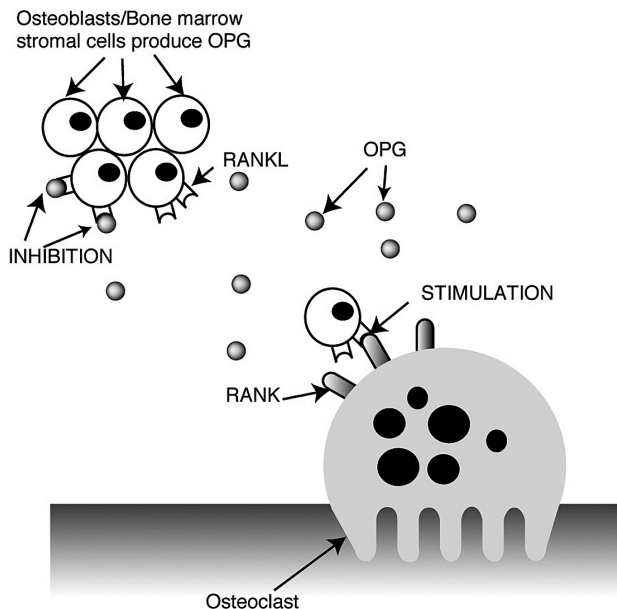


図1 ([11] より改変)

骨代謝におけるOPGの役割

骨芽細胞や骨髄間質細胞により産生されたOPGはRANKLに接着し、RANK-RANKLの結合を阻害する。そのことによりOPGは破骨細胞の成熟や活性化を抑制する。

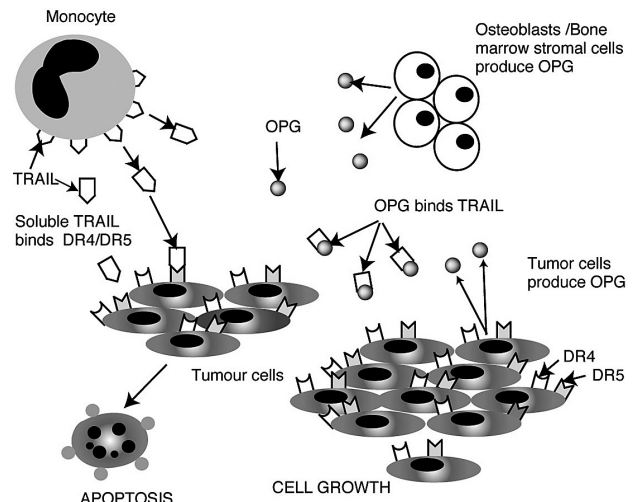


図2 ([11] より改変)

OPGのがん細胞における抗アポトーシス作用

単球はTRAILを産生し、それが癌細胞のDR4 / DR5 に結合することにより癌細胞にアポトーシスを起こさせる。しかし、骨芽細胞、骨髄間質細胞や癌細胞から産生されたOPGはTRAILに結合することにより、TRAILがDR4 / DR5 に結合することを阻害し、結局は癌細胞のアポトーシスを抑制する。

[最近のトピックス]

即時加重型インプラントを支えるインプラント表面の科学
—インプラント表面形状について—

草野 薫

Kaoru KUSANO

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学分野

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Human Biology and Pathophysiology,
School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

デンタルインプラント（以下インプラント）がより身近で確実な治療の一つとなり、急速な勢いであらゆる歯科医院で導入されてきている。なかでも患者側の強い希望でもある埋入手術後に早期に咬むことのできる早期加重・即時加重インプラントに関する治療の発展と改良が目覚ましい。その要因の一つには各メーカーで確立化されたインプラント埋入手技、そして歯科用CTの普及に伴うシュミレーションソフトの進歩など、インプラント術前診断技術の向上が挙げられる。しかし、術前診断がいくら優れていても、確実なosseointegrationなしには、その発展はなかったであろう。早期に確実なosseointegrationを獲得し、さらにそれを維持するため、これまでインプラント表面の改良に関する研究がなされてきた。表面の改良には大別すると表面形状（Surface topography）と表面性状（Surface chemistry）とに分けられる。表面性状とは表面電位、表面エネルギーやハイドロキシアパタイトコーティング（HA）など、細胞やタンパクの吸着に化学的、物理的な要素をもつものを表す。そしてインプラント表面の構造改質を含めた基本的な要素の一つであるインプラント表面形状についてこれまでの方向性について述べたい。

表面形状が細胞に与える影響は多く、細胞の伸展・伸長、接着、配列形式、分化・増殖などがある。細胞の伸展・伸長の方向に関して、表面に付与された0.5 μ m程度のmicrogrooveに大きな影響を受け、細胞は規則正しくそのgrooveに沿って配列する。このことをcontact guidanceといい、共焦点レーザー顕微鏡で、actin filamentとvinculinはgrooveに沿って観察された。細胞分化においてもgrooveに沿って細胞が固着し、石灰化基質が広がるのがわかっており、細胞の増殖する方向や形態、石灰

化についてもインプラント表面形状でコントロール可能となった。また、細胞接着に関して接着性因子であるintegrinはチタンと結合する際、粗造なインプラント表面において、その発現が高く、細胞－表面間で高い接着性を有することも報告されている。

また*in vivo*においては表面が粗造になるほどcollagenの新生量が多くなることや新生血管の侵入も容易になることが知られ、その結果、粗造なインプラント表面は高い骨接触率を示している。ところが、インプラント表面が粗造になるに従い、埋入時のトルクが増すことや、アルカリホスファターゼ活性が下がるなどの報告もあり、粗造な表面がすべてにおいて優れているわけではない。しかし、現在のところ粗造なインプラント表面はosseointegrationを獲得する上で有利に働いていると考えられており、現在も様々な研究が進められている。これまでに市販のインプラントに採用されている表面形状の種類には鏡面研磨（Polished surface）、機械加工（Machined surface）、チタンプラズマ溶射（Titanium plasma-sprayed surface）、酸エッチング処理（Acid-etched surface）、プラスト処理（Blasted surface）SLA（Sand-blasted, large grit, acid-etched surface）、球状被覆（Sintered porous-structured surface）などがある（図1）。これまで機械加工やチタンプラズマ溶射を採用していたメーカーも2000年代初めよりマイクロ・ナノサイズSLAなど、粗造なインプラント表面へシフトしている。本稿ではインプラント表面形状に限定して、述べてきたがリン酸カルシウムセラミック被膜など表面性状の分野についても研究が盛んに行われており、今後も表面形状と表面性状の融合・発展がより確実なosseointegrationの獲得へと導くものとする。

Surface Topographies

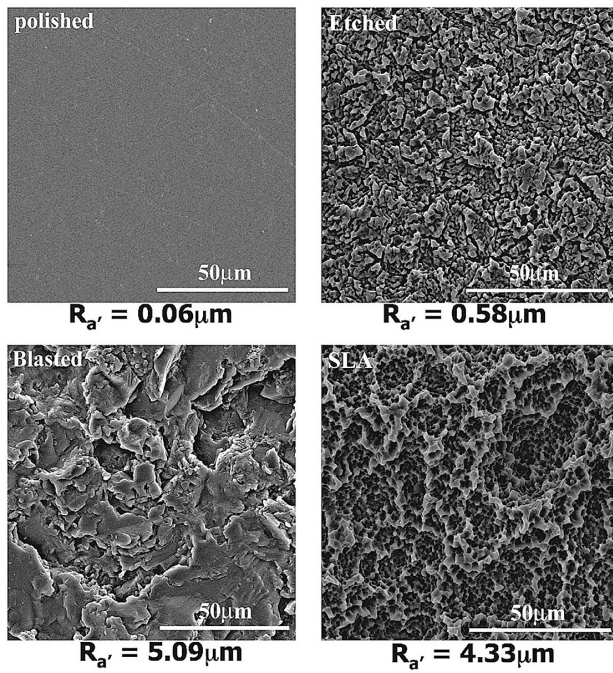


図1 市販のインプラントに採用されている表面形状の走査型電子顕微鏡像

鏡面研磨 (Polished surface)

酸エッチング処理 (Acid-etched surface)

ブラスト処理 (Blasted surface)

SLA (Sand-blasted, large grit, acid-etched surface)

[学会記録]

北海道医療大学歯学会第27回 講演会

「脂質・脂肪酸の身体機能制御での重要性についての細胞生物学的研究」

東北文化学園大学（東北大学名誉教授）
近藤 尚武 教授

【要旨】

最近の“メタボ”という流行語により、体にとって脂質は悪役だという認識が世に過度に流布しているが、一方で、脂質摂取不良により種々の疾病が惹起されることも専門的には周知である。しかし、その細胞・分子レベルでの作用機構についての研究は、蛋白質が標的の疾患の研究に較べれば大きく遅れていたことも確かである。また、細胞についての私達の認識は電顕による生体膜の二重線像の発見により飛躍的に進展したのだが、その二重線は膜構成の脂質による像であることが、膜蛋白質の研究の隆盛さに隠れてしまって忘れがちなことも事実であり、元来、電顕形態学者として研究の道に入った私には若干の慙愧さを感じるものであった。脂質とその構成要素の脂肪酸それら自体を研究対象にするには研究技法的に蛋白質に較べて不利な点が多々あるが、それらの生成制御分子（蛋白質）を研究標的にすることによってその不利さを避けて、脂質の生体における重要性の細胞・分子レベルでの研究を私はこれまで暫し遂行してきた。その研究結果の一旦を、研究対象分子の中から、セカンドメッセンジャーとして有名なジアシルグリセロール（DAG）を代謝するDAGキナーゼ、および、脂肪酸の細胞内取り込み後の細胞内移動等に関与することが充分予想される脂肪酸結合蛋白（FABP）の2者に絞り、披露してご批判を仰ぎたい。

DAGキナーゼに関しては、当時（'90）先行していた札幌医大加納先生が世界で最初に分子同定した α 型アイソザイムが、脳でシグナル伝達に主役と一般に考えられるニューロンではなくてオリゴデンドロサイトに発現局在することを形態学者として免疫組織化学的に見出したのがこの研究のスタートであった。その後、4種のアイソ

ザイムの分子同定をし、それらが脳内部位的にも細胞内でも各々特異局在を示すことを見出し、各々の分子の機能追及への重要な糸口を世に提示することが出来た。現在は、各分子の遺伝子欠損マウスの表現型解析などを世界のいくつかの研究室と競争進行中である。

FABPについては、最初に同定された組織部位の名を冠して腸型、肝臓型、心臓型のアイソフォームが当時（'90）既に知られており、私は、各々の最初の組織だけに限局するのではなく比較的広く発現局在することを、免疫・遺伝子組織化学的に報告していた。しかし、既知のアイソフォームのどれも脳に強くは局在しなかったもので、脳型アイソフォームの存在を信じてその同定に挑戦し、塩基配列決定とその国内学会報告をしたが、完成・欧文誌発表で欧米に後塵を拝した。次いで脳型と表皮型の遺伝子欠損マウスを作製して表現型解析に進んだ。その結果、表皮型については、正常での角化細胞局在とその欠損マウスで表皮水分バリアー制御の乱れの惹起、および、正常での脾樹状細胞特異発現とその欠損で同細胞からのIL12分泌亢進を見出した。脳型では、正常胎児期脳の胚芽細胞層での強力発現と生後脳アストロサイト（脳全体で弱陽性で扁桃体で中程度陽性）での局在、その欠損マウスでの顕著な不安亢進およびプレパルス抑制の減弱と驚愕反応潜時の短縮（統合失調症の生物学的マーカー）を見出し、更にヒト統合失調症脳でのこの分子の発現異常も検出し、この欠損マウスが統合失調症の動物モデルになる可能性が高いことが判明した。

本研究により、脂質ないし脂肪酸が我々の体の恒常性維持に非常に重要であることの分子生物学的支持の一助が得られたと考える。

北海道医療大学歯学会第27回学術大会 一般講演抄録

フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメントの物性

○館山元一*, 柳 智哉**, 遠藤一彦**, 大野弘機**, 越智守生*

*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系
クラウンブリッジ・インプラント補綴学分野

**北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

【目的】口腔インプラントの上部構造の装着方法は、スクリュー固定法とセメント固定法の2種類に分類されるが、テンポラリーセメントを用いたセメント固定法を使用するが多い。本研究では、試作段階にあるフッ素徐放性PRG (Pre-Reacted Glass-ionomer) 含有テンポラリーセメントの物性を調べ、本セメントが臨床での使用に適しているかどうか検討した。

【方法】実験には、(株)松風より供給を受けた新規フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメント (開発コード: SI-R20503) と、市販されている代表的な仮着用セメントであるHY-BOND TEMPORARY CEMENT SOFTおよびHARD (松風) を用いた。合着用セメントのJIS規格に従って、稠度、硬化時間、圧縮強さ、崩壊率を測定した。さらに、各セメントを用いてチタン合金製アバットメントにセラミックコーピングを仮着し、引張り試験を行って保持力を測定した。

【結果および考察】試作セメントの標準粉液比は、1.8g/mlと市販セメントとはほぼ同等であった。硬化時間は10分であり、市販のセメントよりも約1.6分ほど長かった。試作セメントの圧縮強さは13.0 MPaであり、2種類の市販セメントで得られた圧縮強さのほぼ中間であった。また、試作セメントを用いた場合の保持力は110.9Nであり、圧縮強さと同様に、2種類の市販セメントを用いて得られた値のほぼ中間であった。崩壊率も2.1%と市販セメントはほぼ同等な値を示した。

