

鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 26

2006

— 目 次 —

- 睡眠時ブラキシズムの新たな関連因子
— 嚥下と胃食道酸逆流 — 宮 脇 正 1
- 口蓋裂患者の言語機能の評価と治療 中 村 典 史 9
- 軟口蓋を構成する筋の解剖学 田松裕一, 峰 和治, 島田和幸 21
- 味覚の受容と味蕾細胞分化の分子メカニズム 三 浦 裕 仁 27
- Genetic and epigenetic control of 4NQO-induced tongue carcinogenesis in the rats
..... Jun-ichi Tanuma 39
- 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院口臭専門外来における口臭治療の実際
..... 瀬戸口 尚 志 49
- 鹿児島大学歯学部発表論文
〔2004年SCI(またはJCR)リスト雑誌で公表された業績〕 61

鹿 歯 紀

Ann. Kagoshima Dent.

鹿児島大学歯学部紀要投稿規定

1. 本誌は歯科医学の研究や教育に関して特定のテーマに基づき、総説あるいは啓蒙的・解説的な論文を主体に掲載する。本学部の教員は下記の規定に従い、誰でも投稿することが出来る。投稿論文の採否は、編集委員会が決定する。
2. 本誌は年1回発行する。
3. 論文の掲載は受理の順とする。ただし編集委員会より特に依頼した原稿については、別に委員会が定める。
4. 掲載料は無料とし、別刷50部を贈呈する。
5. 和文原稿はA4版またはB5版400字詰め原稿用紙を用いて書き、英文原稿はA4版用紙に10ピッチ、ダブルスペースでタイプする。別にコピー部をつける。原稿をワープロで作成した場合は、フロッピーディスクをつける。
6. 表紙(原稿第一枚目)には、1)表題、2)著者名、3)所属、4)欄外見出し(和文25字以内)、5)図表の数、6)原稿の枚数、7)別刷請求部数(朱書)、8)編集者への希望などを書く。
7. 英文抄録(Abstract)をつけ、その表紙には、1)タイトル、2)著者名、3)所属、4)Key words(5 words以内)、5)抄録本文はA4版タイプ用紙で250語以内とする。
8. 和文中の外国文字はタイプとし、和綴りにするときは片かなとする。イタリック指定をしたいところは、アンダーラインを引きその下にイタリックと書く。動物名などは原則として片かなを用いる。単位及び単位記号は、国際単位系による。
9. 本文の欄外に赤字で図表を挿入すべき位置を指定する。
10. 項目分は、I, II, ……さらにA, B ……さらに1, 2 ……さらにa, b ……というように分ける。
11. 文献表の作り方
 - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩の引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。
例1：前田ら³⁾によれば……
例2：Hodgkin & Huxley¹⁾によれば……
 - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al.と略さず全員を掲げる。
- 3) 雑誌は著者：表題、雑誌名、巻、頁(始—終)、西暦年号の順に記す。
例1：3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也：B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体。細胞工学, 1, 39-42, 1982
例2：1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. : The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (Lond.)*, 116, 473-496, 1952
- 4) 単行本は著者名、書名、版数、編集名、章名、引用頁、発行所、その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが、著者名：章名、書名、版数、編集名、引用頁、発行所、所在地、西暦年号の順に記す。
例1：金子章道：視覚；感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974
例2：McElligott, J. G. : Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In; *Brain Unit Activity during Behavior*, 1st ed., M. I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, Spring-field, 1973
- 5) 孫引きの場合は原典とそれを引用した文献及びその引用頁を明らかにし、“より引用”と明記する。
- 6) 雑誌名の省略名は雑誌により決めてあるものについてはそれに従い、決めてないものについては日本自然科学雑誌総覧(1969, 日本医学図書館協会編, 学術出版会)またはIndex Medicusによる。これらにないものについては、国際標準化機構の取り決めISO R4(ドクメンテーションハンドブック, 1967, 文部省, 大学学術局編, 東京電気大学出版局, 39-42頁参照)に従う。
12. その他
集会などの内容紹介、海外だより、ニュース、討論、意見、書評、随筆など歯科医学または歯科医学者に関係あるあらゆる投稿を歓迎する。全て図表、写真などを含めて400字詰原稿用紙5枚以内にとまとめる。但し、採否は編集委員会が決定する。
13. 本紀要に掲載された論文、抄録、記事等の著作権は、鹿児島大学歯学部へ帰属する。
編集委員
杉原 一 正 仙波 伊知郎
原田 秀 逸 山崎 要 一
(50音順)

睡眠時ブラキシズムの新たな関連因子

— 嚥下と胃食道酸逆流 —

宮脇 正一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻
発生発達成育学講座 顎顔面育成学分野

New factors associated with sleep bruxism

— swallowing and gastroesophageal reflux —

Shouichi Miyawaki

Department of Orthodontics, Field of Developmental Medicine, Health Research Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

Abstract

Sleep bruxism is defined as a stereotyped movement disorder characterized by tooth grinding during sleep and causes abnormal tooth wear, fracture, hypersensitivity, masticatory muscle discomfort, pain and/or temporomandibular disorders. 8% of the general population is considered bruxism patients according to the clinical diagnostic criteria. It has been considered to be a parafunction in dentistry and it has also been placed in the parasomnia section according to the International Classification of Sleep Disorders. Recently, we revealed that swallowing and gastroesophageal reflux (GER) were associated with sleep bruxism. In this review article, I describe the definition of bruxism along with its diagnostic criteria, pathophysiology, signs and symptoms, hypothesis for cause, etiology, day to day variability, associated factors including our new findings such as swallowing and GER, and treatment method.

Key words: bruxism, gastroesophageal reflux (GER), sleep, swallowing

I はじめに

ブラキシズムとは、無意識下で行っている歯ぎしりや噛みしめ等の総称である。ブラキシズムによって、歯の修復物の破折や知覚過敏など様々な口腔疾患を引き起こす可能性があることから、顎口腔の異常機能活動の一つとも考えられている。

本稿では、睡眠時ブラキシズムについて、その定義、診断基準、病態生理、引き起こされる症状や病態、原因論、罹患率、日間変動、最近私共が明らかにした嚥下や胃食道酸逆流を含む様々な関連因子ならびに治療方法について記す。

II ブラキシズムの定義

A. 歯科医学における定義

歯科医学の分野において、ブラキシズムとは、咀嚼筋群が何らかの理由で異常に緊張し、咀嚼や嚥下や発語などの機能的な運動とは関係なく、非機能的に上下の歯を無意識にこすり合わせたり、くいしばったり、連続的にカチカチとかみ合わせる習癖のことである¹⁾。American Academy of Orofacial Pain のガイドラインによれば、ブラキシズムは昼間または睡眠中に行われるグライディング (grinding: 上下顎の歯をすりあわせて雑音を生じさせる歯ぎしり)、クレンチング (clenching: 雑音を生じさせない上下顎歯の強い噛みしめ)、咀嚼様の空口運動 (tapping: タッピング) を含めた異常機能活動 (パラファンクション) と定義され、歯の咬耗や修復物の破折、知覚過敏、咀嚼筋の不快感や痛みおよび顎関節症など、様々な口腔疾患を引き起こす可能性がある²⁾とされている。

B. 睡眠医学における定義

睡眠時ブラキシズムは、睡眠障害の国際分類³⁾において、睡眠時の歯ぎしりや噛みしめを特徴とする一定の運動を繰り返す運動障害であると定義され、睡眠時随伴症に分類されている。睡眠時随伴症とは、睡眠時に起こる心身機能の異常の総称で、ブラキシズム以外に、覚醒の障害、睡眠・覚醒移行障害、夜尿、いびき、発作性ジストニア、夜間突然死症候群などがある⁴⁾。

III 睡眠障害の国際分類によるブラキシズムの臨床的診断基準

臨床的には、下記の3つの条件全てを満たした場合、ブラキシズム患者であると診断される^{3, 5)}。

- ・歯の咬耗
- ・最近6か月間で週に3日以上睡眠時の歯ぎしり音の指摘
- ・起床時の咀嚼筋の疲労感や不快感あるいは触診で判別される咬筋肥大

ブラキシズム患者の100%に咬耗が認められること⁵⁾や、若年成人の2年間の追跡調査からブラキシズムをする者はブラキシズムをしない者より咬耗量が有意に多いこと⁶⁾が指摘されている。一方、ブラキシズム患者以外においてもその40%に咬耗が認められ⁵⁾、逆にブラキシズムを自覚している者の約34%にしか咬耗が認められない⁷⁾という報告もあり、咬耗があってもブラキシズム患者であるという確証にはならない^{8, 9, 10, 11)}。また、睡眠時の歯ぎしり音の指摘につい

て、同じ部屋で寝る者がいない場合には判別困難である。また、ブラキシズム患者の中に歯ぎしり音の自覚や周囲から指摘されたことの無い者も多く含まれることが報告されている¹²⁾。さらに、咀嚼筋の疲労感や咬筋肥大を鑑別診断に用いることについても、その正当性は未だ検証されていない。従って、一般的にこのような臨床的所見のみからブラキシズムの有無を正確に診断することは困難であると考えられている。

IV ブラキシズムの研究用診断基準

前述の臨床的診断基準は、問診に基づいたり、診査を行う者の主観が入ったりするという欠点があった。そこで、Lavigneらは、診断精度を高めるために、多用途睡眠計 (ポリソムノグラフ, PSG) を用いた研究用診断基準を確立した¹³⁾。それは、脳波や咀嚼筋の筋電図等を含めた睡眠時の生体信号をビデオ画像と同期させて採得し、その分析から睡眠時ブラキシズムの診断を行うというものである。下記の特徴が認められた時に、ブラキシズム患者であると診断される¹³⁾。

- ・睡眠時1時間当たり4回以上のブラキシズムエピソード
- ・睡眠時1時間当たり25回以上の筋電図バースト
- ・一晩に2回以上の歯ぎしり音

データ分析時には、まず閉口筋の筋電図上で最大噛みしめ時の筋活動量の20%以上を示し、その持続時間が0.25秒以上のものを筋電図バーストとしてスコアリングする。そして、0.25~2秒間の持続時間を有するバーストを3つ以上含むものが律動型 (phasic type) ブラキシズムエピソード、また、2秒以上の持続時間を有するバーストが持続型 (tonic type) ブラキシズムエピソードと定義され、さらに、律動型と持続型が混在したものが混合型 (mixed type) ブラキシズムエピソードと定義される¹³⁾。これらのうち、律動型ブラキシズムエピソードを含むもの、すなわち律動型と混合型ブラキシズムエピソードが特にRMMA (Rhythmic Masticatory Muscle Activity) エピソードと定義される¹¹⁾。

この診断基準は客観性が高く、前述の臨床的診断基準ともよく対応しており、感度・特異度共に80%以上を示すことから、将来的にはこれが一般的な睡眠時ブラキシズムの診断基準になる可能性がある。また、ブラキシズムエピソードの発現頻度の変動係数は約25%であり、経時的に安定している^{8, 14)}。

V ブラキシズムの病態生理

一般的に、歯ぎしり音の有無とは関係のないリズムカルな咀嚼筋活動 (RMMA: Rhythmic Masticatory Muscle Activity) は正常者 (健常者のうちで、前述のブラキシズムの臨床的診断基準のどれも満たしていない者) の約60%に認められ、睡眠時ブラキシズムエピソードの90%程度はこのRMMAエピソードであると報告されている¹⁾。また、ブラキシズム患者は正常者と比べて約3倍の頻度でRMMAエピソードが発現し、その時の咀嚼筋活動は、正常者のそれよりも約40%高いと報告されている¹⁾。従って、睡眠時ブラキシズムは、一般的に健常者においても認められるRMMAと密接な関連性があることが示唆される。

VI ブラキシズムによって引き起こされる症状・病態

ブラキシズム患者は一般的に、下記の臨床的特徴を有すると報告されている⁵⁾。

A. 歯の咬耗の存在

歯の咬耗とは、対合歯との接触により歯の切縁や咬頭が削れた状態を意味し、前述の通りブラキシズムの臨床的診断基準として用いられている²⁾。しかし、健康な人にも咬耗はある程度生じ、その進行度 (咬耗度) には加齢や食生活、咬合力、咬頭干渉なども関係しているため¹²⁾、ブラキシズム患者の確証にはならない^{6, 7)}。

B. 歯の楔状欠損

犬歯や小臼歯の唇側 (頬側) 歯頸部によく認められる楔状の歯の実質欠損で、以前は研磨剤を含んだ歯磨剤による過度のブラッシングが主な原因である¹⁵⁾と考えられていた。しかし、現在は、歯への生力学的な負荷に起因するエナメル質や象牙質の病的な欠損の一種、すなわちアブフラクション (dental abfraction) であると考えられている¹⁶⁾。

C. 歯の知覚過敏

前述の歯の咬耗、楔状欠損、歯肉退縮あるいは歯のhairline crack等により、う蝕でもないのに、歯がしみる現象である¹⁷⁾。

D. 歯の修復物の破損

歯科臨床において、しばしばブラキシズムに起因すると思われる歯の修復物や補綴物の破損が認められる¹²⁾。

E. 歯ぎしり音やタッピング音

歯ぎしり音やタッピング音が睡眠時に認められ、特に歯ぎしり音によって同居者の睡眠が妨げられることがあることから、患者や同居者の心理的負担になるこ

ともある¹²⁾。

F. 咀嚼筋の不快感、疲労感、一時的な頭痛

ブラキシズム患者では、起床時にしばしば咀嚼筋の不快感、疲労感、一時的な頭痛や顎顔面痛¹⁸⁾などが生じる。咀嚼筋の不快感や疲労感は、前述の通りブラキシズムの臨床的診断基準^{3, 5)}にもなっている。

G. 咬筋肥大

噛みしめ時に触知し、程度がひどくなると顎角部が肥大する^{12, 19)}。また、切除術が必要になる場合もある¹⁹⁾。

H. 顎関節内障

睡眠時ブラキシズムと顎関節内障との関連性について調べた過去の研究の多くは、有意な関連性があると報告している。しかし、因果関係を明らかにするための前向き疫学研究は殆どなく、その因果関係は未だ明らかにされていない^{5, 11, 20)}。

I. 頬粘膜や舌縁部における歯の圧痕

頬粘膜や舌縁部における歯の圧痕は、噛みしめ等によって生じるとされているが、著者は唾液の分泌や嚥下を促進させるための口腔内陰圧に伴って生じる可能性もあるのではないかと考えている。

VII ブラキシズムの原因論

文献的には、18世紀末に初めてブラキシズムに関する記載がある²¹⁾。当初のブラキシズムの発現機序に対する考え方は、咬合が主な原因であるとする末梢説が主流であった²²⁾。その影響は今なお根強く残っており、現在においてもそれを信じている者もいる。しかし、その後の研究によって歯根膜感覚によりブラキシズムが生じるとする末梢説はほぼ否定され²³⁾、現在では、歯根膜感覚はブラキシズムの発現後に咀嚼筋活動を修飾する因子のうちの一つであると認識されている⁵⁾。その後、ストレスなどの心理的要因の関与も報告されているが^{24, 25, 26)}、主要な原因ではないとする報告もある²⁷⁾。また、睡眠時において、微小覚醒 (3~10秒の大脳皮質の興奮) の直後にブラキシズムが発現すること²⁸⁾、脳内神経伝達物質の前駆体の投与によってブラキシズムエピソードの発現頻度が減少すること²⁹⁾、ならびに人為的に微小覚醒を生じさせた後にブラキシズムが認められたこと³⁰⁾等から、脳神経系に主な原因があるとする中枢説も提唱されている。しかし、これを裏付ける十分な根拠はまだない。以上から、現時点では、ブラキシズムを引き起こす神経機構は未だ十分解明されているとは言えず、様々な要因が複雑に関与して中枢神経系に働き、ブラキシズムを誘発するもの

と考えられている³¹⁾。

Ⅷ ブラキシズムの罹患率

疫学調査によると、一般集団において、睡眠障害の国際分類における臨床的診断基準³⁾に基づいてブラキシズム患者と診断された者の割合は、11歳以下の子供で14-20%、18-29歳の成人で13%、60歳以上の老人では3%で、成人全体では平均すると8%であり、経年的にその頻度は低下すると報告されている^{5, 32)}。また、老人にブラキシズム患者が少ないのはブラキシズムをするのに必要な歯の多くを喪失してしまうため、それが出来なくなるからであると考えられている³²⁾。

Ⅸ ブラキシズムの日間変動

9名のブラキシズム患者において、多用途睡眠計(ポリソムノグラフ, PSG)を用いて、最短2か月から最長7.5年間におけるブラキシズムの発現頻度の日間変動を調べた研究によると、睡眠時ブラキシズムエピソードの発現頻度の変動係数は約25%であり、日間変動は大きくなかった¹⁴⁾。

X ブラキシズムの関連因子

A. 睡眠時の覚醒現象

睡眠時ブラキシズムは主に浅い睡眠時すなわちノンレム睡眠段階1と2に多く発現し、レム期にも時々発現するが、深い睡眠時(ノンレム睡眠段階3と4)には殆ど発現しないことが分かってきた⁵⁾。また、Lavigne教授らの研究グループにより、睡眠時の微小覚醒がブラキシズム発現の直前に生じたり²⁹⁾、人為的に微小覚醒を生じさせた後にブラキシズムが認められること³⁰⁾が明らかにされてきている。さらに、睡眠時に覚醒現象が周期的に生じるとするCyclic Alternating Pattern (CAP)の概念が提唱され、その覚醒現象時にブラキシズムが認められることも報告されている³³⁾。従って、睡眠時ブラキシズムは、睡眠時の覚醒現象と密接に関連していることが分かる。

B. 睡眠時無呼吸

大規模疫学調査によると、睡眠時無呼吸がブラキシズムの危険因子であるとする報告がある²⁴⁾。しかし、それがどのようなメカニズムで関係しているのかについては不明である。

C. 脳内神経伝達物質

脳内神経伝達物質の前駆体であるL-dopa(ドーパミンは血液脳関門のために脳内に到達しないので、ドーパミンの前駆物質であるL-dopaを投与すると、L-dopaは脳内に到達し、脱炭酸を受けてドーパミンに

変換される)が睡眠時ブラキシズムの発現頻度を減少させることが報告されている²⁹⁾。しかし、被験者の半数以上の症例で、この減少率が日間変動¹⁴⁾より小さかったので、この物質(薬剤)によりブラキシズムの発現が抑制されたとは必ずしも言えないと考えられる。また、これがどのように脳内神経伝達物質と関連しているのかについてもまだ明らかにされていない。

D. 喫煙やカフェイン摂取

喫煙はブラキシズムの危険因子であることが報告されている³⁴⁾。また、喫煙、コーヒーやカフェインの摂取が睡眠時ブラキシズムの発現と関連していることが報告されている²⁴⁾。しかし、その詳細についてはまだ明らかにされていない。

E. ストレス

ストレスがあるとブラキシズムを生じやすいとする報告^{24, 25, 26)}やストレスとブラキシズムとの間に有意の関連性があるとする報告³⁵⁾はいくつかある。また、タイプA的性格(Aはaggressiveを意味し、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患を起こしやすい行動パターンを有する者の性格)とブラキシズムとの間には有意な相関はあるが、ストレスとブラキシズムとの間に有意な相関は無いとする報告もある²⁷⁾。さらに、ストレスをうまく調節出来ない性格の人がブラキシズムを生じやすいとする報告もある³⁶⁾。

鹿児島大学で行われた研究²⁶⁾によると、ラットをコミュニケーションボックスに入れて情動ストレスを与えると、ブラキシズム様運動が増加し、抗精神薬の投与により、ブラキシズム様運動が減少することが示された。従って、ストレスなどの心理学的要因はブラキシズムの発現と何らかの関連性があることが動物実験によっても示唆された²⁶⁾。

F. 遺伝的・家族的要因

双子を用いた大規模疫学調査によると、成人の殆どのブラキシズム患者は子供の頃からブラキシズムをしており、一卵性双生児の一致率は二卵性のそれよりも有意に高いことが明らかにされた³⁷⁾。従って、睡眠時のブラキシズムは家族的に生じる傾向があり、環境的な要因よりも遺伝的な要因の方がより強いことが分かる。

G. 身体運動と体位

睡眠時ブラキシズムはしばしば脚の動きを伴い、ブラキシズムは身体の動きと運動して生じる場合が多いと報告されている³⁸⁾。また、最近私共は、ブラキシズムエピソードの多くは仰臥位で多く発現し、腹臥位では殆ど発現しないことを明らかにした³⁹⁾。従って、ブ

ラキシズムは身体運動や体位と密接な関連性があることが分かる。

H. 新たな関連因子1：嚥下

私がモントリオール大学医歯学部 Lavigne 教授の研究室で行った研究の結果、嚥下運動が、睡眠時ブラキシズムの発現時、特にブラキシズムエピソードの後半 1/3 において、高頻度で認められることを明らかにした³⁹。通常、睡眠時の嚥下の頻度は覚醒時の 1/10 程度にまで減少することが知られている⁴⁰。一方、咀嚼運動時や咀嚼様運動時に唾液の分泌量が増加することが報告されている⁴¹ ことから、睡眠時ブラキシズムが発現している時には、唾液の分泌量が増加していることが示唆される。従来ブラキシズムは、唾液の嚥下と関係のない異常機能活動と考えられてきたが、最近の私共の研究により、それが否定される可能性が出てきた。

I. 新たな関連因子2：胃食道酸逆流

モントリオール大学での私の前述の研究結果と私自身のこれまでの体験、すなわち、私自身や血縁者がブラキシズム患者であったこと、子供の頃よく吐いたことや胸焼けの既往があったこと等に加えて、口腔は消化器官の入り口であることから、睡眠時ブラキシズムと胃食道酸逆流との間に何らかの関連性があるのではないかと考えた。

胃食道酸逆流とは、胃酸が食道内へ逆流する現象であり、主に一時的な下部食道括約筋の弛緩によって引き起こされる、すなわち、よく吐くことと関係があり、子供に多く認められる現象でもある⁴²。一方、食道炎などの胃食道酸逆流症 (GERD) は、老人に多く認められる⁴³。また、健常者では、胃酸の逆流が生じると、唾液の嚥下等によって食道内の酸が洗い流されておさまることが知られている^{44, 45}。

この胃食道酸逆流の関連因子について、胃食道酸逆流はしばしば微小覚醒を引き起こし、一時的に覚醒することが報告されている⁴⁶。また、閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者では、頻繁に胃食道酸逆流を伴うことも報告されている⁴⁷。その理由として、上気道が閉塞した状態で呼吸運動が繰り返されると、胸腔内や食道内は強い陰圧になり、胃食道酸逆流を誘発しやすくなるからであると考えられている⁴⁷。脳内神経伝達物質との関連性について、刺激された胃酸分泌は L-dopa を投与することで減少し、下部食道括約筋にはドーパミンレセプターがあり、その作用薬の投与により、括約筋は収縮し、胃酸の逆流は減少することが報告されている⁴⁸。喫煙やカフェイン摂取との関連性について、

喫煙は胃酸分泌能の増加と関係し、胃食道酸逆流の病態生理に影響を及ぼすことが報告されている⁴⁹。また、胃食道酸逆流はコーヒーやカフェイン摂取によっても引き起こされることが報告されている⁵⁰。ストレスとの関連性について、ストレスによって胃酸分泌が促進すること、長期間ストレスにさらされた胃食道酸逆流症 (GERD) 患者では、わずかな食道内への刺激でも痛みとして感じる事が報告されている⁵¹。また、ストレスは、漿液性唾液の分泌を抑制することも知られている⁵²。家族的、遺伝的要因との関連性について、双子を用いた大規模疫学調査によると、胃食道酸逆流は環境よりも遺伝的要因と密接な関連性があると報告されている⁵³。睡眠時の体位や身体運動との関連性について、胃食道酸逆流は仰臥位でよく生じ、睡眠時の体位変化とも関係があることが報告されている⁵⁴。また、腹臥位から30度起きた姿勢では仰臥位に比べて胃食道酸逆流が生じにくくなることが報告されている⁵⁵。さらに、嚥下との関連性について、睡眠時の唾液の嚥下は蠕動運動と共に、食道内の酸を洗い流す、すなわち、食道内の酸のクリアランスのための重要な機能であることも報告されている⁵⁶。

