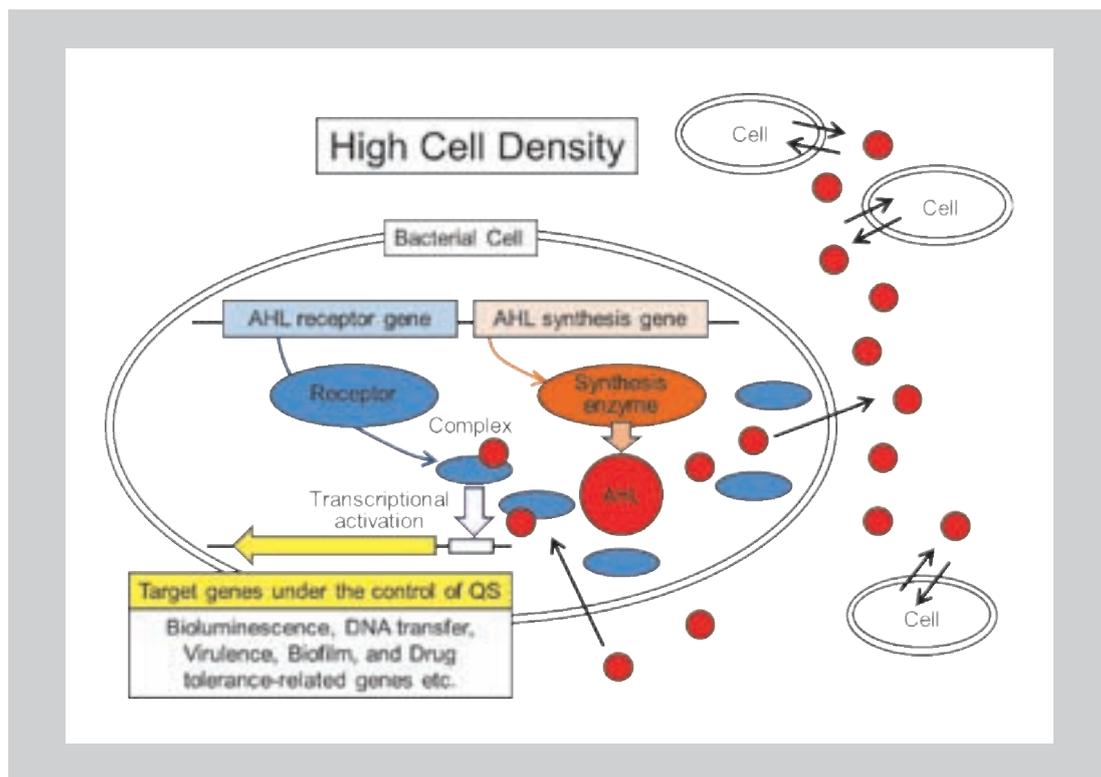


# 北海道医療大学歯学雑誌

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido

北 医 療 大 歯 誌  
第33卷 第2号 平成26年12月



# 北海道医療大学歯学会役員

会 長 田 隈 泰 信  
専 務 理 事 越 智 守 生  
常 任 理 事 齊 藤 正 人・中 山 英 二 (庶務担当)  
谷 村 明 彦・千 葉 逸 朗 (会計担当)  
坂 倉 康 則・石 井 久 淑 (編集担当)  
入 江 一 元・永 易 裕 樹 (企画担当)  
監 事 中 澤 太・半 田 祐 二 郎

## The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido

President : Taishin TAKUMA

Vice President : Morio OCHI

Directors : Masato SAITO, Eiji NAKAYAMA,  
Akihiko TANIMURA, Itsuo CHIBA,  
Yasunori SAKAKURA, Hisayoshi ISHII,  
Kazuharu IRIE, Hiroki NAGAYASU

Auditors : Futoshi NAKAZAWA, Yujiro HANDA

## Editorial Board

Editor-in-Chief : Taishin TAKUMA

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

## Address of Editorial Board

Taishin TAKUMA

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

Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

E-mail: takuma@hoku-iryu-u. ac. jp

Phone: + 81 133-23-2394; Fax: + 81 133-23-1391

北海道医療大学歯学雑誌  
第33巻 第2号 平成26年12月  
目 次

〔総説〕

- 1 物理化学と歯科材料学の接点  
根津 尚史……………(61)

〔MINI REVIEW〕

- 13 The Beginning of Application of Quorum Quenching for Replacing Traditional Antibiotics  
Izumi MASHIMA, Futoshi NAKAZAWA ……(73)

〔解説〕

- 17 疫学および臨床研究における倫理申請の手引き（第1版）  
柴田 考典, 磯部 太一, 斎藤 隆史, 古市 保志, 家子 正裕, 坂倉 康則, 谷村 明彦,  
姫嶋 瑞穂, 森 真理……………(77)

〔学位論文〕

- 33 IGF-1を用いた化学修飾法によるジルコニア表面の生体活性化  
伊藤 大輔……………(93)
- 37 日本人歯周炎患者のゲノムワイド関連解析－歯周炎感受性遺伝子検索のための多施設研究－  
清水伸太郎……………(97)

〔歯学情報〕

- 40 最近のトピックス ……(100)
- 50 北海道医療大学歯学会会則 ……(110)
- 52 北海道医療大学歯学雑誌 投稿規程 ……(112)
- 59 編集後記 ……(119)

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido  
VOL. 33, NO. 2, DECEMBER, 2014  
CONTENTS

REVIEW

- 1 **Interface of physical chemistry and dental materials science**  
Takashi NEZU ..... (61)

MINI REVIEW

- 13 **The Beginning of Application of Quorum Quenching for Replacing Traditional Antibiotics**  
Izumi MASHIMA, Futoshi NAKAZAWA ..... (73)

COMMENTARY

- 17 **Application manual for ethical review before beginning epidemiological or clinical new research project**  
**(The first version)**  
Takanori SHIBATA, Taichi ISOBE, Takashi SAITO, Yasushi FURUICHI, Masahiro IEKO,  
Yasunori SAKAKURA, Akihiko TANIMURA, Mizuho HIMEJIMA, Mari MORI ..... (77)

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

- 33 **Biological activation of the zirconia surface by chemical modification method using IGF-1**  
Daisuke ITO ..... (93)
- 37 **A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population**  
**–Multicenter Research for periodontitis susceptibility gene–**  
Shintaro SHIMIZU ..... (97)

DENTAL INFORMATION

- 40 **Recent topics** ..... (100)

〔総説〕

## 物理化学と歯科材料学の接点

根津 尚史

口腔機能修復・再建学系生体材料工学分野

## Interface of physical chemistry and dental materials science

Takashi NEZU

Division of Biomaterials and Bioengineering, Department of Oral Rehabilitation, School of Dentistry,  
Health Sciences University of Hokkaido

## Abstract

This article introduces physico-chemical methods which may be useful in the dental materials science research. Polymer photophysics has enabled distinguishing different conformations of poly (acrylic acid) (PAA) in solution by fluorescent “distance” probes attached to the polymers. Analysis of the interaction between pyrene-labeled PAA and type I collagen suggests a direct chemical attachment of the ionomer component in glassionomer cements to the dentinal collagen in the bonding. Thermal stability analysis of collagen with a number of organic substances suggests that the adhesive monomer components of resin cements effectively permeate through the collagen bundles or molecules in hydrophobic environments, as indicated by the denaturation temperature changes. Polymer thermodynamics has

shown a potentially useful approach to impart fine and ordered structures in the nano scale to some biopolymers in solution, achieved via a specific mode of phase separation: spinodal decomposition. The quartz crystal microbalance with dissipation monitoring (QCM-D) is a powerful tool to investigate the adsorption properties at the biointerface because it can measure both the adsorption process and the viscoelasticity of the adsorbed substances (adsorbate). The extremely high sensitivity makes it possible to apply QCM-D with adsorbates of various sizes: from small molecular dimensions to large cellular or microbial dimensions. The author strongly encourages the widespread propagation of these physico-chemical approaches to assist in dental research.

## はじめに

歯科理工学領域の研究・教育者には、歯科以外のキャリアを持つ者が多い。加えて各々の専門も材料から技術・器械まで、基礎から応用までと多岐に亘るので、歯科理工学研究者同士でさえ互いの研究内容に疎遠であることも珍しくない。加えて、私のように「コロイド・界面化学」分野出身の場合、対象が物質というよりも現象であることも多く、材料の種類を超えて横断的に関わることになる。このため、基本的に材料ベースで体系化されている歯科理工学の研究の枠組みでは変わり者でもあ

る。しかし「他と違う」ことは情報発信の絶好の機会ともいえる。また、界面科学を拠り所とする自分が他学部卒ながら歯学部で職を得て以来、歯科領域はまさに表面・界面の宝庫で生体と人工物の接点であり、様々な意味で“interface”に富むと常に感じている。

そこで、おそらくこれまで歯科ではあまり注目されていなかった物理化学的な研究手法を歯科材料学研究に応用したいくつかの例を以下に紹介させていただきたい。

受付：平成26年11月26日

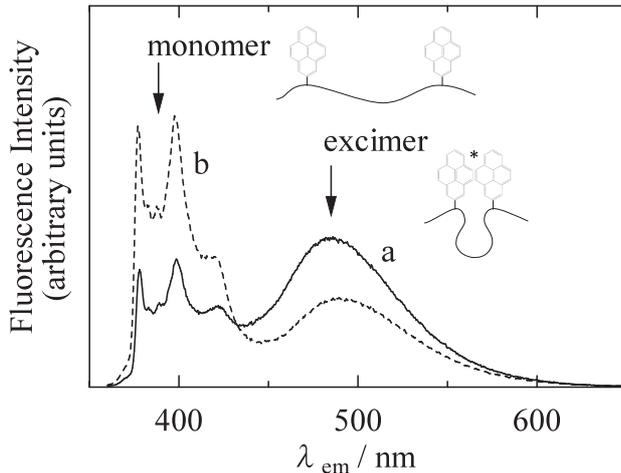


図1 蛍光色素（ピレン，Py）が孤立したmonomer状態のスペクトル（強度 $I_M$ ）と，Py同士が近接して生じたexcimer状態のスペクトル（強度 $I_E$ ）

共有結合でPy標識したポリアクリル酸（PAA-Py）では，中性pHで十分解離していると電荷反発で分子が広がるため分子内のPyは互いに孤立した状態でmonomerスペクトルを呈し，解離が抑制される低pHでコンパクトに凝集すると分子内のPy同士が近接してexcimerスペクトルを呈する。（Nezu et al., 2000から改変）

## 蛍光分光法を利用した高分子コンフォメーションの検討—ガラスアイオノマーセメント成分とコラーゲンの相互作用

歯科の教科書ではガラスアイオノマーセメントの高分子酸成分が歯質のアパタイトやコラーゲンと相互作用して接着が成立しているという概念図がしばしば紹介されている。これについて，実際にガラスアイオノマーセメントのポリカルボン酸が歯質アパタイト部のCaに化学結合することを示すデータ報告され（Yoshida et al., 2000），このセメントの歯質接着性の根拠の一つになっている。これとは別に，ポリカルボン酸が象牙質コラーゲンに作用して接着に寄与していることを示唆するデータもある（Nezu and Winnik, 2000）。その報告では，ポリアクリル酸を蛍光プローブのピレンで標識し，ポリアクリル酸の立体構造の変化をピレンの蛍光発光スペクトルから推定するという手法（Winnik, 1993; Anghel et al., 1998）を利用している。すなわち，ポリアクリル酸は低pHでは酸解離度が低く，電荷反発が抑制され疎水凝集で収縮する。その結果，ポリアクリル酸上のピレン同士が近接してexcimerを形成し（Birks, 1975），励起波長345 nmではこれに相当する発光スペクトルバンドが480 nm付近に現れる（図1）。一方，十分に解離している中性pHでは分子内の解離基同士の電荷反発により高分子骨格が伸長した構造となり，ピレン同士が離れるためmonomer状態となり，これに相当する発光スペクトルバ

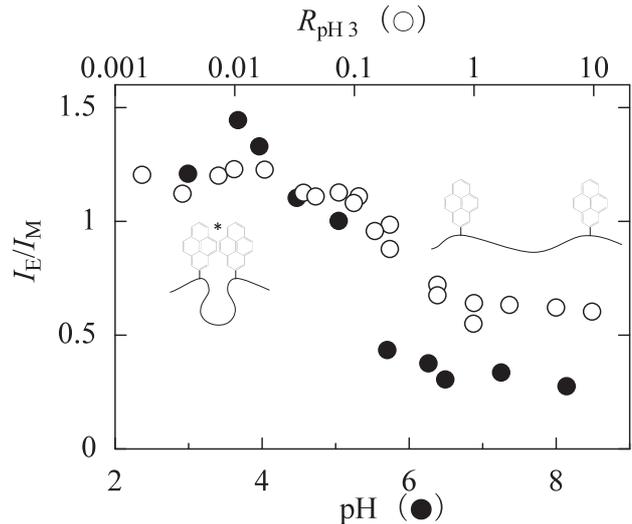


図2 PAA-Pyのexcimerとmonomerの蛍光強度比 $I_E/I_M$ のpH（●）またはpH 3でのコラーゲン/PAA比 $R_{pH3}$ （○）依存性（Nezu et al., 2002から改変）

PAAの解離が抑制されている酸性pHではPAAの形態は凝集状態（excimer： $I_E$ ）が優勢であるが，酸性（pH 3）でもPAAがコラーゲンに比べて少ない高 $R$ では伸長状態（monomer： $I_M$ ）が優勢である。

ンドが380～400 nmに現れる（図1）。そこで，monomerに相当するバンドの強度 $I_M$ に対してexcimerに相当するバンドの強度 $I_E$ の比 $I_E/I_M$ をとることで，ポリアクリル酸が収縮状態にあるか伸長状態にあるかという，およそのコンフォメーションを判ずることができる。ピレン標識したポリアクリル酸の蛍光発光スペクトルからは，酸性pHであってもコラーゲンの共存下では，あたかも中性pHと同様に伸長した構造をとることが示された（図2）。このときコラーゲンの三重らせん構造は影響を受けていない。このことから，ガラスアイオノマーセメント適用部位の低pH環境下では，セメントの高分子酸成分が象牙質コラーゲンの正電荷を中和しつつ伸長状態で結合し，高分子酸-コラーゲン会合体が高度に凝集することで接着の一端を担うことが考えられる。

一方，ピレンやナフチルアミンのような蛍光プローブは環境の疎水性／親水性の違いを反映してその蛍光スペクトルが変化するため，疎水／親水環境プローブとしても有効である。この特性を利用すると，高分子同士の凝集（による凝集体間の疎水領域の形成）を示すことができる（Maeda H et al., 1988）。

高分子の立体構造を溶液中で評価する場合，主鎖（骨格）に光学活性な発色団を持つ分子（たとえば，ペプチド結合を有するタンパク質）については，円偏光二色性（circular dichroism, CD）という光学的な手法が利用できる（Berova et al. ed., 2000）。タンパク質を例にとると， $\alpha$ ヘリックスや $\beta$ シートのような特定の規則高次構造で

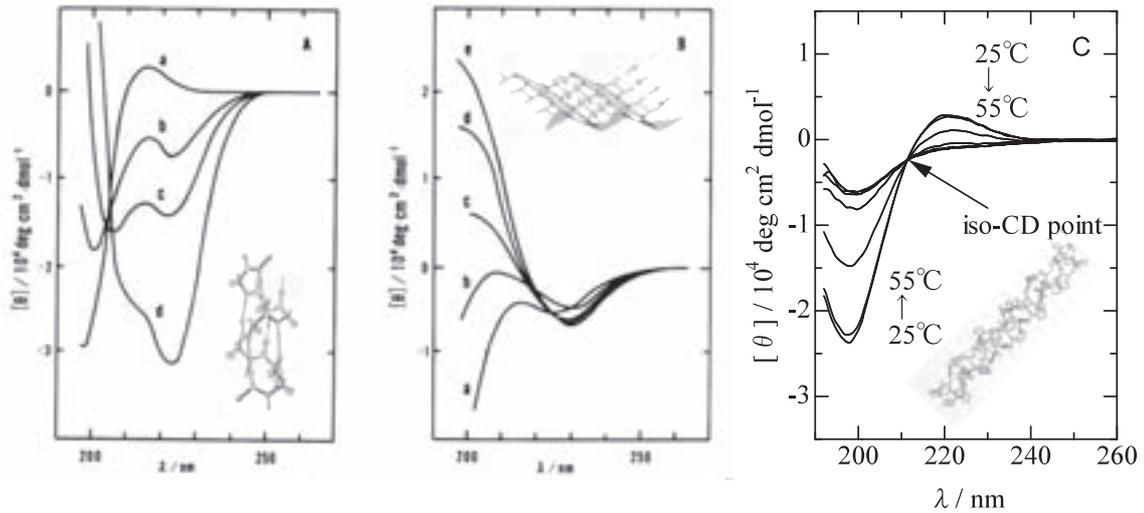


図3 ポリペプチド、タンパク質の二次構造とCDスペクトル

- A αヘリックス～ランダムコイル
- B βシート～ランダムコイル
- C コラーゲンヘリックス

αヘリックスは208, 220 nmの負のバンド, βシートは230 nmの負のバンド, コラーゲンヘリックスは200 nmの負および220 nmの正のバンドで特徴づけられる。ランダムコイルは, コラーゲンのモデルペプチドであるポリプロリンのらせん構造と似ており, 真の「ランダム」ではないという見方もある (Berova et al. ed., 2000)。

(A, B : Maeda et al., 1988 ; C : Nezu et al., 2010)

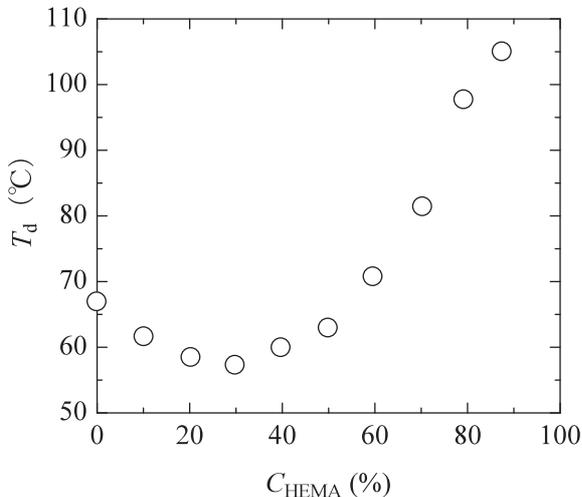
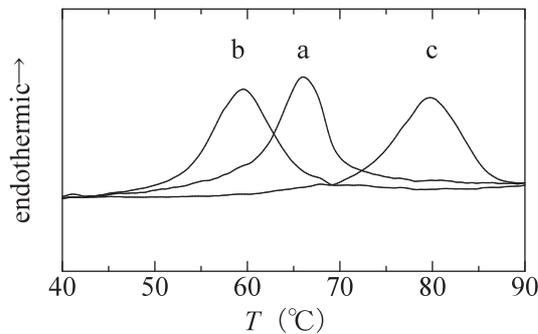


図4 ウシ腱コラーゲン (BTC) のDSC曲線 (上) と変性温度 ( $T_d$ ) のHEMA濃度依存性 (下)

上: 変性温度はHEMA濃度 (0 (a), 30 (b), 70 (c) wt%) に依存する。下: HEMA濃度30wt%で $T_d$ が極小となる。(Fukuda et al., 2000)

は, ペプチド結合の双極子モーメントが規則的な空間配置をとる (Cantor and Schimmel, 1985)。この時に右円偏光と左円偏光 (これらを足し合わせたものが, よく知られた平面偏光となる) に対するペプチド基の吸収率の差が円二色性としてその吸収波長領域に現れる (Berova et al. ed., 2000) (図3)。

しかしポリアクリル酸のように主鎖に発色団を持たない高分子ではこの方法が利用できない。また, 構造の異なるタンパク質の混合物では, 個別のタンパク質ごとに構造を帰属することはできない。このような場合に, 特定の高分子成分のみ標識する蛍光プローブ法は, 一般歯科材料から再生医療支援材料まで幅広い高分子材料の構造評価に応用できるものと期待される。

### 示差走査熱量測定と吸着量測定によるコラーゲンの構造安定性評価—接着材プライマー成分とコラーゲンの相互作用

レジセメントによる象牙質接着ではプライミングによる象牙質コラーゲンのレジ浸透性改善が必須であるとされ, プライマー成分のHEMAによりコラーゲンが膨潤することを示す電子顕微鏡像からもその効果が認められている。一方, HEMAを含めアルコール型有機化合物の水溶液が濃度依存的にコラーゲンの変性温度を低下させることがDSC測定から示されている (Gekko and Koga, 1983 ; Bächinger HP and Morris NP, 1990. ; Fukuda et al., 2000) (図4)。これはコラーゲンの三重らせん構

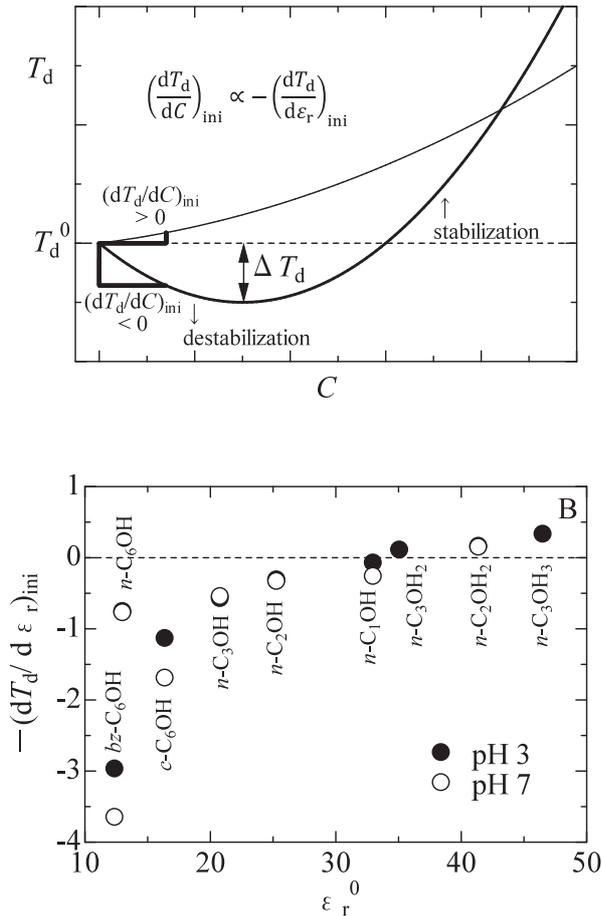


図5 安定化能の定義 (上) と誘電率依存性 (下) (Nezu et al., 2007)  
 変性温度の添加物濃度依存性の初期勾配を「安定化能」と定義する。この値が正に大きいほど添加物質はコラーゲンの安定化に寄与する。実際には、変性温度に影響するのは濃度そのものではなく濃度に依存して変化する誘電率と考え、濃度の代わりに誘電率を用いて安定化能を  $-(dT_d/d\varepsilon_r)_{ini}$  と定義しなおしている (負号は、「正に大きいほど安定化する」という方向性を維持するため)。結果、誘電率が低い化合物ほど安定性を低下させる傾向が認められる。

造を安定介している水分子が失われたことによるものと説明されている (Veis and Anese, 1959; Harrington and von Hippel, 1961)。HEMA以外にも、アミノ酸型の機能性酸性モノマーも濃度に依存してコラーゲンの変性温度を低下させる傾向が見いだされた (Nishiyama, et al., 1995; Nezu et al., 2005)。これらのように、有機物質の添加によって変性温度が低下する現象は、媒質の誘電率低下 (疎水化) が関連していることが示唆される (Adamson, 1990; Fukuda et al., 2000; Nezu et al., 2007) (図5)。一方、変性コラーゲン (ゼラチン状態) では変性温度のHEMA濃度依存性は認められず、未変性よりも変性状態のコラーゲンでHEMAの吸着量が多かった (Morikawa et al., 2006) ことから、HEMAの作用はコラーゲンの三重らせん構造の安定性に関与すると考えら