【結論】フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメントは、市販のテンポラリーセメントとの物性の比較により、補綴装置の仮着に使用できる物性を有していることがわかった。フッ素徐放性PRG含有テンポラリーセメントは、細菌の付着や増殖を抑制するとの報告もあることから、口腔インプラント上部構造のセメント固定に有用であるものと考えられる。

4-META/MMA-TBBレジン象牙質接着における次亜塩素酸ナトリウムとプラチナナノコロイドの影響

○長野二三*, 遠藤一彦*, 佐野英彦**, 橋本正則*, 大野弘機*

*北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系
生体材料工学分野

**北海道大学大学院歯学研究科口腔健康科学講座歯科保存学教室

【目的】プラチナナノコロイド (CPN) は、2nmの白金粒子の全周をクエン酸ナトリウムでコーティングされた機能性素材である。我々のこれまでの研究で、4-META/MMA-TBBレジン (スーパーボンドC&B) の象牙質接着において、CPNを前処理すると象牙質接着強さが著しく向上するが、次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) 処理後にCPN処理すると、象牙質接着強さに向上が見られないということがわかった。本研究では、これまでの研究を背景に、10%クエン酸・3%塩化第二鉄水溶液 (10-3水溶液) で脱灰した象牙質、並びにNaOCl処理した象牙質に対してCPNを処理した象牙質の表面を調べ、接着強さとの関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】ヒト抜去臼歯の健全象牙質を厚さ約1mm、1辺が約3mmの正方形に作製し、#600の耐水性研磨紙で1分間研磨した。研磨しただけの象牙質群、10-3水溶液で酸処理した群、10-3水溶液酸

処理後CPNを処理した群、10-3水溶液で酸処理後NaOClを処理した群、10-3水溶液での酸処理、NaOCl処理後にCPNを処理した群、以上4群についてX線光電子分光法 (XPS) による表面分析を行った。

【結果および考察】10-3水溶液で酸処理後にCPNを処理した試料には、白金の存在が確認されたが、NaOCl処理をした象牙質にCPNを処理した試料の表面からは白金は存在していなかった。この結果から、CPNが4-META/MMA-TBBレジンの象牙質接着強さを向上するには、CPNが象牙質表面に存在すること、ならびにCPNが象牙質の表面に残るためには、コラーゲン線維の存在が重要であることがわかった。

【結論】4-META/MMA-TBBレジンの象牙質接着において、CPNは接着強さの向上に寄与するが、その実現にはCPNと象牙質表

面のコラーゲン線維との相互作用が重要である可能性が示された。

石灰化誘導性接着性モノマー配合 4-META/MMA-TBBレジン of 微小引張強さ

○塚本尚弘, 伊藤修一, 大熊一豊, 斎藤隆史
北海道医療大学歯学部口腔機能修復・再建学系 歯制御治療学分野

【目的】本研究の目的は、4-META/MMA-TBBレジンに配合した石灰化誘導性接着性モノマーがレジンの微小引張強さにどのような影響を与えるかを検討することである。

【材料と方法】う蝕を有さないヒト抜去大臼歯を歯冠部中央で歯軸に対し垂直方向に切断し、健全象牙質を露出させ試験に供した。新規開発接着性モノマーであるAK-100およびTSM-47を5, 10, 30, 50および70%配合した4-META/MMA-TBBレジン調製した(以下AKS-5~70およびYTS-5~70)。コントロールとして非配合4-META/MMA-TBBレジン(以下4-META, サンメディカル)を用いた。

象牙質面を表面処理液グリーンにて10秒間処理、水洗後、調製したレジン接着させた。試料を24時間37℃にて水中保管後、断面が1mm×1mmの正方形となるように棒状に切り出し、微小引張強さの測定を行った。さらに37℃にて水中およびヘキサデカン中に3および6ヶ月間保管後の試料について微小引張強さ試験を行った。また試料の一部は走査型電子顕微鏡にて接着界面の観察を行

った。

【結果・考察】ヘキサデカン中に保管した全試料において、微小引張強さの経時的な変化は認められなかった。

水中保管の場合、4-METAでは24時間後と6ヵ月後で統計学的有意差は認められなかった(Tukey多重比較検定 $p>0.05$)。24時間後、AKS-5, 10およびYTS-5, 10の引張強さは4-METAと比較して有意差は認められなかったが、AKS-30, 50, 70およびYTS-30, 50, 70では有意に低い値を示した。24時間後と比較して6ヵ月後のAKS-5は有意に高い値を示し、AKS-10は低い値を示した。YTS-5, 10の場合には有意差は認められなかった。さらに、全期間を通してAK-100およびTSM-47の同配合量間では有意差はなかった。

これらのことから、AKS-5は4-META/MMA-TBBレジンの接着界面の耐久性を向上させ、YTS-5, 10は同等の耐久性を示すことが示唆された。

マウス臼歯歯胚形成過程におけるプロテオグリカンの機能に関する研究

○Jiang Bei-Zhan, 田巻玉器, 柴田俊一
北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系組織学分野

【目的】プロテオグリカン(PG)は非コラーゲン性細胞外基質成分で、ヒアルロン酸と会合体を形成するversicanなどの大型プロテオグリカンや、decorin, biglycanなどのLeucin-rich小型プロテオグリカンなど様々な分子が同定されており、それらはスペースの確保や細胞との相互作用を通して様々な器官の形態形成に関与していることが知られている。本研究では器官培養の系を用いて、歯胚形成に及ぼすPGの役割を検索することを目的に行われた。

【方法】胎齢16日のマウスより臼歯歯胚(帽状期)を摘出し、10%牛胎児血清を含むDMEM/HAMF12培地で6日間培養し、コントロール群とした。実験群にはCSPG合成の合成攪乱を引き起こす β -xylosideを終濃度1.5%(W/V)になるように添加した。培養後の歯胚は実体顕微鏡写真を撮影後、固定、パラフィン包埋を行い形態的に観察した。さらに培養6日後の培地に $[^{35}\text{S}] \text{NaSO}_4$ (100 $\mu\text{Ci/ml}$)を加え、24時間培養後、培地と歯胚組織からそれぞれ4MGuHClによりタンパク質を抽出し、ゲル濾過、イオン交換カラムと酵素処理を併用して合成されたプロテオグリカン分子の構造解析を行った。またin situ hybridization法による胎齢13-16日の歯胚におけるversi-

can mRNAの発現も検索した。

【結果および考察】培養後の歯胚を観察すると、実験群ではコントロール群と比較して歯胚全体の大きさの縮小と、咬頭形成の萎縮が認められ、それは近・遠心咬頭で著しかった。コントロール群では ^{35}S の90%以上がプロテオグリカンに取り込まれ、培地抽出試料では全体の約10%、組織抽出試料では約25%がversican様の大型プロテオグリカンであった。一方実験群では ^{35}S の大部分が、 β -xylosideで合成されたCS鎖に取り込まれ、プロテオグリカン合成が著しく阻害されていることが確認された。以上のことからversicanをはじめとするPG合成が歯胚の形態形成に重要な役割を演じていることが確認された。またin vivoの検索からversican mRNAの発現は主に間葉由来である歯乳頭組織に認められたが、上皮由来であるエナメル器でも特にcervical loop近傍の細胞に発現が認められたことから、間葉組織のみならず上皮組織が合成するPGもその機能に係している可能性が示唆された。

【結論】正常なPG合成は歯胚の形態形成に重要である。

Development and Application of the Antiseptic System for Dental Unit

○Izumi MASHIMA*, Yukie OKA*, Miku AOKI*, Osamu UEHARA**, Futoshi NAKAZAWA***

*School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

**Health Sciences University of Hokkaido Hospital

***Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

【Purpose】 Infection control is one of the most important problems for dentists. Although dentists use many sterilized apparatus for their treatments, we have noticed that the water used for their treatments is not sterilized and have known that the water supply system of dental unit which isn't always cleaned is contaminated with bacteria. Therefore, we have developed the antiseptic system and reagent for dental unit.

【Methods】 Initially, we collected the water before flashing and after flashing to examine the effect of flashing. After culturing the bacteria in the water, the number of bacteria grown was counted. Then, we collected the following 3 types of water. 1) One night water; the water after dental unit wasn't worked for one night. 2) Two days water; the water after dental unit wasn't worked for two days (as weekend). 3) A week water; the water after dental unit wasn't worked for a week (as a long vacation). After culturing the bacteria in these water, the different bacterial strains were isolated according to the morphology of their colonies. Also, we developed the antiseptic reagent by using Tea Tree Oil (TTO). It was prepared at 0.7% TTO after solubilization with Tween 20. And

we examined antiseptic ability of this reagent to add to the bacterial cells for 5 min and they cultured. Finally, we tried to use the antiseptic system which was developed with a cooperation of company with this reagent for dental unit. We collected the water before cleaning and after cleaning with this system and the bacteria in these water were cultured to confirm efficacy of this system.

【Results and Discussion】 The flashing didn't reduce the bacteria in the dental unit so much. But the number of bacteria was reduced drastically by cleaning with the antiseptic system and reagent. Also the bacterial strains in the 3 types of water of dental unit were antisepticised below 0.02% of survival rate with 0.7% TTO for 5 min, when this system and reagent were applied to dental unit, actually.

【Conclusion】 By using of the antiseptic system and reagent, which were developed in the present study, dentists can clean the water supply system of dental unit very easily. So, this system and reagent are expected to progress in quality of dental treatments. And certainly, dentists can give more comfortable treatments to patients.

レーザー-speckルイメージング血流計を用いた、ラット咬筋および周辺組織の血流動態イメージング解析

○新岡文治, 石井久淑, 和泉博之

口腔生物学系 生理学分野

我々はこれまで、ラット咬筋の血流増加反応に関する様々な知見を報告してきた。その際の血流変化は、レーザードップラー血流計 (LDF) を用いて測定してきたが、LDFはその測定範囲が、わずか1 mm四方の1点に限局されてしまう等のデメリットもある。ラット咬筋は、良く発達した大きな組織であり、その血管走行も複雑であるため、本研究では、CCDカメラを用いて、血流変化を2次元の画像として測定する事が可能なレーザー-speckルイメージング血流計 (LSI) を用いて、浅部咬筋とその周辺組織の血流変化を測定した。LSIは、約0.01mm四方から150mm四方の任意の範囲を高時間分解能で測定することができる。

実験は、ウレタン麻酔したラットをミオブロックで非働化し、人工呼吸下で行った。LSI (OMEGAZONE OZ-01) を用いて、咬筋と周辺組織の画像を2秒間隔で取得し、画像から血流動態を解析した。

ラット浅部咬筋では、周辺部から血流増加が始まり、毛細血管が密に走行していると思われる筋中央部ではやや遅れて血流が増加する様子が観察された。更に、咬筋表面を走行する顔面神経に伴行する血管でも、血流増加が認められた。LSIを用いる事により、反射性の副交感神経性血管拡張反応で、咬筋全体および顔面神経伴行血管に血液が供給される様子を詳細に観察することが可能となった。

機械刺激による細胞間のCa²⁺ウェーブとIP₃濃度変化のリアルタイム測定

○根津顕弘, 谷村明彦, 森田貴雄, 東城庸介

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

【目的】 本研究は、機械刺激による細胞間Ca²⁺ウェーブとイノシトール1,4,5-三リン酸 (IP₃) 産生との関係を明らかにすることを目的とする。唾液腺由来培養細胞 (HSY-EA 1細胞) を用いて、機械刺激による細胞内Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) と細胞内IP₃濃度 ([IP₃]_i) のリアルタイム測定を行った。

【方法】 HSY-EA 1細胞に、我々の開発したIP₃バイオセンサー“LIBRAv”を発現させ、さらにCa²⁺蛍光指示薬のfura-2を導入した。機械刺激によるfura-2とLIBRAvの蛍光変化は、3 CCDカメラ付き蛍光イメージングシステムにより測定した。機械刺激は、マイクロマニピュレーターに装着した微小ガラス管で細胞膜に触れる

ことにより行った。

【結果および考察】 HSY-EA 1 細胞を機械刺激すると、刺激した細胞で大きな $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が起こり、その後、近傍の細胞に $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が伝搬する細胞間 Ca^{2+} ウェーブが観察された。機械刺激による $[IP_3]$ 変化を調べたところ、刺激細胞で一過性の $[IP_3]$ 上昇が観察され、近傍細胞では刺激細胞より低い $[IP_3]$ 上昇が観察された。ホスホリパーゼC (PLC) 阻害剤のU-73122 (10 μ M) 存在下で細胞を機械刺激すると、刺激細胞と近傍細胞での $[IP_3]$ 上昇は完全に抑制された。この時、刺激細胞での $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は約50%に抑制され、近傍細胞の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は完全に抑制された。このことから、機械刺激は刺激細胞と近傍細胞でPLC- IP_3 産生系を介した細胞内ス

トアからの Ca^{2+} 放出を起こすことが示唆された。非選択的プリン受容体遮断薬のスラミン (100 μ M) 存在下で細胞を機械刺激すると、刺激細胞では $[IP_3]$ と $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が観察されたが、近傍細胞ではこれらの反応は完全に抑制された。この結果は、細胞間 Ca^{2+} ウェーブは刺激細胞から放出されたATPによって伝搬することを強く示唆する。

【結論】 HSY-EA 1 細胞を機械刺激すると、刺激細胞から放出されたATPによって細胞間 Ca^{2+} ウェーブが起きる。また刺激細胞では、ATPを必要としないPLCを介した IP_3 産生が起きることが明らかとなった。