以上から、胃食道酸逆流の関連因子とブラキシズムの関連因子はほぼ一致していた。そこで、睡眠時ブラキシズムと胃食道酸逆流とは密接な関連性があるとの仮説を立て、消化器内科学的手法を用いて検証を行った。その結果、ブラキシズム患者には有意に多くの胃食道酸逆流エピソードが認められ、食道内の急激な pH の低下時には、ブラキシズムエピソードや嚥下が高頻度で認められた。また、胃酸分泌抑制剤の一種であるプロトンポンプ阻害剤の与薬により、有意な食道内 pH の上昇とブラキシズムエピソードの頻度の減少が認められた⁵⁷。従って、睡眠時ブラキシズムは、胃食道酸逆流によって引き起こされ、睡眠時に低下した唾液の分泌や嚥下の頻度を増加させる生理的な運動である可能性が初めて示唆された^{39, 57, 58, 59}。

XI ブラキシズムの治療方法

ブラキシズム発現の原因がまだ解明されていないことから、現在、根本療法はなく、対症療法が行われている。そして、主に、歯の保護や、筋痛や顎関節痛などを和らげるために、スプリントが一般的に用いられている⁶⁰。特に、アメリカでは、年間約5億ドルがブラキシズム患者の治療用スプリントの作製に費やされている⁶¹。しかし、スプリント療法の作用機序に関しては未だ不明である。また、この他、行動療法、バイ

オフフィードバック療法ならびに薬物療法などが行われてきたが、その効果に関しては、まだコンセンサスが得られておらず、一般的な治療方法として受け入れられていないのが現状である⁶²⁾。

ブラキシズム患者において、少数の菌のみが咬合している場合には、咬合性外傷を引き起こし急激に歯根吸収や歯槽骨吸収などが生じる危険性があるので、スプリント（ナイトガード）等で歯を保護する必要がある。また、歯科矯正治療においてはブラキシズムにより歯の移動が阻害される場合もある。従って、初診時において、歯の咬耗や知覚過敏さらには起床時の咀嚼筋のこわばりなどが認められるかどうか、また、睡眠時の歯ぎしり音が指摘されたことがあるかどうか等について、十分診査・調査し、もしもブラキシズムが疑われた場合には、それを考慮した治療を行うことが必要であると考え⁶³⁾。もしも、睡眠時ブラキシズムが胃食道逆流等による食道内 pH の低下や口腔等の乾燥等によって引き起こされ、唾液の分泌や嚥下等を促進させるための生理的な運動であるとするれば、胃食道逆流症（GERD）に対する治療方法⁶⁴⁾、例えば生活指導やプロトンポンプ阻害剤などの胃酸分泌抑制剤の与薬等の薬物療法ならびに外科的治療等が睡眠時ブラキシズムの根本療法になり得るものと考え⁶⁵⁾。

XII おわりに

口腔は消化器官の一部であり、食道や胃などの上部消化管に続いていることは特記するまでもないことであるが、常にこうした意識を持ち、上部消化管に関する十分な知識を備えて診療に臨んでいる歯科医師は、おそらく少ないであろう。全人的医療人の育成が求められる昨今、歯科医師においても、口腔顎顔面領域の疾患だけではなく、患者の上部消化管を含めた全身の健康状態や心理社会的側面、生活環境等との関連についても、十分な知識と判断力を養う必要がある。

最後に、最近の私共の研究成果の主要な部分は、限られたサンプルを用いた研究の結果から導き出されたものであり、未だ直接的な証拠（根拠）が十分得られたとは言えない。今後も、さらなる検討を重ねていく予定である。

謝 辞

これまでの私共の研究に対して、ご指導して頂きましたモントリオール大学医歯学部 Gille J Lavigne 教授とスタッフの皆様ならびに東北大学歯学部顎口腔矯正学分野の山本照子教授に感謝いたします。また、

岡山大学医歯薬学総合研究科の先生方および鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻発生発達教育学講座顎顔面育成学分野の顎口腔機能研究グループの先生方をはじめ共同研究をさせて頂いております鹿児島大学病院消化器内科、心身医療科、耳鼻咽喉科、鹿児島厚生連病院の先生方やスタッフの皆様にも感謝の意を表します。

文 献

- 1) Lavigne GJ.: Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. Neurobiological mechanisms involved in sleep bruxism. Crit Rev Oral Biol Med, 14: 30-46, 2003.
- 2) American Academy of Orofacial Pain. Orofacial Pain: Guidelines for Assessment, Classification, and Management. 223-68, Quintessence, Chicago IL, 1996.
- 3) Thorpy MJ.: International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association. Rochester, MN: Allen Press, 1997.
- 4) Montagna P.: Sleep-related non epileptic motor disorders. J Neurol, 251: 781-94, 2004.
- 5) Lavigne GJ and Manzini C.: Bruxism, In: Principles and practice of sleep medicine, edited by Kryger MH, Roth T, and Dement W, Philadelphia: WB Saunders, 773-785, 2000
- 6) Pintado MR, Anderson GC, DeLong R, Douglas WH.: Variation in tooth wear in young adults over a two-year period. J Prosthet Dent, 77: 313-20, 1997.
- 7) Marbach JJ, Raphael KG, Dohrenwend BP, Lennon MC.: The validity of tooth grinding measures: etiology of pain dysfunction syndrome revisited. J Am Dent Assoc, 120: 327-33, 1990.
- 8) Dettmar DM, Shaw RM, Tilley AJ.: Tooth wear and bruxism: a sleep laboratory investigation., Aust Dent J, 32, 421-6, 1987.
- 9) Seligman DA, Pullinger AG.: The degree to which dental attrition in modern society is a function of age and of canine contact. J Orofac Pain, 9, 266-75, 1995.
- 10) Carlsson GE, Johansson A, Lundqvist S.: Occlusal wear. A follow-up study of 18 subjects with extensively worn dentitions Acta Odontol Scand, 43: 83-90, 1985.
- 11) Pergamalian A, Rudy TE, Zaki HS, Greco CM.: The

- association between wear facets, bruxism, and severity of facial pain in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent*, 90: 194-200, 2003.
- 12) Ramfjord S. P. and Ash M. M.: Occlusion 4th ed., W. B. Saunders, 1995.
 - 13) Lavigne GJ, Rompre PH, and Montplaisir JY.: Sleep bruxism: validity of clinical research diagnostic criteria in a controlled polysomnographic study. *J Dent Res*, 75: 546-552, 1996.
 - 14) Lavigne GJ, Guitard F, Rompre PH, Montplaisir JY. Variability in sleep bruxism activity over time. *J Sleep Res*, 10: 237-44, 2001.
 - 15) 土谷裕彦, 井上清, 内田昭次, 川越昌宣: 保存修復学. クインテッセンス出版, 東京, 1987.
 - 16) Rees JS, Hammadeh M.: Undermining of enamel as a mechanism of abfraction lesion formation: a finite element study., *Eur J Oral Sci.*, 112: 347-52, 2004.
 - 17) 岩下正明, 河野篤, 千田彰, 田上順次: 保存修復学21. 永末書店, 京都, 1998.
 - 18) Yustin D, Neff P, Tieger MR, Hurst T. Characterization of 86 bruxing patients with long-term study of their management with occlusal devices and other forms of therapy. *J Orofacial Pain* 7: 554-60, 1993.
 - 19) 小林晋, 佐藤淳, 兼山景錫, 瀬上夏樹: 閉口筋群の拘縮由来と思われる開口障害を呈した筋突起および下顎角過形成を伴った咬筋肥大症の2例. *日本顎関節学会雑誌* 16, 196-200, 2004.
 - 20) Lobbezoo F and Lavigne GJ.: Do bruxism and temporomandibular disorders have a cause-and-effect relationship? *J Orofac Pain*, 11: 15-23, 1997.
 - 21) Faulkner KD.: Bruxism: a review of the literature. Part I. *Aust Dent J*, 35: 266-276, 1990.
 - 22) Krogh-Poulsen WE and Olsson A.: Occlusal disharmonies and dysfunction of the stomatognathic system. *Dent Clin North Am*, 10: 627-635, 1966.
 - 23) Greene CS and Marbach JJ.: Epidemiologic studies of mandibular dysfunction: a critical review. *J Prosthet Dent*, 48: 184-190, 1982.
 - 24) Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C.: Risk factors for sleep bruxism in the general population., *Chest.*, 119, 53-61, 2001.
 - 25) Slavicek R, Sato S.: Bruxism - a function of the masticatory organ to cope with stress. *Wien Med Wochenschr*, 154: 584-589, 2004.
 - 26) Rosales VP, Ikeda K, Hizaki K, Naruo T, Nozoe S, Ito G.: Emotional stress and brux-like activity of the masseter muscle in rats., *Eur J Orthod.*, 24, 107-17, 2004.
 - 27) Pingitore G, Chrobak V, Petrie J.: The social and psychologic factors of bruxism. *J Prosthet Dent.*, 65, 443-6, 1991.
 - 28) Kato T, Rompre P, Montplaisir JY, Sessle BJ, and Lavigne GJ.: Sleep bruxism: an oromotor activity secondary to micro-arousal. *J Dent Res.*, 80, 1940-1944, 2001.
 - 29) Lobbezoo F, Lavigne GJ, Tanguay R, and Montplaisir JY.: The effect of catecholamine precursor L-dopa on sleep bruxism: a controlled clinical trial. *Mov Disord*, 12: 73-78, 1997.
 - 30) Kato T, Montplaisir JY, Guitard F, Sessle BJ, Lund JP, and Lavigne GJ.: Evidence that experimentally induced sleep bruxism is a consequence of transient arousal. *J Dent Res.*, 82, 284-8, 2003.
 - 31) Kato T, Thie NM, Huynh N, Miyawaki S, Lavigne GJ.: Topical review: sleep bruxism and the role of peripheral sensory influences. *J Orofac Pain.*, 17, 191-213, 2003.
 - 32) Lavigne GJ and Montplaisir JY. : Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*, 17: 739-743, 1994.
 - 33) Macaluso GM, Guerra P, Di Giovanni G, Boselli M, Parrino L, and Terzano MG: Sleep bruxism is a disorder related to periodic arousals during sleep. *J Dent Res* 77: 565-573, 1998.
 - 34) Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompre PH, Nielsen TA, Montplaisir J.: Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep*, 20, 290-3, 1997.
 - 35) Pierce CJ, Chrisman K, Bennett ME, Close JM.: Stress, anticipatory stress, and psychologic measures related to sleep bruxism., *J Orofac Pain*, 9, 51-6, 1995.
 - 36) Fischer WF, O'toole ET.: Personality characteristics of chronic bruxers. *Behav Med*, 19, 82-6, 1993.
 - 37) Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M.: Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort. *J Sleep Res.*, 7, 61-7, 1998.
 - 38) Velly Miguel AM, Montplaisir J, Rompre PH, Lund JP, and Lavigne GL.: Bruxism and other orofacial movements during sleep. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain*, 6: 71-81, 1992 .

- 39) Miyawaki S, Lavigne GJ, Pierre M, Guitard F, Montplaisir JY, Kato T.: Association between sleep bruxism, swallowing-related laryngeal movement, and sleep positions. *Sleep*, 15, 461-5, 2003.
- 40) Lichter I, Muir RC.: The pattern of swallowing during sleep., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38, 427-32, 1975.
- 41) Crossner CG.: Salivary flow rate in children and adolescents., *Swed Dent J.*, 8, 271-6, 1984.
- 42) Christian F. Poets, MD.: Gastroesophageal Reflux: A critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 113, 128-32, 2004.
- 43) Pilotto A.: Aging and upper gastrointestinal disorders., *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18, 73-81, 2004.
- 44) Bremner RM, Hoefl SF, Costantini M, Crookes PF, Bremner CG, DeMeester TR.: Pharyngeal swallowing., The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. *Ann Surg*, 3, 369-70, 1993.
- 45) Costa HO, Neto OM, Eckley CA.: Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results? *Dysphagia*, 20, 175-181, 2005.
- 46) Freidin N, Fisher MJ, Taylor W, Boyd D, Surratt P, McCallum RW, Mittal RK.: Sleep and nocturnal acid reflux in normal subjects and patients with reflux oesophagitis., *Gut.*, 32, 1275-9, 1991.
- 47) Foresman BH.: Sleep-related gastroesophageal reflux., *J Am Osteopath Assoc*, 100, S7-10, 2000.
- 48) Caldara R, Barbieri C, Piepoli V, Borzio M, Masci E.: Effect of L-dopa with and without inhibition of extra cerebral dopa decarboxylase on gastric acid secretion and gastrin release in man., *Gut*, 26, 1014-7, 1985.
- 49) Massarrat S, Enschai F, Pittner PM.: Increased gastric secretory capacity in smokers without gastrointestinal lesions. *Gut*, 27, 433-9, 1986.
- 50) Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H.: The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 11, 483-6, 1997.
- 51) Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, Dalton CB, Salley AN.: The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors., *Am J Gastroenterol.*, 88, 11-9, 1993.
- 52) Bergdahl M, Bergdahl J.: Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res.*, 79, 1652-8, 2000.
- 53) Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ.: Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study., *Gut.*, 52, 1085-9, 2003.
- 54) Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO.: Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease., *Am J Gastroenterol.*, 94, 2069-73, 1999.
- 55) Meyers WF, Herbst JJ.: Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics.*, 69, 768-72, 1982.
- 56) Orr WC.: The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Am J Med.*, 18, 115, 109S-113S. 2003.
- 57) Miyawaki S, Tanimoto Y, Araki Y, Katayama A, Fujii A, Takano-Yamamoto T.: Association between nocturnal bruxism and gastroesophageal reflux. *Sleep*, 26, 888-92, 2003.
- 58) Miyawaki S, Tanimoto Y, Araki Y, Katayama A, Imai M, Takano-Yamamoto T.: Relationships among nocturnal jaw muscle activities, decreased esophageal pH, and sleep positions., *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126, 615-9, 2004.
- 59) Miyawaki S, Katayama A, Tanimoto Y, Araki Y, Fujii A, Yashiro K, Takano-Yamamoto T.: Salivary flow rates during relaxing, clenching, and chewing-like movement with maxillary occlusal splints. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 126, 367-70, 2004.
- 60) Dao TT and Lavigne GJ.: Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Crit Rev Oral Biol Med*, 9: 345-61, 1998.
- 61) Pierce J.: Splint prescription patterns. a survey calvin. *JADA*, 126: 248-54, 1995.
- 62) Dahlstrom L.: Conservative treatment methods in craniomandibular disorder. *Swed Dent J*, 16, 217-30, 1992.
- 63) 宮脇正一：矯正臨床に機能評価をどう取り入れていくかー口腔の基本的機能ならびに異常機能についてー睡眠時のブラキシズムについてー最新の知見と矯正患者への対応ー, 中・四矯歯誌, 15: 25-28, 2003.
- 64) GERD 研究会：GERD Guideline Workshop Report 2002, セラビューティックリサーチ, 24, 830-5, 2003.

口蓋裂患者の言語機能の評価と治療

中村 典史

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 口腔顎顔面外科学分野

Evaluation and Treatment of Speech Function of Patients with Cleft Palate

Norifumi Nakamura

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Field of Maxillofacial Rehabilitation,
Advanced Therapeutic Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Abstract

Speech impairment is a serious problem faced by cleft palate patients in their early lives. Despite recent developments in surgical techniques, postoperative speech problems, including hypernasality and articulation disorders, are still reported. To improve speech quality in cleft patients, establishment of diagnostic and treatment guidelines based on an understanding of the pathology of cleft palate speech is necessary.

In this article, our previous works on the establishment of the objective criteria for diagnosis of postoperative velopharyngeal incompetence (VPI) in cleft palate, the establishment of a new guideline for speech therapy of the postoperative VPI, craniopharyngeal characterization of the morphology of patients with persistent VPI, and three-dimensional analyses of palatal deformity as a possible cause of articulation disorders, are introduced. To establish objective criteria for diagnosis of velopharyngeal closure function (VPF), nasalance scores in cleft palate patients were calculated using Nasometer test. In the test, good VPF was diagnosed when the score averaged less than 20%, and poor VPF was suggested when the score averaged more than 40% and exceeded 80% on phonating the high-pressured sentence.

Although an improvement in the acquired ratio of postoperative VPF from 60% to 90% has been recognized in the recent year, persistent VPI remains in approximately 10% in patients with cleft palate. The craniopharyngeal morphology of patients with persistent VPI was characterized by a short palate, a wide-based counterclockwise rotation of the pharyngeal triangle. These items might be contributory factors for the prediction of VPF before surgical treatment of cleft palate. Further investigations are necessary to further improve understanding of the mechanisms involved in the occurrence of VPI and articulation disorders. This may lead to a more biological approach to the treatment of cleft palate speech.

Key words: cleft palate, speech, velopharyngeal function, articulation

はじめに

口蓋裂の言語障害は、顎発育異常とならんで本疾患患者が早期から直面する大きな問題である¹⁻⁵⁾。口蓋裂患者が抱える言語の問題には、主に鼻咽腔閉鎖不全にともなう開鼻声、構音障害、言語発達の遅延、および滲出性中耳炎に伴う難聴などがみられる^{1, 2)}。なかでも鼻咽腔閉鎖機能、すなわち食物嚥下時や言語音産生時に口腔と鼻腔を閉鎖し、空気や食物が鼻腔にもれないようにする機能の障害は、言語音を不明瞭にし、コミュニケーション障害へと発展して患者の社会生活の質を著しく低下させる。

口蓋裂治療の目的は、口蓋の閉鎖と強制的な鼻咽腔閉鎖機能の獲得によって健全な言語機能を回復することにある。この目的を達成するためには、外科医による適切な口蓋形成術は勿論、言語聴覚士、歯科医あるいは家族らが協力したチームアプローチが重要である(図1)²⁾。近年、口蓋裂手術の進歩にともない重篤な言語障害を呈する口蓋裂患者は少なくなったといわれるが、依然、口蓋裂患者の言語の質は健常児のそれと比べて同程度とはいえない^{6, 7)}。著者が口蓋裂治療に関わり始めた頃の1980年代後半の九州大学病院顎口腔

外科における口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能の獲得状況(図2)および構音障害の出現状況(図3)を示す。当時は、鼻咽腔閉鎖機能が正常域に回復した患者が60%に過ぎず、明らかな開鼻声や声門破裂音(glottal stop)、子音の歪み(distortion)などの異常構音で社会生活に支障をきたした患者が多くみられた。

そこで、これらの言語の問題を解決するために、鼻咽腔閉鎖機能の客観的評価基準の確立ならびに鼻咽腔閉鎖機能訓練のガイドライン作り、さらに異常構音の発生要因の解明を行い、口蓋裂患者の言語機能の向上に取り組んできたので、その概要を紹介する。

鼻咽腔閉鎖機能の客観的評価基準の確立

鼻咽腔閉鎖機能の評価は、以前から言語聴覚士による開鼻声の聴覚判定の他、blowingテスト、側方頭部X線規格写真、鼻咽腔内視鏡検査などによって行われているが、それらは客観性、定量性、再現性に乏しく口蓋裂術後成績の評価あるいは言語治療の効果判定をするには不十分である²⁾。そこで、鼻咽腔閉鎖機能の客観評価法としてナゾメーター検査(Key社製、Nasometer 6200)によって、口蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖

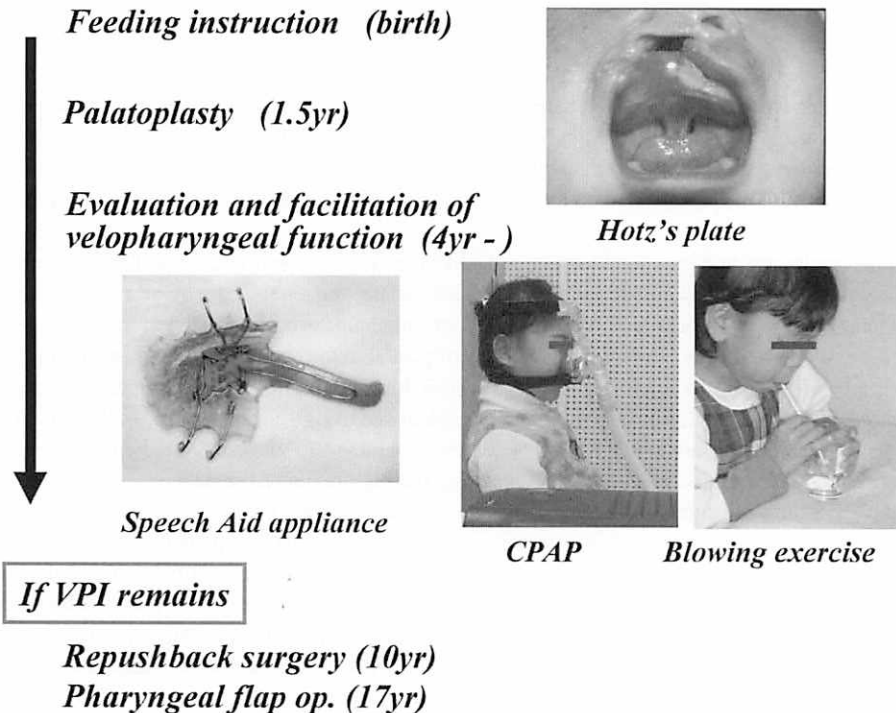


図1. 口蓋裂治療の包括的治療スケジュール

機能診断基準の作成を試みた。ナゾメーター検査は開鼻声の客観評価の目的で開発された機器で、鼻腔と口腔の2つの集音マイクによって鼻腔からと口腔からの音響エネルギー比を算出し、ネーザランスコア (N-score) として表すものである (図4-A, B)^{8, 9)}。対象は口蓋裂患者83名, 健常者20名で, スピーチ課題には口腔内圧の異なる発話状況下での鼻咽腔閉鎖機能を評価するために, 母音 /i/, 子音 /ts/, 低圧文/ヨウイハオオイ/, 高圧文/キツツキガキヲツク/を用いた。鼻咽腔閉鎖機能の総合評価には日本音声医学会の基準に従った。

その結果, 健常者の母音 /i/ 発声時の平均 N-score は10%以下~50%と比較的広い幅で分布し, 大部分は20%~30%以下を呈していた。同様に口蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖機能良好例では母音 /i/, 子音 /ts/, 低圧文産生時の平均 N-score は20%以下を示す場合が多くみられた。また, 鼻咽腔閉鎖機能が不全になるにつれて N-score は高値を示し, 軽度不全者では30%以上, 不全者は40%以上を呈した (図4-C)。低圧文の最大値では, 健常者, 鼻咽腔閉鎖機能良好者では60%以下であったが, 軽度不全者, 不全者の多くは80%を呈した (図4-D)。これらの結果をもとに口蓋裂術後の