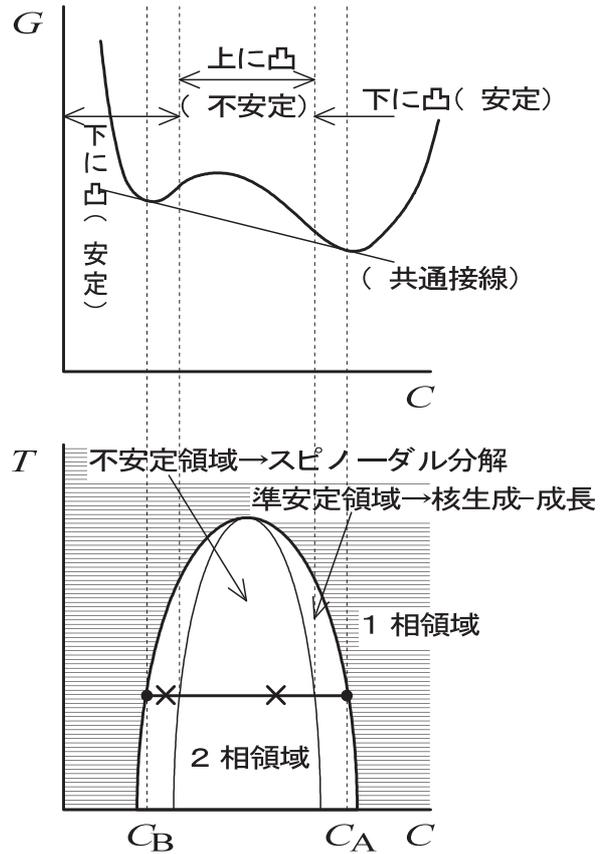


図6 溶液の自由エネルギーの組成依存性 (上) と、対応する相図 (下)  
 自由エネルギー ( $G$ ) の濃度 ( $C$ ) についての2次微分が相平衡における系の安定性の指標となる。  $(\frac{d^2G}{dC^2})_T > 0$  の場合には系は安定、  $(\frac{d^2G}{dC^2})_T < 0$  の場合には不安定となる。ただし、実際に安定であるのは、自由エネルギー曲線の二つの極小に引いた共通接線の外側で、自由エネルギー曲線の極小と  $(\frac{d^2G}{dC^2})_T < 0$  の間の濃度範囲に準安定の領域がある。下図において、高温で1相の状態から急冷 (クエンチ) した温度での状態が不安定領域にある場合 (右側の×印) は「核生成-成長」機構で、準安定領域にある場合 (左側の×印) は「スピノーダル分解」機構で相分離が進行する。

れる。HEMA濃度は多くの象牙質プライマー製品で共通して30%程度であり、この濃度で象牙質接着強度が最も高くなっているとの報告 (Suzuki and Nakai, 1993) があることと併せ、コラーゲンへのHEMAの作用は以下のように考察される。高誘電率の水中ではコラーゲン分子は疎水領域を内部に畳み込んだ三重らせん構造をとり、この疎水凝集効果がヘリックス構造の安定化に寄与している。ところが、凝集状態のコラーゲン線維に有機物質が浸透して誘電率が低下すると環境自体の疎水性が増し、水中 (高誘電率環境) では得られていた疎水凝集による構造安定効果が失われ、結果的に変性温度が低下する現象が見られたと解釈できる。このように、変性温度の低

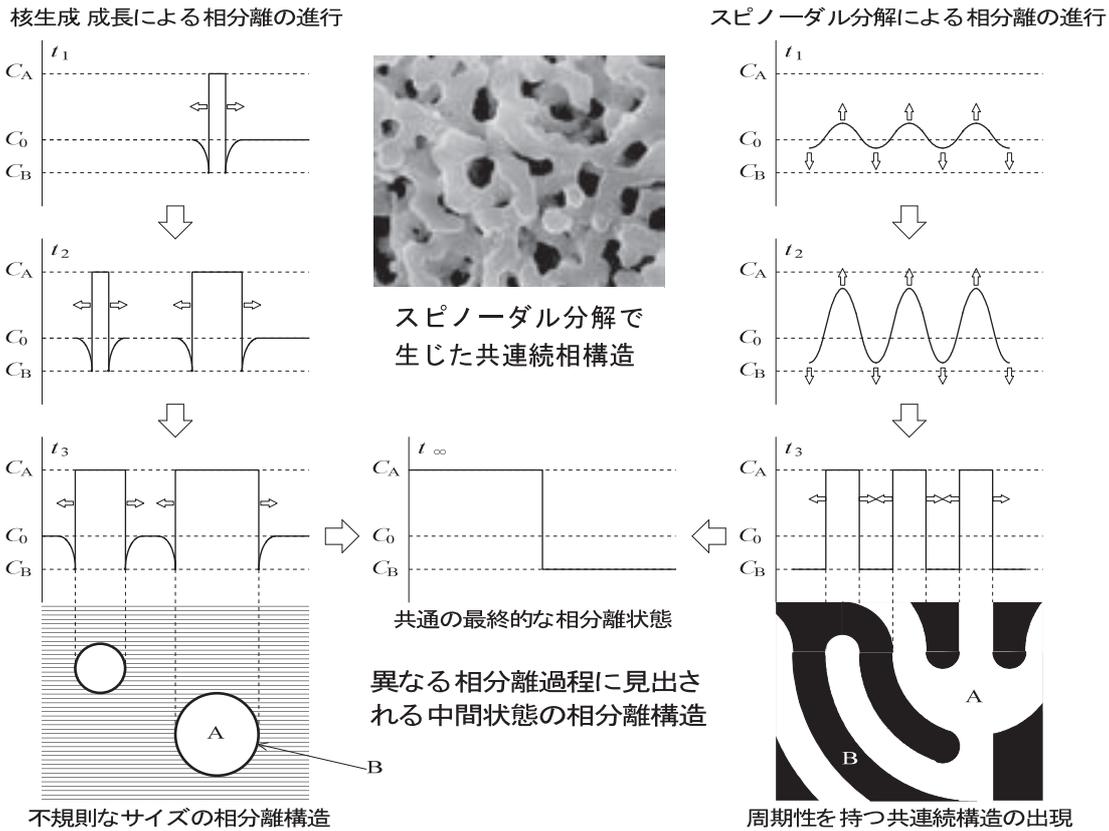


図7 相分離の進行様式  
 左：核生成成長による相分離の進行  
 右：スピノーダル分解による相分離の進行  
 1 相状態からの温度変化後の状態が熱力学的に不安定な場合には核生成成長で、準安定な場合にはスピノーダル分解で相分離が始まるが、最終的な完全相分離状態は同じものとなる。

下はレジン成分の浸透性向上の結果であり、接着強度向上に結び付く事象と考える。変性温度が低下した（構造の安定性が低下した）コラーゲンは接着に不利ではないかという誤解のないよう、注意する必要がある。

有機物質の添加以外に、多価金属塩を添加することでもコラーゲンの構造安定性が変化することが示されており（Komsa-Penkova R et al., 1996；根津他, 2000）、プライマーに含まれるFeCl<sub>3</sub>のような金属塩成分の働きの一つとして注目される。

### 高分子の相分離を利用した規則微細構造の制御—生体吸収性高分子材料によるナノパターンの造形

物質同士が均一に混和する性質を相溶性といい、相溶性の低い、または非相溶の物質同士は均一状態を保てず相分離を生じる（Hill, 1986）。相溶性は物質の種類だけでなく、成分濃度、温度や添加物質によっても変わる。相および相分離に関する熱力学的な考察は、材料学においては金属材料の設計（たとえば析出硬化のような強化の実現）で重要であったが、高分子も金属と類似の相挙

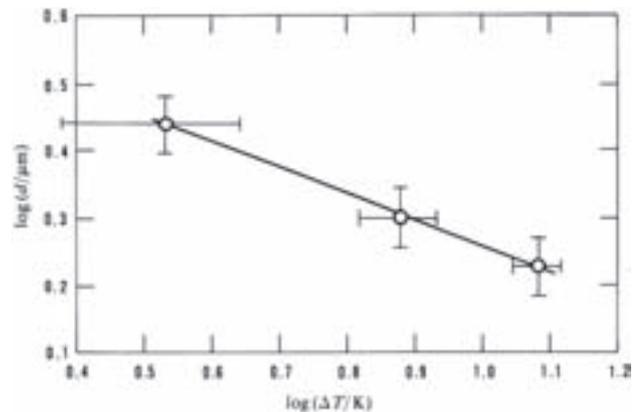


図8 ポリエチレングリコール-ゼラチン-緩衝液3成分系の相分離で生じた球体の径 (d) のクエンチ深さ (ΔT) 依存性 (Nezu and Maeda, 1991)  
 $d \propto \Delta T^{0.4 \pm 0.1}$  のべき関係から、球状構造がスピノーダル分解に起因すると考えられる。

動を示すことが知られ、合金になぞらえてポリマー・アロイとして扱われるようになった。さらに、溶媒を加えた高分子溶液系にも熱力学的考察が拡張されてきた（Scott, 1949；Tompa, 1949）。

温度変化後の状態が熱力学的に不安定な場合には（図

## FT画像からの周期情報抽出の流れ

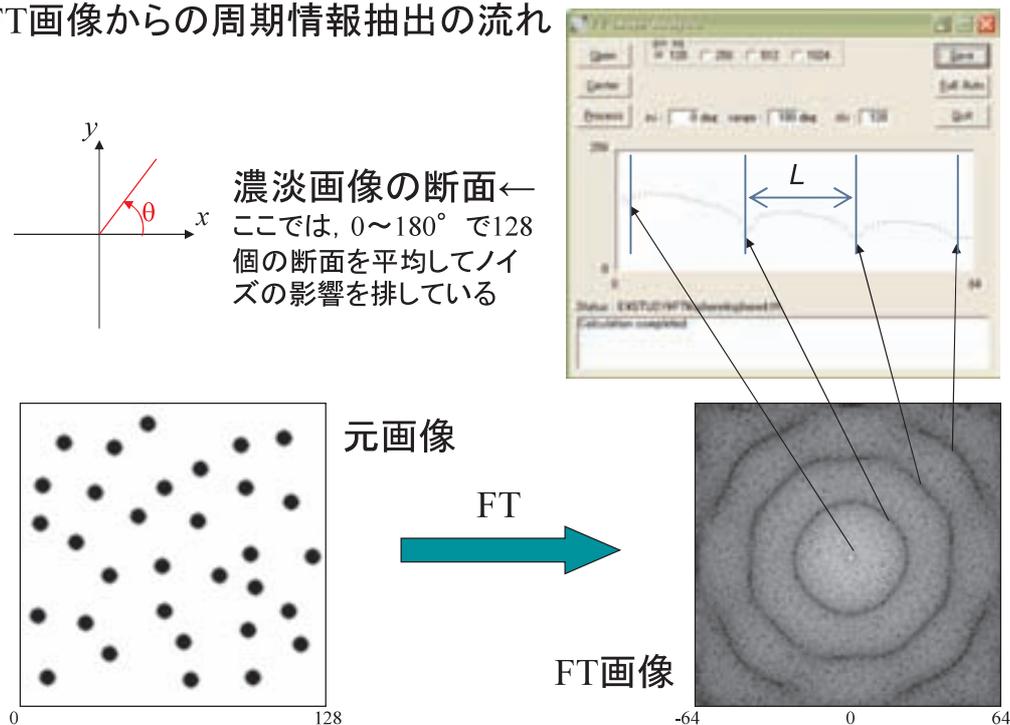


図9 画像のフーリエ変換からの粒径算出

単分散球の場合、粒径 $d$ はフーリエ像の円環間隔 $L$ から $d = k/L$ として算出される。ただし $k$ は画像のスケールファクター。

6), ランダムな核生成とその合一による相分離領域の成長(核生成-成長; nucleation and growth, NG)が起こり最終的に完全相分離する(図7)。これが一般にみられる相分離の形態である(プリゴジーン, デフェイ, 1987)。一方, 温度変化後の状態が熱力学的に準安定な特殊条件では(図6), 溶液空間内に周期性を持った濃度振動が発生・発達し, 濃度振幅が一定値を超えた時にその空間パターンどおりに相分離が発生する(スピノーダル分解; spinodal decomposition, SD)(図7)。発生する濃度振動の波長 $\lambda_m$ (生じる相分離構造の固有サイズ)は温度ジャンプ幅(クエンチ深さ) $\Delta T$ によって $\lambda_m = 2\pi l \left[ 3 \frac{\Delta T}{T_s} \right]^{0.5}$ として決まる(Cahn, 1965)。生じる構造はサイズの揃った球または太さの一樣な珊瑚様構造で, 共連続(bicontinuous)構造をとることも多い(Ougizawa et al., 1985; Ougizawa and Inoue, 1986; Okada et al., 1990)。

相溶性が温度に依存するゼラチンとポリエチレングリコールの組合せでは, それぞれの水溶液は高温では均一混和可能であるが低温で相分離が生じる。相分離で生じた各相では高分子成分の濃度が異なり, 相分離後のゼラチン濃度が高いとゲル化して分離相が固化するため(Jizomoto, 1984), 自己固定状態で構造を観察することができる。シリウスレッドで染色したコラーゲンをを用いて顕微鏡観察すると単分散に近い球状体が生じた。その平均粒径がクエンチ深さに直線的に依存することから(図

8), この系で観察された相分離がスピノーダル分解によることが示唆される(Nezu and Maeda H, 1991)。生じた構造のサイズが原理的に単分散である場合には, その画像のフーリエ変換から平均的な構造サイズを求めることも妥当と考えられる(図9)。この方法で求めた粒径は, 同じ画像で複数の粒子について実際に径を直接計測した平均値と近い値である(根津他, 2005)。

この状態でゲル化していない他相を除去すると, 均一なサイズの3次元ゼラチン構造体が残ることになる。この手法を利用することで孔サイズの制御された多孔性のゼラチン材料を調製することが可能になると考えられる。(1)スピノーダル分解で相分離させられること, (2)相分離中に何らかの方法(ゲル化, 重合などによる不溶化)でその構造を固定できること, の2点を満たせば, 材質は問わないので, 汎用性の高い構造制御の手法である。また, 同じ材質であっても表面の微細構造によって親水・疎水表面を作り分けられるため(Onda et al., 1996; Hosono et al., 2005; Ishii et al., 2010), 細胞も含めた物質の付着を制御する表面改質技術につながると考えられる。

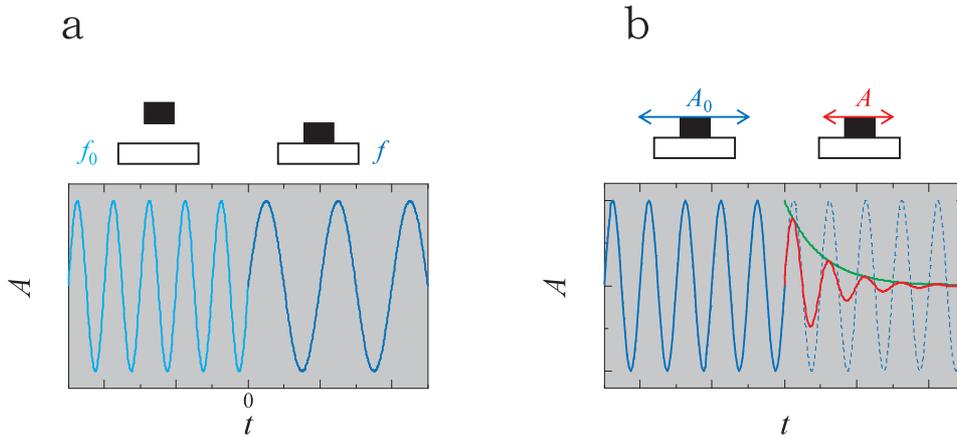


図10 水晶発振子マイクロバランス (QCM) の測定原理

- a 通常のQCM法. 水晶発振子の定常振動  $f_0$  が, 物質の吸着により  $f$  に低下する (周波数シフト  $\Delta f = f - f_0 < 0$ ). 吸着による重量増加を  $\Delta m$  とすると,  $\Delta f = -\Delta m/C$  となる ( $C$  は装置定数または質量感度). 逆に, 周波数シフトから吸着による重量変化を精度よく求められる. ただし, この方法は吸着物質が水晶発振子と完全に一体化している場合 (剛体吸着) にのみ適用される.
- b QCM-D法. 定常発振状態で周波数  $f$ , 振幅  $A_0$  を計測した後, 外部発振を停止する. 発振は媒質の粘性抵抗により緩和時間  $\tau$  で  $A = A_0 e^{-t/\tau} \sin(2\pi ft + \phi)$  として減衰振動する ( $\phi$  は位相のずれ). 揺らぎやすい構造で吸着するなど, 吸着物質が媒質から受ける抵抗が大きいほど減衰が速くなる.  $D = 1/\pi f \tau$  で定義される量はエネルギー消散と呼ばれ, 吸着層の「軟らかさ」の指標となる. この周波数計測と減衰測定を繰り返すことによって経時的に  $\Delta f$  と  $\Delta D$  を計測する方法がQCM-D法である. 非剛体の吸着層の解析に適している.

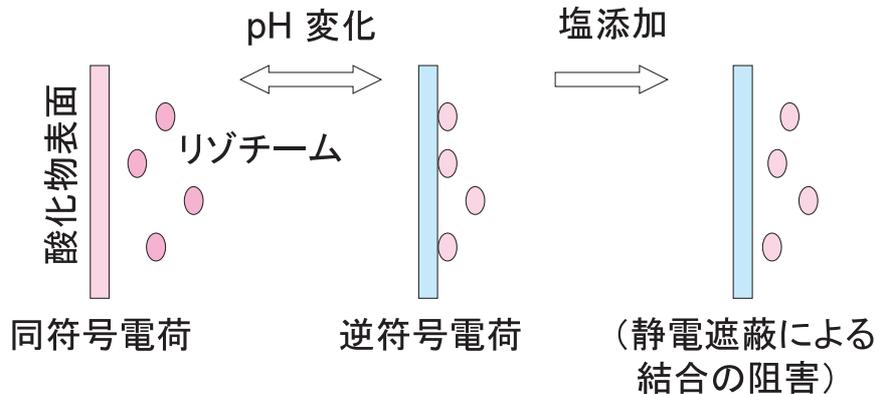


図11 荷電表面へのリゾチームの静電吸着

酸化物表面の電荷がリゾチーム (正) と逆符号の場合は吸着が, 同符号の場合は脱離が起こる. 逆符号であっても添加塩によって吸着が障害されることから, 吸着の駆動力は静電相互作用であると考えられる. この作用は可逆的なので, pH変化をスイッチとするリゾチームの能動放出/リチャージ・システムへの応用が期待できる.

### QCM-Dを用いた吸着プロセスと吸着層粘弾性の同時解析—歯科材料表面へのタンパク質, 抗菌物質の吸着と吸着状態の解析

一定の高周波数でずり振動する水晶発振子に物質が付着して重量が増加するとその周波数が低下する現象を利用して, 超微量の物質吸着を計測する方法が水晶発振子マイクロバランス (quartz crystal microbalance, QCM) 法である (図10a). 吸着物質が水晶発振子と完全に一体で振動する「剛直な」吸着では周波数の減少は吸着重量に完全に比例するが (Sauerbrey, 1959), 軟らかい高分子

やゆるい凝集体の吸着では, 発振子の振動に吸着物質全体の運動が追従しきれず, 媒質の粘性抵抗によって振動が影響を受ける. このため, 通常のQCMでは見かけの吸着量変化として現れ, 解析が困難になる. これに対して, 媒質の抵抗による発振子の振幅減衰の強さから吸着層の「軟らかさ」を評価する方式を持ち合わせたQCM-D (QCM with dissipation monitoring) 法を用いると, 吸着現象を従来の吸着量だけでなく吸着層の物性 (粘弾性) と併せて評価できる (Rodahl et al., 1995, 1996) (図10b).

2000年直前の装置登場以来, このQCM-D法を用いた

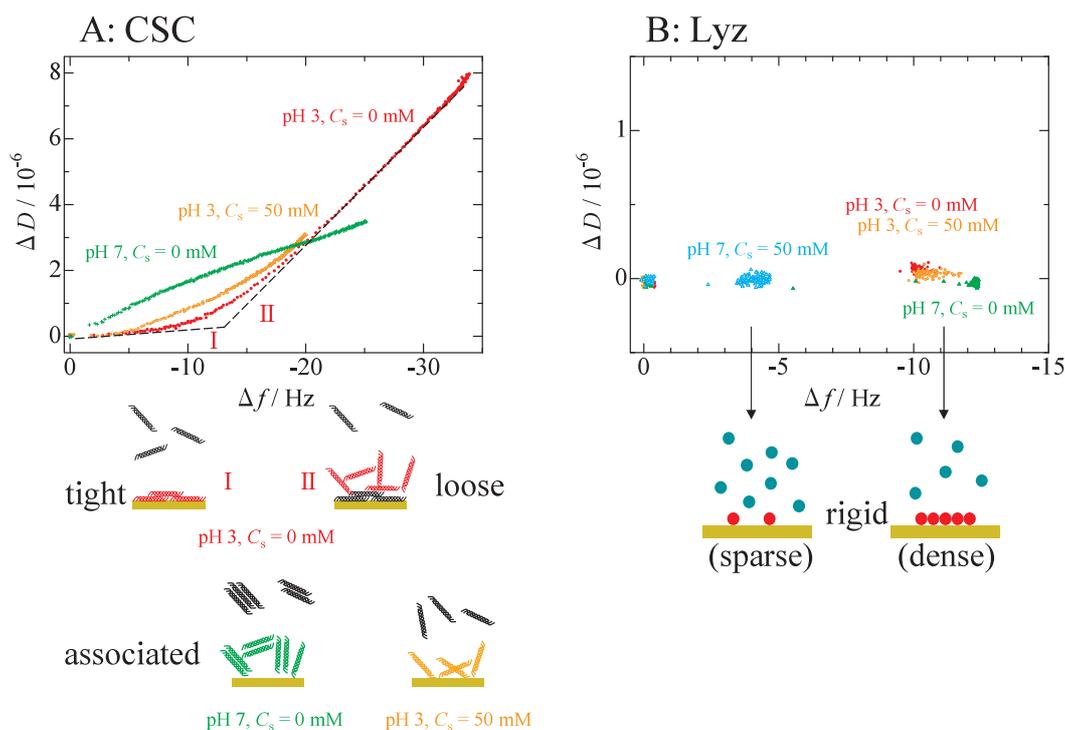


図12 形状の異なるタンパク質の吸着過程の模式図 (Nezu et al., 2010)

A コラーゲン (calf skin collagen, CSC)

B リゾチーム (lysozyme, Lyz)

紐状のコラーゲンは揺らぎの大きい状態で吸着するのに対し、球状のリゾチームは揺らぎのほとんどない剛体として吸着している。また、リゾチームの単純な吸着に対してコラーゲンは複雑な吸着過程を辿ることがわかる。

物質の吸着過程と吸着物質の構造解析の研究は、多数に上る (Höök et al., 1998; Gurdak E et al., 2006; Hemmersam et al., 2008)。普及には高価格なのが難点であるが、歯科領域でも注目度は高く (Hayakawa et al., 2005; Yoshinari et al., 2006) 材料設計を目指すものも散見される。たとえば、pHに応じて荷電状態が変化する酸化物表面では、塩基性タンパク質のリゾチームが静電的に吸脱着することが示され、pH調節により可逆的に制御可能であることが示唆されている (Nezu, et al., 2008)。口腔内細菌の活動で局所的にpHが低下した部位で材料から抗菌物質を放出する、自律型の機能表面の設計の基本になると期待される。QCM-D単独では吸着物の構造について具体的な情報は得られないため、原子間力顕微鏡の併用例が多い (Gurdak E et al., 2005)。なお、QCM-Dを用いたタンパク質吸着の研究では成書が電子ブックリーダーに対応した電子書籍として販売されているのも時流として興味深い (Liu G and Zhang G, 2013)。

同様に、抗菌性を有することが知られている塩化セチルピリジニウム (CPC) のような塩基性 (陽イオン性) 界面活性剤の荷電表面への吸着もpHに依存しているため、pH変化による放出/リチャージが可能であると考えられる。条件によって多形を示す界面活性剤分子集合

体の基礎科学研究でのQCM-Dの活用が進んでいる (Ninness et al., 2002; Sakai et al., 2010)。

また、形状の異なる (球状, 剛体; 紐状, 柔軟) 高分子の吸着特性については、分子構造に依存して吸着のカイネティクス、吸着状態での粘弾性が大きく異なることが示されている (Nezu et al., 2010)。この手法は、細胞の接着や微生物の付着も含め、生体内で起こる表面への物質の競争的な結合現象を解明する手段としても有効である。

## おわりに

現象、事象を説明する際、五感に直接訴える情報は非常に受け入れられやすい。学術・技術領域でも映像、画像は非常に説得力のある視覚情報である (数値データのグラフ化も含めて)。これに対して、紹介した研究手法は物理化学的な定性/定量的データの積み上げで現象を考察・解明する、「目で観ず頭で観る」間接的なアプローチといえる。一つのリソースから得られる情報は原則一つに限られるため、全体を把握・説明するには多角的な実験が必要となる。その後に各情報を統合する手順が更に必要で、一つの結論を得るまでが煩雑になる。そのため、一つのリソースに多数の情報が含まれる「可視

化された情報」のわかりやすさに比べて敬遠されがちな面もある。しかし、「1リソース1情報」故に各情報の検証も容易で、結論までの組み立ての過程がすべて見えるので、誤り（または不正）が起りにくいという自然科学の本質にかかわる利点もある。

歯科以外の分野で成熟した、歯科に絶好の技術・研究手法が数多く知られないままになっているとすれば非常にもったいない。また、「今ごろそんなことをやっているのか」と言われたいためにも、異分野の動向にも引き続き目を向けるよう心掛けたい。歯科医療に必要な材料や機器を提供する役割を果たすにあたり、歯科以外の関連分野からも良質な情報、場合によっては人材も積極的に取り入れて歯学研究の活性化に役立てられればと思う。