ヒト歯根膜細胞群の多様性に関する分析

○日高竜宏, 石崎 明*, 門 貴司, 白井 要, 古市保志
北海道医療大学歯学部歯周歯内治療学分野
*岩手医科大学歯学部口腔生化学講座

【目的】 歯根膜は、線維芽細胞様細胞、セメント芽細胞、骨芽細胞およびそれらに分化しうる未分化間葉系細胞等を含む細胞集団である。歯周疾患により損傷を受け失われた歯周組織の再生には、多分化能を有する細胞の存在が必要である。歯根膜由来間葉系幹細胞を用いた歯周組織再生療法の予知性の確立には、採取、培養後、移植する細胞の特徴を知ることが重要である。本研究では異なる被験歯から採取した歯根膜細胞の各種分化マーカーの発現を解析し、歯の部位や状態により個体差が存在するかを分析することを目的とした。

【材料および方法】 北海道医療大学歯科内科クリニックに受診した患者の同意を得て、治療上拔牙が必要と判断し抜去した歯から歯根膜組織を採取した。その後、採取した歯根膜組織から、outgrowth

法を用いて歯根膜細胞群 (HPDL細胞群) を得た。各HPDL細胞群を10%FBS含有DMEM培地及び、20ng/ml fibroblast growth factor (FGF) - 2添加培地にて培養し、骨芽細胞、血管構成細胞、間葉系幹細胞の特異的マーカーの発現をRT-PCR法により調べた。また、HPDL細胞群におけるSTRO-1、vWFの発現は、各抗体を用いてFACS解析した。

【結果および考察】 HPDL細胞群は、歯の部位や状態によって各種幹細胞マーカー、分化細胞マーカーの発現パターン及び、FGF-2添加による増殖能に違いがみられた。以上から、HPDL細胞群中には幹細胞様細胞が存在し、また歯牙の部位や状態によって各HPDL細胞群のFGF-2添加による反応性に差があることが示唆された。

咀嚼機能に関する研究のための「一過性脳梗塞モデルラット」の作製

○佐々木みづほ, 越野 寿, 川西克弥, 豊下祥史, 鈴木裕仁, 岩崎一生, 平井敏博
北海道医療大学歯学部 口腔機能修復・再建学系 咬合再建補綴学分野

【目的】 前年度本学会で、咬合・咀嚼が脳梗塞後遺障害の軽減や改善に有効であるか否かを検討するために、永久脳梗塞モデルラットを作製し、これを安定的に供給できることを報告した。一方、脳梗塞モデルを用いた研究において、中大脳動脈 (MCA) の血流を再疎通する一過性脳梗塞モデルは、梗塞部位への薬物浸透が可能であることや、梗塞部位の再還流障害の評価が可能であることなどから、広く用いられている。今後、咬合・咀嚼が梗塞部への細胞移植や薬物投与ともに後遺障害の軽減や改善に有効であるか否かを研究していく上で、Koizumiらによる一過性脳梗塞モデル作製の確立は必要不可欠であると考えた。

今回は、一過性脳梗塞モデルの安定供給を確保することを目的として、その作製方法、術後の感覚運動評価および梗塞範囲の評価を行ったので報告する。

【方法】 8週齢のWistar系雄性ラット (200g) を用いた。2%イソフルランを用いた全身麻酔下で、頸部に約3cmの正中切開を入れ、右側総頸動脈 (CCA) を露出させた後、6-0絹糸 (河野製作所製) を用いて永久結紮した。続いて、右側外頸動脈 (ECA) も同様

に、6-0絹糸を用いて永久結紮した。なお、右側内頸動脈 (ICA) は永久結紮を行わず、6-0絹糸にて血管にテンションをかけて保持した。次に、CCA分岐部より0.5mm下方に切開を入れ、その切開した孔より4-0ナイロン糸 (同製作所製) にシリコーンコーティング加工した栓塞子を作製し、これをICAの走行に沿ってMCAの起始部まで挿入することにより、一時的にその血流を遮断した。2時間梗塞後にその栓塞子を血管内より引き抜き、MCA血流の再疎通を図った。なお、再還流後、ICAは6-0絹糸を用いて永久結紮した。

再還流後2時間経過時に尾部懸垂を行い、左側前肢部の屈曲の有無を確認した。また、再還流24時間後にLPT評価、MRI撮影およびTTC染色を行った。

【結果および考察】 LPT評価により、24時間後におけるラットの左側前後肢麻痺を確認した。また、MRI撮像で、右側中大脳動脈支配領域の脳皮質および線条体における梗塞を確認した。またモデル作製の失敗例としては、栓塞子の挿入時における血管への穿孔が確認された。

【結論】一過性脳梗塞モデルの安定的供給が可能であると判断された。これにより、梗塞後の脳への細胞移植や薬物投与による治療へ

対する咬合・咀嚼の補助的役割を検証するための研究が可能となると考える。

垂直性骨欠損の予後に関する後向き研究

○土居多聞，森 真理，加藤幸紀，衣笠裕紀，湯本泰弘，
伊藤泰城，栗倉あずさ，門 貴司，古市保志
北海道医療大学歯学部歯周歯内治療学分野

【目的】慢性歯周炎患者の垂直性骨欠損に対して，Scaling・Root planing（SRP）のみ，またはSRP後にOpen Flap Debridement（OFD）を行った歯の予後を観察し，骨欠損深さとポケット深さに影響を与える因子をレトロスペクティブに検討することを目的とした。

【材料および方法】被験者は北海道医療大学歯科内科クリニック歯周病科に通院している慢性歯周炎患者40名（男性17名，女性23名），（処置時年齢55歳±9.5歳）であった。初診時のエックス線写真で垂直性骨欠損が認められ，処置後3年以上経過したメンテナンス治療を行っている100部位を対象とした。大臼歯の根分岐部病変に連続する垂直性骨欠損は除外した。年齢，性別，喫煙の有無，骨欠損部位，治療内容，GI，PII，BOP，PPD，動揺度，固定の有無，エ

ックス線写真による骨欠損深さについて，初診時と処置後3年以上経過した直近の来院時の結果を調査した。

【結果および考察】処置後平均経過年数は10.4年であった。処置後，骨欠損深さは減少し，その後維持された。SRPとSRP+OFDでは骨欠損深さの減少量に有意差は認められなかった。骨欠損傾度が45度より大きい場合よりも45度以下のほうが骨欠損深さは改善した。骨欠損深さの改善と直近のBOPありに負の相関が認められた。本研究結果から垂直性骨欠損に対してSRPやOFDを行うことにより予後は良好であるが，術後の炎症のコントロールが重要であることが示唆された。

仮想歯列モデルを用いた韓国成人女性と日本成人女性の歯と歯列弓形態の比較

○齋藤貞政，林 一夫，上地 潤，水上和博，溝口 到
北海道医療大学大学院歯学研究科
口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

【目的】仮想歯列モデルから三次元計測データを得ることは，従来のノギスによる模型計測の限界を補うことができる。本研究の目的は，韓国と日本の成人女性仮想歯列モデルから得られた三次元計測データを比較し，歯と歯列弓形態の関係および二国間の形態学的な違いを明らかにすることである。

【方法】94名の成人女性上下顎歯列石膏模型を解析対象とした（韓国：45名，日本：49名）。歯列石膏模型を非接触三次元形状計測器（vivid 910）で計測し，得られた三次元データからソフトウェア（rapidform 2006）を用いて仮想歯列モデルを構築した。構築された仮想歯列モデルにおいて計測項目を設定して計測を行い，二国間の

違いを検討した。さらに各計測項目間の関連性について，線形回帰分析で評価した。

【結果および考察】歯列弓形態においては，日本成人女性のFMAW（First Molar Arch Width：第一大臼歯基準の歯列弓幅径）が有意に小さく，第一大臼歯の歯冠形態においては，中心小窩と咬合平面間の距離が有意に大きかった。上顎第一大臼歯にみられる有意差は，韓国成人女性の咬耗が日本人と比較して，より強いことを示唆している。

【結論】仮想歯列モデルにおける三次元解析から，日本人と韓国人の歯冠および歯列弓形態の違いを明らかにすることが出来た。

舌痛症患者に対する短期間の認知行動療法プログラムの効果検討

○松岡紘史*，齊藤正人**，安彦善裕**，坂野雄二***

*北海道医療大学病院医療心理室

**北海道医療大学個性差医療科学センター

***北海道医療大学心理科学部

【目的】これまで舌痛症に対する効果的な心理療法として，痛みを感じている時の思考内容を変容し痛みの減少を目指す認知行動療法があげられているが（Patton et al., 2007），治療が長期に及ぶ，頻繁に医療機関に通う必要がある，など治療コストが高いことが問題であった。本研究では，治療要素を必要最小限のものに限定した短期間のプログラムを開発し，その効果検討を行うこととした。

【方法】対象者は歯科医師によって舌痛症と診断された患者9名で

あった（女性9名，57.80±8.80歳）。治療プログラムは，全4セッションであり，2週に1回の頻度で実施された。治療による主観的な改善度を対象者に評定してもらうために，PGIC（Guy, 1976）を用いた。PGICは，1項目からなり，7件法（1：かなり改善した～7：かなり悪化した）で主観的な改善度を測定する。

【結果および考察】主観的な改善の程度は，「かなり改善した（1）」と回答した対象者が全体の56%（5名），「少し改善した（3）」と

回答した対象者が44%（4名）であり、本研究のプログラムはほとんどの患者に何らかの改善が期待できるプログラムであるといえる。これまでの舌痛症に対する認知行動療法は12セッション～16セッションであり（Bergdahl et al., 1995a; Femiano et al., 2004）、本研究と同様に2週間に1回の頻度でプログラムを実施した場合、6ヶ月～8ヶ月の期間が必要になる。一方、本研究で実施されたプロ

ラムは2週間に1回の頻度で実施され、治療期間は1ヶ月半程度であったことから、従来の治療法に比べて治療コストの少ないプログラムであるといえる。

【結論】本研究で作成された短期間の認知行動療法プログラムは、痛みの頻度を減少させる効果的な介入方法であることが明らかにされた。

患者を「診る」ための全部床義歯補綴学基礎実習の試み －臨床術式と技工操作における実習の到達度と有効性について－

○佐藤絹江，豊下祥史，越野 寿，田中真樹，會田英紀，須藤恵美，岩崎一生，川西克弥，鈴木裕仁，額 論史，渡部真也，会田康史，佐々木みづほ，竹下幸一郎，船木裕史，平井敏博
北海道医療大学歯学部咬合再建補綴学講座

【目的】 本学歯学部第4学年における全部床義歯補綴学の基礎実習は、平成18年度から技工操作を中心とした実習から、診療術式を中心とした患者を「診る」ためのそれへと変更された。この実習内容の変更が臨床術式と技工操作に関する知識、技能の習得に及ぼす効果について調査し、検討を加えた。

【方法】 従来からの基礎実習を修了した平成17年度同第4学年生95名と、新たな基礎実習を修了した平成18年度同第4学年生86名および平成19年度同第4学年生69名を対象として、無歯顎義歯補綴学治療における一連の処置と技工操作に関するアンケート調査を行っ

た。

【結果および考察】 臨床術式に関する項目において、「臨床で処置ができると思う」「実習が役立った」と回答した学生が17年度で最も少なく、18年度、19年度はその数が増加した。技工操作に関する項目においても、臨床術式に関する回答と同様の傾向が認められた。

【結論】 全部床義歯補綴学の基礎実習内容を診療術式を中心としたそれへと変更したことによって、臨床に必要な知識や技能の習得のみならず、技工操作に関するそれらの習得にも有効であったことが示唆された。

本学歯科内科クリニック地域支援医療科活動報告 第8報

○松原国男¹⁾，越野 寿^{1,3)}，千葉逸朗^{1,2)}，柳谷昌士¹⁾，平井敏博^{1,3)}

1) 北海道医療大学歯科内科クリニック地域支援医療科

2) 北海道医療大学歯学部保健衛生学分野

3) 北海道医療大学歯学部咬合再建補綴学分野

本学歯科内科クリニックは地域からの要望に応えるべく、平成12年11月に「地域支援医療科」を設置し、現在は、訪問歯科診療室所属の歯科医師2名と各科・部署からの担当者が診療等に当たっている。今回は、平成20年1月から12月末までの「地域支援医療科」としての活動について報告する。

1. 訪問歯科診療の実績

訪問診療を実施した患者数は162名（平成19年同期間：143名）であり、延べ訪問診療回数は1453回（平成19年同期間：1335回）であった。訪問先については、高齢者・障がい者施設が836回（57.5%）で最も多く、居宅が336回（23.1%）、入院中の医科病院が281回（19.3%）であった。訪問先の地域別分布では、石狩市厚田区が616回（42.4%）、当別町が496回（34.1%）、江別市が213回（14.7%）、岩見沢市が75回（5.2%）、石狩市花川地区が29回（2.0%）、月形町が22回（1.5%）、札幌市が2回（0.1%）であっ

た。なお、施設の訪問回数については、全体で23%と大幅な上昇が見られた。この要因は新たに老人福祉施設の協力歯科医になったことと考えられる。また、浦臼歯科診療所への義歯補綴治療を担当する歯科医師派遣を週に1回、少年院での歯科治療を月に1回行っている。