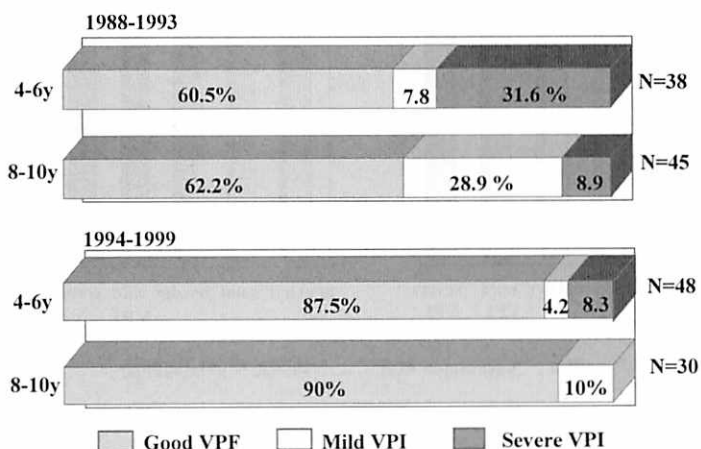


図2. 口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能獲得状況の変遷

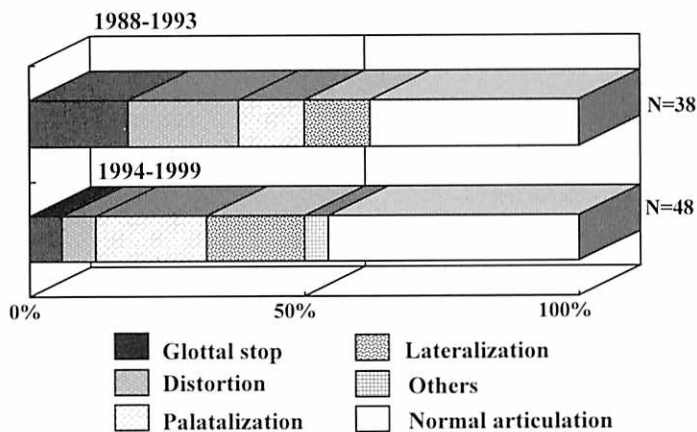


図3. 口蓋裂術後の構音障害の変遷

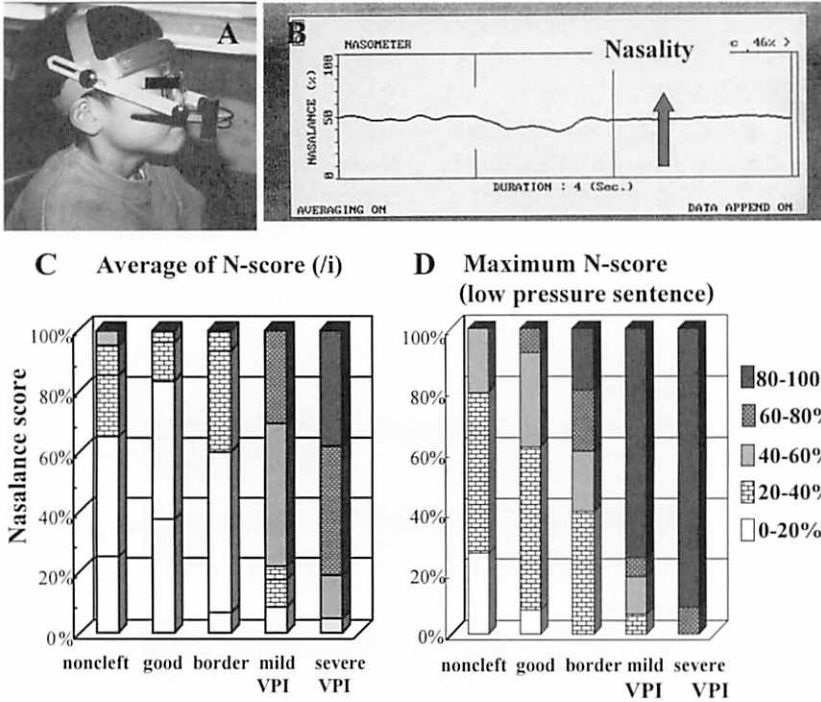


図4. Nasometer 検査による鼻咽腔閉鎖機能評価

- A: Nasometer 検査
 B: 鼻腔/口腔のエネルギー比より開鼻声の程度を算出
 C: 健常者および口蓋裂患者の*i*/発声時 N-score の平均値の分布
 D: 低圧文発話時の N-score の最大値の分布

表1. 口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能の診断基準

	Good VPF	Mild VPI	Severe VPI
Nasalance score			
vowel (mean)	$\leq 20\%$	$20 \leq \leq 40\%$	$40\% \leq$
high pressure sentence (max.)			$80\% \leq$
low pressure sentence (max.)			$60\% \leq$
Velopharyngeal distance in the lateral cephalometric radiogram			
vowel (/i:/)	0-1mm	1-2mm	$2\text{mm} \leq$
Blowing ratio	$1.0 \leq$	0.7-0.9	≤ 0.7

鼻咽腔閉鎖機能評価基準を表1のごとく設定した。また、以前から評価基準が明確でなかった側方頭部X線規格写真上の口蓋咽頭後壁間距離では、良好の判定基準が1 mm以下、不全の判定基準が2 mm以上とかなり狭い範囲に境界値が集中することが分かった。さらに、blowing テストの基準値は良好が1.0以上、不全が0.7以下と設定された¹⁰⁾。

以上のように鼻咽腔閉鎖機能評価基準が設定されたことにより、口蓋裂手術の成否ならびに言語治療の有効性が明らかとなり、その結果を新たな口蓋裂手術や言語訓練にフィードバックすることが可能となった。また、同時に従来からの鼻咽腔閉鎖機能評価基準の評価基準が得られたことは、ナゾメーターを配備しない施設において、簡便かつ再現性のある鼻咽腔閉鎖機能評価を行ううえで有用な指標となったと考えられる。

鼻咽腔閉鎖機能不全の病態に基づく言語治療ガイドラインの作成

口蓋裂治療の流れは図1に示されるごとく、出生直後から Hotz 型口蓋床による哺乳管理と言語発達訓練を行い、1歳半頃に口蓋形成術を施行する施設が多い。早期の口蓋裂手術は後に顎発育異常を招くことから、言語機能の発達が活発になる直前まで、可及的に手術を遅らせるためである。術後の鼻咽腔閉鎖機能の賦活訓練は、患者の年齢に合わせて、ストロー、シャボン玉、風車などを用いた blowing 訓練を日常の遊びの中に取り入れることによって行う²⁾。鼻咽腔閉鎖機能不全が残存する場合には、4歳頃からは、より積極的な訓練として、患者の協力度に合わせながら持続陽圧訓練法 (continuous positive airway pressure: CPAP)、スピーチエイドなどの補綴装置を用いて鼻咽腔閉鎖機能訓練を行う。以上の訓練の後に鼻咽腔不全が残存するようであれば、上顎の成長が完了した10歳頃に口蓋二次手術を実施して、鼻咽腔閉鎖機能の獲得を図る。

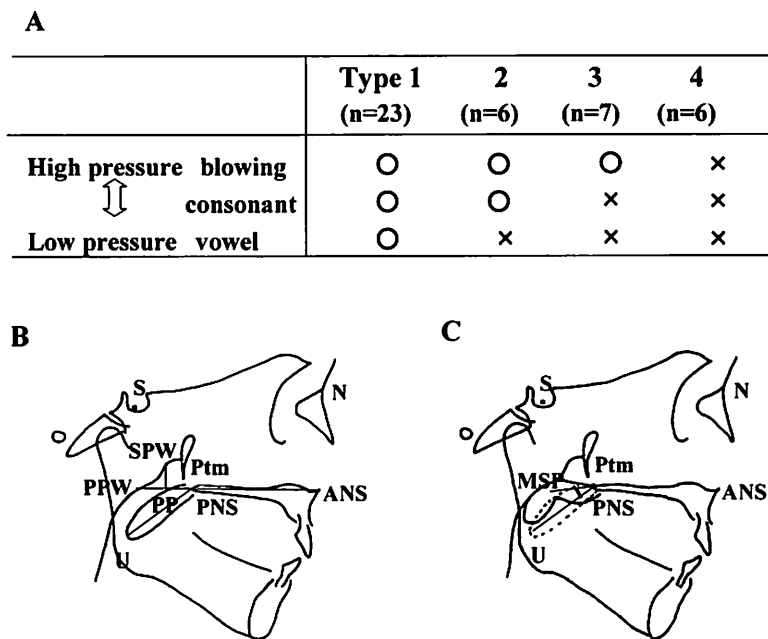


図5. 咽頭形態、軟口蓋運動による鼻咽腔閉鎖機能の病態解析

- A: 異なる発話状況 (息吹き, 子音, 母音) での鼻咽腔閉鎖機能不全の分類
 B: 側方頭部 X 線規格写真上での鼻咽腔形態および軟口蓋運動の計測項目
 軟口蓋長 PNS-U, 咽頭深度 PNS-PPW, 咽頭高度 SPW-PP, 軟口蓋長・咽頭深度比 $\text{PNS-U} / \text{PNS-PPW} \times 100(\%)$
 C: 軟口蓋挙上度 (安静時軟口蓋角 - /i/発声時軟口蓋角 (軟口蓋角: $\angle \text{U-PNS-MSF}$))

このように、口蓋裂手術後の鼻咽腔閉鎖機能不全に対する治療は、主として年齢に応じて治療法が選択されてきたが、鼻咽腔閉鎖機能の原因は生来の組織不足や口蓋形成術時の pushback 不足による短い口蓋、あるいは口蓋の筋輪形成の不備や瘢痕による軟口蓋の運動制限などさまざまである。したがって、鼻咽腔閉鎖機能不全の病態に応じた言語訓練がなされなければ、患者は治療時間や費用を無駄に費やすことになる。そこで、口蓋裂患者の言語機能を正常に回復するためには鼻咽腔閉鎖機能不全の病態に応じた治療ガイドラインの作成が重要と考えられる。

著者らは、口腔内圧の異なる発話状況下では鼻咽腔閉鎖機能の程度が異なることに注目し¹³⁾、blowing 時、子音 /ts/ 産生時、母音 /i/ 産生時での鼻咽腔閉鎖機能の獲得状況と鼻咽腔形態、軟口蓋運動との関連を観察した。すなわち、上記のいずれの発話状況でも鼻咽腔閉鎖機能が良好な Type 1、母音 /i/ 産生時のみ鼻咽腔閉鎖機能が不良な Type 2、子音 /ts/ と母音 /i/ 産生時に鼻咽腔閉鎖機能が不良な Type 3、および上記のい

ずれでも鼻咽腔閉鎖機能が不良な Type 4 に分類した (図 5-A)。鼻咽腔形態と軟口蓋運動は側方頭部 X 線規格写真上で軟口蓋長、咽頭腔深度、高さ、軟口蓋長/咽頭深度比、ならびに軟口蓋挙上角度を求めた (図 5-B, C)。その結果、Type 1 は軟口蓋長が長く、軟口蓋の動きも良好であったが、Type 2 は軟口蓋の長さは十分に長かったものの動きが悪く、一方、Type 3 は軟口蓋の動きは全ての群間で最もよかったが、軟口蓋長は有意に短かった。さらに、Type 4 は、軟口蓋長が短い上に咽頭深度が深く、加えて軟口蓋の動きも悪いことが分かった。

これらの結果から、選択すべき治療法としては、Type 1 では鼻咽腔閉鎖機能の獲得は良好であるので経過観察を行い、Type 2 は軟口蓋の動きを増すためのストレッチングや CPAP などの荷重付加訓練法を選択すべきである。また、Type 3 は軟口蓋長が短いことから鼻咽腔スペースを閉鎖するスピーチエイドなどの補綴治療が第一選択となると考えられた。さらに、Type 4 では咽頭腔と軟口蓋長の比率を改善するため

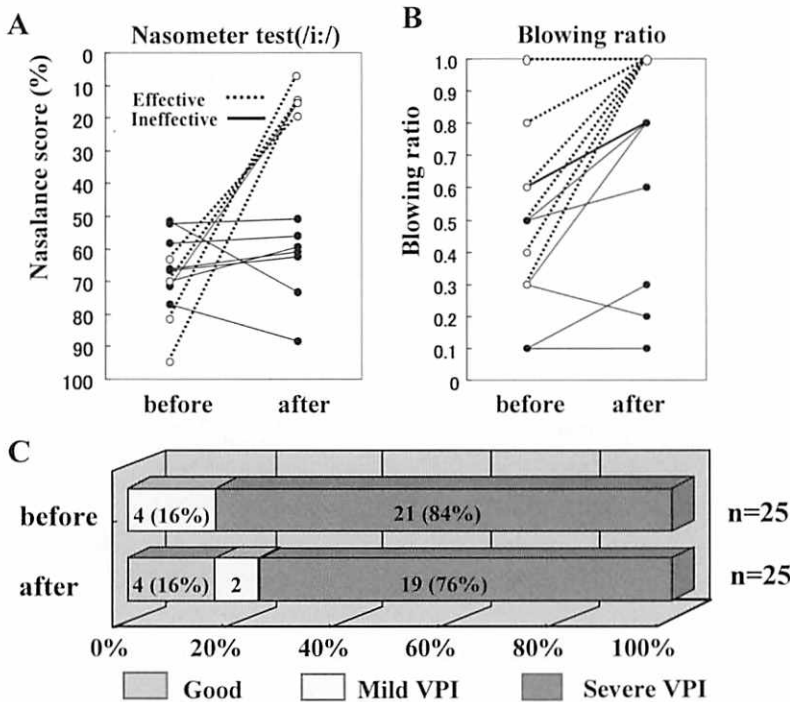


図 6. スピーチエイド (SA) による言語治療前後の鼻咽腔閉鎖機能の変化 (SA 非装着時)

A: N-score B: Blowing ratio C: 総合的鼻咽腔閉鎖機能

に口蓋再延長術などの二次手術の適応であると判断された。

以上のごとく、口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能獲得に対する取り組みを行った結果、1990年代以降には、鼻咽腔閉鎖機能は良好が90%の症例で獲得され、重篤な言語障害に悩む患者は明らかに減少した(図1)。しかし、残る10%では依然、軽度不全が残存する症例がみられ、このような患者の言語を正常に復するためには二次治療の質の向上が重要となる。

口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能不全に対する二次治療の有効性の評価

口蓋裂術後の鼻咽腔閉鎖機能に対する治療は、前項で示したように、軟口蓋のストレッチを図る方法、鼻咽腔スペースを機械的に閉鎖する補綴的治療、ならびに外科手術にて口蓋咽頭形態の改善を図るものがある。

持続陽圧訓練法(CPAP)は、近年、睡眠時無呼吸症の治療法としても広く用いられる方法で、鼻腔に持続

的に陽圧を与えることによって軟口蓋の鼻腔面に負荷をかけ、その抵抗力として軟口蓋の挙上力を増強させるものである(図1)¹²⁾。特殊なマスクをつけて陽圧をかけることから4歳前後以降の協力的な患者が適応となる。一般に、4週間を1クールとし、圧力は40mmH₂Oから初めて80mmH₂Oまで徐々に上げていき、負荷時間も徐々に延長していく。過去に治療を行った例では、7例中2例の鼻咽腔閉鎖機能軽度不全例に鼻咽腔閉鎖機能の改善がみられたが、不全例では一過的に改善はみられたものの、全例で後戻りがみられた。本法については、臨床例が少なく、今後、症例を増やして陽圧負荷の方法や後戻りの防止策などが検討されるべきであろう。

スピーチエイドやバラタリフトによる言語訓練は、生理的な状態を保ったままで鼻咽腔閉鎖機能を獲得させることによって顎骨の発育旺盛な時期に繰り返し手術を避け得ること、物理的に鼻咽腔を閉鎖し、鼻咽腔閉鎖感覚を覚えさせることによって口蓋咽頭筋の運動機能を賦活化することができる利点を有する¹³⁾。しか

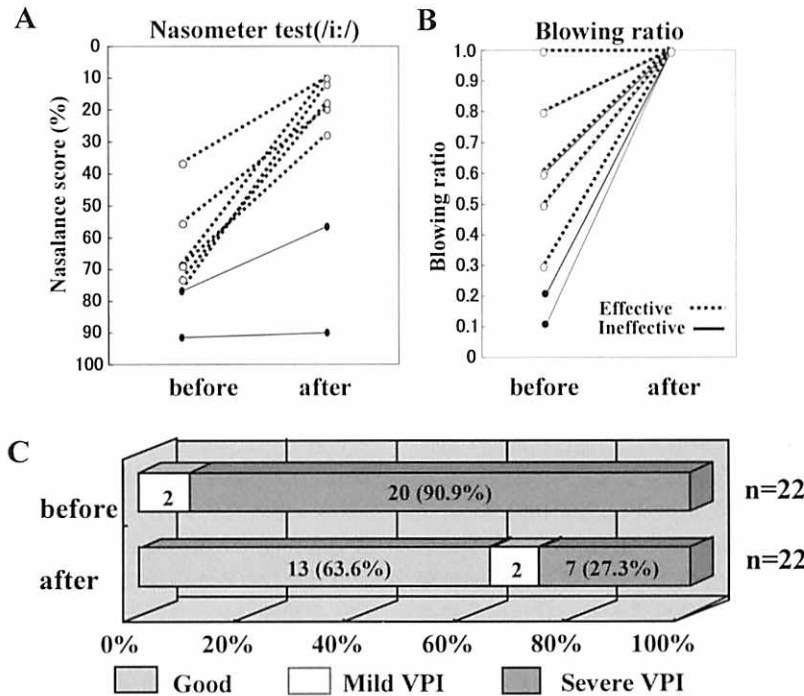


図7. 口蓋再後方移動術前後の鼻咽腔閉鎖機能の変化

A: N-score B: Blowing ratio C: 総合的鼻咽腔閉鎖機能

し、本治療の治療成績は確実でなく、最終的に口蓋二次手術へ進むべきか、治療を続行すべきかの判断に苦慮することも少なくない。図1に著者らが近年用いているリフト型スピーチエイドを示す。従来のワイヤー型ではワイヤーが舌を刺激し嘔吐反射を誘発し易かったことから、リフト型で軟口蓋のストレッチングを図るとともに、軟口蓋を挙上して装置が舌面に触れないように工夫したものである。過去にスピーチエイドによる訓練を行ったのは25例で、全例で装置装着直後から鼻咽腔閉鎖は改善され、異常構音の改善もみられた。さらに、4例(16%)は治療期間中に鼻咽腔機能が賦活化され、スピーチエイドの抜去が可能であった(図6-C)。これら賦活化が有効であった4例と他の9例を比較すると、有効例では、治療前にblowingなどの高圧な口腔環境での鼻咽腔閉鎖機能がすでに獲得されている例が多く、母音/i/などの低圧環境でのみ鼻咽腔閉鎖に不全がみられる症例において、スピーチエイドによる鼻咽腔閉鎖機能の賦活化が得られ易いようである(図6-A, B)。

口蓋二次手術では、一般に口蓋再後方移動術(repupback operation)と咽頭弁形成術(pharyngeal flap operation)が選択される。著者らは、咽頭弁形成術は鼻腔と口腔が不可逆的かつ非生理的に閉鎖されること、また、過度な鼻閉や睡眠時無呼吸などの合併症を伴うことから¹⁴⁾、まず10歳頃に口蓋再後方移動術を行い、咽頭弁形成は最終手段として17歳前後に行っている。過去に口蓋再後方移動術を行った22例の術後成績をみると、術後、全例でblowing ratioは1.0と改善し、13例(63.6%)で完全な鼻咽腔閉鎖機能の獲得が見られた(図7-A, B)。一方で、残る9例では、口蓋筋の解剖学的再建と軟口蓋の延長を行ったにも関わらず完全な鼻咽腔閉鎖機能が達成されなかった(図7-C)¹⁵⁾。

そこで、口蓋手術後に鼻咽腔閉鎖機能獲得が困難である患者の病態を知る目的で、口蓋再延長術を施行後に鼻咽腔閉鎖機能不全が残存した9例、すでに良好な鼻咽腔閉鎖機能が獲得された口蓋裂児18例、および健常児18例の頭蓋咽腔形態を比較検討した。鼻咽腔形態は側方頭部X線規格写真上で軟口蓋長、咽頭腔深度、高さ、軟口蓋長/咽頭腔深度比、ならびに口蓋骨後縁-頭蓋底-冠椎前縁を結んだ咽頭三角¹⁶⁾を求めた(図8-A)。その結果、鼻咽腔閉鎖機能困難例は軟口蓋長が短く、咽頭腔が広い特徴を有するとともに、咽頭三角の基底面が広く、後方が反時計周りに回転している特徴がみられた(表2)。また、軟口蓋と咽頭壁との接触点(PPW)が咽頭三角の後上方に移動してい

ることが示された(図8-B)¹⁷⁾。

鼻咽腔閉鎖時の軟口蓋の運動は、頭蓋底方向への口蓋帆挙筋の動きと、咽頭後下方への口蓋咽頭筋の動きのベクトルの総和によって決定される。鼻咽腔閉鎖困難例の咽頭三角及び軟口蓋・咽頭壁接触点の偏位は、力学的に軟口蓋が上方へ挙上し難い状況を生み出していることが推察された(図8-C)。これらのことから、今後、口蓋裂患者における上顎骨後方と咽頭の発育の不調和の是正が、鼻咽腔閉鎖機能困難に対する新たなアプローチポイントとなり得ることが示唆された。

口蓋裂術後の構音異常の出現状況とその要因

口蓋裂術後の異常構音は、開鼻声とならんで口蓋裂患者の抱える重大な問題である。異常構音は、主として、鼻咽腔閉鎖機能不全に伴随する声門破裂音や子音の歪と、鼻咽腔閉鎖機能に関係のない口蓋化構音(palatalization)や側音化構音(lateralization)などに区分される²⁾。鼻咽腔閉鎖機能不全が高度にみられた1980年代には、声門破裂音や子音の歪が異常構音の中心であったが、1990年代には鼻咽腔閉鎖機能の改善に伴い、鼻咽腔閉鎖機能不全に伴随する異常構音は明らかに減少し、その一方で口蓋化構音や側音化構音が増加する傾向がみられた(図3)。この傾向は、わが国の多くの口蓋裂専門医療施設でみられるものであり¹⁸⁾、その要因の解明と対策が必要である。

口蓋化構音、側音化構音の要因は、以前から口蓋形態の異常、口蓋裂部に陥入した舌の巧緻性の低下により患児が誤った構音操作を語学習することによると考えられてきた。また、一方で、構音点の口蓋化は、その要因に鼻咽腔閉鎖機能障害が関与するとする意見もみられるが、未だ明らかでない。

著者らは、異常構音発現と口蓋裂術後の口蓋形態との関連を探るために、口蓋化構音、側音化構音の発生と口蓋三次元形態との関連を検討した。対象は口蓋化構音13例(重症9例と軽症4例)、側音化構音9例(重症4例と軽症5例)、及び正常構音を獲得した口蓋裂患者16例である。異常構音の重症度は単音レベルで正常音を作れるか否かで分類した。口蓋三次元解析には、非接触型レーザー三次元形態解析装置(ミノルタ社製、VIVID-700)でデータ入力し、解析ソフト3D-Rugle 2で解析した。解析した項目は、口蓋長径、口蓋後方基底幅、前方・後方口蓋幅径、前方/後方口蓋幅径比、前方・後方口蓋深度、前方/後方口蓋深度比、口蓋全面積、前方/全口蓋面積比、口蓋容積、前方/全口蓋容積比とした。

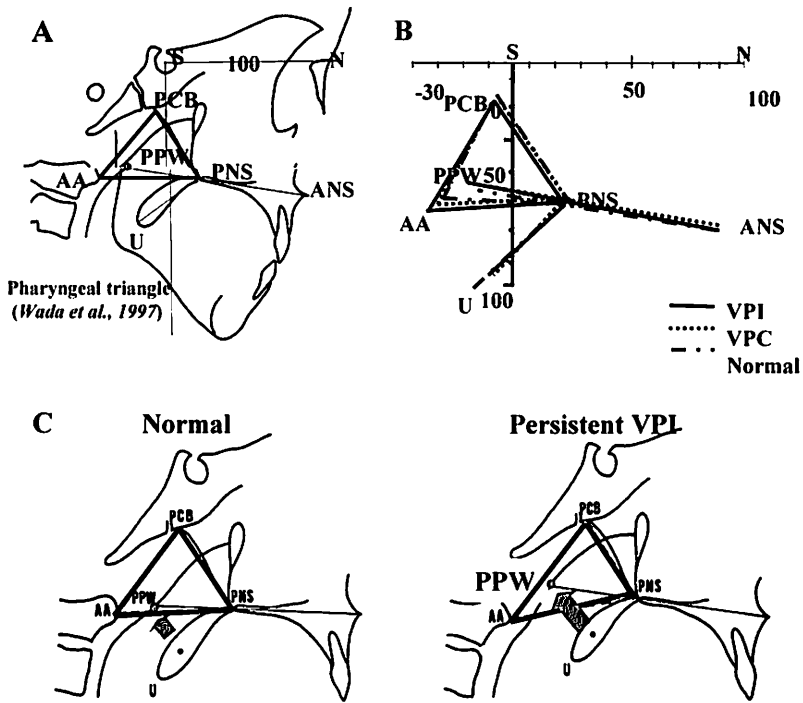


図8. 鼻咽腔閉鎖機能獲得困難例の頭蓋咽頭形態の検討

- A: 咽頭三角
- B: 健常者, 鼻咽腔獲得口蓋裂患者, 鼻咽腔閉鎖機能獲得困難者の頭蓋咽頭形態の平均値
- C: 健常者および鼻咽腔閉鎖機能獲得困難者の頭蓋咽頭構造の略図. 鼻咽腔閉鎖機能獲得困難者の頭蓋咽頭構造は, 短い口蓋, 基底面の広い咽頭三角, 半時計回りの咽頭三角, 咽頭後壁点(PPW)の上方偏位で特徴づけられる。