## 謝 辞

今年度から新たにメンバーに加えていただいたのを機に、本歯学雑誌の貴重な紙面を割いて拙文を寄稿する場をいただきました。歯学会長でもある本誌編集委員長の田隈泰信教授に心から感謝申し上げます。その上で、レビュー本来の幅広い情報提供の趣旨から若干ずれ自己中心の研究紹介となってしまうことを各位にはご容赦いただきたく存じます。これ以上散漫になることを避けて紹介を控えた話題も含めて、これからの本学での研究に少しでも役立てることができれば幸いです。

## 参考文献

- Adamson AW. Physical chemistry of surfaces, 5th ed, pp.537-539. John Wiley & Sons, New York, 1961.
- Anghel DF, Alderson V, Winnik FM, Mizusaki M, Morishima Y. Fluorescent dyes as model & hydrophobic modifiers of polyelectrolytes: a study of poly(acrylic acid)s labelled with pyrenyl and naphthyl groups. *Polymer* 39 : 3035-3044, 1998.
- Bächinger HP and Morris NP. Analysis of the thermal stability of type II collagen in various solvents used for reversed-phase high performance chromatography. *Matrix* 10 : 331-338, 1990.
- Berova N, Nakanishi K, Woody RW ed. Circular dichroism: principles and applications (2nd ed). Wiley-VCH, New York, 2000.
- Birks JB. Excimers. *Rep Prog Phys* 38 : 903-74, 1975.
- Cahn JW. *J Chem Phys* 42 : 93, 1965.
- Cantor CR and Schimmel PR. *Biophysical Chemistry, Part I The conformation of biological macromolecules*, Freeman, New York, 1980.
- Fukuda K, Nezu T, Terada Y. The effects of alcoholic compounds on the stability of type I collagen studied by differential scanning calorimetry. *Dent Mater J* 19 : 221-228, 2000.
- Gekko K and Koga S. Increased thermal stability of collagen in the presence of sugar and polyols. *J Biochem* 94 : 199-205, 1983.
- Gurdak E, Dupont-Gillain CC, Booth J, Roberts CJ, Rouxhet PG. *Langmuir* 21 : 10685-10692, 2005.
- Gurdak E, Booth J, Roberts CJ, Rouxhet PG, Dupont-Gillain CC. *J Colloid Interface Sci* 302 : 475-484, 2006.
- Harrington WF and von Hippel PH. *Advances in protein chemistry Vol. 16* (ed. by Anfinsen Jr et al.). pp.91-14. Academic Press, New York, 1961.
- Hayakawa T, Yoshinari M, Nemoto K. Quartz-crystal microbalance-dissipation technique for the study of initial adsorption of fibronectin onto tresyl chloride-activated titanium. *J Biomed Mater Res B* 73 : 271-276, 2005.
- Hemmersam AG, Rechendorff K, Foss M, Sutherland DS, Besenbacher F. *J Colloid Interface Sci* 320 : 110-116, 2008.
- Hill TL. *An introduction to statistical thermodynamics*. Dover, New York, 1986.
- Höök F, Rodahl M, Kasemo B, Brzezinski P. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 12271-12276, 1998.
- Hosono E, Fujihara S, Honma I, Zhou H. Superhydrophobic perpendicular nanopin film by the bottom-up process. *J Am Chem Soc* 127 : 13458-13459, 2005.
- Ishii D, Yabu H, Shimomura M. Micro droplet transfer between superhydrophobic surfaces via high adhesive superhydrophobic surface, in *Biomedical engineering systems and technologies* (Fred A, Filipe J, Gamboa H eds): Springer, Berlin, 2010, pp.136-142.
- Jizomoto H. *J Pharm Sci* 73 : 879, 1984.
- Komsa-Penkova R, Koynova R, Kostov G, Tenkov BG. Thermal stability of calf skin collagen type I in salt solutions. *Biochim Biophys Acta* 1297 : 171-181, 1996.
- Liu G, Zhang G. *QCM-D studies on polymer behavior at interfaces* (SpringerBriefs in Molecular Science), Amazon Kindle版, ASIN : B00EU6U1DG, 2013.
- Maeda H, Nezu T, Fukada K, Ikeda S. Effects of hydrocarbon chain length of cationic surfactants on the induction of the secondary structures of anionic polypeptides. *Macromolecules* 21 : 1154-1158, 1988.

- Morikawa T, Nezu T, Fukuda K, Terada Y. Effect of HEMA adsorption on the Native and denatured type I tendon collagen. *Dent Mater J* 25 : 253-260, 2006.
- Nezu T, Maeda H. Phase separation coupled with gelation in polyethylene glycol-gelatin-aqueous buffer system. *Bull Chem Soc Jpn* 64 : 1618-1622, 1991.
- Nezu T, Winnik FM. Interaction of Water soluble Collagen with Poly(acrylic acid). *Biomaterials* 21 : 415-419, 2000.
- 根津尚史, 福田匡輔, 永留初實, 寺田善博. 象牙質内タンパク質の変性が接着に及ぼす影響—多価金属イオンとコラーゲンの構造安定性—. *歯材器*, 2000.
- Nezu T, Nishiyama N, Nemoto K, Terada Y. The effect of hydrophilic adhesive monomers on the stability of type I collagen. *Biomaterials* 26 : 3801-3808, 2005.
- 根津尚史, 守川朋宏, 寺田善博. 生体高分子溶液の相分離に伴う規則構造の発生—相構造のフーリエ解析—. *歯材器* 24 : 152, 2005.
- Nezu T, Morikawa T, Sasaki K, Saitoh S, Taira M, Terada Y, Araki Y. New index for the stability of type I collagen affected by hydrophobic environment. *Dent Mater J* 26 : 373-381, 2007.
- Nezu T, Masuyama T, Sasaki K, Saitoh S, Taira M, Araki Y. Effect of pH and addition of salt on the adsorption behavior of lysozyme on the gold, silica and titania surfaces observed by quartz crystal microbalance with dissipation monitoring. *Dent Mater J* 27 : 573-580, 2008.
- Nezu T, Taira M, Saitoh S, Sasaki K, Araki Y. Viscoelastic adlayers of collagen and lysozyme studied using quartz crystal microbalance with dissipation monitoring. *Int J Biol Macromol* 46 : 294-403, 2010.
- Ninness BJ, Bousfield DW, Tripp CP. The importance of adsorbed cationic surfactant structure in dictating the subsequent interaction of anionic surfactants and polyelectrolytes with pigment surfaces. *Colloids and Surfaces A* 203 : 21-36, 2002.
- Nishiyama N, Asakura T, Suzuki K, Horie K, Nemoto K. Effects of a structural change in collagen upon binding to conditioned dentin studied by  $^{13}\text{C}$  NMR. *J Biomed Mater Res* 29 : 107-111, 1995.
- Okada T, Saito H, Yamazaki M, Inoue T. *Polymer* 31 : 469, 1990.
- Onda T, Shibuichi S, Satoh N, Tsujii K. Super-water-repellent fractal surface. *Langmuir* 12 : 2125-2127, 1996.
- Ougizawa T, Inoue T, Kammer HW. *Macromolecules* 18 : 2089, 1985.
- Ougizawa T, Inoue T. *Polym J* 18 : 521, 1986.
- プリゴジヌ I, デフェイ R (妹尾学訳). *化学熱力学*. みすず書房, 1987.
- Rodahl M, Höök F, Korzer A, Brzezinski P, Kasemo B. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments. *Rev Sci Instrum* 66 : 3924-3929, 1995.
- Rodahl M, Höök F, Kasemo B. QCM operation in liquids : An explanation of measured variations in frequency and Q factor with liquid conductivity. *Anal Chem* 68 : 2219-2227, 1996.
- Sakai K, Matsuhashi K, Honya A, Oguchi T, Sakai H, Abe M. Adsorption characteristics of monomeric/gemini surfactant mixtures at the silica/aqueous solution interface. *Langmuir* 26 : 17119-17125, 2010.
- Sauerbrey G. Verwendung von schwingquarzen zur wägung dünner schichten und zur mikrowägung. *Z Phys* 155 : 206-222, 1959.
- Scott RL. *J Chem Phys* 17 : 279, 1949.
- Suzuki K, Nakai H. Adhesion of restorative resin to tooth substance —treatment of acid-etched dentin by aqueous solution of HEMA—, *J Jpn Soc Dent Mater and Devices* 12 : 34-44, 1993.
- Tompa H. *Trans Faraday Soc* 45 : 1142, 1949.
- Weis A and Anese J. Configurational transitions in gelatin in non-aqueous solutions. *J Phys Chem* 63 : 1720-2725, 1959.
- Winnik FM. Photophysics of preassociated pyrenes in aqueous polymer solutions and in other organized media. *Chem Rev* 93 : 587-614, 1993.
- Yoshida Y, Van Meerbeek B, Nakayama Y, Snauwaert J, Hellemans L, Lambrechts P, Vanherle G, Wakasa K. Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces. *J Dent Res* 79 : 709-714, 2000.
- Yoshinari M, Kato T, Mtsuzaka K, Hayakawa T, Inoue T, Oda Y, Okuda K, Shimono M. Adsorption behavior of antimicrobial peptide histatin 5 on PMMA. *J Biomed Mater Res B* 77 : 47-54, 2006.
- Zerman L and Patterson D. *Macromolecules* 5 : 513, 1972.



根津 尚史

- 1987年 3月 名古屋大学理学部化学科 卒業
- 1989年 3月 名古屋大学大学院理学研究科博士前期課程修了
- 1992年 3月 名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程満了 (単位取得退学)
- 1993年 3月 名古屋大学大学院理学研究科 博士 (理学) 学位取得
- 1994年 3月 名古屋大学大学院理学研究科研究生退学
- 1994年 4月 九州大学歯学部歯科補綴学第一講座 助手
- 2005年 4月 岩手医科大学歯学部歯科理工学講座 講師
- 2014年 4月 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 准教授
- 現在に至る



## [MINI REVIEW]

# The Beginning of Application of Quorum Quenching for Replacing Traditional Antibiotics

Izumi MASHIMA, Futoshi NAKAZAWA

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

**Key words :** Quorum sensing, Quorum quenching, Autoinducer, AHL, Clinical application

## Abstract

Communication among bacteria is achieved via the production, detection and response to chemical signaling molecules, such as N-acyl homoserine lactones (AHLs) known as autoinducers (AI). Detected AIs lead to quorum sensing (QS) gene regulation, when a threshold concentration of them is reached. It is known that the QS with AIs regulates bacterial virulence factors, antibiotic production and biofilm formation. Recently,

the AHL-degradation enzymes and QS-inhibitors have been identified in a range of living bacteria and plants. Interfering with the QS system, quorum quenching (QQ), has been suggested as a potential strategy for control of infectious disease. In this review, we discuss the function of QQ enzymes and QS-inhibitors for host diseases and their application in resistance against microbial diseases.

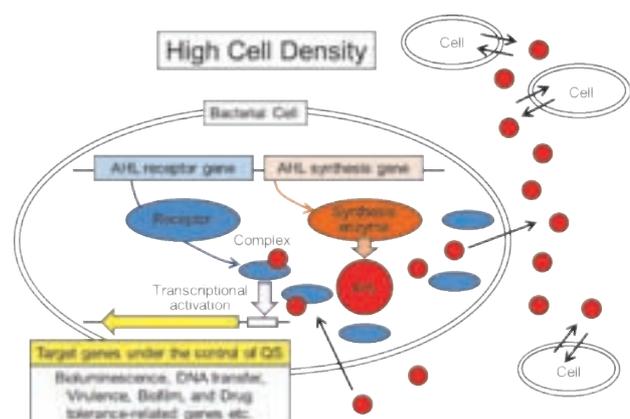
## Quorum Sensing and Autoinducer

It has been cleared that bacterial cell can communicate with each other and respond to a changing environment. The cell-cell communication system known as quorum sensing (QS) plays essential roles in regulating gene expression and functional adjustment among bacterial communities as shown in Figure 1. The QS bacteria release, detect and respond to accumulation of small signal molecules in a cell density-dependent manner for regulating the expression of target genes. Several signals for bacterial cell-cell communication have been identified previously, such as acyl homoserine lactone (AHL), cyclic thiolactone, hydroxyl-palmitic acid methyl ester, furanosylborate and methyl dodecenoic acid.

Among these signals, AHLs called as autoinducer-1 (AI-1) are the best-characterized cell-cell communication signals. And more than a dozen AHL derivatives have been identified in range of Gram-negative bacterial species, which vary in length or substitution at the acyl side chain. And, it has been reported that these AHL signals are involved in the

regulation of important biological functions, antibiotic production, motility, production of virulence factors and biofilm formation. Still there are many bacterial species known to produce AHL signals, but the corresponding biological functions remain to be un-cleared.

Also, autoinducer-2 (AI-2) has been determined as member of extracellular signaling molecules used in QS. AI-2 is a furanosyl borate diester derived from the recycling of S-adenosyl-homocystein. AI-2, originally discovered in the QS



**Figure 1 :** Quorum sensing system of AHL type.

bacterium *Vibrio harveyi*, is made by many species of Gram-negative and Gram-positive bacteria. In every case, production of AI-2 is dependent on the LuxS autoinducer synthase. Also, AI-2 is a species-nonspecific signal used by both Gram-negative and Gram-positive bacteria. And, it is reported that AI-2 has been found to influence biofilm formation in a mixed-species biofilm between *Streptococcus gordonii* and *Porphyromonas gingivalis*.

Dental plaque has been known to be three-dimensional oral biofilm. And it is reported that oral *Veillonella* species as the early colonizers play important roles at the early stage of oral biofilm formation with *Streptococcus* species as the initial colonizers. Recently, it is confirmed that *Veillonella tobetsuensis*, established in our laboratory in 2013, produce AI-1 and AI-2 in the culture supernatant, and these AIs may regulate biofilm formation with *Streptococcus gordonii*.

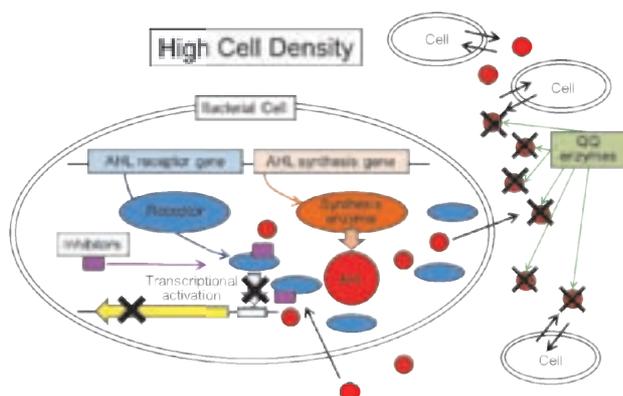
### Quorum Quenching Enzyme

Over the past decade, a range of quorum quenching (QQ) enzymes and inhibitors have been identified from different sources, including prokaryotic and eukaryotic organisms as shown in Figure 2.

It is known partially that these QQ enzymes attenuate the effectiveness of the QS signal molecule, render the QS molecule incapable of binding to target regulator, affect the specificity and recognition of the AHL signal, or disturb the activation of the QS-mediated genes regulated by AHLs.

These enzymes and inhibitors are the key molecules for establishing the concept of QQ, anti-pathogenic and signal interference. But, a limited number of QQ enzymes that interfere with bacterial QS molecules are known, although the mechanisms of the QS system are well understood.

The QQ enzyme for AHLs may be grouped into three



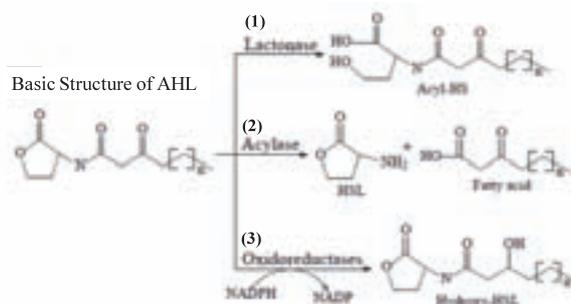
**Figure 2 :** The effects of Quorum quenching (QQ) enzymes and inhibitors.

types based on degradation pattern of AHLs. (1) Lactonase cleaves the molecule AHLs to open the homoserine lactone ring as shown in Figure 3(1). These lactonases, such as AiiA (Riaz et al., 2008) and AttM (Uroz et al., 2008), are  $Zn^{2+}$ -dependent lactonases that produced in the genera *Bacillus* and *Agrobacterium*. (2) Acylase hydrolyzes the amide linkage between homoserine moiety and acyl chain, and releases homoserine lactone and fatty acid as shown in Figure 3(2). Previously, various acylases have been reported including AiiD in *Ralstonia*, AhIM in *Streptomyces* and AiiC in *Anabaena* (Dong et al., 2001). (3) Oxidoreductase catalyzes modification of the chemical structure of the acyl side chain but not degradation as shown in Figure 3(3). It is reported that *Bacillus* (Chowdhary et al., 2007), *Pseudomonas* (Bijtenhoorn et al., 2011) and *Rhodococcus* (Uroz et al., 2005) produce these kind of oxidoreductases.

Recently, the interfering with microbial QS system by QQ has been suggested as a novel strategy for control of infectious disease because QQ aims to shut down the virulence expression in pathogenic bacteria rather than restrict cell growth. Although the roles of QQ enzymes in native environments are not always certain, their ability and availability in potential therapeutic applications are prospective, considerably.

### Quorum Sensing Inhibitor from Natural Plants

Although there are some chemically synthesized QS inhibitors, many inhibitors have been discovered in natural plants extracts. Because plants are constantly exposed to bacterial infections like humans and animals, it makes sense to expect that plants have developed good chemical and/or physiological mechanisms to combat pathogenic bacteria. Furthermore, since the plants, such as vegetables, can be consumed by humans, the compounds having QS inhibitory activity from the natural plant products may be deemed as



**Figure 3 :** Basic structure of AHL and patterns of degradation by QQ enzyme

safe may not cause toxicity against human cells. Of course toxicity studies on the components are indispensable before use.

One of the most extensively studied natural products is Australian seaweed as known *Delisea pulchra* (Manefield et al., 1999). This seaweed appears to be able to inhibit bacterial colonization by interfering with the AHL system. Halogenated furanones from *D. pulchra* inhibit the QS regulated reactions by competitively bind to the LuxRs that are receptor proteins for AHLs. It is also demonstrated that the furanones are strong inhibitors for both AI-1 and AI-2-mediated QS systems and the inhibition is partially relieved according to increase of AHL concentration (Manefield et al., 2002).

Recently, it is reported that a non-competitive compound, malabaricone C, which is extracted from nutmeg (*Myristica cinnamomea*) and is not similar to AHL in structure, inhibit the QS system in *Pseudomonas aeruginosa* (Ganin et al., 2013). Also, vegetables including carrot, chamomile, water lily and pepper have been proven to have anti-QS activity.

### Application of Quorum Quenching for Bacterial Infection

Due to the extensive emergence of antibiotic-resistant strains of bacteria, the exploitable drugs to treat bacterial infections have become circumscribed considerably. Therefore, the search for novel antibacterial therapy is important and has received greater attention.

Under this severe condition, QQ may be used to control infectious disease in a QS system by triggering the pathogenic pattern. Since the QQ strategy does not intend to kill the pathogen or reduce bacterial cell, but to shut down the expression of pathogenic genes, the intercept with the QS system by QQ enzyme or QS inhibitor is a potential strategy instead of conventional antibiotics. That is to say, the subsistence of QQ enzyme or QS inhibitor in QS system can turn down their QS, leading to blocking disadvantageous gene expression.

Up to now, two strategies have been reported as novel therapeutic tools for controlling infectious disease. (1) In a co-culture of QS-dependent pathogens, the QQ enzymes produced by QQ microbes and/or QS inhibitors extracted from plants could limit the accumulation of QS signal molecules, resulting in a significant reduction in QS-mediated infection. (2) When QQ enzymes and/or QS inhibitors were challenged with QS-mediated pathogen, the enzymes and/or inhibitors

showed an elevated tolerance to the pathogen.

Dental plaque is a typical natural biofilm causing oral infectious disease, such as dental caries and periodontal disease. Biofilm infection is difficult to exterminate because of its protection against antibiotics and macrophages compared with planktonic cells. The QS signal molecule has been shown to mediate biofilm formation to protect against antibiotics.

Since it was also shown previously that acylase I, one of QQ enzyme, reduced significantly the biofilm formation by environmental strains of bacteria, it may be possible to control oral biofilm formation at an early stage using QQ enzymes or QQ inhibitors, leading to establish a novel preventative method for dental caries and periodontal diseases. Actually, grapefruit extract contains bioactive compounds such as furocoumarins, limonoids and coumarin that have antibacterial activity. Also, the furocoumarins were shown to have strong inhibition against AI-1 and AI-2 activities, as well as hinder the formation of biofilm. In addition to that, obacunone, contained in many plants as one of limonoids, has been proven to have strong activity as QS inhibitor against both AHL and AI-2 systems and biofilm formation.

In the future, the external addition of the QQ enzymes or QS inhibitors may represent a novel general antibacterial therapy, especially against antibiotic-resistant strains of bacteria, and highlights the potential value of QQ enzymes and QS inhibitors to protect against bacterial infection.

### Acknowledgements

We appreciate Professor Taishin TAKUMA, Chief Editor of The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido, for giving a chance to publish this article.

### References

- Bijtenhoorn P, Mayerhofe H, Muller0Dieckman J, Utpatel C, Schippe C, Hornung C, Szesny M, Grond S, Thurmer A, Brzuszkiewicz E. A novel metagenomic shot-chain dehydrogenase/reductase attenuates *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and virulence on *Caenorhabditis elegans*. PLOS one 6 : e26278, 2011.
- Chowdhary PK, Keshavan N, Nguyen HQ, Peterson JA, Gonzalez JE, Haines DC. *Bacillus megaterium* CYP102 A1 oxidation of acyl homoserine lactones and acyl homoserines. Biochem 46 : 14429-14437, 2007.
- Dong YH, Wang LH, Xu JL, Zhang HB, Zhang XF, Zhang

- LH. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an N-acyl homoserine lactonase. *Nature* 411 : 813-817, 2001.
- Ganin H, Rayo J, Amara N, Levy N, Krief P, Meijler MM. Sulforaphane and erucin, natural isothiocyanates from broccoli, inhibit bacterial quorum sensing. *Med Chem Commun* 4 : 175-179, 2013.
- Manefield M, de Nys R, Kumar N, Read R, Givskov M, Steinberg P, Kjelleberg S. Evidence that halogenated furanones from *Delisea pulchra* inhibit acylated homoserine lactone (AHL)-mediated gene expression by displacing the signal from its receptor protein. *Microbiol* 145 : 283-291, 1999.
- Manefield M, Rasmussen TB, Henzter M, Andersen JB, Steinberg P, Givskov M. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiol* 148 : 1119-1127, 2002.
- Riaz K, Elmerich C, Moreira D, Raffoux A, Dessaux Y, Faure D. Metagenomic analysis of soil bacteria extends diversity of quorum-quenching lactonases. *Environ Microbiol* 10 : 560-570, 2008.
- Uroz S, Chhabra SR, Camara M, William P, Oger PM, Dessaux Y. A-acylhomoserine lactone quorum-sensing molecules are modified and degraded by *Rhodococcus erythropolis* W2 by both amidolytic and novel oxidoreductase activity. *Microbiol* 151 : 3313-3322, 2005.
- Uroz S, Oger PM, Chapelle E, Adeline MT, Faure D, Dessaux Y. A *Rhodococcus qsdA*-encoded enzyme defines a novel class of large-spectrum quorum-quenching lactonases. *Appl Environ Microbiol* 72 : 1357-1366, 2008.