2. 学術活動

研究結果をもとに口腔・顎・顔面領域の機能を概説し、顎口腔系機能の全身の健康維持に果たす役割の重要性を啓発するための講演会への4回の講師派遣を行った。

3. 啓発活動

地域住民（当別町、浦臼町）に歯の健康に対する啓発活動を5回行った。また、少年院での講話を4回行った。

今後も、「地域支援医療科」として、「治療」と「予防」との観点から、歯科診療と健康啓発活動に積極的に取り組む所存である。

就業実態調査から考察した歯科衛生士教育の検討

○沢辺千恵子*, 大山静江*, 岡橋智恵*, 長田真美*

植木沢美*, 五十嵐清治***, 長谷川 聡***

*北海道医療大学歯学部附属歯科衛生士専門学校

**北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育小児歯科学分野

***北海道医療大学看護福祉学部臨床福祉学科

【目的】歯科衛生士の教育年限は平成22年度から3年以上に延長される。現在のところ全国159校中約半数が3年制、4年制大学は5校となりカリキュラムの大幅な改訂を行っている。本校は昭和59年創立以来25年経過しており、現在までに1177名の卒業生が巣立った。そこで今回、卒業生の就業実態を把握することによって3年制カリキュラム編成に伴う教育の検討に反映させる資料を得ることを目的にアンケート調査を実施したのでその結果について報告する。

【対象および方法】調査用紙は本校卒業生996名（第1期～21期）に郵送し、宛先不明で返送された212名を除外した784名が本調査の対象となった。調査期間は平成18年12月～平成19年1月までとし、就業実態、学習ニーズ、職務満足感、実習生の受入れ、感染予防対策、歯科訪問診療の状況などの項目につき無記名で行った。得られたデータはSPSS16.0Jの統計解析（ χ^2 乗検定）により行った。

【結果および考察】実質対象者の784名中、有効回答を得たのは191名で回収率は24.4%であった。就労中の卒業生は調査時点で126名（66.0%）、その経験年数は平均7.9年（標準偏差5.97年）現職勤務年数は平均4.5年（標準偏差4.69年）であった。勤務先は診療所94名（74.6%）、福祉施設関係9名（7.1%）、事業所7名（5.6%）行政機関6名（4.8%）、歯科衛生士養成機関5名（4.0%）病院2名

（1.6%）その他1名（0.8%）であった。転職経験者は113名（60.1%）で、再就職を希望する者64名（84.2%）、復職希望者で不安を抱く者は56名（75.7%）であった。職務満足感は159名（93.0%）が満足と答えていた。

卒業生の学習ニーズを就業状態別にみると、就業群では専門的技術の向上、保健福祉分野、対人関係の3分野が挙げられた。非就業群では復職するための技術支援を望んでいた。就業群の学習ニーズは卒業生を取り巻く社会的要請に伴った結果を反映していることが推察される。復職希望者は特にブランクによる不安を解消するためのリカレント教育の機会と場所を求めていることが明らかになった。

【結論】本調査は歯科衛生士の教育内容を検討する上で有効な手がかりとなった。特に上記の3分野と復職希望者のニーズに応えるためには、3年制移行時のカリキュラムに結果を反映させる必要がある。

さらに卒後教育として毎年実施している歯科衛生士公開講座のあり方や社会人を対象としたリカレント教育のシステムおよび内容の検討が必要と思われた。

保育士から見た歯学部生の保育所実習

○福田敦史, 広瀬弥奈, 八幡祥子, 竹嶋麻衣子, 倉重圭史, 村田幸枝, 大岡 令, 村井雄司, *千葉逸朗, 五十嵐清治

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野

*北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系保健衛生学分野

【目的】小児歯科学分野では、平成17年度から第4学年後期の小児歯科学実習において、保育園児への歯の健康に関する啓発活動、歯学部生の小児との交流と小児に対するう蝕予防活動の知識と技能を習得する目的で、保育園児を対象とした口腔衛生指導とブラッシング指導を実施している。これまで、本実習に対するアンケートを学生において実施し、高い評価を得てきた。今回は保育士に対して保育所実習に関するアンケート調査を行ったので報告する。

【方法】対象は保育所実習の見学が可能であった保育士11名である。当別町内の保育所にて、本学歯学部4年生が3～5歳児を対象に紙芝居等を媒体としたう蝕予防指導とブラッシング指導を実施し

た。アンケート調査は多肢選択式7項目、自由記載式4項目の計11項目である。アンケート調査紙は、保育所実習当日に保育士へ配布し、1週間後に回収した。

【結果および考察】アンケート結果から、保育士は学生が実習に対して積極的に参加していると高く評価されていることがわかった。また、紙芝居によるう蝕予防指導とブラッシング指導は、園児が興味や関心を引く工夫がされていると評価されていた。保育士は本実習が園児に対して有益であると判断していることから、本実習は歯学生のみならず、園児にも価値の高いものであることが示唆された。

口蓋穿孔を伴う自傷性鼻欠損の1例

○伊藤勝敏,*柿崎 税,草野 薫,村田 勝,**永易裕樹,

***柴田孝典,有末 眞

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系顎顔面口腔外科学分野

*北海道医療大学歯科内科クリニック歯科技工部

**北海道医療大学個性差医療科学センター

***北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学分野

【目的】自傷行為を引き起こす疾患には、統合失調症、自閉症、精神発達遅滞などの精神障害、Lesch-Nyhan症候群などが知られている。口腔領域における自傷行為には、口唇や舌を咬む自己咬傷の報告が多いが、自傷行為による鼻欠損および口蓋穿孔の報告はほとんどみられない。今回われわれは、口蓋穿孔を引き起こした自傷性鼻欠損の1例を経験したので報告する。

【症例】67歳、女性、精神発達遅滞。平成18年8月25日、上顎に穴があいた（更生施設職員による）ことを主訴に当科受診。家族歴に特記事項なく、出生歴は不明。現病歴：3歳時に脳膜炎を罹患、その後26歳時に更生施設に入所する頃には手のひらや爪をむしるといった自傷行為がみられていた。入所後、鼻腔内を引っ掻くといった自傷行為が20年以上続き、50歳時には鼻部が全欠損したため、耳鼻科で腫瘍性疾患を疑い精査したが、異常は認められなかった。初

診時所見：栄養状態はやや不良で、言語障害を認めた。局所所見として鼻背から鼻翼にいたる全鼻部が欠損し、鼻中隔は消失しており、鼻腔底中央部で口蓋の穿孔が認められた。鼻欠損部及び口蓋穿孔部の周囲組織は痂皮化していたが、出血等はいずれもみられなかった。穿孔部の大きさは直径4mmで、パノラマおよびCTより口蓋骨の欠損がみられた。真菌検査の結果は陰性であったこと、また患者の指及び伸びたままの爪には、血液及び組織の一部が付着していたことから、日常的に自傷行為を行なっていることが想像された。

【結果および考察】口蓋穿孔部から鼻腔内への食渣の流入を防ぐため、ソフトシーネを作製した。シーネの装着に対し、初期には抵抗を示していたものの、十分なコミュニケーションと数回のトレーニングの結果、シーネを受け入れるようになった。現在3か月毎に新製しており、摂食に貢献している。

先天性歯牙欠損部に歯の即時移植と自家象牙質移植を同時に施行した2症例

○村田 勝,**鳥谷奈保子,*田崎純一,日野 純,

有末 眞,*柴田孝典,**溝口 到

北海道医療大学歯学部顎顔面口腔外科学分野

*組織再建口腔外科学分野,**歯科矯正学分野

【目的】1967年ウサギ脱灰象牙質顆粒が筋肉内で骨を誘導することが発見された。2003年薬物副作用により角膜に傷害を受け、視力を失っていく皮膚粘膜眼症候群患者に自己の犬歯歯根部を利用した人工レンズ移植術が日本で初めて近畿大で成功した。本学では自家脱灰象牙質顆粒を移植用バイオマテリアルとして骨形成に応用する臨床研究を施行している（倫理委員会承認）。

今回、先天性歯牙欠損部に自家歯牙即時移植と自家脱灰象牙質移植を同時に施行した症例の概要を報告する。

【症例1】22歳、女性。診断：5先天性欠如。治療：2004年4抜歯後顆粒化した。顆粒は2%硝酸で脱灰後洗浄して移植材（粒径1-2mm）とした。18を5部に移植後骨萎縮部に脱灰象牙質を移植し

て閉鎖創とした。

【症例2】12歳、男子。診断：54先天性欠如、E晩期残存。治療：2007年E抜歯後、自動粉碎装置で顆粒化した。顆粒は2%硝酸で脱灰後洗浄して移植材とした。4を即時根充して5部に移植後、骨欠損部に脱灰象牙質を補填して閉鎖創とした。移植歯は接着性レジンで6と固定した。

【結果】症例1：術後4年8か月。デンタルX線で歯根膜空隙と歯槽硬線を認めた。症例2：術後1年2か月。象牙質移植部に歯槽骨再生を認めた。歯根膜空隙と歯槽硬線の明瞭化がみられた。遠心根面部に局限したアンキローシスを認めるが急速な置換性吸収はない。感染など有害事象は発生していない。

含歯性嚢胞を伴う埋伏下顎大臼歯を歯列弓内に誘導した3症例

山崎敦永,永易裕樹,北所弘行,安彦善裕,小林成匡,甲田尚央,吉本良太,佐野聖子,溝口 到,川上智史

北海道医療大学個性差医療科学センター

北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系歯科矯正学分野

【目的】含歯性嚢胞は顎嚢胞の中でも発生頻度が比較的多く、無症状に経過することが多いため発見が遅れる場合がある。通常は埋伏歯抜歯と嚢胞摘出術が施行される。嚢胞の性状により埋伏歯を有効

に機能させる方法もあるが下顎大臼歯の開窓、牽引は、前歯部よりも困難であり苦慮することが多い。

今回我々は下顎臼歯部に生じた含歯性嚢胞を伴う埋伏歯を開窓牽

引療法施行により埋伏歯を歯列弓内に誘導し得た症例を経験したので報告する。

【症例1】患者：43歳女性 主訴：下顎右側第一大臼歯部が萌出してこない。

既往歴，家族歴：特記事項なし 現病歴：30歳頃，某歯科にて下顎右側第一大臼歯部の欠損を指摘されていたが無症状のため放置していた。歯科治療の際，同部の精査を勧められ当院口腔外科に紹介され2005年9月に来院した。臨床診断：下顎右側第一大臼歯埋伏歯含菌性嚢胞 処置：外科的に嚢胞開窓術と下顎右側第二，第三大白歯の抜歯を行い，不正咬合が見られたためmulti bracketによる矯正治療と下顎右側第一大臼歯の牽引を行った。

【症例2】患者：30歳男性 主訴：下顎左側第一大臼歯の違和感 既往歴，家族歴：特記事項なし 現病歴：下顎左側第二大臼歯部が萌出していないことは自覚していたが無症状のため放置していた。下顎左側第二大臼歯部の違和感を主訴に歯科を受診し，当院口腔外

科に紹介され2007年7月に来院した。臨床診断：下顎左側第二大臼歯埋伏歯含菌性嚢胞 処置：外科的に嚢胞開窓術と下顎左側第一大臼歯の抜歯を行い，下顎左側第二大臼歯の牽引を行った。

【症例3】患者：57歳女性 主訴：下顎右側第三大白歯の埋伏および精査加療依頼 既往歴，家族歴：特記事項なし 現病歴：56歳時に歯科にて下顎右側第三大白歯の埋伏と嚢胞を指摘され，当院口腔外科を紹介され2005年7月に来院した。臨床診断：下顎右側第三大白歯含菌性嚢胞 処置：外科的に嚢胞開窓術と下顎右側第三大白歯に矯正装置を装着し牽引。その際の固定源はマイクロインプラントを用いた。

【結果・考察】含菌性嚢胞の埋伏歯に関して，歯根の完成した埋伏歯は，開窓術を施行しても自然萌出が難しく，また萌出スペースがない埋伏歯に対しては，開窓療法と歯科矯正治療の併用により埋伏歯を歯列弓内に誘導することで良好な咬合関係が得られ，患者のQOL向上にも寄与するものと考えられた。

ステロイド継続服用が一因とも考えられた歯髓腔狭窄について

○関口五郎

東京都立心身障害者口腔保健センター

【目的】ステロイドは自己免疫疾患，アレルギー，関節リウマチなど多くの疾患の治療に用いられている。その一方で長期服用者において，歯髓腔に狭窄がみられることが報告されているが，その成因や頻度は必ずしも明らかではない。今回ステロイド服用者においてみられた歯髓腔狭窄の症例について報告する。

【症例】31歳，男性。Lennox-Gastaut症候群によるてんかん発作と四肢麻痺，知的障害がある。15歳時けいれんの重積発作が頻発したため，入院下でステロイドパルス療法を受けている。近年は大きな発作はみられないものの，抗けいれん薬の服用を継続している。また全大腸型潰瘍性大腸炎のため，ステロイド剤であるBetamethasone（Rinderon[®]）の継続投与を受けている。

【結果および考察】歯科治療を目的に撮影したデンタルエックス線写真を基に，演者ら（2001）の指標を用いて歯冠部および歯根部の歯髓腔狭窄の程度を調べた。その結果はほぼ全歯にわたり中等度から高度の狭窄がみられた。歯冠部と歯根部では歯根部で，歯髓腔が不