表2. 鼻咽腔閉鎖機能獲得困難者の咽頭形態の計測値

	Cleft Palate		Normal (n=20)
	VPI (n=7)	VPC (n=14)	
Velar length	39.0 (18.7)**	43.4 (3.3)*	47.9 (1.0)
Pharyngeal depth	42.7 (13.3)*	37.7 (2.1)	39.2 (2.4)
Length/Depth (%)	90.6 (6.0)**	114.9 (1.1)	125.8 (4.4)
Pharyngeal height	13.9 (5.9)	11.1 (1.4)	11.1 (1.8)

*: P < .05 ** : P < .01

その結果、口蓋化構音重症群は、正常言語群と比べて口蓋深度が浅く、特に前方口蓋でその差は著明であった。また、前方/全口蓋面積比も口蓋化構音重症群で有意に小さく、口蓋前方部の歯列の狭窄や浅化が口蓋前方部での舌の構音操作を障害し、構音点が後方に移動しやすい状況を作っていることが伺えた¹⁹⁾。

以上のことから、今後の口蓋裂手術および顎矯正治療において口蓋形態を狭小化しない工夫が口蓋化構音の発現予防に繋がることが示唆された。一方、側音化構音については、発現の有無や重症度と口蓋形態との明らかな関連性は見られず、今後、別の角度から発現要因の検索が必要と思われた。

おわりに

口蓋裂治療の一貫治療のなかで言語治療や歯科矯正治療が発展したことにより、言語機能、顎発育機能の回復が進んだとはいえ、初回の外科治療の成否が口蓋裂患者の生活の質を大きく左右することに変わりはない。

今後、口蓋裂患者の言語の質を上げるためには、鼻咽腔閉鎖機能の獲得が困難な例を予測し、その手立てを講ずること、ならびに、増加する口蓋化構音や側音化構音の原因をさらに追究し、口蓋裂治療の中でその対策を考える必要がある。「測れないものは、改善しない」という言葉で表されるように、異常構音の判定は未だ主観的であり、重症度を評価する客観的診断基準すらないのが現状である。今後、音声の特質、明瞭度を明視化することによって、治療成績を新たな臨床例にフィードバックできるような口蓋裂言語の診断・治療体系の確立を目指していきたいと考える。

本稿を終えるにあたり、研究に協力いただいた九州大学病院口唇口蓋裂クリニック言語聴覚士、緒方裕子先生、松崎幸代先生、ならびに顎口腔外科、矯正歯科の諸先生に深謝いたします。

参考文献

1. McWilliams BJ, Morris HL, Shelton R: Cleft Palate Speech (口蓋裂言語障害の病理・診断・治療: 沢和田 健, 館村 卓). 医歯薬出版, 1995.
2. 中村典史: 言語聴覚法シリーズ8巻, 器質的構音障害, 第1章II 発声発語器官の解剖と生理 pp 4-12, 第2章I 口唇口蓋裂の基礎知識 pp 18-27, IV 手術 pp 55-62, 第3章I 言語臨床の方針と内容 pp 113-115, 初版, 齊藤裕恵編著, 建帛社, 2002.
3. Suzuki A, Goto K, Nakamura N, Honda Y, Ohishi M, Tashiro H, Fujino H: Cephalometric comparison of craniofacial morphology between primary bone grafted and nongrafted complete unilateral cleft lip and palate adults. *Cleft Palate-Craniofac J*, 33, 429-435, 1996.
4. Honda Y, Suzuki Y, Nakamura N, Ohishi M: Relationship between primary palatal form and maxillofacial growth in Japanese children with unilateral cleft lip and palate: infancy to adolescence. *Cleft Palate-Craniofac J*, 39, 527-534, 2002.
5. Nakamura N, Suzuki A, Takahashi H, Honda Y, Sasaguri M, Ohishi M: A longitudinal study on influence of primary facial deformities on maxillofacial growth in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofac J*, 42, 633-640, 2005.
6. Morris HL: Velopharyngeal competence and primary cleft palate surgery. 1960-1971: a criteria review. *Cleft Palate J*, 10, 62-71, 1973.
7. Marrinan EM, LaBrie RA, Mulliken JB: Velopharyngeal function in nonsyndromic cleft palate: relevance of surgical technique, age at repair, and cleft type. *Cleft Palate Craniofac J*. 35, 95-100, 1998.
8. Flecher SG, Bishop ME: Measurement of nasality with TONAR. *Cleft Palate J*, 7, 610-612, 1970.
9. Flecher SG: "Nasalance" vs. listener judgment of nasality. *Cleft Palate J*, 13, 31-44, 1976.
10. 緒方祐子, 中村典史, 窪田泰孝, 笹栗正明, 菊田るみ子, 白砂兼光, 大石正道: ナゾメータ検査による鼻咽腔閉鎖機能客観評価—口蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖機能の診断基準—. *日口蓋誌*, 28, 9-19, 2003.
11. 山岡 稔: 内視鏡による口蓋裂患者の鼻咽腔閉鎖機能に関する研究. *日口外誌*, 19, 29-43, 1973.
12. Kuehn DP: New therapy for treating hypernasal speech using continuous positive airway pressure (CPAP). *Plast Reconstr Surg*, 88, 959-966, 1991.
13. Tachimura T, Nohara K, Hara H, Wada T: Effect of placement of a speech appliance on levator veli palatini muscle activity during blowing. *Cleft Palate Craniofac J*, 36, 224-232, 1999.
14. Sloan GM: Posterior pharyngeal flap and sphincter pharyngoplasty: the state of the art. *Cleft Palate Craniofac J*, 37, 112-122, 2000.
15. Nakamura N, Ogata Y, Sasaguri M, Suzuki A, Kikuta R, Ohishi M: Aerodynamic and cephalometric

- analyses of velopharyngeal structure and function following re-pushback surgery for secondary correction in cleft palate. *Cleft Palate-Craniofac J*, 40, 46-53, 2003.
16. Wada T, Satoh K, Tachimura T, Tatsuta U: Comparison of nasopharyngeal growth between patients with cleft and noncleft controls. *Cleft Palate Craniofac J*, 34, 405-409, 1997.
17. Nakamura N, Ogata Y, Kunimitsu K, Suzuki A, Sasaguri M, Ohishi M: Velopharyngeal morphology of patients with persistent velopharyngeal incompetence following repushback surgery for cleft palate. *Cleft Palate-Craniofac J*, 40, 612-617, 2003.
18. 中嶋敏子, 吉川厚重, 三川信之, 柳田憲一, 落合聡, 中村典史, 大石正道: Hotz 型口蓋床装着と異常構音—硬軟口蓋裂—. *日口蓋誌*, 27, 292-296, 2002.
19. 松崎幸代, 緒方祐子, 中村典史, 鈴木陽, 笹栗正明, 大石正道: 口唇口蓋裂症例の口蓋形態と構音動態—口蓋化構音と側音化構音について—. *日口蓋誌*, 28, 113, 2003.

軟口蓋を構成する筋の解剖学

田松 裕一, 峰 和治, 島田 和幸

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座歯科応用解剖学分野

Anatomy of the muscles which construct the soft palate

Yuichi Tamatsu, Kazuharu Mine and Kazuyuki Shimada

Department of Neurology Gross Anatomy Section,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

Abstract

The serial movement of mastication and swallowing is produced by delicate cooperation of mouth, pharynx, esophagus and the circumference structures. The aim of this report is to explain about the form of soft palate muscles which is hard to understand but important for dentistry. The posterior margin of soft palate forms an upper wall of isthmus of fauces with the uvula hanging from central part. It relaxes and strains with flexibility and seems to be a sail of a ship, so it is called veli palatini. Soft palate has no lining of bone, but maxillary tuberosity, horizontal plate of palatine bone, pterygoid process of sphenoid bone, temporal bone cone lower part, cartilage of auditory tube are important peripheral structures. Soft palate consists of five muscles. Musculus uvulae elevate the uvula. Palatoglossus and palatopharyngeus originate from lower part than soft palate, and make the wall of fauces. Levator veli palatini and tensor veli palatini originate upper portion than the soft palate, and elevate and strain the soft palate. When they are observed in a mouth, the forms of the schema of these muscles seem to be a spider.

Key words: musculus uvulae, palatoglossus, palatopharyngeus, levator veli palatini, tensor veli palatini

I. はじめに

高齢社会を迎えた今日、「食べること」の意義は生きるためだけではなく、人生を楽しむためへと変わりつつある。このような状況の中で、国民の生活の質(QOL)の維持・向上のために口腔領域の健康すなわち正常な摂食・咀嚼・嚥下の機能を維持・向上させることが重要であることは言うまでもない。これらの一連の動作は口腔・咽頭・食道およびその周囲構造の繊細で微妙な協調運動により行われ、その動きを掌るのが表1に示すような筋群である。

表1. 咀嚼・嚥下に関わる主な筋群

筋 群	種 別
表情筋 (顔面筋)	皮 筋
咀嚼筋	骨格筋
舌骨上筋	骨格筋
舌骨下筋	骨格筋
舌 筋	骨格筋*
口蓋筋	骨格筋*
咽頭筋	骨格筋*

* 主に軟組織の動きに関わる骨格筋

一般に私たちが意識して動かすことのできる随意筋は組織学的には横紋筋に属し、主に骨格、関節包、筋膜などに付着して関節を動かす広義の骨格筋と皮膚に付着する皮筋に分けられる。摂食動作に関係の深い筋群のうち、咀嚼筋、舌骨上筋、舌骨下筋はその付着部を骨や軟骨の部位名で表すことができるので骨格筋としての性格を理解し易い。また表情筋が顔面や頭頸部の皮膚に付着してこれの形態を変化させる皮筋であることも理解できる。それに対して、舌筋、口蓋筋、咽頭筋は関節の運動を主な働きとしないうに基本的に軟組織に停止するため、運動器系という骨組みの中で形態や機能を捉え難いのではないだろうか。

そこで、嚥下に関係が深く歯科領域で重要な働きを

持ちながらも、咀嚼筋などに比べると形態を理解しにくい軟口蓋の筋に注目し、その走向形態を解説する。

II. 軟口蓋とは

軟口蓋は口腔と咽頭を分ける口峽の上壁を構成する軟組織である。後縁は中央部に下垂する口蓋垂と共に口峽峽部の上縁を形成し、可動性を持って船の帆のように緊張・弛緩することから口蓋帆と呼ばれる。表面は粘膜に覆われて上面は咽頭鼻部に面し、下面は口腔上壁の一部を構成する。内部は筋と腱を主体として、粘膜下の脂肪や腺組織を含む。

口蓋帆からは口蓋舌弓と口蓋咽頭弓の2条のヒダが口峽の外縁を形成し、これらのヒダの間（扁桃洞または扁桃窩）に口蓋扁桃が存在する（図1）。

III. 軟口蓋周辺の骨（図2、3）

硬口蓋が上顎骨の口蓋突起と口蓋骨の水平板により

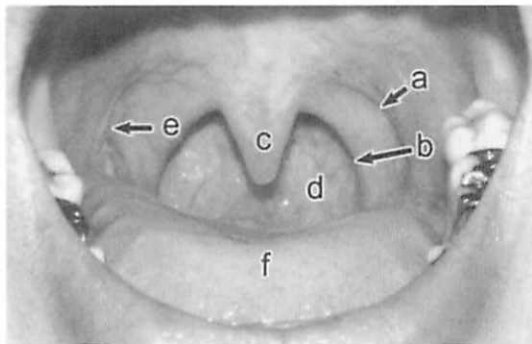


図1 口峽

a:口蓋舌弓, b:口蓋咽頭弓, c:口蓋垂,
d:口峽（奥は咽頭口部の後壁）, e:扁桃窩, f:舌背

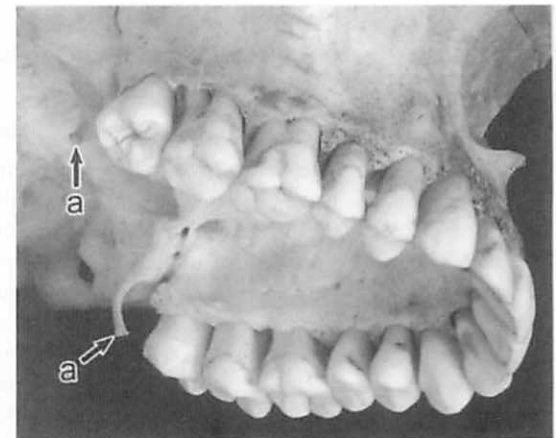


図3 翼突鉤

a:翼突鉤, b:口蓋骨水平板, c:翼突窩, d:舟状窩,
e:鼻中隔（鋤骨）

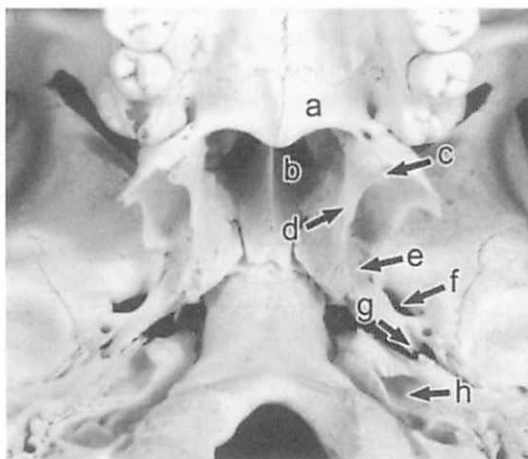


図2 軟口蓋周囲の骨

a:口蓋骨水平板, b:後鼻孔, c:翼突鉤,
d:翼状突起内側板, e:舟状窩, f:卵円孔,
g:筋耳管管の入り口, h:頸動脈管の外口

裏打ちされるのに対して、軟口蓋は骨の裏打ちを持たないが、構造に関係する周辺の骨には以下のようなものがある。

軟口蓋と硬口蓋の境界部をなすのが口蓋骨水平板の後縁であり、義歯の辺縁設定時に重要ないわゆる「アーライン」に相当する部分となる。軟口蓋の前外側端に位置するのが、蝶形骨の翼状突起内側板の下端に突出する翼突鉤と上顎骨の上顎結節である。翼突鉤は後述する口蓋帆張筋の腱の滑車となる細い突起で上顎結節ないし上顎第3大臼歯と非常に近い位置関係にあるので、上顎智歯の抜去時には骨折を防ぐために器具や抜去歯による力が加わらないように注意が必要であろう。

軟口蓋の外側上部である咽頭鼻部に位置するのが蝶形骨の翼状突起内側板である。口腔内からの視認や触知は困難であるが、この板状の骨に沿って軟口蓋を挙上・緊張させる筋の筋腹が存在する。

また、蝶形骨の翼状突起基部にある舟状窩、側頭骨の錐体下面にある頸動脈管外口の前の部分は後述する筋の付着部となる。

IV. 軟口蓋の筋群

軟口蓋を構成する筋は、口蓋垂を挙上する口蓋垂筋と軟口蓋より下方から起始して口峽を構成する口蓋舌筋と口蓋咽頭筋、軟口蓋より上方から起始して口蓋帆を上に持ち上げるまたは緊張させる口蓋帆挙筋と口蓋帆張筋の5筋よりなる(表2)。

表2. 軟口蓋に作用する筋

筋名	作用
口蓋垂筋	口蓋垂の短縮
口蓋舌筋	口蓋帆を下制、緊張、口峽を狭くする
口蓋咽頭筋	口蓋帆を下制、緊張、口峽を狭くする
口蓋帆挙筋	口蓋帆の挙上、緊張、耳管の拡大
口蓋帆張筋	口蓋帆の挙上、緊張、耳管の拡大

このうち、口蓋垂筋は口を開けたときに口峽の中央に位置するため最も形態を観察しやすい。口峽を観察すると外側壁には前後2条のヒダが存在し、前方を口蓋舌弓、後方を口蓋咽頭弓と呼び、その間に扁桃窩という窩を作って口蓋扁桃を入れている。口蓋舌筋は口峽の外側前方で口蓋舌弓を作り、口蓋咽頭筋は口峽の外側後方で口蓋咽頭弓を作る筋であり、比較的簡単に観察できるし、嘔吐反射の少ない人であれば触診する

ことも可能である。口蓋帆挙筋と口蓋帆張筋は筋の主体が咽頭鼻部の後鼻孔に近い外壁中に存在するため口腔からの観察が困難である。これらの筋を観察の容易なものから解説する。

A. 口蓋垂筋 *musculus uvulae* (図4-a, 5-c)

口蓋垂は軟口蓋の後端正中部に乳頭状に文字通り下垂している部分である。閉口時や軽く口を開けた状態では舌根部に触れて口峽を左右に分けている。口蓋垂筋は口蓋垂の中で上下方向に走行する筋である。口蓋垂は弛緩状態では息を吐いただけでぶらぶらと動揺するが、この筋の作用により短縮されて見た目の大きさを小さくする。口蓋垂の働きについてはいろいろな意見があり、何の役目も果たしていないというものから、口蓋帆挙筋と共に咽頭腔の閉鎖に重要な役割を果たす¹⁾、軒(いびき)の原因になる、発音を助けるなどというものまでである。

B. 口蓋舌筋 *palatoglossus* (図4-b, 5-d)

口蓋舌筋は、内舌筋のひとつである横舌筋から続いて舌体の外側後方から後上方に立ち上がり口峽の外側前方で口蓋舌弓を形成する。口蓋舌弓の辺縁はそのまま口蓋垂に移行するが、口蓋舌筋の筋線維は反対側の同名筋と合流する。

付着部は起始・停止共に軟組織であるので口蓋帆と舌を近付ける作用をする筈であるが、舌は舌骨上筋、

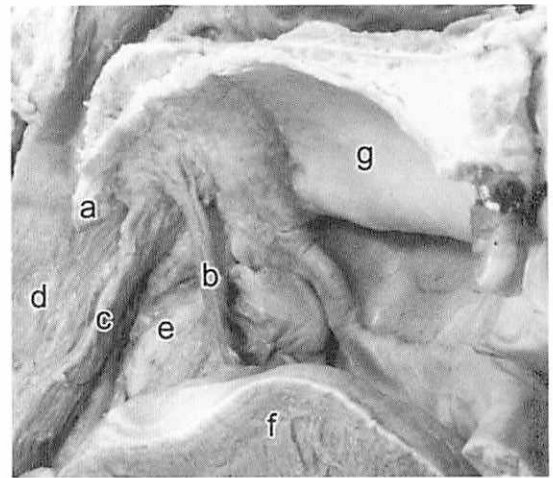


図4 口蓋舌筋と口蓋咽頭筋

a:口蓋垂筋, b:口蓋舌筋, c:口蓋咽頭筋, d:咽頭後壁の縦走筋, e:扁桃窩, f:舌(の矢状断面), g:硬口蓋

舌骨下筋による下方からの固定力が強いので、相対的に口蓋帆を下制する動きとなる。しかし通常は重力により口蓋帆は下方に力を受けるため、口蓋帆を強制的に下制する必要が生じることは少ないと考えられ、後述する口蓋帆を挙上させる筋と協力して口蓋帆の緊張を生じる働きが主となる。

C. 口蓋咽頭筋 palatopharyngeus (図4-c, 5-e)

口蓋咽頭筋は、咽頭収縮筋の縦走筋層あるいは上咽

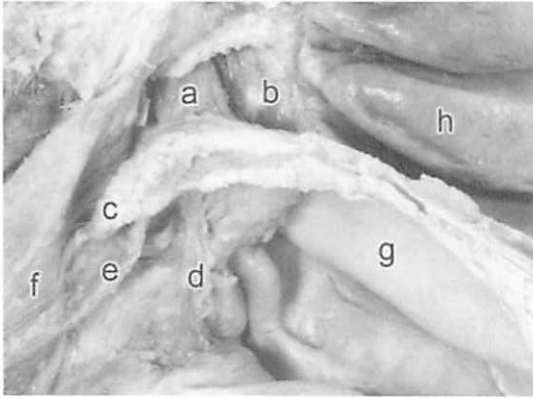


図5 咽頭鼻部に見る口蓋帆挙筋と口蓋帆張筋

a:口蓋帆挙筋, b:口蓋帆張筋, c:口蓋垂, d:口蓋舌筋, e:口蓋咽頭筋, f:咽頭後壁の縦走筋, g:硬口蓋, h:下鼻甲介

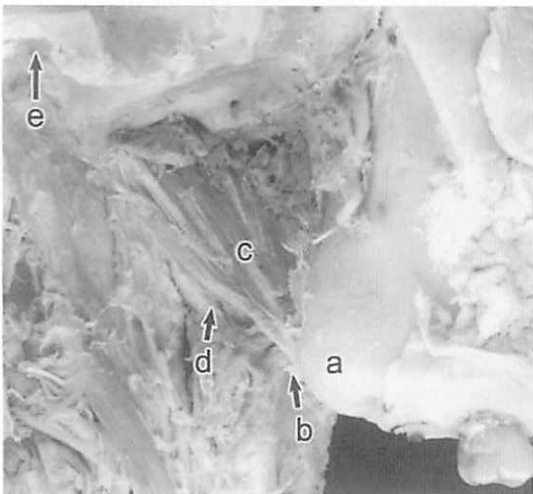


図6 外側から見た口蓋帆張筋

a:上顎結節, b:翼突鉤, c:口蓋帆張筋, d:口蓋帆挙筋, e:下顎窩

頭収縮筋の一部として咽頭後壁の咽頭縦線から始まり、口峽の外側後方で口蓋咽頭弓を形成しながら上前方へ走行し、後述する口蓋帆挙筋を扶むようにして口蓋腱膜あるいは反対側の同名筋と合して終わる。

作用は口蓋帆を下制することであるが、口蓋帆を挙上させる筋と協力して口蓋帆の緊張を生じる働きが主となる。

咽頭収縮筋の縦走筋層から始まり耳管軟骨に付着する耳管咽頭筋をこの口蓋咽頭筋の一部とみなす意見もあるが、両者の境界は明瞭なものもあり耳管咽頭筋の走行形態、欠如例は個人差が大きい²⁾。

D. 口蓋帆挙筋 levator veli palatini

(図5-a, 6-d, 7-d, 9-c)

側頭骨錐体下面の頸動脈管の外口の前部および耳管軟骨から起こり、翼状突起内側板の内側を通過して前下内方に下り、軟口蓋に入ってから扇状に広がり口蓋腱膜に達し、反対側の同名筋と合して終わる。この筋の形態は口蓋裂治療のための口蓋形成術に密接に関連する^{3, 4)}。

口腔内から観察することは困難であるが、咽頭鼻部の正中断面では耳管咽頭口の下方に挙筋隆起と呼ばれ

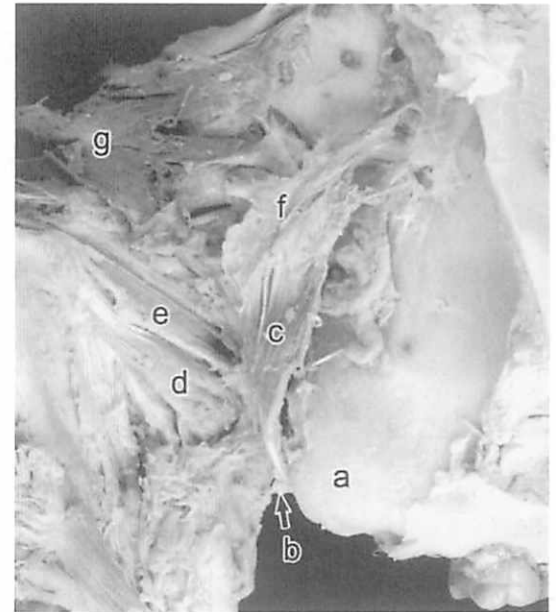


図7 耳管軟骨に付着する口蓋帆張筋と口蓋帆挙筋

a:上顎結節, b:翼突鉤, c:口蓋帆張筋, d:口蓋帆挙筋, e:耳管軟骨の内腔(コヨリを通す), f: c と共に e から剥離回転された耳管軟骨の一部, g:三叉神経節