眞島 いづみ

北海道医療大学大学院歯学研究科微生物学専攻博士課程第4学年

平成13年3月 富士見丘高等学校 卒業

平成16年4月 北海道医療大学歯学部歯学科 入学

平成22年3月 北海道医療大学歯学部歯学科 卒業

平成23年4月 北海道医療大学大学院歯学研究科 入学

平成26年現在 北海道医療大学大学院歯学研究科 在籍中

## 〔解説〕

## 疫学および臨床研究における倫理申請の手引き (第1版)

柴田 考典, 磯部 太一<sup>1)</sup>, 斎藤 隆史<sup>2)</sup>, 古市 保志<sup>3)</sup>, 家子 正裕<sup>4)</sup>,  
坂倉 康則<sup>5)</sup>, 谷村 明彦<sup>6)</sup>, 姫嶋 瑞穂<sup>7)</sup>, 森 真理<sup>3)</sup>

歯学部組織再建口腔外科学分野, 1) 同学部人間基礎科学分野, 2) 同学部う蝕制御治療学分野, 3) 同学部歯周歯内治療学分野,  
4) 同学部内科学分野, 5) 同学部解剖学分野, 6) 同学部薬理学分野, 7) 薬学部人間基礎科学分野

## Application manual for ethical review before beginning epidemiological or clinical new research project (The first version)

Takanori SHIBATA, Taichi ISOBE<sup>1)</sup>, Takashi SAITO<sup>2)</sup>, Yasushi FURUICHI<sup>3)</sup>, Masahiro IEKO<sup>4)</sup>,  
Yasunori SAKAKURA<sup>5)</sup>, Akihiko TANIMURA<sup>6)</sup>, Mizuho HIMEJIMA<sup>7)</sup>, Mari MORI<sup>3)</sup>

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Division of Integrated Human Sciences<sup>1)</sup>,  
Division of Clinical Cariology and Endodontology<sup>2)</sup>, Division of Region Periodontology and Endodontology<sup>3)</sup>,  
Division of Internal Medicine<sup>4)</sup>, Division of Anatomy<sup>5)</sup>, Division of Pharmacology, School of Dentistry, School of Dentistry<sup>6)</sup>,  
Division of Integrated Human Sciences, School of Pharmaceutical Sciences<sup>7)</sup>

**Key words** : 北海道医療大学歯学部, 倫理審査, 疫学研究, 臨床研究, 申請の手引き

## はじめに

歯学部・歯学研究科倫理委員会では、被験者の人間の尊厳および人権を尊重しつつ、疫学および臨床研究の適正な推進を図るために倫理審査を行っており、その審査の基準は疫学および臨床研究の実施にあたり、研究者等が遵守すべき規範<sup>1)</sup>を定めた疫学研究に関する倫理指針<sup>2,3,4,5)</sup>および臨床研究に関する倫理指針<sup>6,7)</sup>に忠実に従っている。

医療の進歩のためには、疫学および臨床研究の重要性が一段と増しており<sup>8)</sup>、研究開始に先立ち的確な目的、方法等を明記した倫理審査申請書、研究計画書、研究説明書等を記載し、所定の審査を受けなければならない機会が増加することは確実である。

倫理審査は原則として書類審査であり、倫理審査申請書には必要な事項が、分かりやすく、正確、簡潔、かつ具体的に記載されている必要がある。この倫理審査申請書の他に、研究計画書、説明文書、同意書、同意撤回書などを添付資料として提出する必要があり、さらに研究の背景や目的を証明する文献や、理解を助けるための資料を添えることもできる。

以下、疫学および臨床研究に関する倫理指針の要点を

述べるとともに、倫理審査申請書等を作成する上での注意点を記載する。

## 歯学部・歯学研究科倫理委員会に係わる指針

医学研究に関する指針一覧として厚生労働省は、以下の指針等を掲示している。

- 1) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 2) 疫学研究に関する倫理指針<sup>2)</sup>
- 3) 遺伝子治療臨床研究に関する指針
- 4) 臨床研究に関する倫理指針<sup>6)</sup>
- 5) 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方
- 6) ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
- 7) 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針
- 8) 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針
- 9) ヒト受精卵の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針

これらのうち歯学部・歯学研究科倫理委員会に係わる指針は、2) 疫学研究に関する倫理指針<sup>2)</sup>および4) 臨床研究に関する倫理指針<sup>5)</sup>が主となる。

なお、本疫学および臨床研究における倫理申請の手引きは、2014年11月時点の疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針に基づいており、両規程等の改訂に伴い見直しが必要となることを明記する。

### 用語の定義

申請書における用語の定義は疫学研究に関する倫理指針第5用語の定義および臨床研究に関する倫理指針第3用語に準じ、次のとおりとする。なお、研究分担者等の定義は、各種競争的資金の申請の際の定義とは必ずしも一致しないので注意を要する。

1) 臨床研究：医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解、並びに患者の生活の質の向上を目的として、実施される次に掲げる医学系研究<細則>であって、人を対象とするものをいう（図1）。

(1) 介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの

(2) 介入を伴う研究（(1)に該当するものを除く。）

(3) 介入を伴わず、試料等を用いた研究（以下「観察研究」<細則>という。）

<細則> a 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。b 観察研究には次のものも含む。通常の診療の範囲内であって、医療行為における記録、結果および当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

2) 疫学研究：明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度、および分布、並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう。

なお、疫学研究の定義に関する細則では、疫学研究指針の対象となる研究の最低限の要件として、有効性や予後等の知見が未知であるか、又は既知の知見の検証、および対象者本人のみが受益を受けるよりも、広く社会に貢献することに比重を置くの2項を挙げている。

3) 介入：予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

(1) 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの

(2) 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれ異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較する

もの

4) 観察研究：臨床および疫学研究のうち、介入を伴わないもの。

5) 被験者：次のいずれかに該当する者をいう。

(1) 臨床研究を実施される者

(2) 臨床研究を実施されることを求められた者

(3) 臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物、およびこれらから抽出したDNA等の人の体の一部（死者に係るものを含む。）を提供する者

(4) 診療情報（死者に係るものを含む。以下、診療情報と略す）を提供する者。なお、診療情報とは、診断および治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

6) 試料および資料等：臨床および疫学研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物、およびこれらから抽出したDNA等の人体の一部並びに被験者の診療情報をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液および排泄物、並びにこれらから抽出したDNA等は含まない。なお、試料の用語は臨床研究に関する倫理指針で、資料の用語は疫学研究に関する倫理指針で用いられている。

7) 既存試料および資料等：次のいずれかに該当する試料および資料等をいう。

(1) 臨床および疫学研究の研究計画書の作成時までに既に存在する試料および資料

(2) 臨床および疫学研究の研究計画書の作成時以降に収集した試料および資料であって、収集の時点においては当該臨床および疫学研究に用いることを目的としていなかったもの

8) 個人情報：生存する個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）をいう。

9) 連結可能匿名化：必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

10) 連結不可能匿名化：個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。

11) 研究者等：研究責任者、研究機関の長、その他の臨床および疫学研究に携わる関係者（研究者等に対し既存資料等の提供を行う者であって、当該提供以外に疫学研究に関与しないものを除く。）をいう。

- 12) 研究責任者：臨床および疫学研究を遂行するとともに、その疫学研究に係る業務を統括する者をいう。
- 13) 実施責任者：臨床および疫学研究の実施責任者は、常勤の助教以上の者に限る。任期制助手、大学院生などが実施責任者になることはできない。
- 14) 研究分担者：臨床研究に従事する本学所属の研究者（常勤、非常勤を問わない）および本学の大学院生を指す。
- 15) 研究機関：臨床および疫学研究を実施する機関（研究者等に対し既存資料等の提供を行う者であって、当該提供以外に疫学研究に関与しないものの所属する機関を除く。）をいう。
- 16) インフォームド・コンセント：研究対象者となることを求められた者が、研究者等から事前に臨床および疫学研究に関する十分な説明を受け、その臨床および疫学研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益等を理解し、自由意思に基づいて与える研究対象者となること、および試料および資料の取扱いに関する同意をいう。
- 17) 代諾者：被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者であって、当該被験者にインフォームド・コンセントを与える能力のない場合に、当該被験者の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセントを与える者をいう。
- 18) 代理人：未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有する個人情報の利用目的の通知、開示、訂正等、利用停止等若しくは第三者提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。
- 19) 賠償：被験者に健康被害が発生した場合、医療上の過誤や施設・設備に問題があり法律上の賠償責任がある場合が該当する。この場合は、医師賠償保険や病院が加入している賠償保険などで対応する。
- 20) 補償：医師など研究者に過誤等がないにもかかわらず被験者に健康被害が発生した場合に対応するものである。臨床研究倫理指針では、善意で臨床研究に協力した被験者が、不幸にして健康被害を受けた場合の救済として補償を求めている。
- なお、健康保険適応の医薬品・医療機器等の場合でも、「2群以上に分けて比較検討する場合」は介入研究となるので、補償を準備する必要がある
- 21) 臨床研究賠償責任：臨床研究において、研究計画書における被験者の選定方針に問題があり、臨床研究に選択すべきではない被験者を採用してしまい、健康被害が発生した場合などは、研究者等に過誤などがないにも

関わらず発生する賠償責任をいう。研究者は研究計画書を守っているから過失とはならないが、被験者は救済すべき対象となる。保険会社による臨床研究の損害保険は、「補償責任保険」と「臨床研究賠償責任保険」の両者を含む。

## 臨床研究として倫理審査に該当するか、あるいは該当しないかのデシジョンツリー

### 研究計画の倫理審査を必要としない場合

- 1) 法律の規定に基づき実施される調査、これには「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」の規定に基づく感染症発生动向調査など、法律により具体的に調査権限が付与された調査が該当する。
- 2) 診断および治療のみを目的とした医療行為
- 3) 試料および資料等のうち連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる研究
- 4) 症例報告や後ろ向きに患者の診療情報だけを用いて行う研究については、収集する情報が個々の患者の診療の一環で得られた情報の範囲内であれば、症例数の多寡、処理内容（単純な集計にとどまるか、複雑な統計処理を行う研究か）、公表の場（自施設内報告のみか、学会等の報告か）、公表対象（患者・関係医療従事者等内部に限定されるか、一般国民・他の研究者等広く公表されるのか）といった観点で倫理審査申請を判断する。
- 5) 以下のすべての要件を満たし、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断された場合
  - (1) 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うもの、およびその他の個人情報を取り扱わないものであること。
  - (2) 人体から採取された試料等を用いないものであること。
  - (3) 観察研究であって、人体への負荷を伴わないものであること。
  - (4) 被験者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。
  - (5) 研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究
  - (6) 次に掲げる事項についての規定を含むデータの安全管理および守秘義務に関する契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合
- 6) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1

号) 等の他の指針に基づき実施される研究

- 例1 個別の症例報告 ————— 倫理審査申請不要  
(診療の一環であり, 研究ではない.)
- 例2 診療計画のための後ろ向き症例比較 —————  
————— 倫理審査申請不要  
(個人的な診療方針の検討のためであれば, 診療行為の一環)
- 例3 後ろ向き症例比較の結果を院内で発表. 疫学指針の適用もなし. ————— 倫理審査申請不要  
(小規模, 単純集計, 院内発表である.)

### 倫理委員会の審査を必要とする場合

1) 患者ないし手術・投薬等の医療行為を行わない健康成人を問わず, 人体から侵襲がほとんどなく採取された試料(唾液, 歯垢, 粘膜, 浸出液, 微生物)を用いる研究であって, 「学術的な価値が定まり, 研究実績として十分認められ, 研究用に広く一般的に利用され, かつ一

般的に入手可能な組織, 細胞, 体液および排泄物並びにこれらから抽出したDNA等」に該当しない場合には, 観察研究に該当し臨床研究の指針の適用範囲であり, 倫理委員会の審査の対象となる.

2) 残存検体(血液, 浸出液, 等)の二次利用に関しては, 異常値を呈した症例の残存検体を用いた病態理解のためのさらなる他の方法を用いた精査を行うことは, 臨床研究に入る. このような研究は倫理審査委員会に付議すべきである.

例4 後ろ向き症例比較であり学会発表するもの ————— 倫理審査申請必要  
(学会発表や論文発表等を行うものは審査を要する)

例5 治療法や医薬品・医療機器の有効性や安全性を確認する ————— 倫理審査申請必要  
ただし, 個別の事例において判断に迷う場合には, 該当するものと推定して倫理審査に掛けることが適当だと考えられる.

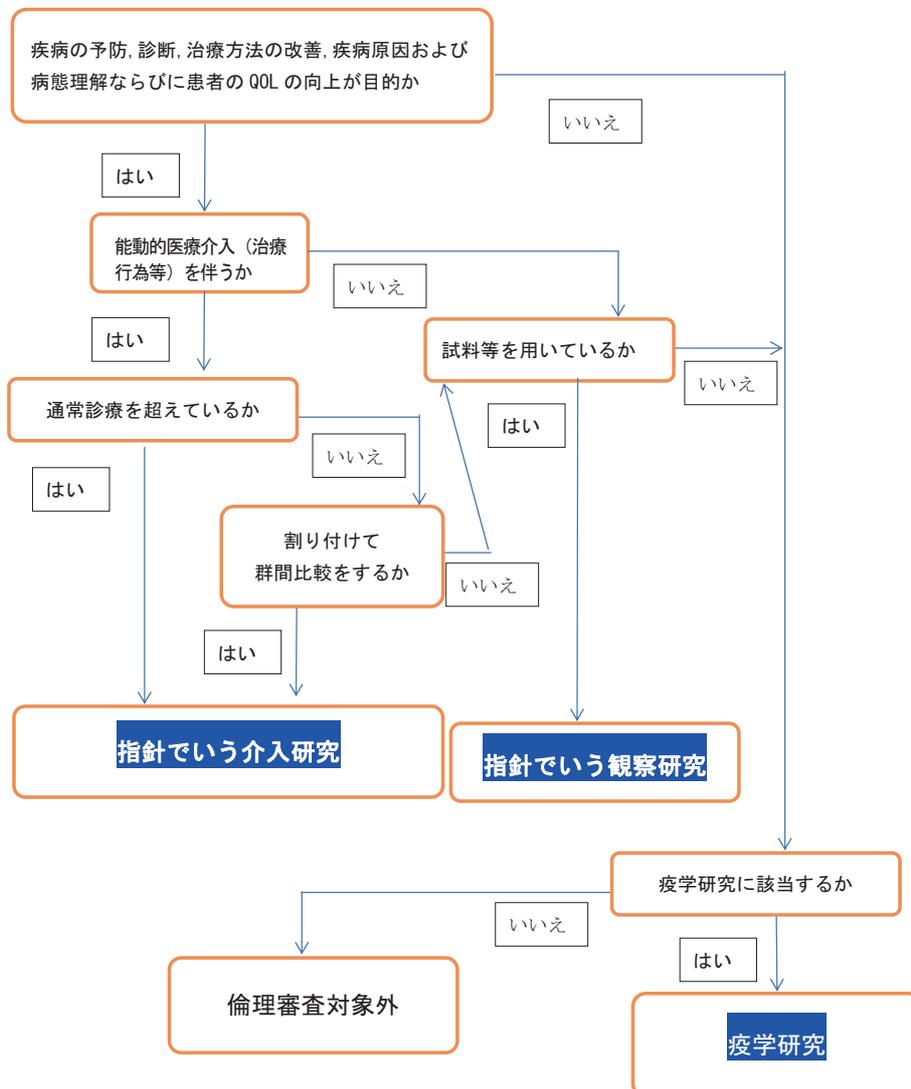


図1 臨床研究として倫理審査に該当するか, あるいは該当しないかのデジジョンツリー

## 倫理審査申請書の記入方法と研究計画書に必要な記載事項 (表 1, 2)

研究計画書に記載すべき事項に関する細則において列記されている事項、および倫理委員会の審査を受けることとされている事項については、必ず記載しなければならない。ただし、研究内容に応じて変更できる。(指針に記載がなく著者らが追記した部分は下線で示した。)

- 1) 課題名 (簡潔に研究内容を表すものを記入する。)
- 2) 研究等の概要 (必要に応じ倫理審査の判断材料になる論文・資料・調査票などを添付する。専門外の委員が研究内容を短時間に把握できるように記述を工夫する。)
- 3) 研究の意義・目的 (研究の背景や倫理的側面を含め、研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのかを明記する。)
- 4) 研究対象者の数および選定方針 (研究に必要な、かつ合理的根拠に基づく実現可能性の高い対象人数等の概略の数値、多施設共同研究の場合は、全体数および本学での人数等対象の選択条件、ないし除外条件を明記する。未成年者を対象に加える場合には、その必要性を検討する。)
- 5) 研究方法、期間 (原則、2年間以内)、個人情報保護の方法 (匿名化の有無、連結可能匿名化する場合は連結表の管理方法、ないし匿名化しない場合は個人情報保護の方法を具体的に記載する。なお、診療録番号は、当該医療機関でしか患者を特定できない番号であり、しかも診療録番号と患者を結びつける情報にアクセス制限をしている場合であっても連結可能匿名化された試料等となる。) なお、医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律 (略称：医薬品医療機器等法) の承認を得られていない薬品、医療機器等を人に使用する場合には、安全性を証明する論文、試験結果報告等の添付資料を要する。
- 6) 研究機関の名称 (共同研究機関を含む。)(多施設の共同研究の場合には、研究計画書に共同研究を行う理由と共同研究組織を明記し、研究機関同士の関係および役割分担を記載する。また、共同研究機関に増加あるいは減少等の変更があった場合は、研究申請書および研究計画書の修正が必要となる。)
- 7) 研究者等の氏名 (研究責任者、研究分担者、研究協力者、等)
- 8) インフォームド・コンセントのための手続 (原則、患者説明書等の文書を提供して説明し、文書で同意を取得する。インフォームド・コンセントを受けない場合は

その理由および当該研究の実施について公開すべき事項の通知又は公表の方法)

- 9) インフォームド・コンセントを受けるための説明文書 (表 3)、同意文書 (表 4) および同意撤回ができる場合は、同意撤回文書 (表 5) を必ず添付する。健康者、患者、専門外の委員が実施内容を短時間に把握できるように記述を工夫する。
- 10) 研究に参加することにより期待される利益および起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態
- 11) 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の、当該研究に伴う補償等の対応 (医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関する介入研究では、「補償のための保険その他の必要な措置<sup>9)</sup>」について、事前に十分な説明を行い、対象者の同意を受けなければならない。また、観察研究にあたっては、試料等の採取が侵襲性を有する場合補償のための保険等必要な措置の有無等を対象者に十分に説明する必要がある。) なお、診療費用を教員研究費で負担することは認められないので留意すること。
- 12) 当該研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり (寄附金 (研究助成金)、受託研究費等を使用する場合は、その研究課題名または相手方企業名等を記載するとともに利益相反<sup>10)</sup>について述べること)
- 13) 研究対象者からインフォームド・コンセントを受けないで試料等を利用する場合、研究が公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、本人の同意を得ることが困難である理由、代諾者を選定する場合にはその考え方
- 14) 資料の保存および使用方法並びに保存期間
- 15) 研究終了後の資料の保存、利用又は廃棄の方法 (他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む。)

## 説明文書に必要な事項および同意書、同意撤回書 (表 3, 4, 5)

研究対象者に対する説明の内容については、インフォームド・コンセントの受領に関する細則で以下の事項を含むものとされている。また、作成にあたっては、研究計画書の内容と矛盾がないよう十分に吟味する。(指針に記載がなく著者らが追記した部分は下線で示した。)

- 1) 研究機関名、研究者等の氏名
- 2) 研究対象者として選定された理由 (対象人数、選択条件ないし除外条件)

表1 (例) 倫理審査申請書

[歯学部・大学院歯学研究科倫理委員会内規第8条関係]

様式1 (第8条関係)

※受付番号 第 \_\_\_\_\_ 号  
20〇 年 〇 月 〇 日 提出

**(例) 倫 理 審 査 申 請 書**  
**( 新 規 ・ 継 続 ・ 変 更 )**

北海道医療大学歯学部・

大学院歯学研究科倫理委員会委員長 殿

実施責任者 氏名 ○○○○ ⑩  
(所属職名: ○○○○○○○○○○○○○○○○)

協同研究者 氏名 ○○○○ ⑩  
(所属職名: ○○○○○○○○○○○○○○○○)

協同研究者 氏名 ○○○○ ⑩  
(所属職名: ○○○○○○○○○○○○○○○○)

北海道医療大学歯学部・大学院歯学研究科倫理委員会内規第8条に基づき、下記のとおり申請いたします。

1 審査対象	実施計画 (別添) <del>出版公表原稿 (別添)</del>
2 研究等課題	○ ○ ○ ○ ・ ○ ○ ○ ○ ○
3 実施期間	20 ○ 年 ○ 月 1 日 ~ 20 ○ 年 ○ 月 31 日
4 実施場所	○○○○○○○○○○○○○○○
5 研究の概要 (研究計画書に沿い、要点を記載すること。)	<p>(※ <u>研究を継続または変更する場合は、その理由を具体的に記載すること。</u>)</p> <p>○○○の原因となっている微生物と患者自身の微生物に対する抵抗力を唾液・歯垢および歯肉粘膜から見出し、それを基にした新しい正確な診断システムを確立することを目的とする。研究対象者から初診および治療途中で、微量の唾液や歯垢および粘膜上皮を採取、あるいは手術の際に切り取り廃棄せざるを得ない歯肉などを用いて、その中に含まれる微生物および生体成分をその量や活性度と○○○の状態の関連について調べる。本研究によって個体差に応じた正確な診断が可能となり、必要最小限で侵襲の少ない治療を行うことができると期待される。</p>

## 注意事項

- 新規・継続・変更の区分は、不要箇所を2重線で削除すること。
- 審査対象欄は、不要箇所を2重線で削除すること。
- 審査対象となる実施計画書又は出版公表原稿のコピーを添付すること。
- 研究を継続または変更する場合は、当該研究の経過報告書を添付すること。
- ※印は記入しないこと。





- 3) 当該研究の目的, 意義および方法, 期間
- 4) 研究への参加が任意であること
- 5) 当該研究の実施に同意しない場合であっても何ら不利益を受けることはないこと.
- 6) 研究対象者が当該研究の実施に同意した場合であっても随時これを撤回できること.
- 7) 当該研究に参加することにより期待される利益および起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態について説明があること.

なお, 費用については「あなたに追加の負担はありません」等の誤解を招く表現は避け, 「あなたに追加の負担はありませんが, 通常の診療経費はお支払いいただきます。」と明記する.

- 8) 危険又は必然的に伴う不快な状態が起こりうる場合の, 当該研究に伴う補償等の対応<sup>9)</sup>について説明があること.
- 9) 当該研究に係る資金源, 起こりうる利害の衝突<sup>10)</sup>および研究者等の関連組織との関わりを明記すること.
- 10) 個人情報の取扱い
- 11) 研究対象者等からの開示の求めに対し開示ができないことがあらかじめ想定される事項がある場合は, 当該事項および理由について説明があること.
- 12) 研究対象者を特定できないようにした上で, 研究の成果が公表される可能性があること.
- 13) 代諾者から同意を受ける場合は, 研究の重要性, 必要不可欠性について説明があること.
- 14) 個人情報を第三者(代諾者を除く.)へ提供する可能性がある当該内容(第三者へ提供される個人情報の項目など)について説明があること.

注) 第三者提供の制限における同意取得義務の例外

- (1) 法令に基づく場合
  - (2) 人の生命, 身体又は財産の保護のために必要がある場合であって, 研究対象者等の同意を得ることが困難であるとき.
  - (3) 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって, 研究対象者等の同意を得ることが困難であるとき.
  - (4) 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって, 研究対象者等の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき.
- 15) 共同研究を行う場合は, (1) 共同研究であること, (2) 共同して利用される個人情報の項目, (3) 共同して利用する者の範囲, (4) 利用する者の利用目的

および(5) 当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称等を含む.)を明記すること.

- 16) 個人情報等の取扱いに関する苦情の申出先を明記すること.
- 17) 資料の保存および使用方法並びに保存期間を明記すること.
- 18) 研究終了後の資料の保存, 利用又は廃棄の方法(他の研究への利用の可能性と予測される研究内容を含む.)を明記すること.

「疫学研究に関する倫理指針」におけるインフォームド・コンセント等の具体的方法について<sup>5)</sup> (指針に記載がなく著者らが追記した部分は下線で示した.)

- 1) 文書により説明し文書により同意を受ける方法の場合

説明に当たっては, 個別に面接する必要はなく, 説明会を開催し集団で説明できる. また, 十分な内容の説明文書を作成すれば, これを郵送することにより説明できる. ただし, 説明文を会場に掲示しただけでは, 説明に該当しない.

- 2) 文書により説明し文書により同意を受ける方法によらないインフォームド・コンセントの場合

説明に当たっては, 個別に面接する必要はなく, 説明会を開催し集団で説明できる. ただし, 説明会への参加および同意の意思を個別に確認する必要がある.

十分な内容の説明文書を作成すれば, これを郵送することにより説明できる. ただし, 同意の意思を個別に確認する必要がある.

- 3) 疫学研究の実施について情報公開をする場合

情報公開の方法については, 自治会の会報への掲載, 資料の全戸への配布, 公共機関や当該研究機関での掲示又は配付資料の備付けを相当期間実施すること, これらの方法により周知した上での説明会の開催などの方法によることができる.

なお, 介入研究の場合は, 研究対象者が介入を受けることとなるという事情に鑑み, 情報公開については, 研究対象者が容易に知り得るよう特に配慮する必要があるため, ホームページへの掲載や照会への応答だけでは足りない. これに対し, 観察研究の場合は, ホームページへの掲載でも足りる.