明瞭になるなど狭窄の程度が強く，特に下顎前歯・大白歯でその傾向が強くみられた。なお外傷で治療経過のある歯以外は，歯冠部の変色や歯の動揺はみられなかった。

本症例において今後考えられる臨床上の問題点としては，歯髓腔狭窄により歯髓処置が困難になる，歯冠破折を起こしやすくなる，などが挙げられる。一般に歯髓腔狭窄はう蝕，外傷，加齢などが原因として考えられるが，本症例では大きなう蝕や上顎切歯以外の外傷の既往もなく，また前歯，臼歯の歯冠部・歯根部の両方にわたり狭窄が観察されたこと，さらに患者年齢やこれまでの報告を踏まえ，ステロイド継続服用が歯髓腔狭窄の一因してもかわっている可能性が考えられた。

本症例の経過を踏まえ，ステロイド服用者に対する歯科治療を行う際には，易感染性や創傷治癒不全といった影響に加え，歯髓腔狭窄の変化に対する注意を払う必要性が示唆された。

北海道医療大学歯科放射線科における遠隔画像診断支援

○中山英二，大西 隆，佐野友昭，田中力延，杉浦一考
北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系歯科放射線学分野

【目的】北海道医療大学歯科放射線科における遠隔画像診断支援の方法と現状を報告し，他施設との医療情報の共有による診療効果と教育素材確保の可能性について考察する。

【方法】遠隔診断支援実施期間は2007年7月から2008年6月で，各施設で実施した診断画像のコンサルタントである。施設と症例数は，手稲溪仁会病院・歯科口腔外科8例，富山大学附属病院・歯科口腔外科5例，島根大学医学部附属病院・歯科口腔外科1例，大分大学医学部附属病院・歯科口腔外科1例の合計15例である。診断画像データの移動転送手段は電子メール上の添付画，CD-Rによる画像の郵送（出力画像のデジタル化（JPEG形式）），DICOM形式での出力画像），もしくはWeb上のデータ転送サイト経由でのいずれか

である。診断画像データの閲覧はMac OS X搭載のPCと汎用CRTを用い，DICOM viewer Osirix ver. 2, or 3 かAdobe Photoshop CS or CS 3で観察した。観察画像は，CT，MRI，US，PET，唾液腺造影像である。

【結果および考察】

1. DICOM Dataが実用的な遠隔診断支援を可能にした。
2. 依頼側はセカンドオピニオンとしての意義があり，支援側は臨床教育素材の確保としての意義があった。

【結論】遠隔画像診断支援は実用的に機能し，依頼側，支援側双方に有意義であった。

強度変調放射線治療による耳下腺吸収線量低減の試み

○細川洋一郎

弘前大学大学院保健学研究科
医療生命科学領域放射線生命科学分野

【目的】上咽頭癌の放射線治療では、耳下腺が照射野に入るため、吸収線量が増加し、耳下腺障害から口腔乾燥をひき起こしやすい。そこで、耳下腺障害の軽減を目的として、強度変調放射線治療（IMRT）による治療計画シミュレーションを行い、吸収線量低減の可能性について検討した。

【方法】2000年1月から2007年12月までに根治的治療を受けた上咽頭癌NOMO症例の治療計画用CTデータ上で、線量分布計算用コンピュータ（CMS社製XiO ver.4.1.1）を用い耳下腺の線量容積曲線（DVH）を求めた。次に、これらの治療計画画像上でIMRTによる治療計画を行った。IMRTの治療計画はLeeらの報告を参考に、5方向から照射野を変えた、複数のセグメントによって照射し

た場合を考えた。そして、同様に耳下腺のDVHを求め、耳下腺吸収線量を比較検討した。

【結果と考察】上咽頭癌5名（平均年齢63.0歳、男性1名、T1：2名、T4：3名、）10耳下腺について検討した。これらの症例は、すべて左右対向2門照射で放射線治療が行われており、耳下腺平均吸収線量は5793.5cGyだった。一方、これらの症例において、IMRTによる治療計画を試行した場合、耳下腺平均吸収線量は計算上3484.3cGyだった。

【結論】従来の対向2門照射に比較して、IMRTによる耳下腺障害低減の可能性が示唆された。

歯科内科クリニック総合診療室におけるホワイトニング治療

○斎藤隆史^{1,3}、林千代美²、武井貴子²、古市保志^{1,2}、柿崎 税³、
越智守生¹、有末 真⁴、平井敏博^{1,5}

北海道医療大学歯科内科クリニック¹総合診療室、²歯科衛生部、³歯科技工部、
⁴口腔外科、⁵北海道医療大学個体差医療科学センター

【目的】近年、「白く美しい歯」に対する人々の関心の高まりから、審美歯科治療が注目を集めている。変色歯に対してはホワイトニング、ベニア修復、補綴処置などが多面的に適用されるが、その中でも特に、非侵襲的治療法（Minimal Invasive Treatment）であるホワイトニングに対する患者の関心が高まっている。今回、歯科内科クリニック総合診療室におけるホワイトニング治療の現状を紹介し、さらに今後の変色歯治療のあり方について考察を加えたので報告する。

【概要および考察】歯科内科クリニック総合診療室におけるホワイトニング治療では、医療の質の向上や効率化などを目指して、本年度に改訂したクリニカルパスを運用している。本クリニカルパスには、カウンセリング、検査、診断、治療計画の立案、治療計画の提示と同意、前準備（PMTC、必要に応じて歯周病治療、う蝕処置など）、ホワイトニング処置、メンテナンスといった診療の流れが時間軸として示されている。現在、本クリニカルパスの運用により、歯科医師、歯科衛生士および歯科技工士がチームとして診療に

あたり、ホワイトニング治療を可及的スムーズに患者に提供できる体制を整えつつある。

さらに昨年6月には、総合診療室歯科衛生士5名が日本歯科審美学会認定のホワイトニングコーディネーター資格を取得し、歯科医師とともに変色歯患者の診療に当たっている。今回の発表では、これらの歯科衛生士によるカウンセリング、PMTC、さらに歯科医師の直接指示によるホーム・ホワイトニングおよびオフィス・ホワイトニングの実施などの活動についても紹介する。

ホワイトニング治療においては、チーム医療を効率的に実践することが重要である。このためには、スタッフのさらなる研修に加えて、スタッフ相互が治療に対する認識を共有することや、さらに密接な連携を図ることが必要である。今後、クリニカルパスの改訂、スタッフ間の連携の強化、患者への周知の徹底などを図ることによって、ホワイトニング治療の質のさらなる向上をめざし、歯科治療の新たな分野を確立したいと考えている。

糖非分解性嫌気性グラム陽性桿菌の増殖およびバイオフィーム形成におけるPorphyromonas gingivalisの影響

○宮川博史、藤田真理、鎌口有秀、中澤 太
北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

【目的】難培養性である糖非分解性偏性嫌気性グラム陽性桿菌（以下AAGPRと略す）は、歯周疾患との関連性が指摘されているが、その病原性や歯肉溝細菌叢における役割などについてはほとんど明らかになっていない。昨年までに我々は、AAGPR菌種である

*Mogibacterium timidum*の増殖や定着に*Porphyromonas gingivalis*との共存が効果的であることを報告してきた。今回は*M. timidum*を含んだいくつかのAAGPRの増殖およびバイオフィーム形成における*P. gingivalis*の影響について検討したので報告する。

【方法】実験には *Mogibacterium* 属, *Eubacterium* 属, *Slackia* 属の AAGPR 菌種と *P. gingivalis* を用いた。まず, これら AAGPR に対する *P. gingivalis* 培養上清の増殖促進効果について調べた。また, AAGPR 菌種と *P. gingivalis* との共凝集活性についても検討した。さらに, AAGPR 単独もしくは *P. gingivalis* と共培養した場合のバイオフィーム形成性について12日間まで経時的に検討した。

【結果および考察】 *P. gingivalis* による AAGPR 菌種の増殖促進効果は *Mogibacterium* 属で最も強いことが明らかになった。また, 共凝集活性は全ての AAGPR 菌種との間で確認された。バイオフィーム形成は, AAGPR 単独ではほとんど認められなかったが, 共培養し

た場合, *Mogibacterium* 属や *E. nodatum* では長期培養において *P. gingivalis* 単独の場合よりも強いバイオフィーム形成が見られた。構成細菌叢をグラム染色で確認しても, AAGPR と *P. gingivalis* が共存していることが確認された。

以上のことから, 糖非分解性偏性嫌気性グラム陽性桿菌は *P. gingivalis* や他の歯周疾患関連細菌が形成するバイオフィーム内で共存もしくは増殖が促進されることにより, バイオフィームをより安定化すると共に構成細菌叢を変化させていくことで歯周疾患の進行や慢性化に関与している可能性が示唆された。

Porphyromonas gingivalis の *relA/spoT* 変異株の性状とバイオフィーム形成性

○鎌口有秀, 五十嵐英次, 藤田真理, 宮川博史, 中澤 太
北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

【目的】 *Porphyromonas gingivalis* は成人性歯周炎の主原因細菌の1つで口腔バイオフィーム内において長期生存すると想定されている。しかし, *P. gingivalis* は *in vitro* では自己融が解強くみられる。*P. gingivalis* がバイオフィーム内でどの様に生存し, またどの様にバイオフィームを形成しているかは明確ではない。そこでこれらの一端を明らかにするためにストリンジェント応答に関与すると想定される *relA/spoT* 遺伝子変異株の性状とバイオフィーム形成性について検討した。

【方法】 *P. gingivalis* ATCC33277 株の *relA/spoT* 遺伝子にエリスロマイシンカセットを挿入し変異株を作成した。菌の生育はトリプトン, リン酸緩衝液, 食塩, ヘミン, メナジオン培地 (THM 培地)

を用いて測定した。バイオフィーム形成性は96穴プレートを用いて行った。

【結果および考察】 本実験において得られた *relA/spoT* 変異株を RE 7 株とした。RE 7 株の THM 培地での発育は親株より弱く, 自己融解が減少していることが観察された。RE 7 株は血液寒天培地においても発育が低下しており, コロニーの黒色化も遅いことが観察された。両菌株間のタンパク質発現において違いが観察された。RE 7 株のバイオフィーム形成性は親株より強いことが観察された。

【結論】 *relA/spoT* 遺伝子は *P. gingivalis* の発育, タンパク質発現, 自己融解, バイオフィーム形成性に影響し, 本菌の生存とバイオフィーム形成に関与する可能性が示唆された。

北海道医療大学歯学会会則（2006年12月15日現在）

第1章 総 則

（名 称）

第1条 本会は北海道医療大学歯学会（The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido）と称する。

（目 的）

第2条 本会は北海道医療大学歯学部（以下本学部と略す）を中心に、会員相互の緊密な協力により、学術研究の推進・専門技術の錬磨を計り、歯学の進歩・発展に寄与するとともに、会員の親睦を図ることを目的とする。

第2章 会 員

（会 員）

第3条 本会は以下の会員よりなる。

1. 正会員

歯学の研究に従事し、本会の目的に賛同する者、本学部教職員・大学院生・研究生・臨床研究生・歯科臨床研修医・卒業生および本学部元教育関係者で理事会の承認を得た者。

2. 名誉会員

本会の設立または発展に、特に功労のあった者で、常任理事会が推挙し、理事会、評議員会の議を経た者。なお、名誉会員には名誉会員証を贈るほか会員の権利を保有し、年会費一切の費用を徴収しない。

3. 準会員

歯学教育・診療関係者で理事会の承認を得た者。

4. 学生会員

本学部専門課程の学生で理事会の承認を得た者。ただし、学生会員は卒業後正会員に移行するものとする。

5. 賛助会員

本会の目的および事業に賛同し、協力・支援する個人・団体等で、理事会の承認を得た者。

（入 会）

第4条 本会に入会を希望する者は、所定の申し込み書に必要事項を記入の上本会事務局に申し込むものとする。

（退 会）

第5条 会員で退会を希望する者は、速やかにその旨を本会事務局に通知すること。ただし、納入済み会費の返還はこれを行わない。

（会員資格喪失）

第6条 会員は以下の事由によりその資格を喪失する。

1. 2年以上会費の未納、所在不明または連絡のつかない者。

2. 本会の名誉に反する言動のあった者については、会長は理事会、評議員会の議を経て退会を勧告または除名することがある。

（再入会）

第7条 会費未納により会員資格を喪失した者が再入会を希望する場合は、2年分の未納会費を納入後入会手続きをとるものとする。

第3章 役員および運営

（役 員）

第8条 本会に以下の役員をおく。

会長1名、専務理事1名、常任理事 若干名、理事 若干名、監事2名、評議員 若干名、および常任委員若干名

1. 会長は本学部教授の中より、理事会が推薦し、評議員会の議を経てこれを決める。会長は本会を代表し、会務を統括する。

2. 専務理事は理事会の議を経て会長が委嘱する。専務理事は会務の運営処理を推進する。

3. 常務理事は理事の中より選出し、会長が委嘱する。常任理事は常任理事会を組織し、会務を分担し、執行する。分担する会務は、庶務、会計、編集、企画、その他とする。

4. 理事は本学部教授、ならびに3名以上の理事の推薦を受け理事会の承認を得た者とする。理事は、理事会を組織し、役員の推薦など会務に関する重要事項を審議する。

5. 監事は理事会の議を経て会長がこれを委嘱する。監事は会計およびその他の会務を監査する。また必要に

応じ、理事会に出席する。

6. 評議員は本学部教授、助教授、専任講師で構成するほか、会長の推薦により理事会の承認を得た者とする。評議員は評議員会を組織し、会長の諮問に応じて必要事項を審議する。
7. 常任委員は理事会の議を経て、会長がこれを委嘱する。常任委員は常任理事を補佐し、会務の分掌処理にあたる。