る高まりを作っている。

筋名の由来通り口蓋帆を挙上させ、また口蓋舌筋、口蓋咽頭筋と協力して口蓋帆に緊張を与える一方で耳管軟骨を引いて耳管の内腔を広げる働きをする。

E. 口蓋帆張筋 tensor veli palatini

(図5-b, 6-c, 7-c, 8-a, c, 9-a, b)

口蓋帆挙筋の前後側で蝶形骨棘、舟状窩、耳管の膜

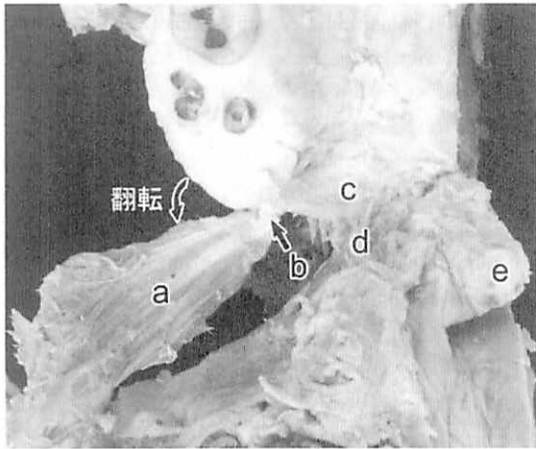


図8 口蓋帆張筋の全景

a:口蓋帆張筋の筋腹, b:翼突鉤, c:口蓋帆張筋の腱の広がり(口蓋腱膜), d:口蓋帆挙筋, e:口蓋垂

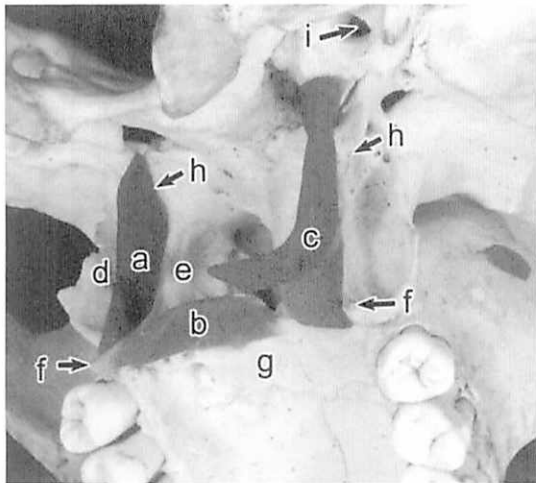


図9 頭蓋骨にワックスで再現した口蓋帆張筋と口蓋帆挙筋

a:口蓋帆張筋の筋腹, b:口蓋帆張筋の腱(口蓋腱膜), c:口蓋帆挙筋, d:翼状突起外側板, e:翼状突起内側板, f:翼突鉤, g:口蓋骨水平板, h:舟状窩, i:頸動脈管の外口

性板より起こり、前後径を小さくしながら板状に下方に走行して収束したのち腱に移行し(図8-a)、翼状突起内側板の下端にある翼突鉤の溝を通過しながらほぼ直角に内側に方向を変え(図8-b)、腱が扇状に広がって口蓋腱膜に終わる(図8-c)。頭蓋骨および耳管からの起始形態、上顎結節や口蓋舌弓への停止形態についてはAbeの報告⁵⁾に詳しい。

上方から起始するこの筋は翼突鉤を滑車として利用することで口蓋帆を左右から真横に引くことができ、単独で口蓋帆に張力を与えて緊張させることができる。また、耳管の膜性板の広い範囲から起始するため口蓋帆挙筋と共に耳管の内腔を広げる働きをし、鼓膜内外の気圧差で耳がツンとしているときに嚙下動作をする時回復し易いのはこれらの筋の働きによる。

V. 口蓋筋の神経支配

従来より口蓋舌筋、口蓋咽頭筋、口蓋帆挙筋は咽頭神経叢(舌咽神経と迷走神経)からの運動枝を受け、口蓋帆張筋は小口蓋神経(三叉神経)に支配され、口蓋垂筋は迷走神経に支配される可能性が高いとされている。しかし、口蓋咽頭筋、口蓋帆挙筋、口蓋垂筋の支配神経については必ずしも十分な証明はされておらず、Shimokawa⁶⁾は口蓋咽頭筋と口蓋帆挙筋は咽頭神経叢と小口蓋神経の二重支配を受け、口蓋垂筋は小口蓋神経に支配されるとしている。

一見単純な形態を呈する軟口蓋もまた、三叉神経支配の鼓膜張筋と顔面神経支配のアブミ骨筋を有する耳

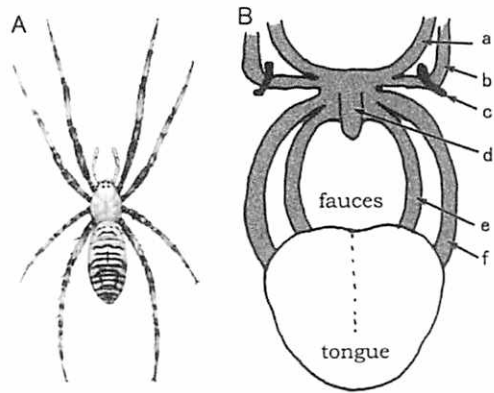


図10 口蓋筋の模式図

口腔から見た口蓋筋の模式図はクモに似ている
A:コガネグモ(学研の図鑑⁹⁾より引用)

a:口蓋帆挙筋, b:口蓋帆張筋, c:翼突鉤, d:口蓋垂筋, e:口蓋咽頭筋, f:口蓋舌筋

の構造のように、咽頭弓に由来するヒトの顎の複雑な発生過程^{7, 8)}を思い起こさせる筋の組成を持っていると考えられる。

VI. まとめ

嚥下時に重要な役割を演じる軟口蓋を動かす筋について述べた。チェアサイドで口腔内を観察する際は、軟口蓋と口峽の形態に節足動物のクモの形を重ねると口蓋筋をイメージし易いのではないかと思う(図10)。

文 献

- 1) Boorman, J. G. & Sommerlad, B. C.: Musculus uvulae and levator palati: their anatomical and functional relationship in velopharyngeal closure. *Br J Plast Surg*, 38, 333-338, 1985
- 2) 島田和幸, 中山知雄, 北川正, 手塚雅晴: 咽頭筋層の形態学的観察 4. 耳管咽頭筋の形態と口蓋咽頭筋との関係, *歯基礎医学会誌* 25(Suppl), 266, 1983
- 3) Mehendale, F. V.: Surgical anatomy of the levator veli palatini: a previously undescribed tendinous insertion of the anterolateral fibers. *Plast Reconstr Surg*, 114, 307-315, 2004
- 4) Atkins, R. W., Byrd, H. S., Tebbetts, J. B.: Some observations relative to the levator veli palatini muscles in the cleft palate. *Cleft Palate J*, 19, 267-269, 1982
- 5) Abe, M., Murakami, G., Noguchi, M., Kitamura, S., Shimada, K. and Kohama, G.: Variations in the tensor veli palatini muscle with special reference to its origin and insertion. *Cleft Palate-Craniofacial J*, 41, 474-484, 2004
- 6) Shimokawa, T., Yi, S., Tanaka, S.: Nerve supply to the soft palate muscles with special reference to the distribution of the lesser palatine nerve. *Cleft Palate Craniofac J*, 42, 495-500, 2005
- 7) Klueber, K. & Langdon, H. L.: Anatomy of musculus levator veli palatini in the 15-week human fetus. *Acta Anat (Basel)*, 5, 94-105, 1979
- 8) Langdon, H. L. & Klueber, K.: The longitudinal fibromuscular component of the soft palate in the fifteen-week human fetus: musculus uvulae and palatine raphe. *Cleft Palate J*, 15, 337-348, 1978
- 9) 本郷左智夫 編, 学研の図鑑 昆虫, 新訂版, P114, 学習研究社, 東京, 1990

味覚の受容と味蕾細胞分化の分子メカニズム

三浦 裕仁

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻
生体機能制御学講座 口腔常態解析学分野

Molecular mechanisms of taste reception and taste cell differentiation

Hirohito Miura

Department of Oral physiology, Field of Functional Biology and Pharmacology,
Advanced Therapeutic Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Abstract

Recently, there has been significant advance in understanding of the molecular mechanisms of taste reception. Taste receptors for sweet, umami and bitter have been cloned, and studies on the ligand specificity and functional domain of the receptor have been performed by Ca^{2+} imaging in HEK293 cells in the past few years. However, the cellular basis for taste perception still remains elusive. Taste receptors are specifically expressed in the taste buds that are distributed on the tongue and soft palate. In mammals, taste buds are maintained under the continuous cell renewal and the life span of taste bud cell is estimated about 10 days. Taste buds are trophically supported by taste nerve, and denervation causes the disappearance of taste buds in about 10 days. We have investigated on the molecular basis for the taste bud maintenance and the taste cell differentiation.

In the first part of this review, recent progress in understanding the taste receptor functions is described. In the second part, the molecular mechanisms of taste bud maintenance are discussed mainly based on our recent studies.

Key words: taste receptor, taste bud, cell differentiation

I. はじめに

味覚は、口腔領域の重要な感覚であるにもかかわらず、その分子メカニズムの解明は他の感覚に比べて遅れをとっている感があった。しかし、近年、味覚受容

体をはじめ味覚の受容と情報伝達を担う分子が次々と明らかにされ、その分子機能の解明が急速に進展してきた。その一方で、味蕾を構成する細胞については、依然として不明な点が多く残されており、個体におけ

る味覚機能の理解を難しくしている。本稿では、まず、味覚受容に関与する分子機能の研究がどのように進展しているか概説し、続いて味蕾における細胞分化の研究について筆者らの解析を中心に述べる。

本論に入る前に、まず、味覚受容器である味蕾と味神経について紹介したい。味蕾は30~70個程度の細胞から成る蕾状の細胞集合体で、口腔内では舌の茸状乳頭、葉状乳頭、有郭乳頭という3つの乳頭、そして軟口蓋の上皮に分布している。各味蕾の口腔側には味孔という開口部があり、呈味物質はここから味細胞に達する。味蕾は多様な細胞から構成されているが、紡錘形で味孔に達する細胞の中に味覚の受容を担当する味細胞が含まれている。味蕾で受容した味覚情報は味神経を介して脳に伝えられるが、茸状乳頭など舌尖側の味蕾は鼓索神経、有郭乳頭など舌根側は舌咽神経、そして軟口蓋の味蕾は大錐体神経という異なる味神経に支配されている。図1は、ヒトの舌と味蕾の模式図である。有郭乳頭は、周囲に円形の溝を持つ乳頭で、この溝に数百個の味蕾が分布する。ヒトでは舌根側に7~12個程度が逆V字型に並んでいるが、マウスやラッ

トでは一つである。葉状乳頭でも味蕾は溝に分布するが、茸状乳頭ではその頭頂部に味蕾がある。ヒトの場合、1つの茸状乳頭に含まれる味蕾の数は幅があり、味蕾を持たない場合もあるが、マウスやラットではそれぞれに味蕾1個ずつが分布している。ヒトとマウス、ラットでは乳頭と味蕾の分布にこのような違いが認められるが、味蕾の構造と味覚の受容・伝達の機構は基本的に共通であると考えられており、これらの実験動物を使って分子レベルの解析が進められている。

II. 味覚受容に関与する分子：甘味・うま味・苦味受容体

A. 味覚の遺伝子研究のはじまり

生理学および生化学的な知見から甘味や苦味の受容体は細胞膜受容体タンパク質であると推測されていたが、味覚の受容機構に関する分子レベルの研究は、受容体ではなく、受容体に共役するGタンパク質のクローニングから始まった。1992年、Margolskeら¹⁾は、いくつもの研究グループが味覚受容体のクローニングにてこずっている間に、Gタンパク質分子間で高度に保存されているアミノ酸配列に基づいて degenerate primer を作製し、味蕾に特異的に発現する新規のGタンパク質 *gustducin* をクローニングした。彼らは、1996年にはこの *gustducin* 遺伝子をノックアウト(KO)したマウスを作製して、このKOマウスでは甘味と苦味の感受性が低下することを示した。これが哺乳類において味覚感受性を支配する遺伝子を明らかにした最初の報告となった²⁾。

B. 甘味・うま味受容体

1999年には、後に甘味受容体の発見につながる T1r1 および T1r2 (当初は TR1, TR2 として報告された) という2つの新規のGタンパク質共役型受容体が Zuker らによって報告された³⁾。味蕾に特異的に発現するこれらの受容体は、相互に高い相同性を示すことから、新しい遺伝子ファミリー (T1rファミリー) に分類された。実験マウス系統には、甘味や苦味の感受性に関して系統間の差があることが知られており、遺伝学的解析によって味覚感受性に関与する幾つかの遺伝子座がマウス染色体上に明らかにされている。そこで、T1r1 と T1r2 遺伝子の機能を推測するために、すぐに染色体マッピングが行われた⁴⁾。その結果、これらの遺伝子は共に甘味の感受性を支配する第4染色体上の Sac 遺伝子座の近傍に位置しているが、Sac 遺伝子座には重ならないことが明らかになった。この結

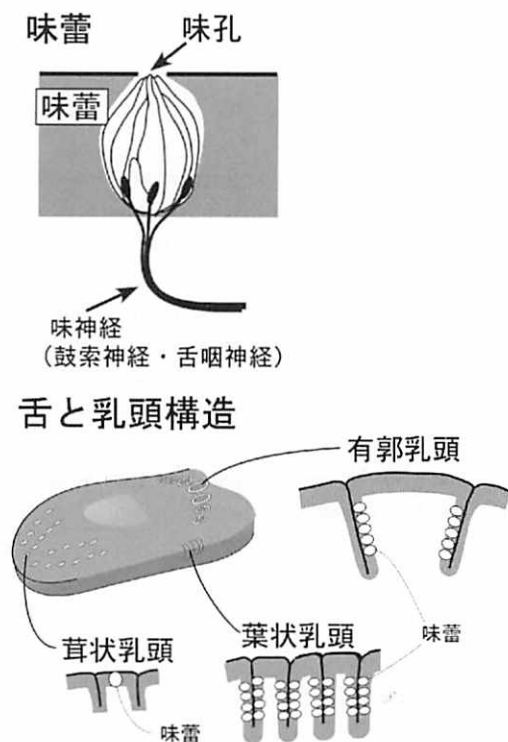


図1 ヒトの味蕾の構造と分布

果は、T1r1とT1r2の機能については不明のまま残すことになったが、Sac遺伝子座にT1rファミリーに属する他の受容体が存在し、甘味受容体として機能するという可能性を示していた。

そこで、筆者らはT1r1、T1r2のアミノ酸の配列情報に基づいてdegenerate primerを作製して味覚受容体の探索を行った。その結果、有郭乳頭に由来するcDNAから新規の受容体をコードする遺伝子のクローニングに成功した。この遺伝子は、味蕾を含む組織に特異的に発現しており(図2)、T1r1、T1r2と高い相同性を持つことからT1r3と命名した。さらに、染色体マッピングの結果、T1r3がSac遺伝子座に位置することが明らかになった(図3)。また、Sac遺伝子座に変異を持つサッカリン低感受性マウス系統(BALB/c, 129 Svj, DBA/2)のT1r3には、サッカリン高感受性マウス(C57BL/6)に対して、共通するアミノ酸置換(Thr55Ala, Ile60Thr, Pro61Leu, Arg371Glu, Ile706Thr)が認められた。筆者らは、これらの結果に基づき2001年にT1r3を甘味受容体候補分子として報告した⁵⁾。これは哺乳類の甘味受容体の最初の報告となったが、甘味受容体のクローニング競争は激しく、この年には筆者らの他に世界で5つのグループがT1r3について報告した。その中には、Margolis⁶⁾とZuker⁷⁾のグループだけでなく嗅覚受容体に関する研究で2004年にノーベル生理学医学賞を受賞したBuck⁸⁾のグループも含まれていたが、他のグループの殆どはSac遺伝子座の領域に対応するゲノムデータベースを検索することによって、T1r3を発見していた^{9,10)}。

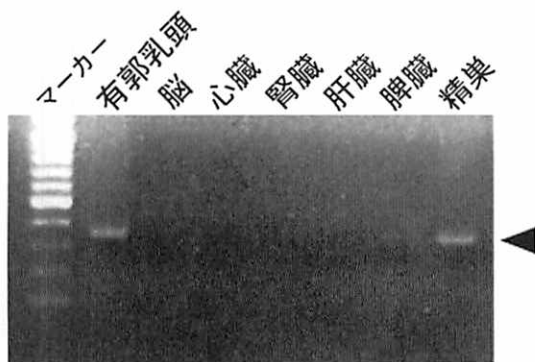


図2 T1r3遺伝子の発現 (RT-PCR)

成体マウスの各組織からmRNAを抽出し、RT-PCRを行った。矢じりはT1r3のバンドを示す。T1r3は、精巣での発現が検出されるものの、味蕾を含む組織に特異的に発現している。(Kitagawa et al., 2001⁵⁾から)

特に、Zukerら⁷⁾のグループは、この受容体の機能解析において先行しており、サッカリン低感受性マウス(129Sv)に高感受性マウス(C57BL/6)のT1r3遺伝子を導入したトランスジェニック(Tg)マウスを作製した。このTgマウスで甘味感受性が高感受性マウスとほぼ同じ程度まで回復することから、T1r3が甘味受容体であることが機能的に証明された。また、培養細胞HEK293に強制発現させて味覚応答を測定すると、T1r3を単独で発現させても甘味応答を示さないが、T1r2と組み合わせると甘味応答を示すが、T1r2と組み合わせると甘味応答が見られることを見だし、T1r3がT1r2とヘテロダイマーを形成して甘味受容体として機能することを明らかにした。この甘味受容体は糖だけでなく、甘味を呈するD体のアミノ酸や甘味タンパク質など様々な甘味物質に幅広く応答することも明らかになった。さらに、興味深いことに、T1r3はT1r1とヘテロダイマーを形成すると甘味アミノ酸以外の多くのアミノ酸に対する味覚受容体として機能することも明らかにされた¹¹⁾。また、T1r3とT1r1のヘテロダイマーはマウスやラットの場合には様々なアミノ酸に対して応答するのに対して、ヒト場合にはうま味物質であるL-グルタミン酸に選択的に応答するうま味受容体として機能していることも明らかにされた¹²⁾。これらの

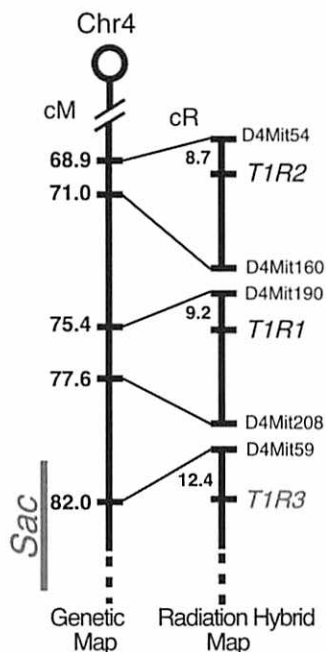


図3 T1r3遺伝子のマウス染色体マッピング (Kitagawa et al., 2001⁵⁾ら)

研究により、甘味とうま味およびアミノ酸の味覚受容体の分子の実体が解明された。最近、様々な変異を導入した T1r 受容体を HEK293 細胞で発現させて味覚応答を解析することにより、呈味物質の結合や機能調節に関与する部位の探索が行われている^{13, 14, 15)}。これらの解析結果は、新規の甘味物質やうま味物質の分子設計やスクリーニングに利用することができることから、産業的な意義も大きい。

C. 苦味受容体

一方、T1r3 のクローニングよりもわずかに早く、2000年に Zuker ら^{16, 17)}によって苦味受容体もクローニングされた。苦味受容体も遺伝子ファミリーを形成しており T2r と命名されたが、3つの分子からなる T1r ファミリーよりもファミリーのメンバーはかなり多く、ヒトでは40~80個と推測された。HEK293 細胞での強制発現による機能解析から、それぞれの T2r 受容体はごく限られた苦味物質だけを認識する受容体として機能することが示されている。その一方で、*in situ hybridization* による発現解析の結果は、複数の T2r 受容体が特定の味細胞に共発現していることを示しており、これらの結果は T2r を発現する味細胞が様々な苦味物質に反応できる可能性を示していた。しかし、ラットの味細胞に Ca^{2+} 濃度指示薬を取り込ませて Ca^{2+} イメージングにより苦味物質に対する応答を解析した結果は、特定の味細胞はごく限られた苦味物質にだけ応答することを示していた¹⁸⁾。T2r 遺伝子発現からの予想と Ca^{2+} イメージングの結果の矛盾の理由として、複数の T2r 受容体の mRNA が合成されても特定の受容体タンパク質しか合成されないといった翻訳レベルの調節が存在する可能性が予想されるが、その詳細については、まだ、全く明らかにされていない。

III. 味蕾における細胞分化の研究

A. 序

ヒトを含む哺乳類では、味覚受容器である味蕾を構成する細胞は平均して約10日の周期で新しい細胞に置き換わっており、味蕾の構造は細胞の増殖・分化と細胞死がバランスを保って進行することにより維持されている。前節で述べた味覚受容体はこの味蕾における細胞分化の過程で発現する。味神経は味蕾で受容される味覚情報を脳に伝えているが、味蕾の維持にも重要で、味神経を切断すると約10日で味蕾の構造が消失する。近年、味覚障害の増加が問題となっているが、味蕾の異常がその代表的な原因の一つと考えられ

ており、味蕾における細胞分化の解明は重要な課題である。しかし、味覚受容機構の解明が急速に進む一方で、味蕾における細胞のターンオーバーの分子メカニズムには不明点が多い。また、味蕾には、細胞間の情報伝達¹⁹⁾や生理的調節^{20, 21)}によって味覚感受性を調節する機能があることが示唆されているが、その解析も遅れている。この点からも、味蕾の細胞分化の解明が必要であると考えられる。そこで、筆者らは味蕾における細胞分化の分子メカニズムの研究を進めてきた。

筆者らが研究を開始した時点では、味蕾の維持や細胞分化に関与する分子は、殆ど解析が進んでおらず、味蕾から分泌される BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor: 脳由来神経栄養因子) が味神経で発現する BDNF の受容体 *trkB* (Neurotrophin Receptor Tyrosine Kinase B: 受容体型チロシリン酸化酵素 B) に作用して、味神経の生存を維持していることが知られているだけであった。BDNF 遺伝子をノックアウト (KO) すると、味蕾から BDNF が分泌されないために、味神経が生存できなくなる。その結果、味神経の支持を失った味蕾は消失する²²⁾。しかし、1) 味蕾における細胞の増殖および細胞分化に関与する分子、2) 味神経から味蕾に作用する味蕾の維持因子については全く不明であった。

B. Shh シグナル系

筆者らは、まず、細胞の増殖と分化の調節という観点から味蕾の維持機構の解析を進めて、Sonic hedgehog (Shh) が成体マウスの味蕾の基底部に発現していることを見いだした (図4)²³⁾。Shh は進化的に高度に保存されている分泌性のタンパク質因子で、動物の個体発生において、神経細胞分化や肢芽の形態形成をはじめとして様々な細胞の増殖と分化の調節に重要な

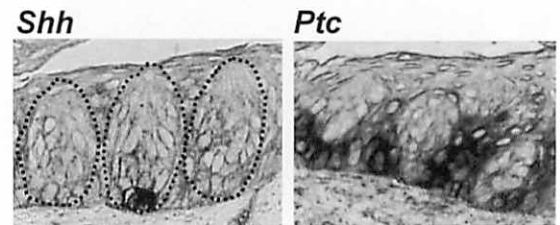


図4 成体マウスの有郭乳頭の味蕾における Shh と Ptc の発現

各遺伝子の発現を *in situ hybridization* により検出した。点線は味蕾の輪郭を示す。

(Miura et al., 2001²³⁾から)