公開する情報の内容は, 研究対象者が研究について知ることにより研究の対象である行動を変えるおそれの有無を勘案して決定することができる.(また, 情報を公開できない場合は, 指針7ただし書に基づき, 情報を公開

表3 (例) インフォームドコンセント用説明文書  
(例) インフォームドコンセント用説明文書

臨床研究にご協力いただく患者さまへ

研究課題名 ○ ○ ○ ○ ・ ○ ○ ○ ○

これから、この臨床研究の内容について \_\_\_\_\_ が説明しますので、参加していただけるかどうか、あなたの自由な意志で決めてください。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。

### 1 研究目的・意義

本研究では、○○○の原因となっている微生物と患者さん自身の微生物に対する抵抗力を唾液・歯垢および歯肉粘膜から見出し、それを基にした新しい正確な診断システムを確立することを目的としています。本研究によって個人個人の相違に応じた正確な診断が可能となれば侵襲の少ない最小限の治療を行うことができると期待されます。

### 2 研究方法

本研究は、研究対象者の方々から初診および治療途中に、ごく少量の唾液や歯垢および粘膜上皮を採取、あるいは手術の際に切り取り廃棄せざるを得ない歯肉などを提供いただき、その中に含まれる微生物および生体成分を解析し、その量や活性度と○○○の状態の関連について調べるものです。微生物の検査としては○○○と関係があると言われていた○○○○、○○○○、○○○○、○○○○、○○○○、ヘルペスウイルス、○○○○ウイルス、○○ウイルスなどについて検査します。生体成分の検査としては歯周組織を守る OPG、Beta-Defensin、LL-37、炎症をおこす IL-1、IL-6、TNF-alpha、RANKL、さらに炎症や再生を調節する Wnt、FOXO などの量を測定します。

### 3 被験者として選ばれた理由と目標参加数

あなたは○○○に罹患している成人であることから、本研究の被験者として選ばれました。概ね、100名の方の参加を目標としています。

### 4 プライバシーの保護

ご提供頂いた試料および得られた結果は、研究目的以外に使用することはありません。個人情報、貴方の個人情報と貴方を示す記号との記号化連結表を1枚だけ作り、個人情報管理責任者の○○○○が厳重に管理しますので、匿名化されるため個人情報が公表されることはありません。

### 5 研究期間および試料の保管

研究期間は20○○年○月1日から20○○年○月31日までです。ご提供頂いた試料は、研究期間中は厳重に○○○○○○○○○○の冷凍庫に保管され、研究期間終了後に廃棄されます。

### 6 研究参加による利益・不利益

あなたが本研究に参加することにより、直接もたらされる利益はありません。この研究は○○○の病原菌・免疫検査を確立し、広く臨床応用することを目的としているため、あなたが研究に参加することによって得られた研究成果は将来の医学の発展に大いに役立つものであることを御理解下さい。

### 7 不同意や撤回による不利益

この研究への参加に同意されなくても、あなたがその後の診療で不利益を受けることはありません。また、この研究への参加に同意は試料の採取および提供は後でも、いつでも撤回することは自由です。また、同意を撤回したことにより、あなたがその後の診療で不利益を受けることはありません。

## 8 研究協力者の費用の負担および補償

あなたの〇〇〇治療は通常健康保険による治療が実施され、それに関わる自己負担は生じますが、それ以外のこの研究に関わるあなたの経済的な負担はありません。

本研究の実施によって、〇〇〇手術後の感染等全く健康被害の発生するリスクがないわけではありません。それら健康被害が生じた場合には補償のための保険等はありません。そのような場合は、通常健康保険診療の範囲内で誠意を持って治療させていただきますが、その治療のための費用は自己負担となりますことを十分ご理解の上、この研究への参加をお考えください。

また、本研究の終了後にあなたの治療を継続する必要がある場合は、通常健康保険による治療が継続され、それに関わる自己負担は生じることもご理解ください。

## 9 臨床研究に係る資金源

本研究の実施に関わる資金源は、本研究の〇〇〇〇〇〇〇〇〇が管理する研究費となります。

## 10 研究結果等の開示

あなたの希望により、他の被験者の個人情報保護に支障がない範囲内で、この臨床研究の方法に関する資料を入手または閲覧することができますので、申し出てください。ただし、この研究に参加されることによってあなたの病気の原因が解るわけではないことをご理解ください。

この研究の結果や途中経過をお知りになりたい場合にはご本人にのみに〇〇〇〇がご説明いたします。ただし結果がでるまでに数カ月を要する場合があります。

その他、この研究の内容について分からない点がありましたら遠慮なく担当の歯科医師にお尋ね下さい。

## 11 研究成果の公表

研究の成果は参加された患者さん個人の氏名などが決して明らかにならないようにした上で学術集会や学術雑誌で公表することがあります。

## 12 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究の結果から特許権などが生じた場合には、学校法人東日本学園に帰属します。

## 13 臨床研究を担当する歯科医師および健康被害が発生した場合の連絡先

この臨床研究のことで何かわからないこと、心配なこと、苦情等がある時、または健康上の不利益が生じた場合などには、担当の歯科医師にいつでもご相談下さい。ご質問は随時受け付けます。

研究責任者：〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 個人情報管理責任者：〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 研究分担者 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇  
 〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇〇〇

連絡先 〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇

電話 〇〇〇〇-〇〇-〇〇〇〇

説明年月日 20〇〇年 月 日

説明者氏名 \_\_\_\_\_

表4 (例) 同意書

(例) 同意書

北海道医療大学 ○ ○ ○ ○  
○○ ○ ○ ○ ○ 殿

今般、私は貴機関における「○ ○ ○ ○・○ ○ ○ ○」の研究における被験者として協力するにあたり、担当医より説明文章の内容について十分な説明を受け、その内容を理解した上で、自由意志により本研究に参加することに同意します。

(本人)

同意年月日：201 年 月 日

住所： \_\_\_\_\_

氏名（署名）： \_\_\_\_\_ 印

※代諾者が有る場合は、以下を追加する。

(代諾者)

同意年月日：201 年 月 日

住所： \_\_\_\_\_

氏名（署名）： \_\_\_\_\_ 印

(担当者)

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_ 印

(自筆署名、もしくは記名押印)

表5 (例) 同意撤回書

# (例) 同意撤回書

北海道医療大学 ○ ○ ○ ○  
○○ ○ ○ ○ ○ 殿

私は貴機関における「○○○○・○○○○」の研究における被験者としての同意を撤回します。

(本人)

同意年月日：201 年 月 日

住所： \_\_\_\_\_

氏名（署名）： \_\_\_\_\_ 印

※代諾者が有る場合は、以下を追加する。

(代諾者)

同意年月日：201 年 月 日

住所： \_\_\_\_\_

氏名（署名）： \_\_\_\_\_ 印

(担当者)

所属： \_\_\_\_\_

氏名： \_\_\_\_\_ 印

(自筆署名、もしくは記名押印)

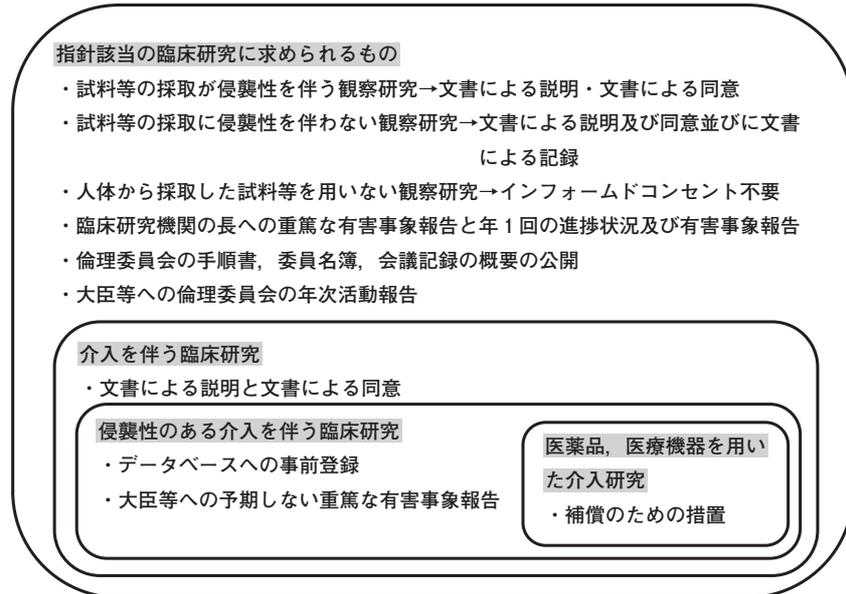


図2 臨床研究の指針に該当する研究が研究方法や侵襲等により求められるもの

しないことができる。)

テレビなどマス・メディアによる教育のように、介入の性格上特定の者を除外できないが、当該介入が研究対象者に不利益を与えることがないと考えられる場合は、指針7ただし書に基づき、介入の対象から除外しないものとすることができる。

### 臨床研究における補償（補償保険）<sup>9)</sup>

臨床研究に関する倫理指針では、介入研究、特に能動的医療介入研究で医薬品あるいは医療機器を使用し、被験者に発生した健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならないとしている。過去の本審査委員会では、臨床研究における補償に該当する事案はなかったが、今後は出願される場合も想定されるので、概要を記載しておく。

- 1) 補償とは、過失責任に関わらず被験者保護の観点から、被害を受けた被験者を救済しようとするものであり、原則的には補償保険への加入が勧められる。しかし、補償保険によらず自己資金での対応も可能であるため、義務付けるものではない。
- 2) 補償の内容は既に治験において適応されている「医法研補償のガイドライン<sup>9)</sup>」程度の内容であれば差し支えない。
- 3) 補償は金銭的なものに限らず、医療給付もあり得る。
- 4) 重篤な副作用が高頻度で発現することが予想される抗がん剤等の薬剤については、補償保険の概念に必ずしも馴染まない場合も想定され、医療給付等の手段を講じることにより実質的に補完可能と考えられ、実際の補償

に係る方針や金銭的な事項について被験者に対して予め文書により説明し、同意を得ておくが必要である。

### おわりに

初学者は、自分の研究が審査を要する臨床研究なのか、あるいは審査を要する疫学研究なのか、それとも審査の必要がない研究なのか、判断に苦しみ場合が多いと推測する。原則は、迷ったら、審査を要するものと推定して倫理審査に掛けることが適当である。

倫理審査の過程で多少の時間を要し、研究を開始する前段階で研究者にとっては一手間を取らせる印象があるかもしれない。しかしながら、倫理審査を経た上で研究を遂行するという手順を踏むことが意味するのは、当該研究に関わる被験者を保護するだけでなく、事前に倫理的問題への対処や予見を行うことで、研究者自身を守る役割も有する。したがって、俯瞰的な視点でみれば、研究を円滑に推進するための一翼を担うのが倫理審査である。

少なくとも、歯学部・歯学研究科倫理委員会は、疫学および臨床研究を意欲的に行おうとする方々を支援する姿勢を堅持していることを忘れないでいただきたい。

本稿は2014年11月17日付で歯学部・歯学研究科倫理委員会の承認を受けている（102号）。

### 参考資料

1. 「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」の遵守等について、文部科学省・厚生労働省、<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/dl/02-01.pdf>

2. 疫学研究に関する倫理指針（本文）(平成25年4月1日一部改正) 文部科学省・厚生労働省, <http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/dl/02-02.pdf>
3. 「疫学研究に関する倫理指針」新旧対照表, 文部科学省・厚生労働省, [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1146\\_02.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1146_02.pdf)
4. 「疫学研究に関する倫理指針」についてのQ&A, 厚生労働省, [http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/48\\_178.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/48_178.pdf)
5. 「疫学研究に関する倫理指針」におけるインフォームド・コンセント等の具体的方法について, 厚生労働省, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/04/s0409-2e.html>
6. 臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）厚生労働省, <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
7. 「臨床研究に関する倫理指針」(改訂) についてのQ&A, 厚生労働省, <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/gigisyokai.pdf>
8. 臨床研究・治験活性化5か年計画2012アクションプラン, 文部科学省・厚生労働省, [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/121025\\_3.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/121025_3.pdf)
9. 医法研 被験者の健康被害補償に関するガイドライン（2009年11月25日改訂）, 医薬品企業法務研究会, [http://www.ihoken.or.jp/guideline/2\\_revisionguidline.pdf](http://www.ihoken.or.jp/guideline/2_revisionguidline.pdf)
10. 「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針」(平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定), 厚生労働省, <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rieki/txt/sisin.txt>



〔学位論文〕

## IGF-1を用いた化学修飾法によるジルコニア表面の生体活性化

伊藤 大輔

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

Biological activation of the zirconia surface  
by chemical modification method using IGF-1

Daisuke ITO

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

Key words : ジルコニア, IGF-1, ヒト歯肉上皮細胞

## 緒 言

口腔インプラント治療は、フィクスチャーとアバットメントにチタン系の材料が使用されるようになってから、欠損補綴における有用な治療オプションとして広く普及するに至っている。口腔インプラントを長期間にわたって機能させるためには、アバットメントの表面に上皮が強固に付着し、感染を防止する必要がある。しかし、インプラント周囲接合上皮では、天然歯の付着上皮と比較して、内側基板およびヘミデスマゾームが部分的に欠落しており、インプラント／上皮接合界面の感染に対する防御機構は脆弱であると報告されている (Ikeda H et al., 2002)。そこで本研究では、生体機能性分子をアバットメント表面に化学修飾させ、上皮を強固に付着させることによって、インプラント周囲炎のリスクを低減化することを目的とした。具体的には、チタンよりも耐摩耗性が高く審美性に優れたイットリア安定化正方晶ジルコニア多結晶体 (Y-TZP) をアバットメント用材料として使用し、上皮細胞のlaminin-5の発現を高め、その付着・遊走能を向上させることが報告されているインスリン様成長因子 1 (IGF-1) をY-TZP試料表面に固定化し、ヒト歯肉上皮細胞 (HGEC) の初期付着細胞数、細胞接着能、細胞形態およびintegrin $\beta$ 4m-RNAおよびlaminin-5m-RNAの遺伝子発現を調べた。また、IGF-1を固定化したY-TZP試料を用いて、タンパク質に結合すると言われる初期プラーク形成菌の*Streptococcus gor-*

*donii* (*S.gordonii*) を用いて細菌付着性について検討することとした。

## 方 法

## (1) 試料と試料表面の分析

表面を鏡面に仕上げたY-TZP試料 ( $\phi 15 \times 3$  mm) をコントロールとした。実験群として、研磨したY-TZP試料を1% p-Vinylbenzoic acid (pVBA) 溶液に室温で2時間浸漬し、その後、IGF-1を脱水縮合反応によってY-TZP試料表面に固定化した試料を用いた。

Y-TZP試料表面におけるpVBAの結合はフーリエ変換赤外分光分析により調べた。また、pVBAとIGF-1の固定化は、X線光電子分光分析法 (XPS) を用いて調べた。

## (2) HGECの細胞適合性評価

各Y-TZP試料表面における細胞適合性は、HGECを用いて初期付着細胞数の計測および細胞接着能の測定、SEMと共焦点レーザー顕微鏡を用いた細胞の形態観察により行った。初期付着細胞数の計測は、各Y-TZP試料表面上でHGECを3時間培養し、付着していないHGECをPBSで洗浄・除去し、付着したHGECはトリプシンにて剥離し、血球計算盤にて付着細胞数を計測した。

細胞接着能の評価は、各Y-TZP試料表面上でHGECを3時間、72時間培養し、培養後、付着していないHGECをPBSで洗浄・除去し、化学的剥離力としてトリプシンを一定時間作用させて付着したHGECの一部を剥離し、剥離した後も各Y-TZP試料表面に残存したHGECと表面

から離れたHGECの蛍光強度をそれぞれ測定し、それらの蛍光強度からY-TZP試料表面に残存したHGECの割合を求めた。

HGECの形態は、SEM (HITACHI S-3500 N) と共焦点レーザー顕微鏡 (Nikon TE 2000E) を用いて観察した。SEM観察用試料はHGECを3時間、72時間培養し、付着したHGECを2.5%グルタルアルデヒドで固定した後、上昇系エタノールで脱水し臨界点乾燥、Auコーティングして作製した。共焦点レーザー顕微鏡観察用の試料は、HGECを3時間、72時間培養し、付着したHGECを10%ホルマリンで固定し、0.5% TritonX-100にて透過処理した後、Rhodamin phalloidin (Actin filament) にて染色して作製した。

HGECのintegrin $\beta$ 4 mRNAおよびlaminin-5 mRNAの遺伝子発現は、リアルタイムPCR法を用いた。各Y-TZP試料上でHGECを72時間培養し、付着していないHGECをPBSで洗浄・除去し、全mRNAを抽出した後、integrin $\beta$ 4, laminin-5プライマーを用いて発現解析を行った。なお、ハウスキーピング遺伝子としてGAPDHを用いた。

(3) IGF-1を固定化したY-TZP試料に対する細菌付着性

IGF-1を固定化した各Y-TZP試料表面に対する細菌付着性評価は、被験菌株として *Streptococcus gordonii* ATCC10558 (*S.gordonii*) を用いた。試料を菌液 ( $1 \times 10^9$  cfu/ml) 中で2時間培養後、0.1%クリスタルバイオレット染色、エタノール脱色後のOD<sub>595</sub>を測定することにより細菌付着量を評価した。

## 結果および考察

pVBAを結合させたY-TZP試料表面では、pVBAに由来するメチレン基、ベンゼン環およびカルボキシル基による吸収のピークが、FT-IR-RASにより観察された。またXPSを用いて試料表面のN 1sスペクトルを測定した結果、コントロールとして用いた鏡面研磨Y-TZP試料表面からは痕跡程度のピークしかみられなかったが、pVBAを結合させたY-TZP試料表面からは、超音波洗浄後においてもpVBA分子に由来するN 1sスペクトルのピークが400.2 eVに明瞭にみられた。また、IGF-1を表面に結合させた表面では、N 1sスペクトルのピーク強度が著しく高くなった。これらの結果から、IGF-1がY-TZP試料表面にpVBAによって架橋され、固定化されていることが確かめられた。

HGECの各Y-TZP試料表面に対する初期付着細胞数を計測したところ、コントロールとIGF-1を固定化した試料の間で付着した細胞数に有意な差は認められなかつ

た。

SEMおよび共焦点レーザー顕微鏡を用いてHGECの形態を調べた結果、培養3時間後ではコントロールとIGF-1を固定化した試料で細胞の形態に顕著な差はみられなかった。しかし、培養72時間後では、コントロールと比較してIGF-1を固定化した試料上ではHGECが有意に伸展していることがわかった ( $p < 0.05$ )。

リアルタイムPCR法を用いてHGECの遺伝子発現を調べたところ、培養72時間後においてIGF-1を固定化した試料ではコントロールと比較して、integrin $\beta$ 4 mRNAとlaminin-5 mRNAの発現が有意に上昇していた ( $p < 0.05$ )。

細胞剥離試験の結果、培養3時間後ではコントロール試料とIGF-1を固定化した試料の間で、表面に残存したHGECの数に有意な差はみられなかった。しかし、培養72時間後においてトリプシン処理後も残存する細胞数は、コントロールと比較してIGF-1を固定化した試料では、約1.3倍多いことが明らかにされた ( $p < 0.05$ )。

これらの結果から、IGF-1の固定化はHGECの初期細胞付着や培養3時間後における細胞の形態ならびに細胞接着能に影響は及ぼさないが、培養72時間後においては細胞の伸展を促進し、細胞接着分子のmRNA発現量を上昇させる効果が示された。

IGF-1を固定化した各Y-TZP試料表面に対する細菌付着性を調べたところ、IGF-1を固定化した試料、コントロール試料それぞれの間で、付着した*S.gordonii*の量に有意な差は認められなかった。

## 結 論

pVBAを架橋剤として用いて、Y-TZP試料表面にIGF-1をその機能を失うことなく簡便に固定化できることが明らかとなった。IGF-1を固定化した試料とコントロール試料の間で、初期付着細胞数に差はみられなかったが、培養72時間後においては、(1) HGECの伸展および接着能が亢進すること、(2) integrin $\beta$ 4 mRNAおよびlaminin-5 mRNAの発現が有意に上昇することが明らかとなった。また、IGF-1を固定化したY-TZP試料とコントロール試料との間で付着した*S.gordonii*の量に差がないことが明らかとなった。

本研究の結果から、IGF-1をY-TZP試料製アバットメントの表面に固定化することによって、上皮を強固に付着させた安定な界面を形成し、感染のリスクを低減化できる可能性が示唆された。



伊藤 大輔

平成21年 3月 北海道医療大学歯学部歯学科 卒業  
平成26年 3月 北海道医療大学歯学部歯学研究科博士課程 修了  
平成26年 4月 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 任期制助手



〔学位論文〕

## 日本人歯周炎患者のゲノムワイド関連解析 －歯周炎感受性遺伝子検索のための多施設研究－

清水 伸太郎

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

## A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population －Multicenter Research for periodontitis susceptibility gene－

Shintaro SHIMIZU

Division of Periodontology and Endodontology, Department of Rehabilitation, School of Dentistry,  
Health Sciences University of HokkaidoKey words : *Periodontitis, Gene, SNP*

### 緒 言

歯周炎は、いくつかの感受性遺伝子や、環境要因の影響を背景として細菌要因が加わることで発症する多因子疾患であると考えられている (Stabholz et al., 2010)。歯周炎は、成人の歯の喪失の主要な原因として、生活の質に重篤な影響を及ぼしている。

日本人では、慢性歯周炎 (Chronic Periodontitis : CP) の罹患率は約48%、侵襲性歯周炎 (Aggressive Periodontitis : AgP) の罹患率は約0.5%であると考えられている (Okamoto et al., 1988 ; Albandar et al., 2002)。歯周炎は、細菌要因を主要な原因とし、多くの場合口腔清掃不良により増幅される (Berezow et al., 2011 ; Darveau, 2010)。歯周炎の発症と進行は、環境要因である喫煙 (Tomar et al., 2000) 等により影響を受ける。加えて宿主要因である年齢、性別 (Shiau et al., 2010) 等により影響を受ける。

これまで歯周炎に対する候補遺伝子研究では、自己免疫、サイトカインによる炎症反応などに関連する遺伝子に焦点が当てられてきた。しかし未だ一致した結論が得られている遺伝子は認められていない (Laine et al., 2012)。近年では、ゲノムワイド関連解析 (Genome Wide Association Study : GWAS) が注目されており、現在までに欧米人のAgPとCPを対象としたGWASが行われている (Divaris et al., 2013 ; Schaefer et al., 2010)。AgP

についてはGWASの有意水準 ( $P \leq 5.0 \times 10^{-8}$ ) を満たした感受性遺伝子が報告されているが、CPにおいてはGWAS有意水準を満たした感受性遺伝子は認められていない。また、これまでにアジア人の集団でのGWASは行われていない。

本研究では日本人の歯周炎についての感受性遺伝子を同定することを目的として、日本人の歯周炎の被験者に対しGWASを行った。

### 方 法

被験者 : GWASでは、BioBank Japanの歯周炎の被験者1,593人を使用した。対象者としてBioBank Japanのゲノムワイドスクリーニングデータ7,980人を使用した。再現性研究 (Replication study) では北海道医療大学 (n = 141)、東京医科歯科大学 (n = 35)、及びBioBank Japan (n = 991) の歯周炎の被験者1,167人を使用した。対象者としてBioBank Japanのゲノムワイドスクリーニングデータ7,178人を使用した。本研究は、理化学研究所横浜研究所、北海道医療大学、及び東京医科歯科大学の倫理審査委員会にて承認されており全ての被験者からこの研究のための文書によるインフォームドコンセントを得ている。

被験者の集団の構造化の評価として、HapMap phase II のデータベースから得られた人種ごとの遺伝子型のデータを融合させ、主成分分析を行った。

品質管理 (Quality Controls : QC) として, i) 患者群と対照群で共に Single nucleotide polymorphism (SNP) の Call rate  $\geq 99\%$ , ii) 対照群のハーディワインベルグ平衡 (Hardy-Weinberg Equilibrium : HWE) が  $P > 1.0 \times 10^{-6}$ , iii) 患者と対象者で共に低頻度アレル頻度 (Minor Allele Frequency : MAF)  $\geq 0.01$ , iv) 近親者の検体の除外, v) トップ100SNPについて専門家による解析結果の視覚的チェック, を行った。

GWASで患者群と対象者に対して Human Omni Express BeadChip (OmniExpress, イルミナ株式会社) を使用し 597,434SNPの遺伝子型を同定した。Replication studyではマルチプレックスポリメラーゼ連鎖反応 (Polymerase Chain Reaction : PCR) 併用の Invader 法を用いて, GWASの結果において  $P \leq 5.0 \times 10^{-4}$  を示す250SNPを選択し, 遺伝子型を同定した。

関連解析は Cochran-Armitage 検定を使用した。GWASでは  $P \leq 5.0 \times 10^{-4}$ , Replication studyでは  $P < 0.05$  を統計的有意水準として定めた。遺伝子環境相互作用 (*P*-interaction) の調査は関連が示唆されたSNPを, 歯周炎と対象者を喫煙歴で層別し解析を行った。また関連の示唆されたSNPは限局型歯周炎と広汎型歯周炎に層別し解析を行った。 *P*-interaction  $< 0.05$  を統計的有意水準として定めた。GWASとReplication studyの結果については, Inverse variance法にて統合解析 (Combined analysis) を行った。Combined analysisの結果にて,  $P < 5.0 \times 10^{-8}$  をゲノムワイド関連解析の有意水準とした。また, Replication studyにて  $P < 0.05$ , GWASとReplication studyで一致した傾向, 及びReplication studyにて  $P < 1.0 \times 10^{-5}$  を示すものを関連の示唆されるSNPとした。

## 結 果

主成分分析より本研究の被験者は一般的な日本人のクラスターと一致していた。また, 被験者における遺伝子型同定のエラーや, 集団の構造化等に起因する偽陽性の可能性は低く, 遺伝子型同定を行う上で問題ないことが示唆された。