(会議の成立条件)

第9条 理事会、評議員会は構成員の2分の1以上の出席（委任状を含む）をもって成立し、議事は出席者の過半数によりこれを決する。

(任期)

第10条 各役員の任期は2年を原則とする。ただし、再任を妨げない。

第4章 事業

第11条 本会は第2条の目的を達成するために以下の事業を行う。

1. 総会
総会は会長の召集により年1回学術大会を開催し、会務等について報告する。また、必要に応じ会長は臨時総会を開催することがある。
2. 学術大会
学術大会は年1回以上開催し、会員の研究発表、その他学術発展に関する行事を行う。
3. 学術講演会、研修会
4. 会誌
本会は機関誌“北海道医療大学歯学雑誌（The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido）”を年2回発行し、会員に配布する。会誌は逐次増刊することが出来る。北海道医療大学歯学雑誌の投稿規定ならびに論文査読規定については別に定める。
5. その他
本会の目的達成に必要と認めた事業。

第5章 会計

(運営経費、会計)

第12条 本会の運営経費は会員の納入する会費、寄付金、その他の収入をもってこれにあてる。

- 2 各会員の会費は以下の通りとする。

イ 正会員	入会金	3,000円	年会費	5,000円
ロ 準会員、学生会員			年会費	3,000円
ハ 賛助会員	入会金	10,000円	年会費	30,000円

ただし新入会員（正会員、賛助会員）で、会費3年以上を前納した者に対しては入会金を免除する。
なお事業の目的に応じ、臨時会費を徴収することがある。

- 3 本会の会計年度は1月1日より12月31日とする。

(会計報告)

第13条 本会の収支決算については、理事会、評議員会の承認を得て、総会において会員に報告しなければならない。

第6章 雑則

(事務局)

第14条 本会の事務局は本学部内におく。

(会則の改廃)

第15条 この会則に定めるもののほか、本会則の実施に必要な内規は理事会の議を経て別に定めるものとする。

第16条 本会則の改廃は理事会、評議員会の承認を得て、会長は会員に報告しなければならない。

附 則

1. 本会則は昭和61年8月1日より施行する。
2. 本会則は平成7年3月1日より施行する。
3. 本会則は平成8年4月1日より施行する。
4. 本会則は平成17年4月1日より施行する。

「北海道医療大学歯学雑誌」投稿規程（2008年5月13日現在）

1. 投稿資格

著者は、原則として共著者を含め、本学会員に限る。ただし、非会員が共著者となる場合には、1年分の会費を徴収する。

2. 生命倫理への配慮

- 1) 臨床研究は、ヘルシンキ宣言の主旨にそったもので、「北海道医療大学倫理委員会」の承認を得たものとする。
- 2) 人の遺伝子解析を含む場合は、本学の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の計画および実施に関する倫理規程」に基づき、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」の審査をへて学長の許可を得たものとする。
- 3) 動物実験は、「北海道医療大学動物実験の指針」に基づき、「動物実験センター管理運営委員会」の承認を得たものとする。

なお、本学以外の研究機関等で行われた研究については、当該研究機関等の倫理委員会等で承認を得たものとする。

3. 論文の種類及び内容

- 1) 論文の種類は、原著論文 (Original)、症例報告 (Clinical report)、総説 (Review)、解説 (Comment)、システマティックレビュー (Systematic review)、臨床統計 (Clinical statistical survey) とする。
- 2) 論文の内容は、他の刊行物に未発表のものに限る。
- 3) 本誌はその他に、歯学情報、本学会講演抄録、学会関係記事、学位論文などを掲載する。

4. 査読および採否

- 1) 投稿論文は、編集委員会および編集委員会の依頼する専門家により査読される。
- 2) 採否については、査読の結果に基づき編集委員会が決定する。

5. 投稿論文の作成

- 1) 投稿論文は、投稿規程ならびに別に定める「投稿の手引き」に準拠して作成すること。
- 2) 投稿論文は、表紙、チェックリストシート、英文抄録 (300語以内)、本文、表、図および図表説明文の順番にまとめる。
- 3) 投稿原稿は、2部 (正1部、コピー1部) とする。最終的に論文掲載を認められた際には投稿原稿とともにフラッシュメモリーまたはCD-R/RW (フラッシュメモリーが望ましい、印刷終了後にお返しします) を提出すること。なおデスクには、使用したOS、ワードプロセッサのソフト名とファイル名を記載する。さらに論文投稿者は論文投稿時にメールにて表紙 (タイトル名、投稿者名、所属を記載されている箇所) と要約 (abstract) を編集委員会まで送信すること。

メールアドレス; dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp

件名; 北海道医療大学歯学雑誌

- 4) 和文論文の本文については、原則として、緒論 (緒言)、方法 (材料および方法)、結果、考察、結論 (結語)、謝辞 (必要な場合のみ)、文献の順に記載するものとする。
- 5) 英文論文の本文については、原則として、Abstract (300語以内)、Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgment (必要な場合のみ)、Referencesの順に記載するものとする。
- 6) 投稿論文のヘッダーに右詰め、名前、所属さらに初稿なのか修正論文なのかがわかるように記載する。
- 7) 投稿時、著者全員が編集委員会 (dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp) に当該論文の共著者である旨の承諾許可をメールで送信するものとする。

6. 投稿論文の校正

- 1) 投稿論文に対する著者校正は2回までとする。
- 2) 修正論文は、特別な事情がない以外は一週間以内、校正は48時間以内に返却するものとする (返却、連絡が無い場合は、投稿を取り下げたものと判断する)。

7. 証明書等の発行

- 1) 投稿原稿の受付日は、編集委員会に到着した日付とする。
- 2) 受理証明が必要な場合には、掲載が決定した後に受理証明書を発行する。

8. 掲載料および別刷料

- 1) 掲載料は、刷り上がり10頁まで無料とする。これを超過した場合には、編集委員会が依頼したものを除き、1頁1万円の著者負担とする。
- 2) カラー頁については、著者の実費負担とする。
- 3) 別刷料については、50部まで無料とし、これを超過する場合 (50部単位) には著者の実費負担とする。

9. 著作権の帰属

本誌に掲載された著作物の著作権は東日本歯学会に帰属する。本会はこれら著作物の全部または一部を、ネットワーク媒体を含む媒体に掲載・出版することが出来る。ただし、論文の内容については、著者が全ての責任を負う。

10. 著者のプロフィール

巻末に著者のプロフィールを記すので、著者のスナップ写真と経歴を提出すること。

11. 原稿の送付および本誌に関する問い合わせ

住所: 〒061-0293 北海道石狩郡当別町宇金沢1757番地

北海道医療大学歯学部・口腔生物学系・生理学分野

北海道医療大学歯学雑誌編集委員会 (和泉 博之)

Tel; 0133-23-1239

e-mail; dentalj@hoku-iryo-u.ac.jp

「北海道医療大学歯学雑誌」投稿の手引き（2008年5月13日現在）

本学会誌の体裁を統一するために、「投稿の手引き」に準拠して、ご執筆下さいますようお願い致します。

原稿はすべてA4版とし、下記の項目1)－7)のすべてを、2部提出して下さい。査読後、論文掲載が認められた際には、和文抄録、英文抄録、本文について、フラッシュメモリーまたはCD-R/RW（フラッシュメモリーが望ましい、印刷終了後にお返しします）を投稿原稿とともに提出して下さい。なおディスクには、使用したOS、ワープロのソフト名とファイル名を記載して下さい。

- | | |
|---------------------------------|----------|
| 1) 投稿原稿表紙 | 5) 図表説明文 |
| 2) チェックリストシート（著者全員分のサインと連絡先を記載） | 6) 表 |
| 3) 英文抄録（ABSTRACT、英文表題を含む） | 7) 図 |
| 4) 本文 | |

1. 投稿原稿表紙

表紙には以下の事項を和文および英文で記入する。

- | | |
|----------------|-------------------------------|
| 1) 原稿の種類 | 5) 著者の所属および所在地 |
| 2) 表題 | 6) 別刷数（50部単位） |
| 3) 著者名 | 7) 連絡先（郵便番号、住所、電話、Fax、e-mail） |
| 4) キーワード（5語以内） | |

1) 表題

- (1) 一般固有名詞として通用していない商品名は用いない。
- (2) 和文表題には、原則として略号以外の英文字を用いない。スペースも含めて35字以内のランニングタイトルを付ける。
- (3) 英文表題は和文表題の内容と一致させる。文頭のみ大文字とし、他は小文字とする。また、スペースも含めて45字以内のランニングタイトルを付ける。
- (4) 副題はできる限り用いない。ただし、必要な場合は次の例に準拠する。続報、第2報などの表記は認めない。
和文・英文：－□□□□□□□□－

2) キーワード

5語以内のキーワードを付ける。英文の場合は、キーワードの先頭のみを大文字とし、他は小文字とする（例：Impression materials, Bone morphogenetic proteins）。

3) 氏名および所属

- (1) 英文氏名（和文）は、姓は大文字、名は先頭のみを大文字とする（例：Akira YAMADA（山田 昭）and Taro HOKKAI（北海太郎））。
- (2) 著者の所属が2ヶ所以上の場合には、所属の著者に^{1), 2), 3)}を付ける。

2. チェックリストシート

チェックリストの指示に従い、投稿原稿を確認する。

著者全員分のサインを取り、連絡先を記載する。

3. 抄録

300語以内の英文抄録を付ける。本文が和文の場合には、抄録の和訳も記載する。

4. 本文

- 1) 原稿はA4判用紙にワードプロセッサなどによる横書きとする。原則として12ポイント文字を使用し、1頁35文字×30行とする。句読点は「．」と「，」を用いる。英文の場合は、ダブルスペースとする。
 - (1) 提出メディアに、使用機種名、OS名、ソフト名、所属、著者名を明記する。
 - (2) 著者がテキストファイルへ変換できる場合は、変換したファイルを提出する。
- 2) 原稿の下段中央にページ番号を記す。
- 3) 論文の原則的な構成は、緒論（緒言）、方法（材料および方法）、結果、考察（結果および考察）、結論（結論語）、謝辞、文献、図の説明、図表とする。

4) 見出しを用いるときは次の順に項目をたてる.

3 → 3) → (3) → a → a) → (a)

5) 文章は, 専門用語を除いて, 常用漢字, 新かなづかい, ひらがなは口語体とする.

6) 数字はアラビア数字とし, 単位の記号はJIS・Z8202およびZ8203に準じ, 国際単位系(SI)を使用するよう努める.

また単位にピリオドをつけない. (例: GHz, MPa, kW, cm, mV, μm, nA, pF, mL, mmol, N (kgf), K, °C, min)

7) 学術用語は, 原則として「文部省学術用語集」に準拠する.

8) 商品名, 器械名などは, 可能な限り一般化されている「カタカナ書き」とする. 英文字で表す場合は, かしら文字のみ大文字にする.

9) 外国の人名などの固有名詞は原則として原綴とする.

10) 連続した数値は「,」でつなぎ, 最後に単位をつける. (例: 10, 20, 30°C)

11) 製造社の表記法は () 内に会社名のみを記し, 社製および製作所, 工業社製, 株式会社などを入れない.

例: (型式名, 製造会社名), (略号, 製造会社名)

(X-3010, 日立) (EPMA, 日本電子)

12) 図表の挿入場所を本文右欄外に朱書きする.

5. 文献

1) 文献リストは, アルファベット順 (A, B…Z順) で作成する. また本文中の引用箇所以下に以下の体裁に従い, 文献内容を記載する.

例: 単著者 (Izumi, 1999) (和泉, 1999), 2 名 (Izumi and Ito, 1998) (和泉, 伊藤, 1998), 3 名以上 (Izumi et al., 1970) (和泉ら, 1970), 2 編以上 (Sato et al., 1988; Izumi, 1999) (佐藤ら, 1988; 和泉, 1999)

※「,」「;」の様な記号は, 日本文の場合全角を, 英文の場合は半角を使用する.

2) 文献として不適当なもの, 例えば未公表のデータや私信などは文献として引用しない.

3) 文献の著者または編集者が複数の場合にはet al., 他などとせず, その全部を記載する.

4) 著者名が欧字綴の場合は姓の後に名前の頭文字をつけ, また著者が複数の場合は最後の著者の前にandを入れる.

5) 文献の記載方法の基本は次のとおりとする.

(1) 雑誌の場合

著者名 (複数の場合, 氏名を「,」で区切る.). 表題—サブタイトル—. 雑誌名 巻: 引用ページの始めと終わり, 発行年.

例: Izumi H. Functional roles played by the sympathetic supply to lip blood vessels in the cat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 277: R682–R689, 1999.

Izumi H, and Ito Y. Sympathetic attenuation of parasympathetic vasodilatation in oro–facial areas in the cat. *J Physiol (Lond)* 510: 915–921, 1998.

Izumi H, Ito Y, Sato M, Karita K and Iwatsuki N. The effects of inhalation anesthetics on the parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip and palate of the cat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 273: R168–R174, 1997.

(2) 単行本の場合

i) 章を参考にしたとき

例: Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms.