役割を果たしていることが知られている。Shh の受容体である *Patched1* (*Ptc*) は、Shh によって発現が誘導されることから、その発現は Shh シグナルが作用していることを示すと考えられており、実際、胚発生では Shh 発現領域の殆ど全てで、Shh を囲むように *Ptc* の発現が観察される²⁴⁾。味蕾基底部の周囲の上皮にも、この *Ptc* の発現が検出され、さらに Shh シグナル系の下流で発現する Zn フィンガー因子である *Gli1* の発現も認められることから、この領域で Shh シグナルが作用していることが強く示唆された²⁵⁾。

味蕾に細胞を供給する味蕾前駆細胞については殆ど明らかではないが、味蕾の中には増殖する細胞は見られず、味蕾の周囲および味蕾の基底部付近に増殖する細胞が分布していることから、それらの増殖細胞の中に味蕾の前駆細胞が含まれていると考えられている^{26, 27)}。*Ptc* および *Gli1* を発現する領域は、細胞増殖が活発で味蕾の前駆細胞を含むと考えられている領域と重なっており、BrdU を腹腔に投与して増殖細胞をラベルすると、BrdU 投与後 1 時間では BrdU シグナルは *Ptc* 発現細胞を中心に検出された。これは Shh シグナルが味蕾の前駆細胞の増殖に関与する可能性を示していると考えられる。そこで、味神経を切断して、Shh と *Ptc* の発現の変化を解析した。味神経切断によって味蕾が消失する過程では、まず、味蕾前駆細胞の増

殖が止まり味蕾への細胞供給が停止すると考えられるが、Shh と *Ptc* の発現は味神経の切断によって味蕾の消失に先行して失われた²³⁾。この結果は、Shh シグナルが味蕾前駆細胞の増殖に関与している可能性を支持していると考えられる。

C. 味蕾で発現する転写因子

味蕾は、周囲の細胞と同様に上皮性の細胞であるが、細胞分化の過程で興奮性や神経伝達性など神経細胞様の性質を獲得する。そのため、味蕾の細胞分化にも神経分化に関与する分子が何らかの役割を果たすことが予想される。そこで、神経細胞の分化に関与する様々な転写因子について味蕾における発現の解析を行った。その結果、神経細胞分化の初期段階に重要な bHLH 転写因子である *Mash1* が味蕾の一部の細胞で発現することを見いだした (図 5)²⁸⁾。二重蛍光 *in situ hybridization* で解析したところ、味蕾における *Mash1* の発現は、味覚受容体および甘味と苦味の情報伝達を担う G タンパク質 *gustducin* の発現とは重ならなかった。さらに、マウスの有郭乳頭の味蕾が形成される過程を解析したところ、*Mash1* が味覚受容に関与する遺伝子よりも先に発現し始めることが明らかになった (図 6)。これらの結果は、*Mash1* が味細胞の分化において、味覚受容体や G タンパク質を発現する前の分化段階で

Mash1

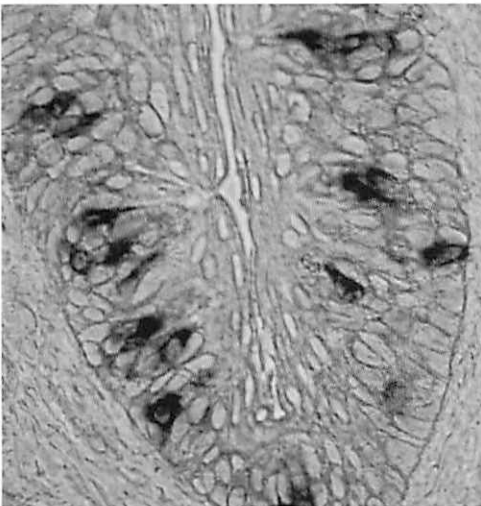


図 5 成体マウスの有郭乳頭の味蕾における *Mash1* の発現

Mash1 の発現を *in situ hybridization* により検出した。(Miura et al., 2003²¹⁾から)

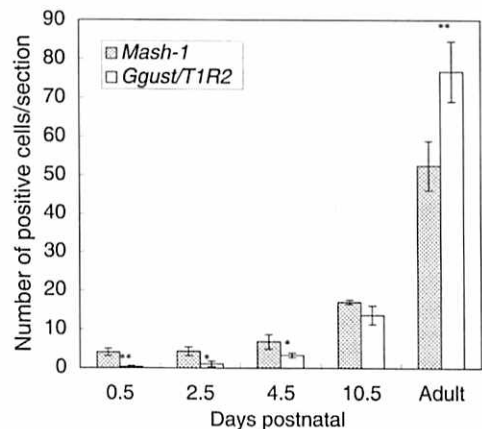


図 6 マウス有郭乳頭の生後の味蕾形成過程における転写因子 *Mash1* と味覚受容関連遺伝子 (*gustducin* (*Ggust*), *T1r2*) を発現する細胞数の経時変化

in situ hybridization で遺伝子発現を検出し、各遺伝子が発現する細胞数を計数して解析した。味覚受容関連遺伝子が発現する細胞は、*gustducin* と *T1r2* の混合プローブを用いて検出した。

(Kusakabe et al., 2002²⁸⁾から)

一過性に発現している可能性を示している。一方、鈴木ら³⁰は免疫組織化学解析によって、嗅上皮の神経細胞分化において Mash1 に続いて発現する bHLH 転写因子である NeuroD が味蕾で発現しており、その発現の一部が gustducin 発現細胞に見られることを報告した。これらの結果は、味蕾の細胞分化に、bHLH 転写因子が段階的に発現する神経細胞分化の分子メカニズム³⁰が関与している可能性を支持している。

また、筆者らは味蕾で Mash1 を発現する細胞に Nkx 2.2 が発現することを見いだした。Nkx2.2 は、神経管の腹側の床板から分泌される Shh によって発現が誘導されるホメオボックス転写因子で、腹側神経の分化に重要な役割を持つ。味蕾内に見られるこの Nkx 2.2 の発現は、Shh シグナルが細胞の増殖ばかりでなく、味細胞の分化にまで影響している可能性を示している³¹。

D. 味蕾の細胞系譜

味蕾における転写因子の解析は、Mash1 を発現する未分化な細胞が味覚受容体を発現する味細胞へと分化する可能性を示していた。そこで、増殖中の細胞に BrdU を取り込ませて、BrdU シグナルの局在を経時的に追跡することにより、味蕾における Mash1, gustducin および T1r3 の各遺伝子を発現する細胞の分

化がどのような順序で行われているか解析した(図7)。その結果、Mash1 を発現する細胞では、BrdU 投与後1日目に BrdU が顕著に検出され、2日目にはピークに達して、その後4日目までは BrdU 陽性細胞が高い割合で維持された。それに対して、gustducin や T1r3 を発現する細胞では Mash1 発現細胞に遅れて、投与後2日から BrdU が検出されはじめ、投与後4日まで BrdU 陽性細胞の割合が徐々に増加した³²。この BrdU が取り込まれる順序は、Mash1 や Nkx2.2 などの転写因子を発現する細胞から味覚受容体を発現する細胞が分化する可能性を支持していた。ただし、Mash1 発現細胞の中には、味覚受容体を発現する細胞とはならず Mash1 を発現し続ける細胞が存在すると考えられる。なぜなら、もし、Mash1 発現細胞の全てが味覚受容体を発現する細胞となるのであれば、BrdU シグナルが味覚受容体を発現する細胞に顕著に増加する段階では、それに対応して Mash1 発現細胞中の BrdU 陽性細胞の割合が減少すると期待されるが、そのような変化が観察されなかったからである。一方、前述のように BrdU 投与直後には BrdU は Ptc 発現細胞を中心に検出されるものの、それに続いて、味蕾基底部分で Shh を発現する細胞で一過性に BrdU のシグナルが検出されることが明らかになった。これは、Shh を発現する味蕾基底細胞が味蕾の前駆細胞の増殖や細胞分化のシグナルセンターとしての機能を持つばかりでなく、それ自身が味蕾の未分化な細胞としての性質を有することを示唆している。

Mash1 や味覚受容体などの発現と BrdU の取り込みの解析から味蕾の細胞分化における細胞系譜の手がかりが得られる一方で、電子顕微鏡で観察される形態的特徴から I, II, III 型細胞および基底細胞(IV型)の4種類に分類されている味蕾細胞の細胞分化における相互関係については、不明なまま残されていた。免疫電顕による解析からは、gustducin³³やその他の味覚受容に関連する遺伝子³⁴はII型細胞で発現するとされている。また、I型細胞はグルタミン酸トランスポーター GLAST³⁵を発現するなどグリア細胞様の性質を持つと考えられている。一方、III型細胞には、神経細胞接着分子 NCAM が発現するとされていた。

そこで、Mash1 発現細胞の細胞種の解析を行った³²。Mash1 の発現が gustducin と重ならないこと、また、Mash1 はグリアではなくニューロンの分化に関与する転写因子であることから、Mash1 発現細胞はIII型細胞である可能性が高い。そこで、まず、Mash1 発現細胞における NCAM の発現解析を行った。Mash1 in situ

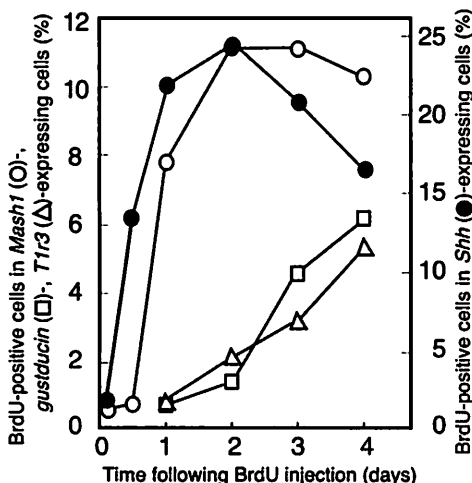


図7 成体マウスの有郭乳頭で Shh, Mash1, gustducin および T1r3 を発現する細胞のうち BrdU シグナルを含む細胞の割合の経時変化

BrdU を腹腔に投与し、BrdU 免疫染色と各遺伝子の in situ hybridization との二重蛍光検出を行って解析した。

(Miura et al., 2005³²から)

hybridization と NCAM 免疫染色を組み合わせるマウスの有郭乳頭の味蕾の解析を行った結果、Mash1 を発現する細胞の98%が NCAM 陽性であることが明らかになった。この結果は、Mash1 発現細胞がⅢ型細胞であることを示すと考えられた。しかし、興味深いことに、Ⅱ型細胞に発現すると考えられている味覚受容体 T1r3 や G タンパク質 *gustducin* を発現する細胞のそれぞれ約10%にも、Ⅲ型細胞のマーカーとされる NCAM の発現が検出された。ここで、この NCAM の発現が細胞分化の過程で Mash1 を発現する段階から続いていると仮定すれば、*gustducin* や T1r3 を発現する細胞のうち NCAM を発現しているのは、分化したばかりの若い細胞であり、味蕾の成熟過程で NCAM の発現が減少すると考えられる。そこで、有郭乳頭の味蕾の形成過程について解析を行った (図8)。その結果、味蕾の形成が開始した直後の生後0.5日では *gustducin* および T1r3 を発現する細胞の約90%が NCAM 陽性であり、味蕾の成熟に従って NCAM 陽性細胞の割合が減少していくことが明らかになった。この味蕾成熟過程における NCAM 陽性細胞の割合の変化もまた、Mash1 発現細胞から T1r3 や *gustducin* を発

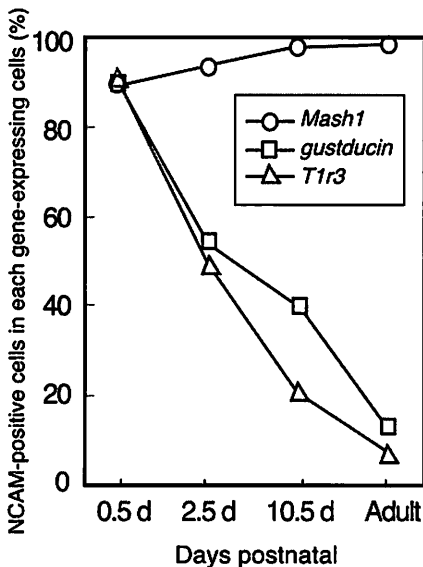


図8 マウス有郭乳頭の味蕾形成過程における Mash1, *gustducin* および T1r3 発現細胞に占める NCAM 陽性細胞の割合の変化

生後0.5日から10.5日、および成体マウスの有郭乳頭について、NCAM 免疫染色と各遺伝子の *in situ* hybridization との二重蛍光検出を行って解析した。

(Miura et al., 2005³² から)

現する細胞が分化するという仮説を支持していた。一方、これまで、*gustducin* 発現細胞では NCAM の発現は報告されておらず、筆者らの解析結果はそれらの報告とは異なっていた。この相違は、解析した手法と動物種の違いによると思われる。これまでの味蕾における NCAM の発現解析はラットを中心とする免疫染色で行われていたのに対して、筆者らはマウスを用いて各分子の *in situ* hybridization と NCAM 免疫染色を組み合わせる解析を進めた。免疫染色ではなく *in situ* hybridization で *gustducin* を検出したために、*gustducin* の発現を細胞分化のより早い段階で検出しており、*gustducin* 発現細胞に Mash1 発現細胞の分化段階から続く NCAM の発現が残っていた可能性がある。あるいは、マウスとラットでは、味蕾細胞分化における NCAM の発現のタイミングに差があることも考えられる。

これまでの電子顕微鏡観察では、味蕾を構成する細胞のうちⅢ型細胞にだけシナプスが認められ、Ⅱ型細胞にはシナプスがないとされている。筆者らの NCAM の解析結果からは、Mash1 を発現する細胞はⅢ型細胞を中心とした細胞集団であり、*gustducin* や T1r3 を発現するⅡ型細胞は Mash1 発現細胞から分化すると推測される。その一方で、シナプスを持つⅢ型細胞からシナプスを持たないⅡ型細胞が分化するとは考えにくい。おそらく、Mash1 発現細胞の一部の細胞集団がⅡ型細胞に分化し、別の細胞集団は Mash1 および NCAM を発現し続けて、いわゆるⅢ型の形態を持つ細胞となるのではないかと考えられる。先に述べた BrdU の取り込みの解析からもこの可能性が支持されている。

E. 味蕾における遺伝子発現の味神経依存性

先に、味神経切断による味蕾の消失に先駆けて Shh と Ptc の発現が失われることを述べた。しかし、味蕾内の味覚受容体や転写因子の発現の味神経への依存性については、不明のままであった。そこで、味蕾における各遺伝子発現の味神経依存性を明らかにするために、味神経を切断して生じる遺伝子発現の変化についてより詳細な解析を行った (図9)³⁰。その結果、まず、味蕾基底部分で発現する Shh の発現は、神経切断後約6時間で消失し、極めて強く味神経に依存していることが明らかになった。また、味蕾周囲で発現する Ptc の発現は、Shh に続いて神経切断後12時間までに消失し、Shh シグナルの枯渇の結果として Ptc の発現が消失することを示していた。その一方で、味蕾の中で発現する味覚受容体や *gustducin* などの味覚受容関

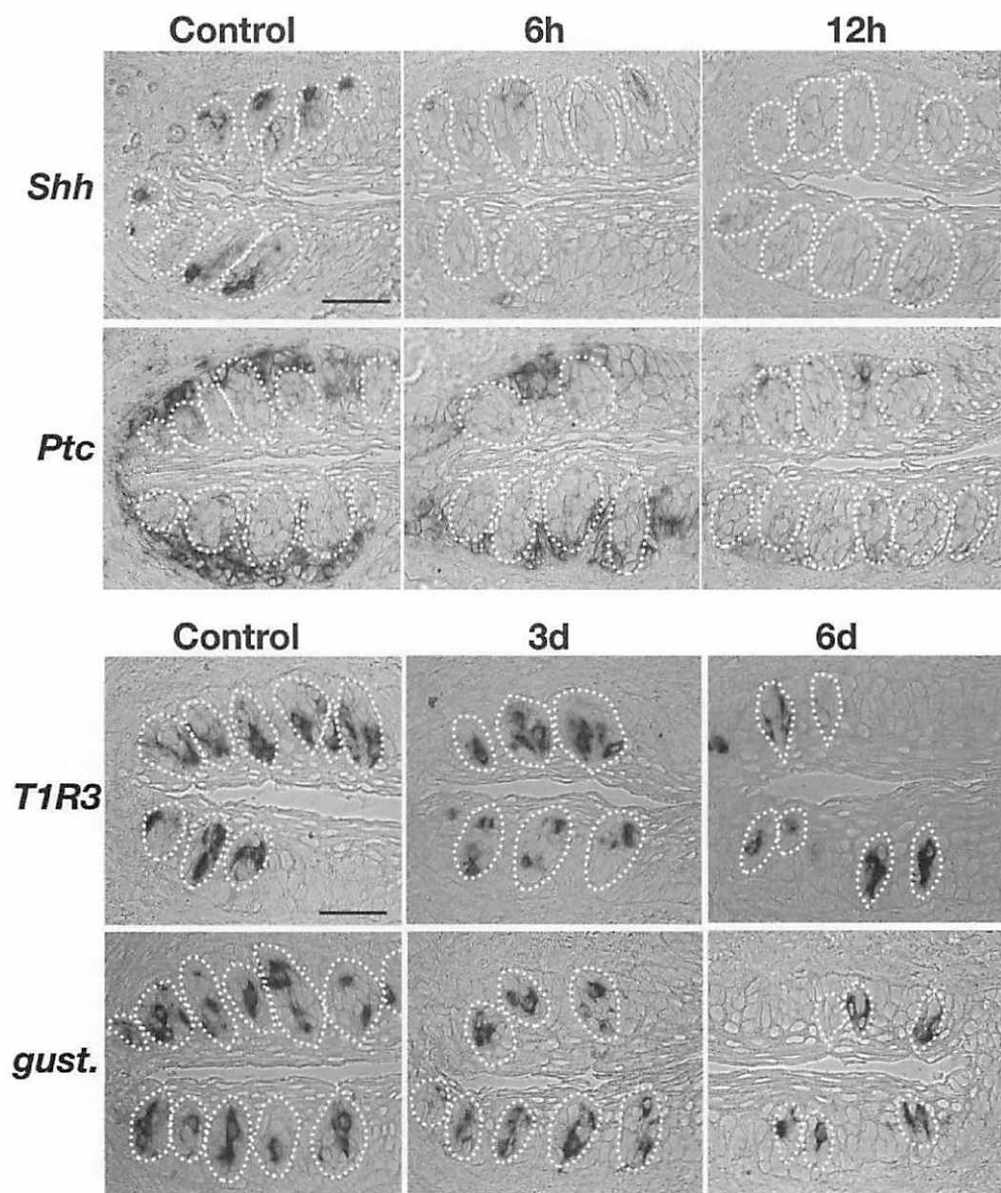


図9 舌咽神経切断後のマウス有郭乳頭の味蕾における *Shh*, *Ptc*, *T1r3*, *gustducin* の発現の経時変化

各遺伝子の発現を in situ hybridization により検出した。点線は味蕾の輪郭を示す。スケールバーは50 μ m を示す。

(Miura et al., 2004³⁶⁾ から)

連分子や *Mash1* や *Nkx 2.2* など未分化な味蕾細胞で発現すると予想される転写因子の発現は、神経切断後も切断前とほぼ同様の強度で検出され、味神経には殆ど依存していないことが明らかになった。味蕾の消失にともないこれらの遺伝子を発現する細胞の数は減少したが、神経切断後8日でもこれらを強く発現する細胞が観察された。また、各遺伝子を発現する細胞数の減少の過程には、遺伝子間で殆ど差がなく、すべてが同調的に減少した (図10)。各転写因子を発現する細胞から味覚受容体を発現する味細胞が分化しており、神経切断後もその分化過程が進行しているのであれば、神経切断後には、転写因子を発現する細胞が先に減少すると予想していたが、そのような現象は見られなかった。この結果は、味神経の切断によって味細胞の分化の進行が停止すること、また、味神経は味蕾内の各細胞の生存維持に重要であることを示していると考えられる。味神経による味蕾の細胞分化の誘導については未だ不明であるが、筆者らは味蕾における味覚受容に関連する分子の発現パターンが茸状乳頭と有郭乳頭で

異なっていることを見だしている³⁷⁾。茸状乳頭は鼓索神経、有郭乳頭は舌咽神経とそれぞれ異なる味神経に支配されていることから、味蕾におけるこの遺伝子発現パターンの差は味神経からの誘導による可能性がある。しかし、舌における位置情報として味蕾の細胞分化パターンがあらかじめ決められている可能性もあり、味神経による味蕾の細胞分化の誘導については今後のさらなる解析が必要である。

IV. 終わりに

これまでご紹介したように、味覚受容および情報伝達に関与する分子の機能解析が急速に進んでいる一方で、味蕾の細胞分化の分子メカニズムには未だ不明な点が多い。筆者らは、発生過程や神経切断後の味蕾における遺伝子発現の変化に着目して、味蕾の細胞分化に関与する分子の解析を進めてきたが、各分子の味蕾の細胞分化における機能の実証的解析には至っていない。今後は、培養系や遺伝子組換え動物などをも利用することによって、味蕾の細胞分化の分子メカニズムを解析し、生体における味覚機能の解明に貢献したいと考えている。

参考文献

- 1) McLaughlin, S. K., McKinnon, P. J. and Margolskee, R. F.: Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducin. *Nature*, 357, 563-569, 1992
- 2) Wong, G. T., Gannon, K. S. and Margolskee, R. F.: Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature*, 381, 796-800, 1996
- 3) Hoon, M. A., Adler, E., Lindemeier, J., Battey, J. F., Ryba, N. J. and Zuker, C. S.: Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell*, 96, 541-551, 1999
- 4) Li, X., Inoue, M., Reed, D. R., Huque, T., Puchalski, R. B., Tordoff, M. G., Ninomiya, Y., Beauchamp, G. K. and Bachmanov, A. A.: High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (T1R1) gene (Gpr70) to mouse distal chromosome 4. *Mamm. Genome*, 12, 13-16, 2001
- 5) Kitagawa, M., Kusakabe, Y., Miura, H., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem.*

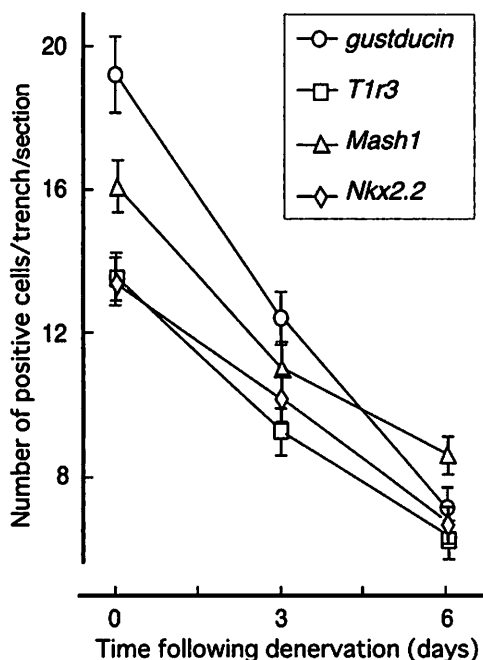


図10 舌咽神経切断後のマウス有郭乳頭の味蕾における遺伝子発現の変化

in situ hybridizationにより遺伝子発現を検出し(図9)、各遺伝子を発現する細胞数を計数した。

(Miura et al., 2004³⁶⁾から)