GWASとReplication studyの結果2SNPは, Replication studyにて  $P < 0.05$ , GWASとReplication studyで一致した傾向, 及びCombined analysisにて  $P < 1.0 \times 10^{-5}$  を示し関連が示唆された。しかしゲノムワイド関連解析の有意水準 ( $P < 5.0 \times 10^{-8}$ ) を満たすSNPは認められなかった。

既報のGWASにおいてAgPやCPと関連があると報告されている遺伝子は, 本GWASでは有意な関連を認めなかった。

また候補遺伝子研究において今までに歯周炎と関連が

あると報告されている遺伝子多型について検討したところ, 有意な関連を認めなかった。

関連が示唆された2SNPと喫煙歴での層別解析の結果, 喫煙歴とSNPとの間に相互作用を認めた。

また関連が示唆された2SNPについて病型にて層別解析を行いORを比較したところ, 病型とSNPとの間に関連を認めた。

## 考 察

本研究は, 日本人の歯周炎患者を対象とした初めてのゲノムワイド関連解析である。本研究では関連の示唆される遺伝子座位として2SNPを同定した。

本研究モデルは対照群が遺伝要因以外の宿主因子 (男性, 糖尿病) や環境因子 (喫煙経験) を多く有していることから, 患者群で認められた特徴が遺伝要因以外の宿主因子, 環境因子によるものである可能性が低く, 遺伝要因を見るためには適切なモデルであると考えられた。

既報のGWASにおいてDivarisらは欧米人で慢性歯周炎のゲノムワイド関連解析で関連の示唆される遺伝子を報告し, Schaeferらは欧州人の侵襲性歯周炎のゲノムワイド関連解析でゲノムワイド関連解析の有意水準を満たす遺伝子を報告している。しかしながら, 本研究では歯周炎とこれら遺伝子の間に有意な関連を認めなかった。これら遺伝子は, 病型及び, 診断の違いにより関連を認められなかった可能性, または欧米人との人種差により関連を認められなかったと結論付けられる。

既報の候補遺伝子研究結果から歯周炎と関連があると報告されている遺伝子多型について検討したところ, 有意な関連を認めなかった。これら候補遺伝子は本ゲノムワイドレベルで関連を認めなかったことから, 歯周炎の遺伝率を説明する割合としては低いものと考えられる。しかし歯周炎は多因子疾患であることから候補遺伝子のリスクアレルを複数有することで, 歯周炎の遺伝率を高める可能性も考えられる。

本研究では, 関連が示唆されたSNPに対する喫煙歴の影響を検索した。また関連が示唆されたSNPについて病型別での関連の強さを解析した。喫煙率は限局型歯周炎よりも広汎型歯周炎で高かったことなどから, 遺伝子の喫煙に対する感受性が病型に関連する可能性が考えられた。

これらの結果は, いくつかの環境要因は遺伝要因と相互作用を持ち, SNPと環境要因の総合的な解析は, 歯周炎へのSNPの関連を明確にするために必要であると考えられた。歯周炎の遺伝的要因は細菌要因や環境要因の感受性に関与する可能性がある。よって歯周炎の感受性遺

伝子の同定のためには、細菌要因や環境要因を考慮した検体を用いた総合的な解析が必要である事が示唆された。

## 結 論

本研究では日本人で初の歯周炎のゲノムワイド関連解析を行い、感受性遺伝子の可能性がある2領域を同定した。本研究で得られた結果についてさらに再現性の確認を行うことによって疾患の病因についての理解や、新たな予防や治療法の開発に繋がる可能性が示唆された。



清水 伸太郎

平成21年3月 北海道医療大学歯学部歯学科 卒業

平成26年3月 北海道医療大学歯学部歯学研究科博士課程 修了

平成26年4月 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 助教

## [最近のトピックス]

## 歯科領域でも応用が期待される骨粗鬆症治療薬

建部 廣明

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

従来の骨粗鬆症治療薬は、ビスホスホネート製剤（以下、BP製剤）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤が中心であった。BP製剤は、骨吸収時に破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞のアポトーシスを誘導することによって骨吸収を抑制する。そのためBP製剤は骨代謝回転をストップさせる。また、抜歯等の外科処置後に顎骨が壊死するビスホスホネート系薬剤関連顎骨壊死が報告され、その使用には注意を要する。カルシトニン製剤と活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤はカルシウム調節ホルモンであるカルシトニンを応用したものである。カルシトニンは甲状腺から分泌され、破骨細胞上のカルシトニン受容体に結合し、明帯の破壊と波状縁の消失の誘導により骨吸収を抑制する。カルシトニン製剤は同じ作用機序で骨吸収を抑制し骨密度を改善する。（さらに、中枢神経に働くと骨痛に対する鎮痛作用があるため、骨粗鬆症に伴う疼痛の治療薬としても用いられている。）ビタミンD<sub>3</sub>は紫外線照射によって皮膚で合成された後、肝臓、腎臓で代謝され、活性型になる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>は腸管におけるカルシウム吸収を促進する。また骨芽細胞に作用してRANKLを誘導し破骨細胞による骨吸収を促進させる。活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤は、腸管からのカルシウム吸収を促進することによってもう一つのカルシウム調節ホルモンであるパラトルモン（以下、PTH）の合成分泌を抑制し、骨吸収を抑制する。PTHは上皮小体（副甲状腺）で合成・分泌されるホルモンで、骨芽細胞におけるRANKL発現の誘導と破骨細胞分化抑制因子（OPG）の産生抑制で破骨細胞の形成と活性化を促進することによって骨吸収を促進させる。一方でReeveらによってPTHの間欠投与による骨の同化作用が報告され、近年、新しい骨粗鬆症治療薬としてPTH製剤が臨床応用されている。2002年に米国で、2010年には日本でも認可されている。PTHは84個のアミノ酸からなるペプチドであるが、PTH製剤はPTH/PTHrP受容体に対して生物活性があるN末端の1-34のアミノ酸からなる。実験動物を用いた研究では、KimらがPTH製剤の間欠投与によって骨細胞を骨芽細胞に転化させる可能性があることを報告してい

る。またPTH製剤を1日に数回投与した場合と2日に1回投与した場合を比較するとPTH製剤を1日数回投与した場合の方が骨形成を促進することが報告されている。歯科領域でもPTH製剤の間欠投与による骨形成促進効果が報告されている。Almagroらは卵巣摘出ウサギの脛骨に口腔インプラント体を埋入後、PTH製剤の間欠投与を行い、インプラント体周囲の骨量を非投与群と比較検討した。その結果、PTH製剤投与群のインプラント体周囲の骨量が有意に増加したことを報告しており、骨粗鬆症患者においてもPTH製剤の間欠投与によってオッセオインテグレーションの獲得が可能であることを示唆した。また、Kuroshimaらはラットの臼歯を抜去後、PTH製剤の間欠投与し抜歯窩の治癒過程をPTH製剤非投与群と比較検討した。PTH製剤間欠投与群で抜歯窩の骨量とコラーゲン量が有意に増加したことを報告している。このように、骨粗鬆症治療薬として開発されたPTH製剤であるが、抜歯後の骨形成や口腔インプラント治療等、今後適応範囲が広がる可能性が期待される。

## 参考文献

- Almagro MI. Clin. Oral Impl. Res. 24 : 1027-1034, 2013.  
 Kim SW. J Bone Miner Res. 27 : 2075-84, 2012.  
 Kuroshima S. J Dent Res. 92 : 553-559, 2013.  
 Reeve J. BMJ. 7 : 1340-1344, 1980.

## [最近のトピックス]

## オルガノイドで唾液腺の再生・治療は可能か？

田隈 泰信

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野

## 1. オルガノイドとは

2009年のNature誌<sup>1</sup>に、日本人研究者の考案した画期的な器官培養法が掲載された。ホヤのような形をした小腸上皮細胞の塊が、周囲に陰窩（クリプト）様の突起を出芽しながら、マトリゲルの中で3次元的に増殖を続ける。この細胞塊は、1個の幹細胞から形成されたものであるが、小腸に存在する5種類の上皮細胞を全て備えており、ほとんど器官といてよいもの（オルガノイド）であった。5種類の細胞とは、1) 微絨毛をもつ吸収上皮細胞、2) 粘液を分泌する杯細胞、3) リゾチーム等の抗菌物質を分泌するパネート細胞、4) 消化管ホルモンを分泌する腸管内分泌細胞、そして5) 小腸上皮幹細胞である。培養法を考案した佐藤俊朗博士<sup>2,3</sup>によると、この幹細胞はLgr5と呼ばれるWntシグナル系に属する7回膜貫通型の受容体を発現しており、R-spondin 1（Lgr5のアゴニスト）、EGF、Noggin（BMPの阻害分子）という3つの“ニッチ因子”を添加した合成培養液中で、血清も結合組織もなしに、基底膜を模倣したマトリゲルに埋込まれた状態で、永続的な自己複製と多分化能を維持するという。培養法の改良は、今も続いている。

## 2. 肝臓と膵臓のオルガノイド

画期的な培養法の開発により、オルガノイドの研究は爆発的に広がった。オルガノイドは胃や大腸からもつくられ、またヒトのオルガノイドへと進み、移植治療への応用も試みられている<sup>2,3</sup>。他方、内胚葉由来の器官である肝臓や膵臓の成熟した臓器では、細胞分裂はほとんど見られず、Lgr5発現陽性の幹細胞は通常認められない。しかし、臓器が傷害されるとLgr5陽性の細胞が出現し、そこからオルガノイドが形成された。四塩化炭素（CCl<sub>4</sub>）で傷害された肝臓では、胆管付近にLgr5陽性の幹細胞が現れた。形成されたオルガノイドは、アルブミン合成能など肝臓に特有の機能を発現し、マウスに移植されたオルガノイドは肝臓として機能した<sup>4</sup>。同様に、結紮により傷害された膵臓では、導管細胞の一部にLgr5陽性の幹細胞が出現し、オルガノイドが形成された。ネズミに移植された膵オルガノイドは、導管系細胞とインスリン、グルカゴン、ソマトスタチンを合成する各種内分泌細胞へと分化した<sup>5</sup>。同様の方法で作製した膵オル

ガノイドを、マトリゲルからラミニン成分を含むハイドロゲルに移して培養すると、アミラーゼを分泌する外分泌細胞とホルモンを分泌する内分泌細胞への2方向性の分化が認められた<sup>6</sup>。

## 3. 唾液腺幹細胞と唾液腺オルガノイド

導管を結紮すると唾液腺の腺房細胞が消滅し導管系細胞が残るという実験は、枚挙にいとまがない。結紮を解くと唾液腺が再生することから、膵臓と同様、導管系細胞にLgr5陽性の幹細胞が存在する可能性は高い。現時点では、Lgr5とsalivary glandのキーワードでネットを検索してもヒットする論文はないが、唾液腺の幹細胞が発見され、唾液腺オルガノイドが報告されるのも、時間の問題であろう。オルガノイドを構成する細胞の染色体数には異常が見られず、移植してもES細胞やiPS細胞で問題となるテラトーマの形成はないといわれている。唾液腺幹細胞からオルガノイドがつけられ、移植・再生治療へと発展することを期待したい。

## 文献

1. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Sato T, Vries RG, et al. Nature 459 : 262-265, 2009
2. 腸管上皮幹細胞. 佐藤俊朗 生化学 85 : 743-748, 2013
3. 腸管上皮幹細胞とそのニッチ. 佐藤俊朗 実験医学 32 : 2562-2566, 2014
4. In vitro expansion of single Lgr5<sup>+</sup> liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VSW, van de Wetering M, Sato T, et al. Nature 494 : 247-249, 2013
5. Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis. Huch M, Bonfanti P, Boj SF, Sato T, et al. EMBO J 32 : 2708-2721, 2013
6. Colony-forming cells in the adult mouse pancreas are expandable in Matrigel and form endocrine/acinar colonies in laminin hydrogel. Jina L, Fenga T, et al. PNAS 110 ; 3907-3912, 2013

## [最近のトピックス]

## 歯科麻酔領域における超音波ガイド下法

吉本 裕代

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

近年、麻酔科領域では、超音波診断装置を用いた超音波ガイド下法での中心静脈穿刺や末梢神経ブロックが盛んに行なわれている。このうち超音波ガイド下神経ブロックは、画像上にブロックすべき部位を描出し、皮下組織の位置、形態をリアルタイムで確認しながら局所麻酔薬を注入する技術で、各種神経ブロック手技を容易にしたとされる<sup>1)</sup>。従来の、体表の特定の位置から神経へアプローチするランドマーク法は針先が盲目であったが、超音波ガイド下法は、針の位置、薬液の拡がりを直接視認して神経周囲へ局所麻酔薬を投与できる。このためブロックの安全性、確実性が向上した。本稿では、歯科麻酔領域で頻繁に用いられる星状神経節ブロックを例に、超音波ガイド下法を紹介する。

星状神経節は、下頸神経節が第一、第二胸神経節と癒合したものである。星状神経節ブロックは通常、中頸神経節が近接するC6横突起上で、コンパートメントブロックとして施行する。従来よりランドマーク法で比較的容易に施行できるブロックとされているが、血腫による気道閉塞やくモ膜下注入といった重篤な合併症の可能性があり、反回神経麻痺による嘔声にも注意が必要である。C6横突起前面には頭長筋と頸長筋が走行し、交感神経幹はそれら頸部筋と深頸筋膜（椎前葉）の間、頸動脈鞘の後面を走行する。星状神経節は、超音波画像上、椎前葉背側の頸長筋内に局所麻酔薬を投与することでブロックされる。実際の手技では、C6レベルで甲状腺と総頸動脈の間にプローブを押し当て両者を左右に圧排し（図1a）交差法でブロック針を進め、針先が椎前葉を貫いたところで局所麻酔薬を投与する（図1b）。反回神経は椎前葉の腹側にあるため、嘔声の発生回避も期待できる。

星状神経節ブロックは通常のリニアプローブでは施行が難しい。これはプローブサイズが大きいため甲状腺と総頸動脈の圧排がしにくいためである。このため、肋間の操作に用いられる5～8Hzのマイクロコンベックス型プローブが推奨されている<sup>2)</sup>が、当院で現在所有するものではホッケースティック型リニアプローブの操作性

が非常に良い。ホッケースティック型リニアプローブは、小児の点滴や末梢神経ブロックのほか、頭頸部領域での使用を視野に開発されたものであり、小型であることから甲状腺と総頸動脈を排除しやすい。また、15Hzと高周波であり浅部軟組織の画像分解能に優れている。マイクロコンベックス型の画像をホッケースティック型のそれと比較すると、超音波を扇状に発信し補正画像となる前者よりも、後者の方が歪みなく鮮明で、周囲組織の位置関係を把握しやすいことが示されている<sup>3)</sup>。

超音波ガイド下法によって安全で確実な神経ブロックや血管穿刺が可能となり、超音波診断装置は歯科麻酔領域でも今後ますます活用されると考える。

- 1) Koscielniak-Nielsen ZJ. Ultrasound-guided peripheral nerve blocks: What are the benefits? *Acta Anaesthesiol Scand* 52(6): 727-737, 2008.
- 2) Shibata Y, Fujisawa Y & Komatsu T. A new approach of ultrasound-guided stellate ganglion block. *Anesth Analg* 105: 550-551, 2007.
- 3) 岩瀬直人ら. ホッケースティック型プローブを用いた超音波ガイド下眼窩下神経ブロックの一例. *麻酔* 62(10): 1210-1213, 2013.

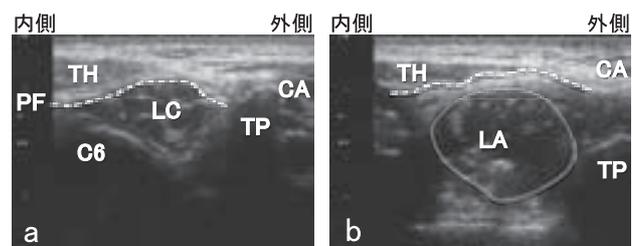


図1 第6頸椎レベルでの超音波画像  
CA: 総頸動脈, TH: 甲状腺, TP: 横突起, LC: 頸長筋, PF: 椎前葉, LA: 局所麻酔薬

[最近のトピックス]

カプサイシンとQX-314を併用した侵害性入力を選択的遮断作用  
- 痛覚のみを抑制する新たな局所麻酔薬の可能性 -

石井 久淑

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

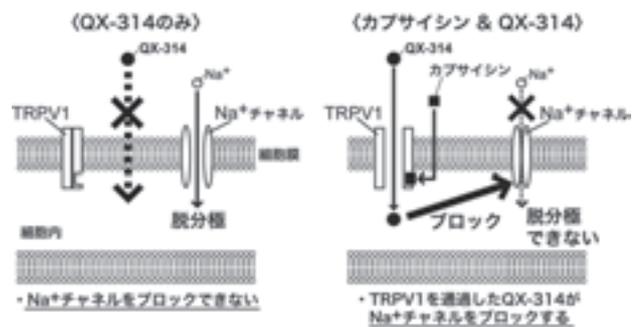
歯科診療時に除痛目的で用いられる局所麻酔薬（主にリドカイン）は、神経線維のナトリウムイオンチャンネルを阻害することで神経情報（活動電位）の伝わりを抑制する。しかしながら、これらの局所麻酔薬は神経線維束に含まれる運動、感覚及び自律神経線維を全て遮断するため、局所麻酔を用いた歯科診療後における咬傷や運動障害等の弊害をしばしば生じることが問題視されている。

近年、痛覚線維に特異的に発現しているTRP（transient receptor potential）チャンネル（TRPV1等）のアナログであるカプサイシン（唐辛子に含まれる辛味成分）と膜を透過しないリドカイン誘導体であるQX-314 [N-(2, 6-Dimethylphenylcarbamoylmethyl) triethylammonium chloride] を併用することで、混合神経中の痛覚線維のみを遮断する方法が見出されている（Binshtok et al., *Nature* 449: 607-610, 2007）。この方法は、QX-314自身は細胞膜を透過しないため神経遮断作用を示さないが、共存するカプサイシンがTRPV1受容体を開放し、そこからQX-314が細胞内に流入することでナトリウムイオンチャンネルを阻害して神経の興奮を抑制する機構に基づいている（図1）。

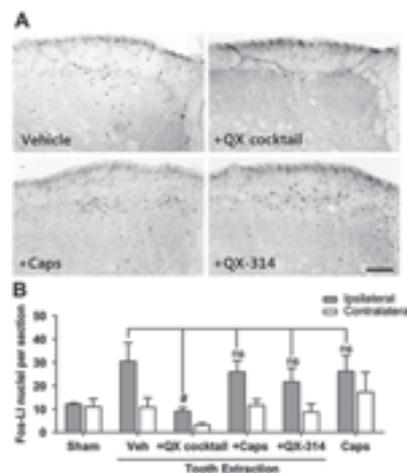
最近、このカプサイシンとQX-314の併用麻酔法を歯科領域で応用した論文が発表されており（Badral et al., *J Dent Res* 92: 1005-1010, 2013）、ウレタン麻酔下のラット歯牙抜歯時の痛覚情報に反応する脳幹のニューロン活動（Fos-最初期遺伝子の発現）が、この麻酔法により有意に抑制されることが報告されている（図2）。また、口腔内（歯肉）に対する侵害刺激で生じる開口反射がカプサイシンとQX-314併用麻酔法で顕著に抑制され、この麻酔法はリドカインを用いた場合に比較して持続的な作用も有していることが示されている（図3）。したがって、感覚（触、圧覚）も運動機能も損なわず、末梢循環（自律神経）にも悪影響を与えない魔法のような局所麻酔法が臨床に應用される日も近いのかも知れない。

「毒をもって、毒を制す」ということわざがあるが、痛みの誘発物質を痛みの抑制に用いるという発想の転換と斬新さには敬服する。最近、研究或いは研究者のあり方が問い沙汰されているが、本来はリーズナブルな結果よりも、アンリーズナブルな結果に真実が隠されていることが多いのかも知れない。初心に返って、虚心坦懐に

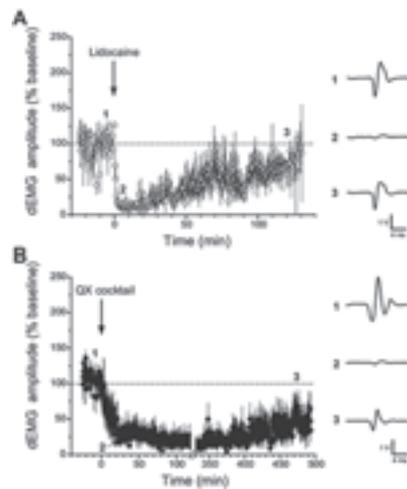
日々の研究に取り組むことがすばらしい未知との遭遇をもたらしてくれるものだと信じたい。



【図1】カプサイシンとQX-314を併用した侵害性求心性線維の遮断のメカニズム



【図2】カプサイシンとQX-314併用麻酔法（+QX cocktail）がウレタン麻酔下におけるラットの抜歯後（2時間後）の脳幹のFos遺伝子発現に与える影響  
A：脳幹のFos遺伝子の免疫染色像、+QX cocktail（カプサイシンとQX-314併用麻酔）、+Caps（カプサイシンのみ）、+QX-314（QX-314のみ）。  
B：Fos免疫陽性細胞核の平均値。#p<0.05。



【図3】リドカイン（A）とカプサイシンとQX-314併用麻酔法（B）が歯肉への電気刺激で誘発される開口筋（頸二腹筋）筋活動（dEMG）に与える影響

## [最近のトピックス]

## 口腔の炎症性疾患とDNAメチル化

高井 理衣

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

エピジェネティクス (Epigenetics) とは, 「エピ (epi) = 後天的」, 「ジェネティクス (genetics) = 遺伝学」という2つの言葉を組み合わせたものである。この現象は, 遺伝子の塩基配列の変異を伴わず, DNAメチル化やヒストン修飾などの化学的な修飾により遺伝子発現が変化することで, 様々な生命現象に関与しているといわれている。すなわち, 親からの遺伝情報だけでなく, 出生後の生活習慣などによる後天的な化学修飾も, 遺伝子の発現制御に関わるというものである。現在, エピジェネティクスは今後の進展と成果が大いに期待されている, 国際的に注目度の高い研究領域である。ここ10年間でのエピジェネティクスに関わる論文数の増加も顕著であり, 歯科界でも注目が集まってきている。歯科領域の中でも, 口腔がんや前癌病変などで研究が進み, DNAメチル化やヒストン修飾によるがん抑制遺伝子の発現低下が生じているのはよく知られている。炎症性疾患でも, 一般的に炎症が起きると, IL-2, INF- $\gamma$ , IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ などのサイトカインに, エピジェネティックな変化を引き起こすといわれているが, 詳細はほとんど解明されていない。ここでは, 歯科領域での炎症性疾患におけるエピジェネティクス研究の最近のトピックスを紹介する。

最近の研究で, 慢性歯周炎においてTLR2やE-cadherin, COX-2など, 炎症性サイトカイン産生に関連する遺伝子に高メチル化がみられたという報告がいくつかなされている。また, 歯根嚢胞においてE-cadherinのDNA高メチル化および遺伝子の発現低下が確認されている。これらのエピジェネティックな修飾は, 同様に他の炎症性疾患でも起きているものと推測される。リンパ球の帯状浸潤がみられる扁平苔癬では, 遺伝子多型によりエピジェネティクスに関連するタンパク質DNMTsの発現が増加していることから, 間接的にDNAメチル化に変化を起こすと考えられており, C型肝炎ウイルスやEBウイルス, HPV, H. Pyloriや, アマルガム中の水銀により生じる異常なDNAメチル化がこれに相当するといわれている。前述の炎症性疾患でみられるE-cadherinや

COX-2のメチル化に関する報告は未だみられないが, 口腔がんではE-cadherinやCOX-2のDNAメチル化による発現低下が確認されていることから, これらのDNAメチル化が, 扁平苔癬の中でみられる悪性転化に関与する可能性がある。

エピジェネティックな化学的修飾は, 遺伝子の突然変異とは違い, 可逆的な変化である。疾患で生じた可逆的な修飾を解明することによって, 新たな検査法の確立や, 異常な修飾を解除することをターゲットとした予防・治療法の開発に期待が集まる。すでに医科領域では, 悪性腫瘍の一種である骨髄異形成症候群 (MDS) に対して, DNA脱メチル化酵素阻害薬が新しい治療薬として認可, 使用されており, 注目が集まっている。歯科領域においても, エピジェネティクス創薬の開発が期待される。



図. DNAメチル化による遺伝子の転写制御  
(文献1より改変, 引用)

## 参考文献

1. Abiko Y, et al., Epigenetics of oral infection and inflammatory diseases - DNA methylation changes in infections and inflammation diseases., J Oral Biosci (2014)