In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974, p457–472.

ii) 個人または複数の著者の場合

例: Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

iii) 編集者, 監修者が著者の場合

例: Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache*. New York: Springer–Verlag; 1988.

iv) 団体, 組織が著者で, かつ出版社の場合

例：Virginia Law Foundation. The medical and legal implications of AIDS. Charlottesville : The Foundation ; 1987.

v) 会議録全体を参考にした場合

例：Vivian VL, editor. Child abuse and neglect : a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect ; 1984 Mar 30-31 ; Chicago. Chicago : American Medical Association ; 1985.

(3) 分担執筆の場合

分担執筆者名：分担執筆の表題、書名巻など、発行所名：発行年、引用ページの始めと終わり。

例：山田早苗：橋義歯の力学－傾斜歯ブリッジの形成と設計について－. 新臨床歯科学講座 3, 医歯薬出版：1978, 157-165.

(4) 翻訳書の場合

著者（翻訳者）：書名（原著書名）、発行所名：発行年、引用ページの始めと終わり。

例：Davidge RW（鈴木弘茂、井関孝善）：セラミックスの強度と破壊（Mechanical behavior of ceramics）. 共立出版：1982, 34-55.

6. 図

- 1) 用紙はA 4 版とし、1 枚ずつ別葉にする。
- 2) 各葉杖に、図の番号、著者名、片段あるいは両段の指定、カラー印刷の有無を明記する。
- 3) 図の大きさは、片段か両段一杯になることがのぞましい。刷り上がりを想定して、図の大きさが片段で横幅45-68mm、両段で100-150mmになるように縮小コピーし、文字、記号の大きさ、線の太さなどをチェックする。棒グラフなどのハッチングは識別可能なものにする。
- 4) 図中の文字は、刷り上がりで本文とほぼ同じ10-13級（7-9 ポイント）、線の太さは0.15-0.3mmになるよう原図を作成する。
- 5) 図のタイトルおよび説明は、まとめて、文献の後につける。
- 6) 組図の原稿は、貼込み間隔や角度を正確にする。
- 7) 写真は、A 4 判の用紙に貼り、必要な文字、記号などを記入する。写真の拡大率は、単位長さのバーで表す。
- 8) 患者の顔や特徴ある身体の一部の写真を使用する場合は、目隠し等により個人が特定できないように配慮するとともに、患者本人あるいは後見人から文書により許可を得ること。
- 9) 記号は中心の明確な○●□■◇◆などを使用する。
- 10) 記号を使用する場合の凡例は、脚注に置かず図中に入れる。

7. 表

- 1) 罫線はできる限り入れない。
- 2) 標準偏差は、（ ）もしくは±とし、信頼区間との混同を避けるために説明を入れる。
- 3) 表題が英文字の場合は書き出しのみを大文字にし、それ以後は小文字とする。しかし略号はこの限りではない。
- 4) 単位などの表記は同一言語に統一する。単位（unit）、平均（mean）、標準偏差（SD）

（例：）

Table1 Mechanical properties of specimen

specimen	Tensile strength Mpa	Elongation %
A	500 (20)	10.2 (3.3)
B	300 (15)	5.4 (2.3)

() : SD

表 1 試料の力学的性質

試料	引張強さ Mpa	伸び %
A	500±20	10.2±3.3
B	300±15	5.4±2.3

平均±標準偏差

8. その他

本規定ならびに「投稿の手引き」に規定されていない事項については、編集委員会にお尋ね下さい。

投稿の手引き、投稿規定、チェックリストのファイルは、ホームページ (<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~physiol/>) からダウンロード出来ます。

北海道医療大学歯学会第27回学術大会一般演題募集要領

平成20年度北海道医療大学歯学会総会・第27回学術大会ならびに北海道医療大学歯学会定例講演会を合同で開催致します。下記の要領で学術大会の一般演題を募集いたしますので、多数のご参加を賜りますよう、ご案内申し上げます。

記

開催日：平成21年2月28日(土) 午前9時～午後5時頃

会場：北海道医療大学 札幌サテライトキャンパス (Tel.011-223-0205)

(日本生命札幌ビル5F：札幌市中央区北3条西4丁目1)

定例講演会：「脂質・脂肪酸の身体機能制御での重要性についての細胞生物学的研究」

講師：東北文化学園大学 近藤尚武 教授 (東北大学名誉教授)

[演題・抄録申し込み要領]

・演題・抄録申し込み期限：平成21年1月9日(金)必着

・演題・抄録申し込み方法：

裏面の原稿作成要領を参照してB5用紙に演題名・所属・発表者全員の氏名(演者には○印)とともに抄録を記載し、抄録とCD-R(抄録を焼き込んだもの)を下記の住所までご郵送ください。その際、申込み封筒に赤字で「北海道医療大学歯学会演題・抄録申込み」とご記入ください。なお、CD-Rの代わりに電子メールにて抄録ファイル(MS Word)をお送り頂いても構いませんが、その場合でも印刷された抄録はご郵送ください。原則として、同一講座・機関からは2演題までとします。発表者(共同研究者も含む)はすべて北海道医療大学歯学会会員および準会員に限ります。なお当該年会員制度(5,000円)もあります。

[発表形式]

一般演題は原則として発表7分、討論3分の予定です。ただし、演題数により増減する場合がございますのでご了承ください。液晶プロジェクター1台にて発表して頂きます。発表される方は2月26日(木)までに発表用スライドを「フラッシュメモリ」か「CD-R」にいれて微生物学分野までご持参くださり、ご確認をお願いします。また、事前に発表用スライドをご持参いただけない方と遠方からお越しの方は会場に1時間前(午前10時から11時までに発表される方は30分前)にお越しのうえ備え付けのプロジェクターにて試写して下さい。

発表される方は、補助1名(スライド進行係)をおつけください。補助人をつけられない方は、事前にkamaguti@hoku-iryo-u.ac.jpへご連絡ください。

歯科医師生涯研修カードをお持ちの方は、ご持参ください。

発表・抄録に関するお問い合わせ・申込み先：
北海道医療大学歯学部口腔生物学系・微生物学分野
第27回学術大会編集係宛
〒061-0293 石狩郡当別町金沢1757番地
Tel&Fax0133-23-1385
e-mail：kamaguti@hoku-iryo-u.ac.jp

北海道医療大学歯学会抄録原稿作成要領

B5版の用紙を用い、タテ19cm・ヨコ13cmに納まるようにパソコンを使って作成してください。文字は明朝体で12ポイントを使用してください。

なお、抄録は以下の例に従って記載してください。

1. 演題名
2. 発表者氏名：演者の前に○印をつけてください。
3. 所属：発表者の所属が2つ以上の場合は、アスタリスク（*）で所属を区別してください。
4. 本文：一般発表の場合は【目的】，【方法】，【結果および考察】，【結論】の順で、症例発表の場合は【目的】，【症例】，【結果および考察】あるいは【経過および考察】の順で記載してください。

*Porphyromonas gingivalis*の浮遊菌とバイオフィルム形成菌の
遺伝子発現の比較

○鎌口有秀，藤田真理，宮川博史，中澤 太
北海道医療大学歯学部口腔生物学系微生物学分野

【目的】 *Porphyromonas gingivalis*は成人性歯周炎の…

【方法】 *P. gingivalis* np11株をヘミン，メナジオン添加Tryptic soy…

【結果および考察】 *P. gingivalis*の1,909遺伝子をターゲットとして…

【結論】 細胞壁における物質の取り込みや排出に関与するタンパク質…

編 集 後 記

人生苦あり楽あり

今、世界や日本は“100年に一度”の経済危機と言われていますが本当でしょうか？ 我々が子供の頃は今よりはるかに物がなく貧しい時代でした。戦時中を過ごした方達はもっと悲惨な日々を耐えてきたことと思われます。当時はまわりも皆貧しいので、他と自分を比較することもなかったのかもしれませんが、しかし情報社会の今は、絶えず他人と比較することで自らの幸不幸を判断している感じがします。研究も同じです。絶えず他人と比較をしているは良い研究はできないのではないのでしょうか？ 自分の発想で自分の世界を作っていくことが大事だと思います。

我々の世代（団塊の世代）は時代のあおりを受けた年代かもしれませんが、学生時代は学園闘争、現在では定年問題や年金問題、人口の多さのためになにかと問題となる年代です。このため上の年代からも下の年代からも何時も煙たがれているような気がするのは私の僻みでしょうか。

小中学校時代はベビーブームの世代のために1クラスの人数は50人から60人、急造したプレハブ教室での授業でした。大学に入ってから勉強よりも大学紛争が大きな論争となりました。良きにつけ悪しきにつけどの大学でも学園紛争に明け暮れた時代でしたが、この時期が現在の私を作ったような気がします。私にとっては最も自分が鍛えられた時代だったのではないかと考えており、この時期なくして今の自分はないような気がしています。こう考えると無駄と思われる時代が後から考えると一番充実した時なのかもしれません。大学卒業時に大学院に行くかどうかを迷った時に、人間は“食う為に生きる”のか、あるいは“生きるために食う”(Don't live to eat, but eat to live.)なのか考えたものです。“生きるために食う”としたら、やはり何かを残したい、そして何か好きな事をして生きていこうと思ったわけです。私の場合、それが研究と趣味のテニスとなった次第です。

趣味で始めたテニスでしたが、これがなくては北海道生活の満足感は半減してしまいます。週末には色々な職種の方々に遊んで貰っており、北海道に来てから沢山の新しいテニス仲間を作ることができました。テニスゲームの勘定は結構人生や実験と似ているものです。4本先取して1ゲームを取得しますが2ゲーム目はまたゼロから始まり、こうして先に6ゲームを取った方が1セット取得です。2セット目は再びゼロの振り出しから始まり、3セットマッチであれば2セットを取った方が勝者です。野球、サッカーのような積み重ねのスポーツではなく、何時もゼロからの出発です。1セット目0-6、2セット目0-5で敗けていて、さらに最後の6ゲーム目で相手にマッチポイントを取られていてもまだ勝つチャンスは残っています。実際そういうケースもあるのです。同様に、逆境と思っても決して諦めることなく頑張れば実験・研究もうまくいく筈です。

若い研究者の方々、精一杯研究に励んで下さい。若くないと思っている研究者の方も頑張ってください。老いるのは年齢ではなく、希望や目標がなくなるからです。

歯学部も入学定員割れなど、受難の時代に入ろうとしています。何とか明るい社会にしたいものです。

今年も第18回YOSAKOIソーラン祭で北海道医療大学は316チーム中10位以内のファイナルに入った。大したものだ。これにあやかり頑張りました。

編集後記 和泉博之 平成21年6月30日

次号（第28巻、第2号）の発行は平成21年12月31日です。

会員各位の投稿原稿募集の締め切りは平成21年9月30日必着と致します。期日厳守の上、ご投稿をお願いします。本誌投稿規定（2007年第26巻、第2号の巻末あるいは歯学部生理学教室のホームページ；<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~physiol/>）をご参照の上、投稿してください。

新発売



Grossmanの処方をもとにした根管充填シーラー

誰が練っても、いつも
同じ仕上がり。



歯科用根管充填シーラ

ニシカキャナルシーラー®

管理医療機器 ●包装/ダブルシリンジ1本 [A材:2.6g(2.5mL)/B材:6.8g(2.5mL)] ●標準価格/9,900円

選べる口腔内硬化時間

ユージノール系 ノーマル E-N

医療機器認証番号: 221AABZX00017000



約30分

ユージノール系 クイック E-Q

医療機器認証番号: 221AABZX00016000



約10分



日本歯科薬品株式会社

本社 山口県下関市西入江町2-5 〒750-0015 TEL083-222-2221(代)・FAX083-222-2220
大阪営業所 大阪市中央区瓦町4-8-4 〒541-0048 TEL06-6222-4090(代)・FAX06-6222-3950
東京営業所 東京都台東区柳橋1-23-4 〒111-0052 TEL03-5822-5350(代)・FAX03-5822-5351
お問い合わせ・資料請求は ☎お客様窓口 ☎0120-8020-96 [ホームページ] <http://www.nishika.co.jp/>

HEINE QUALITY
MADE IN GERMANY

ハイネ双眼ルーペ & LEDライト

ハイネが独占的に使用できるレンズコーティング技術は光の反射を0.3%まで軽減します。これにより光の透過が良くなり、にじみのない鮮明な像が得られます。光学部が左右個別で調整できるため、正確な瞳孔間距離(PD)の設定が可能です。

Binocular Loupes

頭・顔のサイズを問わず、安定したフィット感。

ハイネ Sフレーム

自由に曲げられるテンプルは、快適な掛け心地を実現。着けていることを忘れる軽さ。



ハイネ HR 双眼ルーペ
(倍率: 2 倍, 2.5 倍)



ハイネ LEDルーペライト キット (バッテリー付き)

■医院価格: 163,000円

■医療機器届出番号: 28B1X00005000236

視界に影がなく、ストレスのない作業を実現。

LEDルーペライトは、両目の間に配置されるよう設計されており、同軸ライティングが可能。窩洞や根管に影のない視界を作り出せます。

ハイネ双眼ルーペ S フレームセット

■医院価格: 233,000円～

■医療機器届出番号: 28B1X00005000234

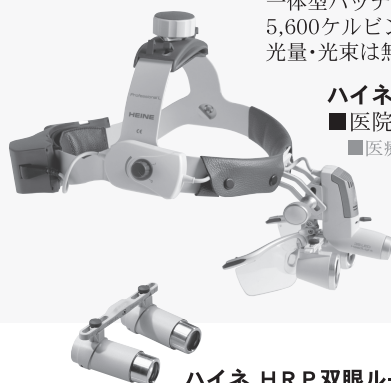
感覚に頼らない、精密な診療が可能。

繊細な外科処置に望ましい高倍率のルーペは、ヘッドバンドタイプでの使用がベストバランスです。一体型バッテリー採用によりケーブルの干渉はありません。5,600ケルビンの色温度と圧倒的な50,000ルクスの照度。光量・光束は無段階で調整でき、長時間のオペでも眼にかかるストレスを抑えることができます。