- Biophys. Res. Commun., 283, 236-242, 2001
- 6) Max, M.; Shanker, Y. G., Huang, L., Rong, M., Liu, Z., Campagne, F., Weinstein, H., Damak, S. and Margolskee, R. F.: *Tas1r3*, encoding a new candidate taste receptor, is allelic to the sweet responsiveness locus *Sac*. *Nat. Genet.*, 28, 58-63, 2001
 - 7) Nelson, G., Hoon, M.A., Chandrashekar, J., Zhang, Y., Ryba, N. J. and Zuker, C. S.: Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, 106, 381-390, 2001
 - 8) Montmayeur, J. P., Liberles, S. D., Matsunami, H. and Buck, L. B.: A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat. Neurosci.*, 4, 492-498, 2001
 - 9) Sainz, E., Korley, J. N., Battey, J. F. and Sullivan, S. L.: Identification of a novel member of the T1R family of putative taste receptors. *J Neurochem*, 77, 896-903, 2001
 - 10) Bachmanov, A. A., Li, X., Reed, D. R., Ohmen, J. D., Li, S., Chen, Z., Tordoff, M. G., de Jong, P. J., Wu, C., West, D. B., Chatterjee, A., Ross, D. A. and Beauchamp, G. K.: Positional cloning of the mouse saccharin preference (*Sac*) locus. *Chem. Senses*, 26, 925-933, 2001
 - 11) Nelson, G., Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Feng, L., Zhao, G., Ryba, N. J. and Zuker, C. S.: An amino-acid taste receptor. *Nature*, 416, 199-202, 2002
 - 12) Li, X., Staszewski, L., Xu, H., Durick, K., Zoller, M. and Adler, E.: Human receptors for sweet and umami taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 4692-4696, 2002
 - 13) Xu, H., Staszewski, L., Tang, H., Adler, E., Zoller, M. and Li, X.: Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 14258-14263, 2004
 - 14) Jiang, P., Ji, Q., Liu, Z., Snyder, L. A., Benard, L. M., Margolskee, R. F. and Max, M.: The Cysteine-Rich Region of T1R3 Determines Responses to Intensely Sweet Protein. *J. Biol. Chem.*, 279, 45068-45075, 2004
 - 15) Jiang P, Cui M, Zhao B, Liu Z, Snyder LA, Benard LM, Osman R, Margolskee RF, Max M.: Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste. *J. Biol. Chem.*, 280, 15238-15246, 2005
 - 16) Adler, E., Hoon, M. A., Mueller, K. L., Chandrashekar, J., Ryba, N. J. P. and Zuker, C. S.: Novel Family of Mammalian Taste Receptors. *Cell*, 100, 693-702, 2000
 - 17) Chandrashekar, J., Mueller, K. L., Hoon, M. A., Adler, E., Feng L., Guo, W., Zuker, C. S. and Ryba, N. J. P.: T2rs Function as Bitter Taste Receptors. *Cell*, 100, 703-711, 2000
 - 18) Caicedo, A. and Roper, S. D.: Taste Receptor Cells That Discriminate Between Bitter Stimuli. *Science*, 291, 1557-1760, 2001
 - 19) Herness S, Zhao FL, Lu SG, Kaya N, Shen T.: Expression and physiological actions of cholecystokinin in rat taste receptor cells. *J. Neurosci.*, 22, 10018-10029, 2002
 - 20) Kawai, K., Sugimoto, K., Nakashima, K., Miura, H. and Ninomiya, Y.: Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97: 11044-11049, 2000
 - 21) Shigemura, N., Ohta, R., Kusakabe, Y., Miura, H., Hino, A., Koyano, K., Nakashima, K., and Ninomiya, Y.: Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology*. 145: 839-847, 2004
 - 22) Nosrat, C. A., Blomlof, J., ElShamy, W. M., Ernfors, P. and Olson, L.: Lingual deficits in BDNF and NT3 mutant mice leading to gustatory and somatosensory disturbances, respectively. *Development* 124, 1333-1342, 1997
 - 23) Miura, H., Kusakabe, Y., Sugiyama, C., Kawamatsu, M., Ninomiya, Y., Motoyama, J. and Hino, A.: *Shh* and *Ptc* are associated with taste bud maintenance in the adult mouse. *Mech. Dev.*, 106, 143-145, 2001
 - 24) Goodrich, L. V., Johnson, R. L., Milenkovic, L., McMahon, J. A. and Scott, M. P.: Conservation of the hedgehog/patched signaling pathway from flies to mice -induction of a mouse patched gene by hedgehog. *Genes Dev.*, 10, 301-312, 1996
 - 25) Miura, H., Kato, H., Kusakabe, Y., Tamami, M., Miura-Ohnuma, J., Ookura, T., Shindo, Y., Ninomiya, Y. and Hino, A.: *Shh* signaling and regulatory gene expression in the mouse taste buds. *Chem. Senses*, 30, i50-i51, 2005
 - 26) Beidler, L. M. and Smallman, R. L.: Renewal of cells within taste buds. *J. Cell. Biol.*, 27, 263-272, 1965
 - 27) Delay, R. J., Kinnamon, J. C. and Roper, S. D.: Ultrastructure of mouse vallate taste buds: II. Cell types and cell lineage. *J. Comp. Neurol.* 253, 242-252,

- 1986
- 28) Kusakabe, Y., Miura, H., Hashimoto, R., Sugiyama, C., Ninomiya, Y. and Hino, A.: The neural differentiation gene *Mash-1* has a distinct pattern of expression from the taste reception-related genes *gustducin* and *T1R2* in the taste buds. *Chem. Senses*, 27, 445-451, 2002
- 29) Suzuki, Y., Takeda, M. and Obara, N.: Expression of *NeuroD* in the mouse taste buds. *Cell. Tissue. Res.*, 307, 423-428, 2002
- 30) Cau, E., Gradwohl, G., Fode, C. and Guillemot, F.: *Mash1* activates a cascade of bHLH regulators in olfactory neuron progenitors. *Development*, 124, 1611-1621, 1997
- 31) Miura, H., Kusakabe, Y., Kato, H., Miura-Ohnuma, J., Tagami, M., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Co-expression pattern of *Shh* with *Prox1* and that of *Nkx2.2* with *Mash1* in mouse taste bud. *Gene. Expr. Patterns.*, 3, 427-430, 2003
- 32) Miura, H., Kato, H., Kusakabe, Y., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Temporal changes in NCAM-immunoreactivity during taste cell differentiation and cell lineage relationships in taste buds. *Chem. Senses*, 30, 367-375, 2005
- 33) Yang, R. B., Tabata, S., Crowley, H. H., Margolske, R. F. and Kinnamon, J. C.: Ultrastructural localization of *gustducin* immunoreactivity in microvilli of type II taste cells in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 425, 139-151, 2000
- 34) Clapp, T. R., Yang, R., Stoick, C., Kinnamon, S. C. and Kinnamon, J. C.: Morphologic Characterization of Rat Taste Receptor Cells That Express Components of the Phospholipase C Signaling Pathway. *J. Comp. Neurol.*, 468, 311-321, 2004
- 35) Lawton, D. M., Furness, D. N., Lindemann, B. and Hackney, C. M.: Localization of the glutamate-aspartate transporter, *GLAST*, in rat taste buds. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 3163-3171, 2000
- 36) Miura, H., Kato, H., Kusakabe, Y., Tagami, M., Miura-Ohnuma, J., Ninomiya, Y. and Hino, A.: A strong nerve dependence of *Sonic hedgehog* expression in basal cells in mouse taste bud and an autonomous transcriptional control of genes in differentiated taste cells. *Chem. Senses*, 29, 823-831, 2004
- 37) Kim, M. -R., Kusakabe, Y., Miura, H., Shindo, Y., Ninomiya, Y. and Hino, A.: Regional expression patterns of taste receptors and *gustducin* in the mouse tongue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 312, 500-506, 2003

Genetic and epigenetic control of 4NQO-induced tongue carcinogenesis in the rats

Jun-ichi Tanuma*

Department of Oral Pathology, Field of Oncology, Advanced Therapeutic Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Abstract

Oral administration of 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) can induce a high incidence of tongue cancers (TCs) in rats; inbred Dark-Agouti (DA) strain rats are highly susceptible, whereas Wistar/Furth (WF) rats are resistant. Our earlier studies confirmed that susceptibility depended on the respective genetic background, and 5 quantitative trait loci (QTLs), *Tongue squamous cell carcinoma 1-5 (Tsccl-5)*, were identified as influencing susceptibility/resistance to 4NQO-induced TCs; however, the gene products encoded by the *Tscc* loci, and the molecular mechanisms responsible for their allele-specific cancer-modifier activities, remain unknown. To test whether *Tscc* genes display either oncogene or allele-specific tumour suppressor-like activity in TCs, we examined 4NQO-induced TCs in (DA x WF) F1 rats for loss of heterozygosity (LOH) at the loci known to be involved in cancer to characterize genetic alterations in TCs and their possible relationship with the *Tscc* loci. We examined 40 tongue tumours ≥ 5 mm in diameter from (DA x WF) F1 rats for LOH at the *Tscc* loci, revealing a high frequency of LOH in chromosomal regions where the *Tscc 2, 3 and 4* loci map. In most LOH, the allele of the resistant WF strain was lost, suggesting that these loci encode tumour suppressor genes. LOH was frequently found on rat chromosomes 5 (RNO5) and 6 (RNO6). In some advanced TCs, 5' CpG island methylation and mutation of *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes were also detected. The accumulation of LOH, mutation and methylation in tumour suppressor genes in larger tumours suggests that they may play a role in TC progression. This latest work represents an important step toward the identification of clinically significant biomarkers for tongue carcinogenesis.

Key words: 4NQO, Tongue Cancer, QTL, LOH, Methylation

Introduction

Carcinogenesis is a multistep phenomenon modified by a number of host genetic and epigenetic factors, though such modifier effects of the host are still poorly understood. Etiological factors of TCs and other oral cancers are assumed to be mostly environmental, such as smoking, alcohol intake or viral infection, but several epidemiological studies and reports on familial clustering suggest that genetic and epigenetic factors also contribute to susceptibility to these cancers.^{1,2,3)} Such genetic susceptibility, if

recognized, would be important in identifying risk groups and elucidating critical steps in carcinogenesis.^{4,5)}

To elucidate host genetic and epigenetic effects, analyses of appropriate animal models are very important; indeed, the rat model of TC induced by 4NQO is one of the best. The induction of TC in rats by 4NQO, a potent carcinogen, is under genetic and epigenetic control. We have reported that the DA strain of rats is highly susceptible to 4NQO-induced TC, but that the WF strain is highly resistant.^{6,7)} Our studies in F2 rats using interval mapping

methods have shown that susceptibility to 4NQO-induced rat tongue carcinogenesis is determined by five QTLs of a significant level, *Tscc1-5* and, in addition, four QTLs of suggestive level located on rat chromosomes 5, 6, 10 and 17.^{8,9,10} To test whether an individual locus has an allele-specific tumour suppressor-like activity on TC, 4NQO-induced TCs in (DA x WF) F1 hybrid rats were examined for LOH, methylation and mutation at each chromosomal region containing these QTLs.^{11,12,13} This report is based on our studies in respect to chemical carcinogenesis in the rat tongue.

Animals and Carcinogen

DA rats were purchased from the Shizuoka Laboratory Animal Centre (Hamamatsu, Japan). WF rats were originally obtained from Hiroshima University (Hiroshima, Japan), and have been maintained by brother-sister mating for over 90 generations in our laboratory. Reciprocal mating between DA and WF rats derived a total of 100 F1 rats (50 females and 50 males). In addition, a total of 130 F2 rats (68 females and 62 males) were obtained by mating (DA x WF) F1 hybrids. A stock solution of 4NQO (Nacalai

Tesque, Kyoto, Japan) was prepared at 200 mg/litre in a 5% ethanol solution and stored at 4°C until use. From 6 weeks of age, all rats were allowed access to drinking water containing 0.001% 4NQO *ad libitum* from 5 pm to 9 am. Rats were sacrificed when they became moribund or on the 180th day of the experiment. A full autopsy with histopathological examination of various organs, including the tongue, maxilla and mandible was carried out on each animal, and number and size of carcinomas of the tongue and those of the oral cavity other than the tongue were recorded.

QTLs in the F2 progeny (Table 1 & Figure 1)

QTL analysis in F2 rats was carried out as described previously.^{10,14} We used DNA of 130 F2 rats. Primers for microsatellite analyses were purchased from the Invitrogen Corporation (Carlsbad, CA, USA). The relative map positions of the microsatellite loci were based on Jacob,¹⁵ Watanabe,¹⁶ and the RAT MAP (<http://ratmap.gen.gu.se/>). For mapping, Mapmaker/EXP version 3.0b was used to create genetic maps for the datasets, and calculations of the logarithm of the odds (Lod) scores was carried out with

Table 1. QTL affecting susceptibility to 4NQO-induced tongue carcinoma

Locus	RNO ^{a)}	Linkage indexes and %variance explained at each locus					
		Number of TC			Size of the largest TC		
		p	Lod Score	% ^{b)}	p	Lod Score	% ^{b)}
<i>Tscc1</i>	19	4.82 x 10 ⁻¹⁰	10.04	20.9	1.48 x 10 ⁻⁹	8.25	17.9
<i>Tscc2</i>	1	5.07 x 10 ⁻⁸	6.85	13.8	4.76 x 10 ⁻⁸	6.79	12.9
<i>Tscc3</i>	1	2.48 x 10 ⁻⁷	4.93	10.7	5.26 x 10 ⁻⁶	3.66	9.21
<i>Tscc4</i>	4	3.34 x 10 ⁻⁸	6.88	14.4	8.72 x 10 ⁻⁴	3.13	7.01
<i>Tscc5</i>	14	7.48 x 10 ⁻⁹	7.29	15.3	1.92 x 10 ⁻³	3.10	6.81
<i>D5Mgh4</i> ^{c)}	5	1.36 x 10 ⁻⁴	3.47	7.92	3.25 x 10 ⁻³	2.83	5.92
<i>D6Rat55</i> ^{c)}	6	2.23 x 10 ⁻⁴	3.29	7.32	5.44 x 10 ⁻⁴	2.75	5.78
<i>D10Mit5</i> ^{c)}	10	1.45 x 10 ⁻³	3.12	6.91	9.47 x 10 ⁻³	2.13	5.49
<i>D17Wox22</i> ^{c)}	17	1.98 x 10 ⁻³	3.01	5.41	1.47 x 10 ⁻²	2.03	4.49

^{a)} Rat Chromosome

^{b)} %Variance of phenotype explained

^{c)} The marker locus closest to the suggested QTL peak.

Mapmaker/QTL software.^{17, 18)}

Whole-genome scanning of 130 extreme-phenotype F2 rats with 267 markers showed five significant linkages to susceptibility to 4NQO-induced tongue carcinomas. We found a significant linkage of a RNO19 region with both

TC#3 (TC with ≥ 3 mm diameter) and DTCmax (maximum diameter of the largest TC in mm) at the point 4cM distal from *D19Mit9* (Fig.1) (A). This confirmed linkages, between TC#3 and *D19Mit9* and also between DTCmax and *D19Mit9*, supported by χ^2 values of 46.18 and 37.95

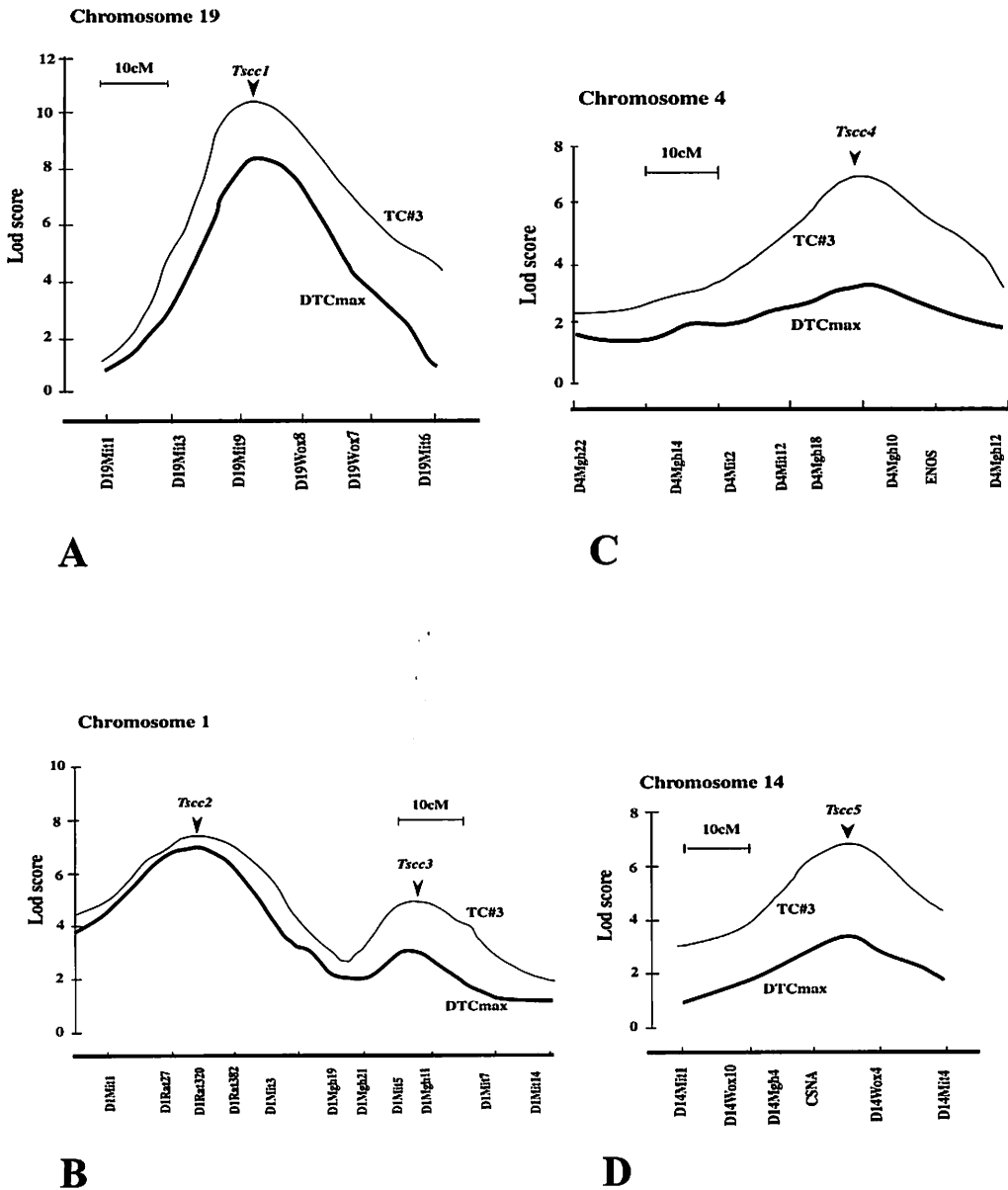


Fig. 1. A composite interval mapping of *Tsc1* on RNO 19 based on 130 F2 rats (62 male and 68 female) treated with 4NQO (A). Lod score plots for TC#3 and DTCmax are shown. The bar indicates 10 cM distance. TC#3 (Thin solid line) and DTCmax (Thick solid line). *Tsc2* and *Tsc3* on RNO1 (B). *Tsc4* on RNO4 (C). *Tsc5* on RNO14 (D). Reproduced from Tanuma, J., et al. with copyright permission of the publisher (JJCR 92, 610-616, 2001).

and p values of 4.82×10^{-10} and 1.48×10^{-9} (Lod scores for 10.04 and 8.25), respectively. The major locus was *Tscc1*, explaining the 20.9% variance in phenotype DTCmax and 17.9% in TC#3.

Another significant linkage with the distal region of RNO1 was observed 4cM distal from *D1Rat320*, with both the number of TC#3 and the size of DTCmax, and was supported by χ^2 values of 31.5 and 31.23, p values of 5.02×10^{-4} and 4.76×10^{-4} (Lod score of 6.85 and 6.79), respectively (Fig.1) (B).

The association of the same chromosome with TC#3 showed a significant linkage for the marker locus *D1Mit5*, besides *Tscc2*. To confirm that the two linkages are independent rather than a random fluctuation of phenotypes, composite interval mapping was carried out with the Cartographer software. We named this locus *Tscc3*, and the mapping was supported by an χ^2 value of 22.68, a p value of 2.48×10^{-7} (lod score of 4.93) for TC#3, 2cM distal from *D1Mit5*. This QTL, *Tscc3*, showed considerably weaker effects than *Tscc2*, because the linkage was smaller than that of *Tscc2* when found with DTCmax (lod score of 3.66) (Fig.1) (B).

On RNO4, we mapped another locus linked to TC#3. The mapping was supported by an χ^2 value of 31.65 and a p value of 3.34×10^{-8} (Lod score of 6.88) for TC#3, 4cM distal from *D4Mgh10* (Fig.1) (C). We named this locus *Tscc4* and the gene showed a stronger effect for TC#3 than for DTCmax; because the significant linkage was much smaller than found with DTCmax (Lod score of 3.13).

On RNO14, we mapped another locus linked to the number of TC#3. The DA allele is associated with increased phenotype expression, and the mapping was supported by an χ^2 value of 33.53 and a p value of 7.48×10^{-9} for TC#3 (Lod score of 7.29) in this locus 2cM distal from *D14Wox4* (Fig.1) (D). We named this locus *Tscc5*; and it specifically affected TC#3, because the significant linkage was not much higher than found with DTCmax (Lod score of 3.10).

In addition, weak linkages for values of either TC#3 or DTCmax were observed at three loci, i. e., *D5Mgh4* on RNO5, *D6Rat45* on RNO6, *D10Mit8* on RNO10, and *D17Wox22* on RNO17. However, these linkages were not statistically significant (all of the Lod scores were of less than 4.3), but were suggestive. Tentatively, we have called them suggestive QTLs.

LOH analysis for F1 rats at QTLs

In 40 of 100 experimental F1 rats, at least one TC with a diameter of ≥ 5 mm was found at necropsy (Fig. 2). LOH analysis in F1 rats was carried out as described previously.^{11, 12, 13} Data was collected automatically and analysed using the GeneScan software (Applied Biosystems). A Genotyper (Applied Biosystems) was used for allele scoring and assessment of LOH. In the case of constitutional heterozygotes, two alleles were detected in normal tissue, and if one was absent in the tumour, the result was classed as LOH. When a tumour showed an allelic imbalance rather than complete loss of one allele, the ratio of the tumour signal to that of the normal signal (T1/T2 over N1/N2) was calculated. Ratios of < 0.67 or > 1.35 were considered indicative of LOH for that locus.

In all the *Tscc* loci including the suggestive QTLs, DA alleles lead to susceptibility to TC development, while WF alleles lead to resistance. To determine whether the resistant WF alleles of these loci are lost by hemizygous deletion, as are tumour suppressor genes, we first examined LOH in the TCs of the 40 (DA x WF) F1 rats with tumours ≥ 5 mm in diameter. LOH was frequently found on RNO1, 4, 5, and 6 and less frequently on RNO10, 14, 17 and 19. Among *Tscc* loci, *Tscc2* and 3 (on RNO1) and *Tscc4* (on RNO4) were within the segment frequently involved in LOH. *Tscc1* (RNO19) and *Tscc5* (RNO14) were not involved in LOH. In *Tscc2*, *Tscc3* and *Tscc4* in regions, the WF allele was preferentially lost. LOH frequency at *Tscc 2*, 3, and 4 increased in parallel with the size of the TC, raising the possibility that the functions of *Tscc 2*, 3 and 4 are to suppress tumour progression. Other hot-spots showing $\geq 30\%$ frequency were on RNO5 and 6 bearing *p15^{INK4}*, *p16^{INK4A}* and *Msh2*, respectively.

DNA sequencing

Samples were loaded into an ABI 310 Genetic Analyzer, electrophoresed in the analyser's capillaries through Performance Optimised Polymer 6 (ABI) at 15 kV for 25 min, and data analysed using the ABI 310 Sequence Analysis software.^{11, 13}

Tumours and normal tissue in 40 F1 rats were screened for *Ha-ras* gene exon 1 and 2 mutations. DNA sequence analysis revealed a G→A transition at codon 12 in the *Ha-ras* exon 1 coding sequence, resulting in a change from Gly to Glu (shown by the symbol *a* in Fig.2b).

A low frequency of LOH was observed at *D19Mit8* (25%) on RNO10, close to the *Tp53* location. Analysis of individual tumours for mutation of *Tp53* revealed only four large tumours ≥ 20 mm in diameter with a mobility shift, the 1st in exon 5, due to a transitional mutation at codon 174, TGC (Cys) to TAC (Tyr) (*g* in Fig.2b), the 2nd in exon 6 at codon 211, CGG (Arg) to CTG (Leu) (*h* in Fig. 2b), the 3rd at codon 247, CGG (Arg) to CGT (Arg) (*i* in Fig. 2b), and the 4th at codon 256, GAA (Glu) to CAA (Gln) (*j* in Fig.2b). These results indicate that mutations in *Tp53* are rare in TCs occurring only in the largest tumours. Furthermore, no mutations in *Msh2* and *Fgfr4* were found in any of the 40 TCs (data not shown).