## [最近のトピックス]

## マイクロフォーカスX線CTと3Dプリンターを用いた歯牙模型の作製

廣瀬 知二

(医) 康和会 アイ歯科医院

ヒトの歯は歯種によりほぼ一定の形態を呈し、それぞれの歯を特徴づけているが、時にその大きさや形態に異常をきたすことがある。形態に異常を呈した歯は、従来、レントゲン写真、切断標本、墨汁注入標本作製等によりの歯髓腔の観察が行われてきた。近年、産業用マイクロフォーカスX線CTにより抜去歯を撮影することにより非破壊的に詳細な観察ができるようになり、また得られたデータを3次元構築することにより立体的な情報を得ることも可能となった(図1)<sup>1,2)</sup>。

筆者は産業用マイクロフォーカスX線CTで撮影した形態異常歯の3次元データを3Dプリンター(Stratasys社製:uPrint)に出力して歯牙模型を作製した(図2)。この装置は、300℃でABS樹脂を溶かし、細いノズルから押し出し、積層していく、「熱溶解積層方式」と呼ばれる方法で造形を行う。一般のプリンターと同様の感覚でサイズの拡大も自在である。内部構造の再現ができないのが課題であるが、今後、3Dプリンターがさらに進化すれば可能になるであろう。

オバマ大統領は、2013年2月に行われた一般教書演説のなかで、3Dプリンターに言及し、3つの製造業ハブを立ち上げて積層造形に焦点を当てる方針を示し、アメリカが「新しい仕事と製造業の磁石」になるよう議会に対して提案している。将来、種々の分野で3Dプリンターが活用されることが予想される。比較的低価格な製品も現れているので、やがて一家に1台置かれる日がくるのかもしれない。

## 文献

1) Hirose T. A case of the lower first premolar having a four-rooted tendency. Jpn J Oral Diag/ Oral Med. 26. 248-251. 2013

2) 加藤彰子, 大野紀和, 谷尻豊寿: マイクロフォーカスX線CTを用いた歯の3次元形状モデルの作成 - Vol-Rugleを用いた画像解析とデータの汎用化. 画像ラボ. 18. 23-27. 2007



図1 産業用マイクロフォーカスX線CT撮影データの3次元構築画像(4根化傾向を呈した下顎左側第一小臼歯)



図2 3Dプリンターにより造形された歯牙模型(a: 実際の歯, b: 等倍模型, c: 拡大模型)

## [最近のトピックス]

## 保険適用となった「歯科矯正用アンカースクリュー」について

中垣 晋

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

マルチブラケット装置（エッジワイズ装置）は、Angle E. H. によって1928年に発表され、時代とともに新しい材料や治療技術の開発により治療の精度の向上と効率化が図られ、現在の矯正治療において欠くことのできない装置の一つとなっている。エッジワイズ装置を用いた治療や治療目標の立案において、最も重要な要素は固定源のコントロール、すなわち加强固定である。加强固定については、1940年代にTweedにより提唱された方法である（1）持続的な顎内固定（ナンスのホールディングアーチ等）、（2）間歇的な顎間固定（顎間ゴム）および（3）顎外固定（ヘッドギア）が日常の矯正臨床において用いられてきた。これらの方法はいずれも歯を介した間接的な固定であり、治療結果が患者のコンプライアンスによって左右されること、また患者の協力が得られてもある程度の固定源のロスを生じるといった問題があった。

近年、スケルタルアンカレッジが新たな固定源として注目され、日本においても平成24年7月に「歯科矯正用アンカースクリュー」として薬事承認され、また平成26年4月からは、保険診療においても使用が可能となり、今後の矯正臨床において益々重要な役割を担うことが考えられる。歯科矯正用アンカースクリューは持続的な直

接的歯列外固定であり、患者のコンプライアンスに左右されない予知性の高い治療目標の設定が可能となった。またそれ以外にも、従来の治療法では困難であった歯の移動も効果的に行えるようになった。

歯科矯正用アンカースクリューの成功率に関しては、植立部位の選択、歯根接触の影響、適正植立トルクなどのエビデンスは蓄積されてきている。しかし、論文のレビューによると依然として成功率は87%前後であり、この成功率をより向上させることが課題である。

当科においても以前から歯科矯正用アンカースクリューは治療のツールとして用いているが、この度保険導入されたことにより、顎変形症患者への使用が可能となり、より理想的な術前矯正治療を行うことが可能となった。

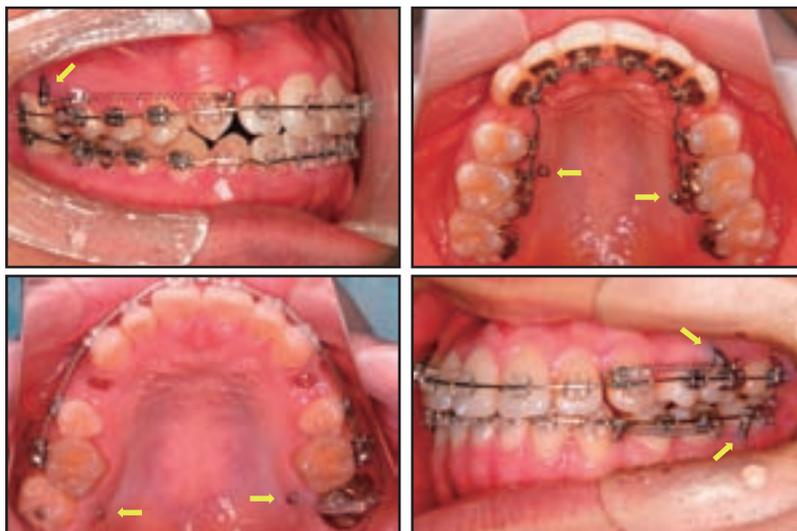


図. 歯科矯正用アンカースクリュー植立時の口腔内写真

## [最近のトピックス]

## 歯科医療におけるレギュラトリーサイエンス

軽部 裕代

早稲田大学先進理工学研究科共同先端生命医科学専攻

「健康」は、次世代の基幹産業として成長が見込まれている分野であり、中でも医薬品・医療機器の開発は、「健康長寿社会」の構築に貢献出来るとして注目され、新しい医療技術の創出とともに日本の経済再生の戦略産業となっている。日本歯科医師会においても、平成24年に「新歯科医療機器・歯科医療技術産業ビジョン」(<http://www.jads.jp>)を策定し、再生医療関連製品をはじめ新しい歯科医療機器の開発や歯科材料の開発が望まれている。

従来の大学における研究は新しい概念の提唱と実験による実証であり、そのため細胞を用いた実験や動物実験による研究が主であり、独創的で波及効果が期待される研究が高く評価される。医薬品や医療機器を開発する場合には、学術的な研究成果はそのまま臨床には応用できず、前臨床試験やさらに厳格な倫理審査を経て臨床試験に着手され、承認される。そして承認後も継続的に有効性と安全性の確保が求められる。しかし新しい概念の医薬品や医療機器の開発においては、評価方法が確立していないため、多くの時間と労力が費やされ、日本は承認までに長時間を要することがイノベーションを遅らせている要因になっているとして問題になっている。この承認審査までの過程において、そのリスクとベネフィットとコストを評価・予測し、両者の比較を行い、医学と医療の不確実性と非対称性の中で科学的妥当性と社会的正当性を求めて意志決定することを「医療レギュラトリーサイエンス」と言い、近年この重要性が注目されている。(図1)

日本の産業の再生にはイノベーションの推進が不可欠であり、イノベーションの推進には「医療レギュラトリーサイエンス」の充実と強化が必要である。レギュラトリーサイエンスはイノベーション推進時に必要となる規格や安全のための規制の基盤となる科学であり、世界に先駆けた革新的な医薬品や医療機器を創出するためにはトランスレーショナルリサーチや治験環境等、レギュラトリーサイエンスに基づくシステムを改革することが必要である。また開発側である研究者も、このような新

しい概念を学ぶ必要がある。しかしこのレギュラトリーサイエンスは、新しい製品のリスクやベネフィットに対する評価と社会に関連する諸問題を科学的根拠に基づいて解決するために、自然科学と人文社会科学を網羅する学際的な領域であり、学問体系は確立されていない。歯科医療においては、近年、再生医療における新医療技術の開発や新しい素材を利用した歯科材料の開発が見込まれており、「歯科医療におけるレギュラトリーサイエンス」が注目されている。今後、歯科医療における新技術の革新に伴い、この「医療レギュラトリーサイエンス」の導入は、必要であると考えられる。

東京女子医科大学と早稲田大学は、先進医療に貢献する医療レギュラトリーサイエンスに精通した人材を輩出するために、わが国で初めて共同で大学院を設置し、人材の養成を行っている。

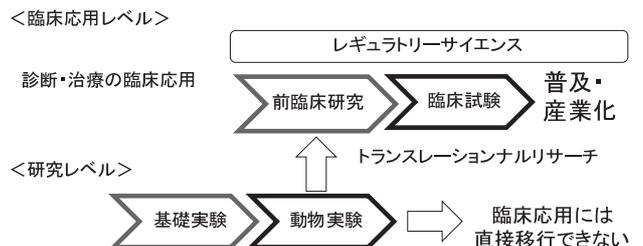


図1 基礎研究から製品化までの過程

## [最近のトピックス]

## ポリフェノール含有植物素材の口腔健康管理への応用

中塚 侑子, 古市 保志

口腔機能修復・再建学系 歯周歯内治療学分野

生活習慣病の発症と酸化ストレスとの関与が明らかになるにつれ、抗酸化性ポリフェノール含有植物素材が食品、健康食品、化粧品などの業界において高い関心を集め、ポリフェノールが市場における重要なキーワードとなっている。超高齢社会を迎えた日本では、高齢者や有病者に対する口腔健康管理に関する製品あるいは治療薬には、これまで以上に高い安全性が求められている。

口腔内の環境は、残存歯の状態、義歯の有無などにより個人差も大きい。特に口腔内清掃の行き届きにくい入院患者・寝たきり高齢者・要介護者においては劣悪な口腔状態に陥りやすい。また、口腔内細菌は、生体に対しう蝕・歯周病などの局所的疾患だけではなく誤嚥性肺炎・心内膜炎等の全身的疾患をも引き起こすことが報告されている。なかでも、肺炎は日本人の死亡原因の第4位であり、肺炎で死亡する人の94%は75歳以上、さらに、90歳以上では死亡原因の2位に順位が上がり、口腔内細菌による誤嚥の関与が指摘されている。超高齢社会が進むわが国において、疾患予防の一環として口腔ケアはQOLの向上、局所および全身的疾患予防の観点から重要視されている。口腔ケアを行うことは、要介護者・高齢者に対する全身的疾患に対する予防に効果的であると考えられる。

植物由来成分を用いた民間療法薬あるいは漢方生薬は、安全面における長年の実績があり、ポリフェノール含有植物素材を口腔健康管理に用いる研究も増えてきている。特に、緑茶に含まれるカテキンは多くの研究が行われ、歯磨剤などの多くの製品に含まれている。カテキンは、抗炎症<sup>1</sup>、抗菌、抗真菌、抗ウイルス<sup>2</sup>、抗酸化<sup>3</sup>効果等を示すことがわかっており、歯科領域では、抗う蝕作用<sup>4,5</sup>、口臭予防効果<sup>6</sup>、プラーク付着抑制、歯肉炎・歯周炎進行抑制効果<sup>7,8,9</sup>、口腔内細菌に対する抗菌効果<sup>10</sup>を有することが知られている。

本研究室では、マメ科の植物である「なたまめ」から抽出したナタマメエキスをを用い、*P. gingivalis*に対する抗菌効果と、Gingipain活性抑制作用を有することを明らかにし、歯周炎の予防に効果がある可能性を示した。

医科領域における5大疾患に対する医療費、特に高齢者の医療費は莫大なものである。今後は、安全性の高い植物由来成分を口腔内のみならず全身への効果も含めて最大限に発揮できる製品や治療薬を含む応用法の開発が、口腔内健康の維持と全身健康の保全につながり、さらに、高齢者医療費を始めとする医療費削減への一助ともなると考えられる。

## 参考文献

1. Inaba H, et al. 2008 Biol Pharm Bull ; 31 : 527-530
2. Lee MJ, et al. 2004 ; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev ; 13 : 132-137
3. 内田真嗣ら. 1988 ; neurosciences ; 14 : 243-245
4. Otake S, et al. 1991 Caries Res ; 25 : 438-443
5. Hirasawa M, et al. 2006 ; Caries Res ; 40 : 265-270
6. 金子ケイ子ら. 1993 ; 歯薬療法 ; 1993 ; 12 : 189-197
7. 音琴淳一ら. 1995 ; 日歯周誌 ; 37 : 676-684
8. 浅木信安ら. 1995 ; 日歯周誌 ; 37 : 412-421
9. 池松武直ら. 1998 ; 日大口腔科学 ; 24 : 21-28
10. Sakanaka S, et al. 1996 ; Biosei. Biotech. Biochem ; 60 (5) : 745-749

## [最近のトピックス]

## 3次元有限要素法を用いた口腔インプラント治療の術前シミュレーションの臨床応用

石川 昌洋, 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

近年、一般歯科医院のCT導入率は著しく増加している。その利用方法は様々であるが、口腔インプラント治療においては顎骨の骨質や骨量などの検査に用いられている。また、補綴治療を行うにあたりインプラントをどの位置に埋入するか診断が行われている。しかし、術前に埋入するインプラントが顎骨に及ぼす力学的影響を予測することは困難である。そこで本分野は実際の患者CTデータから、インプラント埋入後の動態を3次元有限要素法を用いて、力学的に過度の咬合力が上部構造と顎骨に発生しないようにインプラントの埋入、上部構造の形態を付与し術前にシミュレーションすることで、術後のリスクを軽減できたので報告する。

インプラントCT撮像用のステントを製作(図1)。ステント使用時の実際の患者CTデータをインプラントシミュレーションソフトBiona(和田精密)で理想的な補綴装置とインプラント体との位置関係を考慮した上で術前シミュレーションをした(図2)。術前シミュレーションしたプログラムファイルを和田精密にて3次元有限要素解析可能なSTLファイルに変換した。インプラントは下顎左側第一大臼歯相当部と下顎左側第二大臼歯相当部に設置した。設計から解析には、Mechanical Finder Version 6.2(計算力学研究センター)を用いた。

今回のモデル構築に要する時間は約30分程度で、解析時間は5分以内であった。実際の顎骨のCTデータと使用されるインプラント体を用いて有限要素解析を行うことで応力集中部位や材料の破壊の危険性が無いことを術前に予測できたと考えられる(図3)。また、本症例では解剖学的規制が少なかったため理想的な位置にインプラントを埋入できたが、症例によっては上部構造での応力の分散やインプラント体周囲骨への応力の分散をシミュレーションして、インプラント体を傾斜させたり、インプラント体のサイズを変更および上部構造の修正をすることが必要である。



図1 CT撮像用ステント

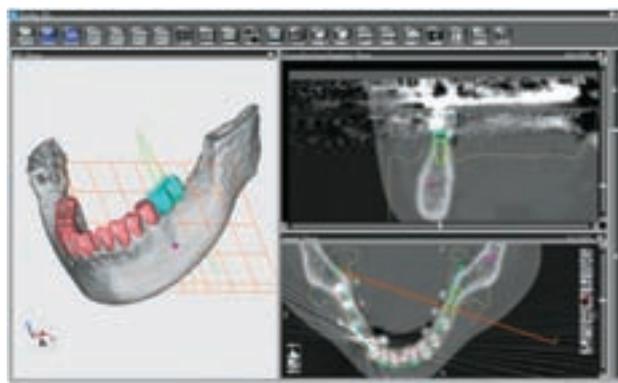


図2 インプラント術前シミュレーション (by Biona)

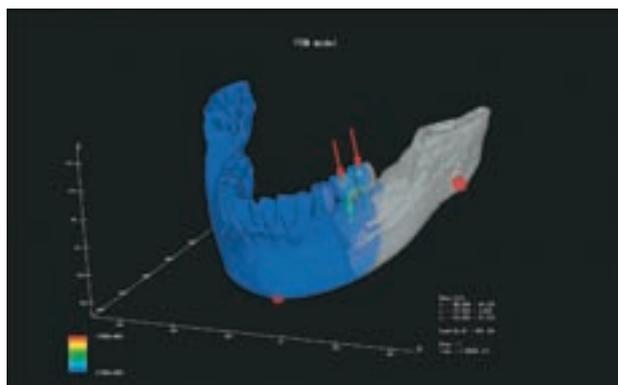


図3 FEM-model

## 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。

## 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。

## 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。

## 「北海道医療大学歯学雑誌」投稿規程（2014年12月31日現在）

### 1. 投稿資格

著者は、原則として共著者を含め、本会会員に限る。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規程 (Regulations for the Care and Use of Laboratory Animals in Health Sciences University of Hokkaido)」に基づき、「北海道医療大学動物実験委員会 (Animal Ethics and Research Committee)」の審査を経て、北海道医療大学長の承認をえたものとする。

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、ミニレビュー、最近のトピックス、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USBメモリー (USBメモリーは印刷終了後にお返しします) を提出すること。
- 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、Ab-

stract (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で、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. 最近のトピックスの作成

- 1) 最近のトピックスは、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) 最近のトピックスは、作成した文書ファイル (Microsoft Word) をe-mailの添付文書として編集委員会まで送信すること。e-mailでの送信が不可能な場合は、作成した文書ファイルをUSBメモリーに保存して提出すること。

メールアドレス; takuma@hoku-iryo-u.ac.jp

件名; 歯学雑誌, 最近のトピックス

ファイル名; 最近のトピックス, 講座名, 著者名

- 3) 最近のトピックスは、原則1トピックスにつき1ページでの掲載とする。
- 4) 最近のトピックスは、全角文字で1800字程度にまとめること (参考文献リストを含む)。原稿に図・表を添える際は、以下の例に従って、片段サイズの図・表1つにつき本文の文字数を500文字程度削減すること。

例: 本文のみ1800字程度

(第28巻/第1号 35頁 参照)

本文1300字程度+片段サイズの図・表1つ+図・表の説明文

(第27巻/第1号 37頁 参照)

本文800字程度+片段サイズの図・表2つ+それぞれの図・表の説明文

(第27巻/第2号 109頁 参照)

本文800字程度+両段サイズの図・表1つ+図・表の説明文

### 7. 投稿論文の校正

- 1) 投稿論文に対する著者校正は原則として1回とする。
- 2) 修正論文は、特別な事情がない限り一週間以内、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)。

### 8. 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。

### 9. 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) カラー頁は、無料とする。
- 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。

**10. 著作権の帰属**

本誌に掲載された著作物の著作権は北海道医療大学歯学会に帰属する。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。

**11. 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。

**12. 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・生化学分野  
 北海道医療大学歯学雑誌編集委員会(田隈 泰信)  
 Tel: 0133-23-2394  
 e-mail: takuma@hoku-iryo-u.ac.jp

**患者のプライバシー保護ならびに研究倫理に関する指針(平成26年2月26日)**

北海道医療大学歯学雑誌に掲載される症例報告等を含む臨床研究論文では、患者のプライバシーを保護するため、以下の指針を遵守しなければならない。また、臨床研究等においては、患者ならびに被験者の尊厳と人権に配慮し、世界医師会によるヘルシンキ宣言と我が国が定めた下記の指針ならびに法的規範を遵守しなければならない。

1. 患者のプライバシー保護に関する指針
  - 1) 氏名、カルテ番号、入院番号、イニシャル等、患者個人の特定が可能となる情報は記載しない。
  - 2) 患者の住所は記載しない。ただし、疾患の発生場所が病態等に影響する場合は、区域(県、市など)までに限定して記載する。
  - 3) 診療日等の記載は、年月までとする。
  - 4) 診療科名と他の情報を照合することで患者が特定され得る場合、診療科名は記載しない。
  - 5) 他施設でも診断・治療を受けている場合、その施設名と所在地は記載しない。ただし、救急医療などで搬送元の記載が不可欠の場合は、この限りではない。
  - 6) 顔写真には目隠しをする。
  - 7) 生検、剖検、画像情報などに含まれる番号等、症例を特定できる情報は削除する。
  - 8) 以上の配慮をしても個人が特定される可能性のある場合は、発表に関する同意を患者本人(または遺族もしくは代理人、未成年者では保護者)から得る。
  - 9) 前項の手続きが困難な場合は、筆頭著者または責任著者(corresponding author)の所属する施設の倫理委員会の承認を受ける。

**2. 遵守すべき倫理指針等\***

- 1) 「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)(平成20年7月31日改正)
- 2) 「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)(平成25年4月1日改正)
- 3) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)(平成25年2月8日改正)

- 4) 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省・厚生労働省)(平成20年12月1日改正)
- 5) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省)(平成25年10月1日改正)
- 6) 「厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針」(平成20年3月31日厚生科学課長決定)

\*なお、上記の指針等は、管轄官庁のHPに掲載されている最新版を参照すること。

チェックリスト 北海道医療大学歯学会雑誌

論文名

投稿原稿が「北海道医療大学歯学会雑誌投稿規程」および「投稿の手引き」に沿ったものであるか、もう一度チェックしてください。

著者チェック	チェック項目	編集委員会チェック
<input type="checkbox"/>	患者のプライバシー保護に関する指針に沿っていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	関連する倫理指針等を遵守していますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	文献の記載方法は「投稿の手引き」に沿っていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	原稿は2部(正1部、コピー1部)所定の封筒に入れましたか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	原稿の第一枚目には必要項目が記載されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	和文論文には英文抄録(本文300語以内)とこれに対応する和訳が添付されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	英文論文には英文および和文抄録が添付されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	本文中の図や引用文献の番号とその内容は、図のファイルや文献欄と合致していますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の大きさは、指示してありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の表題および説明がありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の挿入場所を本文原稿の右欄外に朱書きされてありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	著者および共著者は全員本学会会員ですか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	著者の写真と経歴は添付されていますか?	<input type="checkbox"/>

Signature	Print Name	Tel	e-mail	Date
NO1				
NO2				
NO3				
NO4				
NO5				
NO6				
NO7				

## 「北海道医療大学歯学雑誌」投稿の手引き（2012年6月30日現在）

本誌の体裁を統一するために、「投稿の手引き」に準拠して、ご執筆下さいませ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、論文原稿を収めたUSBメモリー（USBメモリーは、印刷終了後にお返しします）をプリントした最終原稿1部とともに提出して下さい。

- 1) 投稿原稿表紙
- 2) チェックリストシート
- 3) 英文抄録
- 4) 本文
- 5) 文献
- 6) 図、表
- 7) 図表説明文

### 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
- 2) 表題
- 3) 著者名および所属
- 4) キーワード（5語以内）
- 5) 別刷数（50部単位）
- 6) 連絡先（郵便番号、住所、電話、e-mail）

#### 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。別にスペースも含めて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、別にスペースも含めて45字以内の英文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) 著者名および所属

- (1) 氏名の英文表記では、姓は大文字、名は先頭のみを大文字とする（例：Akira YAMADA（山田 昭））。
- (2) 著者の所属が2ヶ所以上の場合には、所属の著者に<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>を付ける。

#### 3) 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）。

### 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。著者全員のサインを取り、連絡先を記載する。

### 3. 英文抄録

300語以内の英文抄録を付ける。

### 4. 本文

- 1) 原稿はA4判用紙（縦）にワードプロセッサなどによる横書きとする。書式は以下に従うこと。

#### ・ Windows Microsoft Word

余白は上下3cm、左右2.5cm

文字は12ポイント

1頁35文字×26行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」（全角）を用いる。英文の場合は、半角文字を使用する。

#### ・ Macintosh Microsoft Word

余白は上下3cm、左右2.5cm

文字は12ポイント

1頁30-35文字×22-25行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」（全角）を用いる。英文の場合は、半角文字を使用する。

- 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 & 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) (Izumi, 1999a, b)

※「,」や「;」の様な記号は, 日本文の場合は全角, 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&を入れる。  
※ 著者間の「and」は記号「&」を使用すること。
- 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, Ito Y, Sato M, Karita K & 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: R 168-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 (縦) 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45-68 mm, 両段で100-150 mm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0.15-0.3 mmになるよう原図を作成する。
- 5) 図や表はA 4縦で作成する。一ページに一つの図あるいは表とする。図のタイトルや表の説明 (Figure legends) は図の印刷を希望する位置に記載する。図と表の挿入箇所は投稿論文中の右余白に示すこと。
- 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-iryu-u.ac.jp/~dental-society/>) からダウンロード出来ます。

北海道医療大学歯学会会員 各位

## 北海道医療大学歯学会第33回学術大会一般演題募集のご案内

第33回学術大会・平成27年歯学会総会ならびに講演会を開催致します。

### 記

日時：平成27年3月7日(土) 午前10時 - 午後5時(予定)

会場：アステイ45 12階 北海道医療大学札幌サテライトキャンパス  
札幌市中央区北4条西5丁目 (電話：011-223-0205)

定例講演会：「台北医学大学における歯学部と口腔衛生学部の教育システム」

「Introduction of education system in school of dentistry, Taipei Medical University」

講師：Hsin-Chung Cheng (鄭 信忠) 先生 台北医学大学 教授

「Introduction of education system in school of oral hygiene, Taipei Medical University」