ハイネ双眼ルーペ 3 S LEDセット

■医院価格: 478,000円～

■医療機器届出番号: 28B1X00005000235



ハイネ HRP 双眼ルーペ
(倍率: 3.5 倍, 4 倍, 6 倍)

ハイネ・オプトテック社



株式会社 茂久田商会
「売るためでなく、つくりだすため」

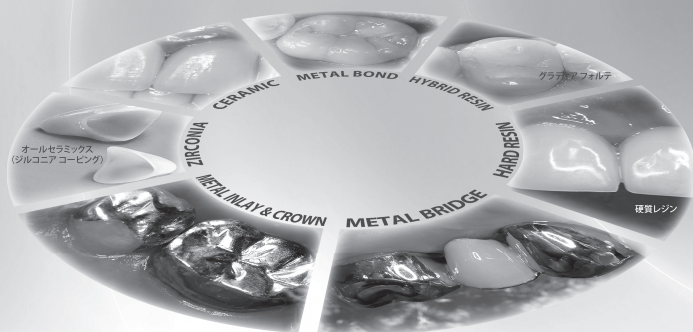
〒650-0047 神戸市中央区港島南町4丁目7番5号 TEL (078) 303-8241・FAX (078) 303-2151
E-mail: info@mokuda.co.jp <http://www.mokuda.co.jp/>

ハイネ マスターカタログもございます。
お出入りのディーラー様にご請求下さい。



G-Luting

メタルインレー・クラウンから
審美修復まで、
これ1本で強固に接着！



GC

ジーシー G-ルーティング

セルフアドヒーシブルーティングセメント

常温保管

色調 ●3色=A2、A03、トランスルーセント

包装・希望医院価格

●カートリッジ12.6g(7.2mL)2本、練和紙(No.22)1冊=¥12,000



特定保険医療材料の区分
歯科用接着・接着材料I
管理医療機器
221AKBZX00067000

株式会社 ジーシー

DIC (デンタルインフォーメーションセンター)
東京都文京区本郷3-2-14 〒113-0033

フリーダイヤル ☎ 0120-416480

受付時間 9:00a.m.~5:00p.m. (土曜日、日曜日、祭日を除く)
※アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。

www.gcdental.co.jp/

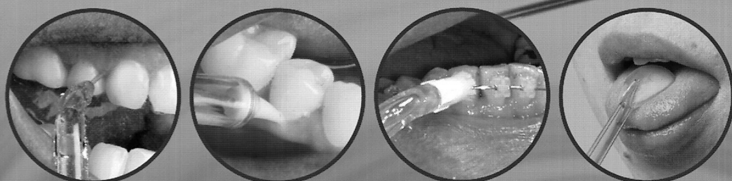
支店 ●東京 (03)3813-5751 ●大阪 (06)4790-7333 営業所 ●北海道 (011)729-2130 ●東北 (022)283-1751 ●名古屋 (052)757-5722 ●九州 (092)441-1286

※掲載の価格は、2009年7月現在のものです。※価格は希望医院価格です(価格には消費税は含まれておりません)。※色調は印刷のため、現品と若干異なることがあります。

ウォーターピック再び。今度はヨシダから新登場！

ウォーターピック®ウルトラ

4種類のチップが付属。用途に併せた洗浄ができます。



ジェット水流口腔内洗浄補助装置

ウォーターピック®ウルトラ

waterpik®
treat yourself better™



- セット内容:本体、水タンク、ハンドル、チップ(ジェットチップ3本・ピックポケットチップ1本・歯列矯正用チップ1本・タンククリーナー3本) ●患者様価格:14,175円(税込)
- チップ単品患者様価格:○ジェットチップ(2本入) ○ピックポケットチップ(2本入) ○歯列矯正用チップ(2本入)
- タンククリーナー(2本入) 各1,418円(税込)

発売元: 株式会社 ヨシダ
〒110-8507 東京都台東区上野7-6-9 TEL.03-3845-2931(器材営業本部)
製造元: Water Pik, Inc.



MD543657/ISO13485:2003 FS543654/ISO9001:2008



ワンランク上の医療サービスを提供する空間、ネクステージ

NEXTAGE

[ネクステージ]

おもてなし、というコンセプトから誕生しました。
ネクステージ

キュアとケアのゾーン導入で、
患者さんのリピート率が上がると
より上質な治療への期待や要望は
いっそう高まります。
そんな方たちをお迎えるための
新しいゾーンの提案、
それが「ネクステージ」です。
今までよりも上質な医療サービス空間を
創ることで、患者さんや生活者の意識は
口腔を中心として、さらに美と健康を
意識したものに変わっていくことでしょう。
上質な医療を提供する、上質な空間。
これからの医院のひとつのモデルとして
提案いたします。



SYSTEM LIGHT NX
販売名「システムライトNX」
価格 980,000円(消費税別)
製造販売届出番号 27B1X00042002029



NX Chair
販売名「NXチェア」
価格1,550,000円(消費税別)
製造販売届出番号 27B1X00042001025

※資料は弊社HPにてご請求ください。

タカラベルモント株式会社

デンタル北海道営業所 / 〒003-0030 札幌市白石区流通センター1-8-25 TEL:011-863-2007 FAX:011-863-2086
[ホームページ] <http://www.takara-dental.jp> もご覧ください。

PROVINCE FAST



短期間の笑顔も大切に。

暫間インレー、クラウン、ブリッジ等の作製、義歯床の修理等

プロビナイス ファスト

歯科汎用アクリル系レジン

管理医療機器

医療機器認証番号 219AIBZX00084000

【色調】 歯冠色4種(A1、A2、A3、Inc)、歯肉色2種(U3、8S)

【包装・価格】

粉 50g (粉量計付) ¥2,800

粉250g (粉量計付) ¥9,000

液 100mL (液用ワンタッチキャップ、スポイト付) ¥2,800

液250mL (液用ワンタッチキャップ、スポイト付) ¥6,000



液瓶は新規
ワンタッチキャップ
採用

2009年4月現在の標準医院価格(消費税抜き)です。



世界の歯科医療に貢献する

株式会社 松風

●本社:〒605-0983京都市東山区福福上高松町11・TEL(075)561-1112(代)

<http://www.shofu.co.jp>

●支社:東京(03)3832-4366 ●営業所:札幌(011)232-1114/仙台(022)713-9301/名古屋(052)709-7688/大阪(06)6252-8141/福岡(092)472-7595

Forte Series



口腔外バキュームの設置はお済みですか？

2008年4月1日の保険制度改定により、新たに歯科外来診療環境体制加算が設けられました。
これは歯科診療所内での感染防止、緊急時の医療安全への対策を整えるための制度で、
施設基準を満たすには口腔外バキューム（又は口腔外サククション）の設置が必要となります。



--- 必要となる施設設備一覧 ---

1. AED
2. 酸素ボンベ及び酸素マスク
3. 血圧計
4. パルスオキシメーター
5. オートクレーブ
6. 口腔外バキューム

フリーアーム・フォルテ-S

製品コード: A115 / JANコード: 04560200855078
医療機器承認番号: 20500BZ00973000号

歯科医院様へお届け後、すぐにお使い頂ける
設置工事不要の単体移動タイプ。
家庭用100V電源でご使用頂けます。

フリーアーム・フォルテ-F

製品コード: A110 / JANコード: 04560200856020
医療機器承認番号: 20400BZ00097000号

セントラル方式のチェアサイド設置タイプ。
各ユニットごとに設置する場合に適しています。



信頼の技術。いまでも、これからも。
株式会社 東京技研は、2008年で設立40周年を迎えました。

株式会社 東京技研

URL: <http://www.tokyogiken.com> e-mail: TG@tokyogiken.com

【東京本社】〒158-0087 東京都 世田谷区 玉川 1-25-13
tel: 03-3703-5551 fax: 03-3705-1760
【仙台営業所】〒981-3133 仙台市 東区 泉中央 4-28-2
tel: 022-371-9551 fax: 022-371-9553
【名古屋営業所】〒465-0005 名古屋市 名東区 香流 1-8-22
tel: 052-776-3355 fax: 052-776-3356
【大阪営業所】〒564-0063 大阪府 吹田市 江坂町 2-6-19 ｲﾝﾃﾙﾃｸ5
tel: 06-6368-8877 fax: 06-6368-8876
【福岡営業所】〒812-0042 福岡市 博多区 重 1-8-21
tel: 092-411-0377 fax: 092-411-0376
【横浜工場】〒224-0023 横浜市 都筑区 東山田 4-42-37
tel: 045-591-4441 fax: 045-591-4445



ビクトリーワンで 自由診療率をアップ!

自由診療へのスイッチングを強力にサポートします。

1. 学ぶ



【スキルアップビデオ】
提案型カウンセリングを
学習します

2. 使う



【説明用模型】
治療方法を
比較説明します



【治療提案書作成ソフト】
作成した資料で
治療方法などを説明します

3. 結果が出る

自由診療率の向上

- 患者さんのデンタルIQ向上
- クリニックへの信頼感醸成
- リコール患者数増大

デンタル プロボーガル システム
Victory I

学ぶ、使う、結果が出る

提案型カウンセリングのノウハウを習得し、
すぐに実践できるシステムです。

■標準価格 ¥299,000



まずは
資料の
ご請求を

ビクトリーワン 検索

www.victoryclub.jp

イベント/セミナー情報も
チェック!!



西日本営業所 / 〒601-8469 京都市南区唐橋平垣町8 TEL075-681-5719
東日本営業所 / 〒110-0016 東京都台東区台東4-14-8 TEL03-3836-3691

●仕様および外観は、製品改良のため、予告なく変更することがありますので、予めご了承ください。
●価格は、2008年5月1日現在のものです。消費税は含まれておりません。

THE BEST PARTNER OF DENTISTS

YDM
SINCE 1948

With the utmost care, and the most
advanced manufacturing technology,
our innovative products are designed
and produced!



自然にかえる、やさしい洗浄剤

ゼットワン・エコ
Z-1 eco

医療用小器具防錆洗浄剤

新発売

Z-1 eco
3つの特徴

コンパクトな
包装

洗浄力
除菌力

主成分 /
イオン系界面活性剤

防錆力

標準
価格 **¥8,800**

¥880/100g 箱サイズ W125XD85XH38
包装 30g×5袋入

株式会社YDM
〒114-0014 東京都北区田端6-5-20
TEL03-3828-3161 FAX03-3827-8991
<http://www.ydm.co.jp/>

Z-1 ecoは、YDMが自信を持ってオススメする
医療用小器具防錆洗浄剤です。
器具の洗浄力・除菌力・防錆力に優れています。

※詳細は別途お問い合わせください。



デザインは、高精度を語る。



NEW!

Root ZX mini

歯科用根管長測定器 ルートZX mini



- 高い精度で測定が可能。
- ドライでもウェットでもフルオートで測定。
- 小型で見やすい液晶カラーディスプレイ表示。
- ファイルの動きとメーター表示が連動。
- 測定中に任意の位置を記憶し、メモリーバーとしてディスプレイ上に表示することが可能。

■ 寸法 W60×D103×H57mm ■ 質量 約110g(本体)
■ 医療機器承認番号 22000BZX01653000
■ 販売名 ルートZX mini
■ 機器の分類 管理医療機器(クラスII)/特定保守 管理医療機器

発売 株式会社モリタ

大阪本社 大阪府吹田市垂水町3-33-18 〒564-8650 TEL (06) 6380-2525
東京本社 東京都台東区上野2-11-15 〒110-8513 TEL (03) 3834-6161

製造販売・製造 株式会社モリタ製作所

本社工場 京都府京都市伏見区東浜南町680 〒612-8533 TEL (075) 611-2141
久御山工場 京都府久世郡久御山町大字市田小学新珠城190 〒613-0022 TEL (0774) 43-7594

www.dental-plaza.com

編集委員会

委員長 和 泉 博 之

越 智 守 生・斎 藤 隆 史・柴 田 考 典・田 隈 泰 信
東 城 庸 介・溝 口 到

(アイウエオ順)

北海道医療大学歯学雑誌 第28巻 第1号

平成21年6月30日

発行者 賀 来 亨

編 集 北海道医療大学歯学会

〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757番地

北海道医療大学内

電 話 0133-23-1211(内線2563)

電話/FAX 0133-23-1345(直通)

メールアドレス: iryodds@hoku-iryo-u.ac.jp

印刷 山藤三陽印刷株式会社

札幌市西区宮の沢1条4丁目16番1号

電話 011(661)7163(代)

Dent J Health Sci Univ Hokkaido

CLINICAL REPORT

- 1 **A case of mucoepidermoid carcinoma in the submandibular gland showing rapid recurrence and metastasis**
Takafumi SATOMI, Michihide KONO, Masako TSUZUKI, Jun KURAGUCHI,
Masato WATANABE, Jun MATSUBAYASHI, Toshitaka NAGAO, Hiroshige CHIBA (1)
- 7 **Abstract of doctoral dissertation** (7)

DENTAL INFORMATION

- 23 **Recent topics**..... (23)