講師：Hung-Huey Tsai (蔡 恒惠) 先生 台北医学大学 教授

### 演題・抄録申込み要領

申込み期限：平成27年1月16日(金) 必着

抄録作成方法：裏面の原稿作成要領を参照ください。

抄録提出先：解剖学分野 渋井 (toru3150@hoku-iryo-u.ac.jp) に送信して下さい。

原則として、同一講座・機関から2演題までとします。

発表者(共同研究者含む)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。

また、今年度のみ会員制度(5,000円)もあります。

### 発表スライド提出期限と発表形式

提出期限：平成27年3月5日(木) 17時

発表スライドをCD-Rに保存し、事前に解剖学分野(渋井)までご持参下さい。

事前提出できない方は発表1時間前までに提出し、自身で試写確認して下さい。

発表補助(スライド進行係)を必要とされる方はご自身で手配をお願いします。

発表形式：口演10分 [発表7分, 質疑応答3分](予定)

発表には、会場PC(OS: Windows 7 Power Point 2010)を使用します。

## 北海道医療大学歯学会 抄録原稿作成要領

MS-Word形式（A4サイズ，明朝体，12p，余白上下左右30mm）で記載

1. 演題名
2. 発表者氏名：演者の前に○印をつける.
3. 所属：発表者の所属が2つ以上の場合，数字（<sup>1,2</sup>…）で所属を区別する.
4. 本文：一般発表の場合 【目的】，【方法】，【結果および考察】，【結論】
5. 本文：症例発表の場合 【目的】，【症例】，【結果および考察】あるいは【経過および考察】

<p>行政との連携で・・・・・・・・・・現状について</p> <p>○福田敦史<sup>1</sup>，・・・・・・・・・・，千葉逸朗<sup>2</sup>，齊藤正人<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup>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，</p> <p style="padding-left: 100px;"><sup>2</sup>保健衛生学分野</p> <p>【目的】・・・</p> <p>【方法】・・・</p> <p>【結果】・・・</p> <p>【結論】・・・</p>
---

\* 歯科医師生涯研修カードをお持ちの方はご持参下さい。

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  
口腔構造・機能発育学系 解剖学分野  
第33回学術大会事務局：渋井 まで

〒061-0293 石狩郡当別町金沢1757番地  
TEL：0133-23-1904（内線：3200）  
FAX：0133-23-1924  
E-mail：toru3150@hoku-iryu-u.ac.jp

## 編 集 後 記

平成26（2014）年は、歯学会員の皆様にとりまして、どんな年だったでしょうか。本年9月の歯科基礎医学会総会で、2年後の学術大会を本学歯学部の基礎系分野が主催し、2016年8月24日から26日までの3日間、札幌コンベンションセンターを会場として開催されることが正式に決定しました。改めて責任の重さをヒシヒシと感じております。政治の世界では、年末の総選挙で、2年間のアベノミクス、集団的自衛権、原発再稼働等にたいする国民の厳正な審判が下されました。残念ながら村上春樹氏は今年もノーベル文学賞をのがしましたが、「青色LED」の研究で3人の日本人が物理学賞を独占しました。恥ずかしながら、このビッグ・ニュースを聞くまで、日本人研究者の貢献がこれほど高く評価されていることを知りませんでした。2年前にノーベル医学・生理学賞を受賞した山中伸弥教授のiPS細胞が、「加齢黄斑変性」という失明にいたる網膜病変の治療に、初めて応用されました。今後、治療分野のさらなる拡大が期待されます。昨年、防空識別圏の設定で一触即発の危機を演出した巨大な隣国は、今年もAPECでの奇妙な握手と「赤サンゴ」に群がる密漁船という後味のわるい印象を残しました。奇妙な握手でも半歩前進と前向きにとらえるべきでしょうか。

さて本号の巻頭には、生体材料工学分野に着任されて間もない根津尚史准教授に、専攻分野の紹介を兼ねて「物理化学と歯科材料学の接点」という総説を執筆して頂きました。学内外で共同研究の輪が大きく広がることを期待しております。残念ですが、本号には原著論文の投稿がありませんでした。現在、若手研究者からの投稿促進策として、研究奨励金制度が運用されています。これに加えて、新年度から年齢制限の無い「優秀論文賞」がスタートします。その年に掲載された原著論文の中から、最優秀論文賞1報と優秀論文賞2報が選考され、各々の第1著者にご褒美が授与されます。インパクトファクターのある海外の一流誌に投稿するか、本誌の優秀論文賞をねらうか、迷う人が増えるかも知れません？新年度、34巻1号から編集長を生理学分野の石井久淑教授にバトンタッチします。石井編集長には、オンライン化等で著しく変化する科学雑誌の最新の動向を取り入れ、歯学会員の研究マインドを刺激する斬新な企画を期待しております。(田隈 記)

次号（第34巻、第1号）の発行は平成27年6月30日です。

投稿原稿募集の締め切りは平成27年3月31日必着と致します。期日厳守の上、ご投稿をお願いします。本誌投稿規定は、2014年第33巻、第2号の巻末をご参照ください。



THE BEST PARTNER OF DENTISTS

CORPORATION  
**YDM**

SINCE 1948

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

よりよい品質と  
新たな信頼を求めて

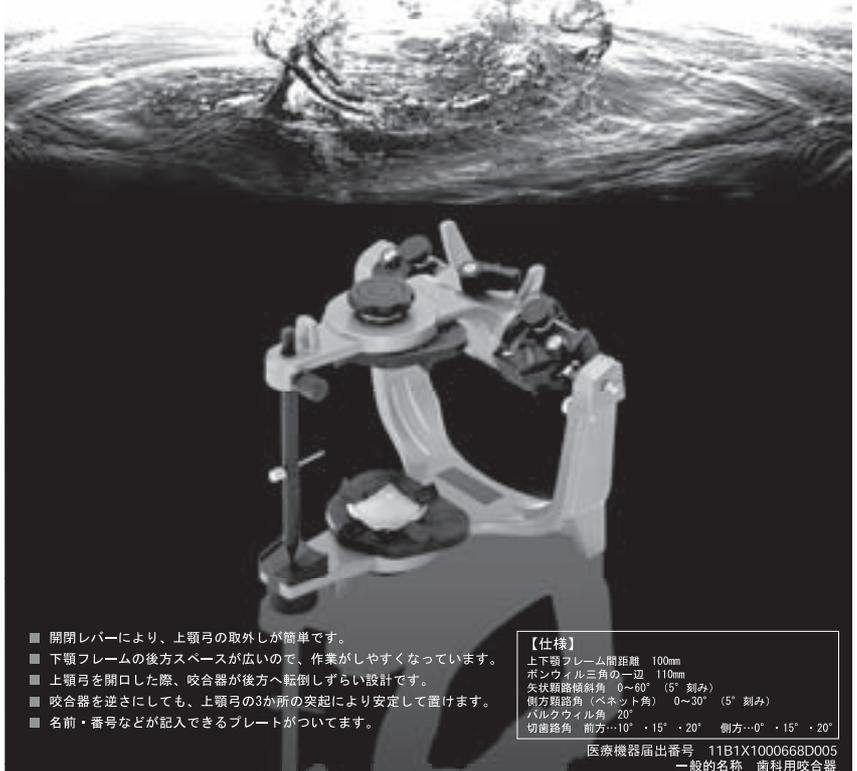


株式会社YDM

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

## Spacy Articulator (Semi-Adjustable) Wing

スペイシー咬合器(半調節)ウイング



- 開閉レバーにより、上顎弓の取外しが簡単です。
- 下顎フレームの後方スペースが広いので、作業がしやすくなっています。
- 上顎弓を開口した際、咬合器が後方へ転倒しづらい設計です。
- 咬合器を逆さにしても、上顎弓の3か所の突起により安定して置けます。
- 名前・番号などが記入できるプレートがついています。

### 【仕様】

上下顎フレーム間距離 100mm  
ボンウィル三角の一边 110mm  
矢状軸傾斜角 0~60° (5°刻み)  
側方軸路角(ペネット角) 0~30° (5°刻み)  
バルクウィル角 20°  
切歯路角 前方…10°・15°・20° 側方…0°・15°・20°

医療機器届出番号 11B1X1000668D005  
一般的名称 歯科用咬合器

独自の機能で一度に12本のハンドピースを滅菌。  
術者にも患者さんにも、確かな感染対策を。

患者さんごとに滅菌された歯科用器材を使用するためには、効率的に短時間で滅菌できることが求められます。メラクイック12+なら、ハンドピースや長さ20cm以内のインスツルメント類、その他の器材を短時間で滅菌。ヨーロッパ規格EN13060に適合した滅菌性能クラスSタイプのコンパクトな高圧蒸気滅菌器です。

## MELAquick 12+

高圧蒸気滅菌器

### メラクイック12+

■包装・希望医院価格

希望医院価格 ●メラクイック12+一式&メラデム40一式セット=¥615,000

小型未包装品用高圧蒸気滅菌器 メラクイック12+

管理医療機器 特定保守管理医療機器 225AKBZX00142000



**MELAG**  
competence in hygiene

発売元 株式会社ジーシー / 製造販売元 株式会社ジーシー / 製造元 メラグ社  
東京都文京区本郷3-2-14 東京都板橋区連沼町76-1

DIC(デンタルインフォメーションセンター) お客様窓口 ☎ 0120-416480 受付時間 9:00a.m.~5:00p.m.(土曜日、日曜日、祭日を除く)  
東京都文京区本郷3-2-14 〒113-0033 \*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)207-3370 ●名古屋(052)757-5722 ●九州(092)441-1286

\*掲載の価格と参考データは、2014年6月現在のものです。\*希望医院価格には消費税は含まれておりません。(設置時に工事費がかかる場合があります。)\*製品の仕様および外観は、改良のため予告なく変更することがありますので、ご了承ください。\*色調は印刷のため、現品と若干異なることがあります。\*会社名、製品名称等は各社の商標または登録商標です。

Renewal!

smily :)

オサダスマイリープラスがお客様の  
ニーズにおこたえし、さらに使いやすくなって新登場!



GMP2-S



NP2-L

操作性・耐久性がUPした、新インストゥルメントを装備



**オサダトロンFI-TP**  
トルクアップし、金歯の切削の際にも力強く削れます。5点送水で冷却効率もUPしました。耐久性に優れたチタンコーティング仕様です。



**オサダマイクロエンジンBSLセット**  
モータは従来品より小型・軽量化に、コントラハンドピースはワンピースタイプで握りやすく操作性がUPしました。



**エナック 11L**  
女性の手のひらにもフィットするコンパクトサイズで、今まで治療しにくかった部位にも楽にアプローチすることができます。



**ルミナス LH-M19S**  
ハログランプに比べて省エネで長寿命。无影灯の把手は、取り外して滅菌することができます。

オサダスマイリー-Ⅱプラス監製番号：222A8Z00001000  
オサダスマイリー-Ⅲプラス監製番号：222A8Z00002000  
標準価格：¥3,850,000～

販売元



長田電機工業株式会社

TEL 03(3492)7651 FAX 03(3492)7506

〒141-8517 東京都品川区西五反田5-17-5

<http://osada-group.jp/>

※詳しい資料ご希望の方は、商品名、掲載誌名を明記の上、本社お客様センター宛にご請求下さい。

※この広告掲載商品は改良の為、予告なしに仕様を変更することがありますので予めご了承下さい。

製造販売元/長田電機工業株式会社



※この広告掲載商品は改良の為、予告なしに仕様を変更することがありますので予めご了承下さい。

※詳しい資料ご希望の方は、商品名、掲載誌名を明記の上、本社お客様センター宛にご請求下さい。



パイロットドリル用の  
サージカルテンプレート



## New digitized workflow Smart Fusion.

ノーベルバイオケアはデジタル・デンティストリーを通じて、患者様一人ひとりの治療に沿ったソリューションを提供いたします。Smart Fusionは、ノーベルクリニシャン、ノーベル プロセラスキャナー：ジェニオン2の融合を可能にし、CTデータによる診査、補綴主導型の治療計画から、ガイドドサージェリーまで、シームレスに治療プロセス全体をサポートします。

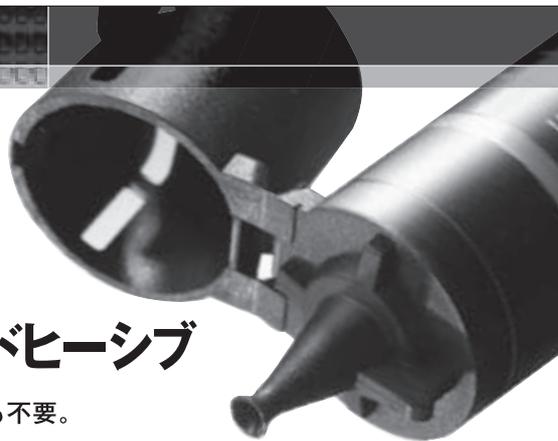
詳しい情報はウェブサイトへ [nobelbiocare.co.jp](http://nobelbiocare.co.jp)



ノーベル・バイオケア・ジャパン株式会社

〒108-0075 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー8F TEL:03-6717-6191 (代表)

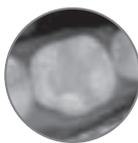
# この1本で 7つの用途に使える スコッチボンド™ ユニバーサル アドヒーズブ



多種多様なプライマーの在庫管理も複雑なプライマー処理も不要。  
これ1本でワンステップ処理できるので、  
テクニカルエラーの発生リスクを大幅に軽減できます。



この1滴で



コンポジットレジン  
修復時の接着材



知覚過敏抑制材



高洞・支台歯の  
シーリング材



小窩裂溝充填塞時の  
歯面処理剤



コンポジットレジンの  
リペア時の前処理剤



ポーセレンの  
リペア時の前処理剤



ポーセレンラミネート  
ベニアの前処理剤

販売名:スコッチボンド ユニバーサル アドヒーズブ 認証番号:224AKBZX00054000  
3M、ESPE、スコッチボンドは3M社またはその関連会社の商標です。

☆ ホームページで7つの症例をご紹介します！

スコッチボンド ユニバーサル

検索

<http://www.mmm.co.jp/hc/dental/>

スリーエム ヘルスケア株式会社  
歯科用製品事業部

当事業部取扱製品のお問い合わせは  
3M ESPE コールセンター  
☎ 0120-332-329

※受付時間 / 9:00~17:00 月~金(土・日・祝を除く)  
※フリーダイヤルが繋がらない場合は、03-6409-3157をご利用ください。

**3M ESPE**

届けたい想い 伝えたい情報をカタチに。



sandosanyo

**山藤三陽印刷株式会社**

〒063-0051 札幌市西区宮の沢1条4丁目16-1

[本社営業部] 代表電話 (011) 661-7163 FAX (011) 661-7173

[東京支店] 代表電話 (03) 3518-4631 FAX (03) 3518-4633

[苫小牧営業所] 電話 (0144) 84-5930 FAX (0144) 68-1851

**MANI**<sup>®</sup>

刃部とシャンクの一体形成  
ネック強度が高い  
優れた切味・耐久性・耐蝕性

## CARBIDE BURS

医療機器届出番号 09B1X00006003010  
一般医療機器 一般的名称：歯科用カーバイドバー  
販売名 マニーカーバイドバー

わかりやすいカラー表示識別  
切味・耐久性を追求  
オーダーメイドも対応

## DIA-BURS<sup>®</sup>

医療機器届出番号 09B1X00006002010  
一般医療機器 一般的名称：歯科用ダイヤモンドバー  
販売名 マニーダイヤモンドバー

■標準価格(5本入/シート)  
マニーカーバイドバー

- I クラス(10本入) 2,000円
- II クラス(10本入) 2,550円
- III クラス(5本入) 4,200円

■標準価格(5本入/シート)  
マニーダイヤモンドバー(F.G.)  
3,000円

製造販売

**MANI**<sup>®</sup>  
MANI, INC. マニー株式会社

本社 ■ 〒321-3231 栃木県宇都宮市清原工業団地8-3  
【歯科営業】Tel:028-667-8591 / Fax:028-667-8593  
URL:<http://www.mani.co.jp>

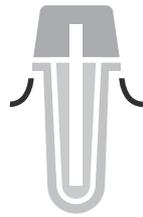
販売

株式会社モリタ

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



# レジン支台築造システム ビューティコア システム



## 光重合タイプならではの操作性



**ビューティコアキット EX ¥13,000**

【キット内容】

ビューティコア LC インジェクタブル(Dentin) 2.5g、ビューティコア LC ポストペースト 2.1g、ビューティコアアルボンド EX ボンドA 3.0mL、ビューティコアアルボンド EX ボンドB 2.5mL、松風ニードルチップ(太) 5、松風ニードルチップ 5、ティスボブラシ ファイン(ピンク) 50、松風Vディッシュ 25

販売名	一般的名称	承認・認証・届出番号
ビューティコアキット EX	歯科用支台築造材料キット	管理医療機器 医療機器認証番号 225AKBZX00149000

価格は2014年11月現在の標準医院価格(消費税抜き)



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)

●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)6330-4182/福岡(092)472-7595

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

FREE ARM

# ARTEO

口腔外用サクション  
【フリーアーム・アルテオ】



特許出願中



進化したフリーアームは  
6つの特徴を搭載。



センサースイッチは  
お好みの位置にセット可能



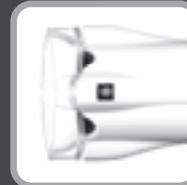
4灯のLEDライトは  
照度10,000ルクス



スムーズな操作性で  
思い通りのポジションへ



サイレントフィルタで  
高周波領域の騒音を低減



フードの脱着がワンタッチ  
安全機構の設計



最先端のデザイン・豊富な  
カラーバリエーションは  
様々な診療室にマッチ

**株式会社 東京技研**

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

【東京本社】〒158-0087 東京都世田谷区玉堤 1-25-13  
tel: 03-3703-5581 fax: 03-3705-1780

【横浜工場】〒224-0023 横浜市都筑区東山田 4-42-37  
ISO9001 ISO13485 製造工場 tel: 045-591-4441 fax: 045-591-4445



販売名: フリーアーム・アルテオ  
一般的名称: 歯科用吸引装置  
医療機器認証番号: 222AHBZX00018000号(管理医療機器)

■性能向上の為、製品の仕様、価格等は予告なく変更する場合があります。 ■印刷の都合上、掲載写真と実物が異なる場合があります。 ■適応機種以外や指定方法以外の取り付け、ご使用方法などによるクレームには応じかねます。 ■本掲載商品は国内使用を前提に製造しております。日本国外にて発生したクレームは一切お受けできません。

# INVICTUS

DENTAL EDUCATION MODEL

NISSIN

New  
モデル

模型をあるべき姿、教育として使えるものに

インビクタスは、ニッシンが「Real」を追求して新開発した  
これからの歯科学実習用モデルです。



## LINE UP

※INVICTUSの各模型  
の詳細はニッシンHP  
にてご覧ください。



### INVICTUS アナトミーモデル

[ANA3001-UL-JCP-ALM28]

桑田正博先生が彫刻された  
天然歯形態の模製歯を  
ソフトタイプライドに植立させた  
モデルです。

¥28,000



### INVICTUS スタンダードGモデル

[GNR3-UL-EP-ALM28]

アナトミーモデルの模製歯を  
スナップオン機構で簡単に  
着脱できる形態にした  
モデルです。

ソフト歯肉  
¥27,000

## INVICTUS

SPECIAL PACKAGE

標準価格 **¥120,000** (税別)

SPECIAL PACKAGE内容詳細

- ・INVICTUSスタンダードGモデル  
(咬合器付き)
- ・INVICTUSアナトミーモデル
- ・INVICTUS支台形成歯モデル  
(監修・西川義昌先生)
- ・INVICTUS透明樹脂クラウン
- ・西川義昌先生の支台形成動画・  
視聴クーポン



200セット  
限定モデル  
シリアルNo  
入り



### SPECIAL PACKAGE監修 西川 義昌 Nishikawa Yoshiaki

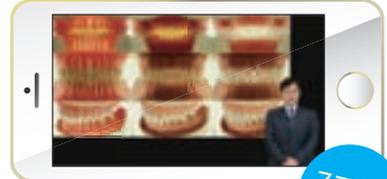
略歴

1949年 大阪生まれ  
1975年 大阪歯科大学卒業  
1975年 原宿デンタルオフィス勤務(東京都)  
1995年 鶴島中央診療所勤務(鹿児島県)

2000年 代々木上原デンタルオフィス開院(東京都渋谷区)  
2012年 代々木上原デンタルオフィス閉院  
2014年 9月現在  
すみよし歯科勤務(鹿児島県)  
NMG代表、熊本S.J.C.D.顧問

西川義昌先生監修「支台形成歯モデル」がついた  
**INVICTUS SPECIAL PACKAGE**  
徹底的活用術!

INVICTUS SPECIAL PACKAGEを  
動画にて詳しく紹介しております。  
是非ご覧ください。



スマホで  
チェック!



### 窪田 努 Kubota Tsutomu

略歴

1965年 京都生まれ  
1990年 大阪歯科大学卒業  
1993年 クボタ歯科開院(京都市)  
2003~2007年 京都SJC.D会長

インビクタスの更に詳しい情報は、「インビクタススペシャルサイト」よりカタログの請求をお願いいたします。  
スペシャルサイトURL <https://www.nissin-dental.net/jp/invictus-sp/promotion.html>

ニッシン インビクタス 検索

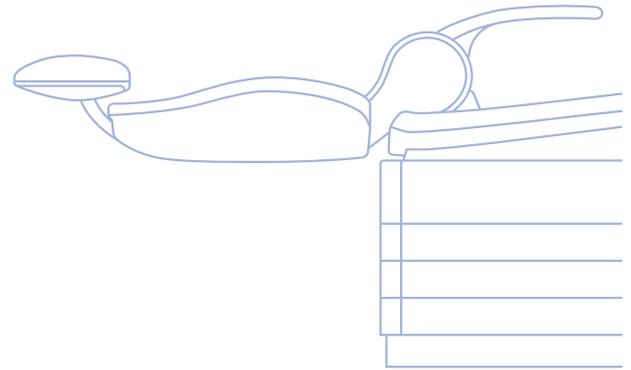
株式会社 **ニッシン**

西日本営業所 〒604-0847 京都市中京区烏丸通り二条下る秋野々町513番地京都第一生命泉屋ビル8階 TEL:075-257-7255  
東日本営業所 〒110-0016 東京都台東区台東4-1-148 TEL:03-3836-3691

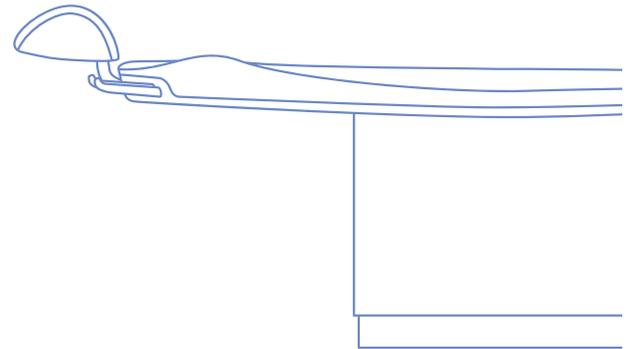
Thinking ahead. Focused on life.



30 Years  
+  
Signo



50 Years  
+  
Spaceline



Quality for many Years +

おかげさまで、シグノ発売30周年、スペースライン発売50周年を迎えることができました。この節目の年、ご支持ご愛顧頂いている多くの皆様への感謝の気持ちを胸に、モリタはさらなる進化を目指します。より高い次元へ、先進の診療環境の創造へ。新たな時代に飛躍を続けるモリタにご期待ください。

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  
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市田新珠城190 〒613-0022 TEL 0774-43-7594  
株式会社モリタ東京製作所 埼玉県北足立郡伊奈町小室7129 〒362-0806 TEL 048-723-2621

[www.dental-plaza.com](http://www.dental-plaza.com)



編集委員会

委員長 田 隈 泰 信

越 智 守 生・斎 藤 隆 史・柴 田 考 典

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33巻 第2号

平成26年12月31日

発行者 田 隈 泰 信

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：iryodsh@hoku-iryodsh-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

## REVIEW

- 1 **Interface of physical chemistry and dental materials science**  
Takashi NEZU ..... (61)

## MINI REVIEW

- 13 **The Beginning of Application of Quorum Quenching for Replacing Traditional Antibiotics**  
Izumi MASHIMA, Futoshi NAKAZAWA ..... (73)

## COMMENTARY

- 17 **Application manual for ethical review before beginning epidemiological or clinical new research project (The first version)**  
Takanori SHIBATA, Taichi ISOBE, Takashi SAITO, Yasushi FURUICHI, Masahiro IEKO,  
Yasunori SAKAKURA, Akihiko TANIMURA, Mizuho HIMEJIMA, Mari MORI ..... (77)

## ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

- 33 **Biological activation of the zirconia surface by chemical modification method using IGF-1**  
Daisuke ITO ..... (93)
- 37 **A genome-wide association study of periodontitis in a Japanese population -Multicenter Research for periodontitis susceptibility gene-**  
Shintaro SHIMIZU ..... (97)

## DENTAL INFORMATION

- 40 Recent topics ..... (100)