Methylation analysis

DNA methylation of the *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes was examined by amethylation-specific polymerase chain reaction (MS-PCR), as previously reported by Herman et al.¹⁹⁾ Briefly, 3 μ g genomic DNA was treated with 3 M sodium bisulfite and 10 mM hydroquinone, purified using the Wizard DNA purification system (Promega, Madison, WI) and desulfonated with 0.3 M NaOH. PCR amplification was performed with approximately 200 ng of treated DNA as the template. Primers for *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes were synthesized as previously reported by Swafford²⁰⁾ and Abe et al.²¹⁾ Two sets of primers were designed, one specific for DNA methylated at CpG sites and another specific for fully unmethylated DNA.

We observed that *p16^{INK4A}* inactivation was mostly associated with aberrant methylation in the 5' CpG island of its promoter region, whereas *p15^{INK4B}* was rarely affected. Methylation was observed in 2/40 (5%) for the *p15^{INK4B}* gene and 8/40 (20%) for the *p16^{INK4A}* gene, shown in Fig.3.

mRNA expression of the *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes

Expressions of the *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes were analyzed in normal and the 40 TC samples by quantitative real-time RT-PCR.¹³⁾ *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* gene expressions were associated with DTCmax and TC#5, as shown in Table 1. *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes mRNA expression levels are shown as the ratio of *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* / β -actin in Fig 4.

Candidate genes for QTLs

Tscc1: We considered that the strongest linkage of *Tscc1* was to the locus of the quinone oxidoreductase gene, *NQO1* (*Dia4*), which is the gene of DT-diaphorase or NADH-cytochrome b5 reductase) on RNO19.^{22, 23)} Quinone oxidoreductase is one of the major enzymes that convert 4NQO to the more active metabolite, 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide (4HAQO). Recently, we clarified that the locus of *NQO1* is located between *D19Mit9* and *D19Wox8*, as is the locus of *Tscc1* in rat.^{24, 25)} *JunB* a proto-oncogene, is another potential candidate gene for *Tscc1*,^{26, 27)} and may act to either promote or inhibit carcinogenesis, playing a role in critical cell functions such as proliferation, differentiation

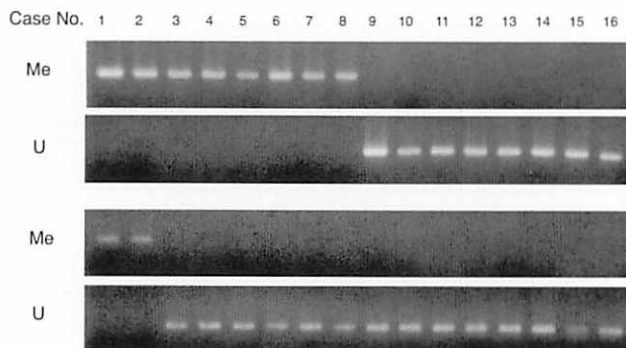


Fig. 3. Methylation-specific PCR of the 5' CpG islands of *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* in 4NQO-induced TC. Methylation-specific PCR was carried out according to the method of Herman¹⁹⁾ with minor modifications. Primers for the *p16^{INK4A}* and *p15^{INK4B}* genes were synthesized as reported by Swafford et al.²⁰⁾ and Abe et al.²¹⁾, respectively. Me, methylated; U, unmethylated. Case numbers correspond with those in Table 1. Reproduced from Ogawa, K., et al. with copyright permission of the publisher (Oral Oncology 2006, in press).

and apoptosis.

Tscc2: One of the candidate genes for *Tscc2* may be at the *cyp2a* locus located at 19q13.2; this is a structural gene for the cytochrome P450 enzyme, phenobarbital inducible, constituting a superfamily of membrane-bound enzymes that function as terminal mono-oxygenases in the metabolism of a broad variety of endogenous and exogenous compounds including chemical carcinogens.^{28, 29)} When searching for LOH at *Tscc* loci in 4NQO-induced TCs in (DA x WF) F1 rats, we found that the chromosomal region of the *Tscc2* was a frequent target of LOH; the frequency increasing as the size of the TCs increased. The resistant WF allele was selectively lost, which suggests that *Tscc2* might encode a tumour suppressor gene.

Tscc3: From its map position, we can assume several candidate genes for *Tscc3* from its map position, including *Ha-ras*^{13, 30, 31)} and *Gstp*.^{32, 33)} *Ha-ras* genes have previously been implicated in cancer predisposition in humans, mice, and rats. Loss of the wild-type *Ha-ras* allele may cause an un-

opposed mutant activated by p21 protein that could potentially lead to gene amplification. *Ha-ras* point mutations at codon 12 or 61 were detected in 28 of the 40 TCs, among which, LOH of wild-type *Ha-ras* was observed in 20 of the TCs >7 mm in diameter. The high incidence of *Ha-ras* mutations raises the possibility that they represent an early event in TC development. In our parallel study with 4NQO-induced TCs in F1 rats, frequent loss of the WF allele and point mutations in the remaining DA allele at the *Ha-ras* gene were observed.

A earlier study of ours showed *Gstp* to be a promising marker for 4NQO-induced tongue carcinogenesis in rat. All TCs invariably expressed *Gstp*, whereas tongue tissues from normal control animals were negative. This may contribute in some way to the difference in susceptibility to 4NQO between the DA and WF strains.

Tscc4: One of the candidate genes for *Tscc4* is *Tgfa*, located on RNO4 and encoding the transforming growth factor- α (TGF α).^{34, 35)} Other candidate genes for *Tscc4*

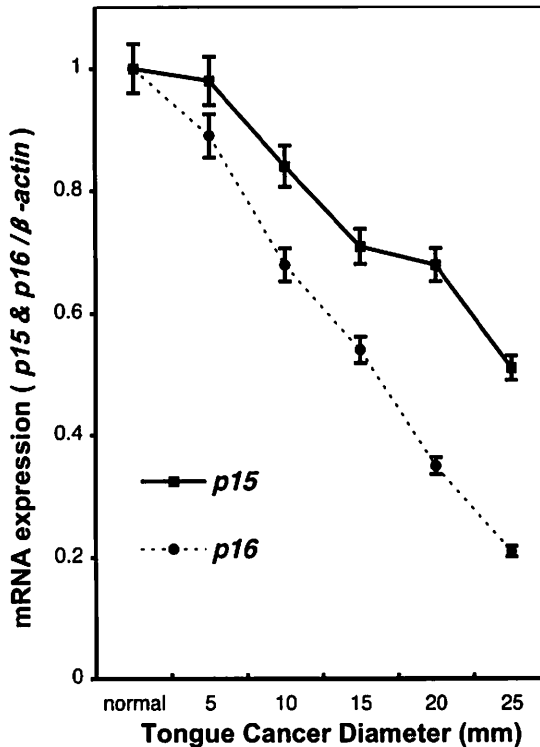


Fig. 4. Expression levels of mRNA of the *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes. The level is shown as the ratio of *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* genes / β -actin. *p15^{INK4B}* and *p16^{INK4A}* gene expressions in 40 TCs. Reproduced from Ogawa, K., et al. with copyright permission of the publisher (Oral Oncology 2006, in press).

mapped on RNO4 may be *Ki-ras*^{36,37)} and *Pthlh*.^{38,39)} *Pthlh* encodes the parathyroid hormone-related protein (PTHrP), which is regarded as a predominant cause of hypercalcemia of malignancies observed in several types of human cancers. Manenti et al.⁴⁰⁾ reported that an amino acid polymorphism of *Pthlh* showed cancer modifier effects in a human squamous cell carcinoma cell line. We also are now engaged in an exhaustive molecular survey on *Pthlh*, in respect to 4NQO-induced rat tongue carcinogenesis, and some important and interesting results will hopefully be presented in the future (Tanuma, unpublished data).

Tscc5: For *Tscc5*, *Egfr* and *Tp53l2* can be mentioned as possible candidate genes. Some important and novel aspects of the biological behaviours of oral cancers should be brought by further surveys regarding these genes.

Suggestive-QTL regions: Finally, the candidate genes for RNO5, RNO6, RNO10 and RNO17 may be mutations in tumours - the suppressor genes *p15*, *p16*, *p53* and *Fgfr4* were only observed in a few large TCs in our model.

Their contribution to the tumour progression in TCs was unclear but they appeared to be somehow involved at an enlarged stage, possibly by genetic instability. The lower frequency of genetic alterations in *p53* in this model contrasts with other reports of high levels of *p53* expression and its frequent mutation in human TCs, and of LOH in oral cancers.

Conclusive remarks

We have identified five susceptibility/resistance genes for 4NQO-induced rat tongue carcinogenesis, *Tscc1*, *Tscc2*, *Tscc3*, *Tscc4* and *Tscc5* on RNO19, 1, 4, and 14. The mapping of the genetic loci conferring susceptibility/resistance to TC opens up important avenues for future studies. A high incidence of LOH was observed at the chromosomal sites where genes involved in susceptibility/resistance to tongue carcinogenesis are located, and indicates that putative oncosuppressor genes also play important roles in rat tongue carcinogenesis. This article presents our extensive genetic and epigenetic, including assayed on cDNA Microarrays and PowerBlot analysis of rat 4NQO-induced TCs, and a discussion of possible candidate genes with special reference to TCs.

In conclusion, genetic and epigenetic studies of susceptibility/resistance to chemical carcinogenesis have revealed polygenic control to include several QTLs,

each locus providing only a small phenotypic effect. Identification of involved genes and their functions should lead to a better fundamental understanding of the fundamentals of carcinogenesis and cancer prediction in humans, and will aid in devising novel therapeutic strategies.

Acknowledgments

The author thanks Dr. Hiai, H., (Shiga Medical Centre for Adults), Dr. Shisa, H., (Saitama Cancer Centre) and Emeritus Professor Kitano, M., for critical reading of the manuscript, and also express thanks to Professor Semba, I., at Department of Oral Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences and staff members for their various contributions. This research was supported by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (No. 13-2), and Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan (No. 11470399, 12470399).

References

- 1) Foulkes, W. D., Brunet, J. S., Kowalski, L. P., Narod, S. A. & Franco, E. L.: Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck on Brazil: a case control study. *Int J Cancer* 62, 847-851, 1990.
- 2) Franceschi, S., Barra, S., Vecchia, C., Bidoli, E., Negri, E. & Talamini, R.: Risk factors for cancer of the tongue and mouth. A case-control study from Northern Italy. *Cancer* 70, 2227-2233, 1992.
- 3) Houck, J. R., Romano, P. J., Batholomew, M., Smith, P.: Do histocompatibility antigens influence the risk of head and neck carcinoma? *Cancer* 69, 2327-2332, 1992.
- 4) Goldstein, A. M., Blot, W. J., Greenberg, R. S., Schoenberg, J. B., Austin, D. F., Preston-Martin, S., Winn, D. M., Benstein, L., Maclaughin, J. K. & Fraumeni, J. F. Jr: Familial risk in oral and pharyngeal cancer. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol* 30B, 319-322, 1994.
- 5) Yu, G. P., Zhang, Z. F., Hsu, T. C., Spitz, M. R. & Schantz, S. P.: Family history of cancer, mutagen sensitivity, and increased risk of head and neck cancer. *Cancer Lett* 146, 93-101, 1999.
- 6) Kitano, M., Hatano, H. & Shisa, H.: Strain difference

- of susceptibility to 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinoma in rats. *Jpn J Cancer Res* 83, 843-850, 1992.
- 7) Kitano, M., Hirayama, Y., Tanuma, J., Matsuuchi, H., Li, T. J., Semba, I., Kokubu, T., Hatano, H., Tada, M., Kobayashi, Y. & Shisa, H.: Genetic controls of susceptibility and resistance to 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinomas in rats. *Jpn J Cancer Res* 87, 1097-1101, 1996.
 - 8) Tanuma, J., Shisa, H., Hiai, H., Higashi, S., Yamada, H., Kamoto, T., Hirayama, Y., & Kitano, M.: Quantitative trait loci affecting 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in the rat. *Cancer Res* 58, 1660-1664, 1998.
 - 9) Tanuma, J., Kitano, M., Shisa, H. & Hiai, H.: Polygenetic susceptibility and resistance to 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinomas in the rat. *J Exp Anim Sci* 41, 68-77, 2000.
 - 10) Tanuma, J., Fujii, K., Hirano, H., Matsuuchi, H., Shisa, H., Hiai, H. & Kitano, M.: Five quantitative trait loci affecting 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue cancer in rat. *Jpn J Cancer Res* 92, 610-616, 2001.
 - 11) Tanuma, J., Hiai, H., Shisa, H., Hirano, M., Semba, I., Nagaoka, S. & Kitano, M.: Carcinogenesis modifier loci in rat tongue are subject to frequent loss of heterozygosity. *Int J Cancer* 102, 638-642, 2002.
 - 12) Tanuma, J., Hirano, M., Hirayama, Y., Semba, I., Ogawa, K., Shisa, H., Hiai, H. & Kitano, M.: Genetic Predisposition to 4NQO-induced tongue Carcinogenesis in the rat. *Med Princ Pract* 14, 297-306, 2005.
 - 13) Ogawa, K., Tanuma, J., Hirano, M., Hirayama, Y., Semba, I., Shisa, H. & Kitano, M.: Selective loss of resistant alleles at p15 and p16 genes in chemically-induced rat tongue cancers. *Oral Oncology* 2006 (in press).
 - 14) Yamada, Y., Matsushiro, H., Ogawa, M. S., Okamoto, K., Nakakuki, Y., Toyokuni, S., Fukumoto, M. & Hiai, H.: Genetic predisposition to pre-B lymphomas in SL/Kh strain mice. *Cancer Res* 54, 403-407, 1994.
 - 15) Jacob, H., Brown, D. M., Bunker, R. K., Daly, M. J., Dazu, V. J., Goodman, A., Koike, G., Kurtz, T., Lernmark, A., Levan, G., Mao, Y., Petterson, A., Pravenec, M., Simon, J. S., Szpirer, C., Spizrer, J., Trollet, M. R., Winer, E. S. & Lander, E.S.: A genetic linkage map of the laboratory rat *Rattus norvegicus*. *Nature Genet* 9, 63-69, 1995.
 - 16) Watanabe, T. K., Bihoreau, M. T., McCarthy, L. C., Kiguwa, S. L., Hishigaki, H., Tsuji, A., Browne, J., Yamasaki, Y., Mizoguchi-Miyakita, A., Oga, K., Ono, T., Okuno, S., Kanemoto, N., Takahashi, E., Tomita, K., Hayashi, H., Adachi, M., Webber, C., Davis, M., Kiel, S., Knights, C., Smith, A., Critcher, R., Miller, J., Thangarajah, T., Day, P. Jr., Hudson, J., Takagi, T., Nakamura, Y., Goodfellow, P. N., Lathrop, G. M., Tanigami, A. & James, M. R.: A radiation hybrid map of the rat genome containing 5255 markers. *Nature Genet* 22, 27-36, 1999.
 - 17) Lander, E. S. & Kruglyak, L.: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genet* 11, 241-247, 1995.
 - 18) Basten, C. J., Weir, B. S. & Zeng, Z. B.: "QTL Cartographer Version: A Reference Manual and Tutorial for QTL Mapping. Program in Statistical Genetics", 1-132, Dpt Statistics, North Carolina Univ, Raleigh, 1999.
 - 19) Herman, J. G., Graff, J. R., Myohanen, S. & Baylin, S. B.: Methylation-specific PCR. A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 9821-9826, 1998.
 - 20) Swafford, D. S., Meddleton, S. K., Palmisano, W. A., Nikula, K. J., Tesfaigzi, J., Baylin, S. B., Herman, J. G. & Belinsky, S. A.: Frequent aberrant methylation of p16INK4A in primary rat lung tumors. *Mol Cell Biol* 17, 1366-1374, 1997.
 - 21) Abe, M., Okochi, E., Kuramoto, T., Kaneda, A., Takato, T., Sugimura, T. & Ushijima, T.: Cloning of the 5' upstream region of the Rat p16 gene and its role in the Silencing. *Jpn J Cancer Res* 93, 1100-1106, 2002.
 - 22) Cohen, B. S. & Estabrook, R. W.: Microsomal electron transport reaction. 1. Interaction of reduced triphosphopyridine nucleotide during the oxidative demethylation of aminopyrine and cytochrome b5 reduction. *Arch Bio Biophys* 143, 37-45, 1971.
 - 23) Lind, C., Rase, B., Ernster, L., Townsend, M. & Martin, D.: Strain difference in DT-diaphorase activities. *FEBS Lett* 37, 147-148, 1973.
 - 24) Hirano, M., Tanuma, J., Hirayama, Y., Semba, I., Shisa, H., Hiai, H. & Kitano, M.: A speed congenic rat

- strain bearing the tongue cancer susceptibility locus *Tsccl* from Dark-Agouti rats. *Cancer Lett* 231, 185-191, 2006.
- 25) Hirano, M.: Polymorphism of NQO1 (C609T) in relation to susceptibility to oral squamous cell carcinoma. *Oral Med Pathol* 8, 37-41, 2003.
 - 26) Ohyama, M., Hirayama, Y., Tanuma, J., Hirano, M., Semba, I., Shisa, H., Hiai, H., Sugihara, K. & Kitano, M.: Expression of junB and c-fos are enhanced 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue cancers. *Pathol Inter* 54, 35-40, 2004.
 - 27) Neyns, B., Katesuwanasing, Vermeij, J., Bourgain, C., Vandamme, B., Amfo, K., Lissens, W., DeSutter, P., Hooghe, P.E. & DeGreve, J.: Expression of jun family of genes in human ovarian cancer and normal ovarian surface epithelium. *Oncogene* 12, 1247-1257, 1996.
 - 28) Serikawa, T., Cui, Z., Yokoi, N., Kuramoto, T., Kondo, Y., Kitada, K. & Guenet, J. L.: A comparative genetic map of rat, mouse and human genomes. *Exp Anim* 47, 1-9, 1998.
 - 29) Rampersaud, A. & Walz, F.G.Jr.: Mapping of genes for cytochromes P-450b, P450e, P-450g, and P-450h in the rat. *J Biol Chem* 262, 5649-5663, 1997.
 - 30) Suzui, M., Yoshimi, N., Tanka, T. & Mori, H.: Infrequent Ha-ras mutation and absence of Ki-ras, N-ras, and p53 mutations in 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat oral lesions. *Mol Carcinog* 14, 294-298, 1995.
 - 31) Gollahon, L. S., Chen, A. & Aldaz, C. M.: Loss of heterozygosity at chromosome 1q loci in rat mammary tumors. *Mol Carcinog* 12, 7-13, 1995.
 - 32) Li, T. J., Hirayama, Y. & Kitano, M.: Glutathione S-transferase pi class as a tumor marker in lingual preneoplastic and neoplastic lesions of rats. *Virchows Arch*, 431, 37-43, 1997.
 - 33) Matsuda, R., Yoshida, M. C., Sakaki, M., Okuda, A., Sakai, M. & Muramatsu, M.: Location of the gene for glutathione S-transferase pi on rat chromosome 1 at band q43. *Jpn J Cancer Res* 77, 1055-1058, 1986.
 - 34) Donnelly, M. J., Patel, V., Yeudall, W. A., Game, S. M., Scully, C. & Prime, S. S.: Autocrine production of TGF- α and TGF- β during tumour progression of rat oral keratinocytes. *Carcinogenesis* 14, 981-985, 1993.
 - 35) Wong, D. T.: TGF-alpha and oral carcinogenesis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 29, 3-7, 1993.
 - 36) Hegi, M. E., Devereux, T. R., Dietrich, W. F., Cochran, C. J., Lander, E. S., Foley, J. F., Maronpot, R. R., Anderson, M. W. & Wiseman, R. W.: Allelotyping analysis of mouse lung carcinomas reveals frequent allelic losses on chromosome 4 and an association between allelic imbalances on chromosome 6 and *K-ras* activation. *Cancer Res* 54, 6257-6264, 1994.
 - 37) Zhang, Z., Wag, Y., Vikis, H. G., Johnson, L., Liu, G., Li, J., Anderson, M. W., Sills, R. C., Hong, H. L., Devereux, T. R., Jacks, T., Guan, K. L. & You, M.: Wildtype *Kras2* inhibit lung carcinogenesis in mice. *Nature Genet* 29, 25-33, 2001.
 - 38) Heath, D. A., Senior, P. V., Varley, J. M. & Beck, F.: Parathyroid-hormon-related protein in tumours associated with hypercalcaemia. *Lancet* 335, 66-69, 1990.
 - 39) Iwamura, M., di Sant'Agnes, P. A., Wu, G., Benning, C. M., Cockett, A. T., Deftos, L. J. & Abrahamsson, P. A.: Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human prostate cancer. *Cancer Res* 53, 1724-1726, 1993.
 - 40) Manenti, G., Peissel, B., Gariboldi, M., Falvella, F. S., Zaffaroni, D., Allaria, B., Pazzaglia, S., Rebessi, S., Covelli, V., Saran, A. & Dragani, T. A.: A cancer modifier role for parathyroid hormone-related protein. *Oncogene* 19, 5324-5328, 2000.

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 口臭専門外来における口臭治療の実際

瀬戸口尚志

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
先進治療科学専攻 顎顔面機能再建学講座 歯周病態制御学分野

Treatment of Halitosis in Oral Malodor Clinic in Kagoshima University Medical and Dental Hospital

Takashi Setoguchi

Department of Periodontology, Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation
Advanced Therapeutic Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan

Abstract

Recently, the persons concerning about halitosis are increasing. For special diagnosis and treatment for halitosis, Kagoshima University Medical and Dental Hospital established Oral Malodor Clinic in 1997. Over 800 patients visited the clinic in 8 years. In this review, the diagnosis and treatment system of halitosis in our clinic is described. The oral malodor was estimated by the analysis of the volatile sulfur compounds (VSC) level by gas chromatograph and the organoleptic analysis. The interview using the questionnaire and oral examination was also used for diagnosis. The 801 patients (278 male and 523 female) were classified into physiologic halitosis (n=147: 18.4%) and oral pathologic halitosis (n=332: 41.5%), extraoral pathologic halitosis (n=41: 5.1%), pseudo-halitosis (n=254: 31.7%), and halitophobia (n=22: 2.8 %). The treatment was done according to the treatment needs for breath malodor. In the treatment of halitosis, oral hygiene including tongue cleaning is the most important. For the patients with periodontal disease, periodontal therapy is also needed. In patients with no or less halitosis, some patients disagree with the results. For such patients, repeated examinations are needed. Extraoral pathologic halitosis or halitophobic patients need to be referred to a specialist. For the treatment of halitosis, accurate diagnosis is important.

Key words: Halitosis, Diagnosis, Treatment

I. はじめに

近年、口臭に対する社会的な関心が高くなっているといわれている¹⁾。この原因として、近年の清潔志向の高まりが有り、エチケットとしても口臭を気にする傾向が強くなっている。また、対人サービスを主体とする第三次産業人口の増加の影響も考えられる。これらのことを背景に、他人との関わりにおいて、ふとしたきっかけで口臭を意識し、異常なまでに自分の口臭に不安を抱く患者が増えている。

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院成人系歯科センター歯周病科では平成9年に口臭専門外来を開設し、口臭を主訴に来院する患者への専門的な対応を開始した。これ以前は、系統だった口臭検査や口臭診断はほとんど行われていなかった。口臭専門外来の開設により、ガスクロマトグラフを中心とした口臭測定機器が整備されるとともに、口臭診断のプロトコルが確立された。これにより、口臭に悩む患者のニーズに応えることができるようになった。本稿では、当院口臭専門外来における口臭検査および口臭治療の実際を紹介するとともに、当外来を受診した患者の臨床統計学的検討を行いその臨床的特徴について述べる。

II. 口臭の原因

A. 口臭原因物質

口腔内からは種々の臭い物質が検出されるが、現在では、揮発性硫黄化合物 (Volatile sulfur compounds: VSC) が口臭の主要な原因物質と考えられている^{2,3)}。口腔内から検出される VSC は、硫化水素 (H_2S)、メチルメルカプタン (CH_3SH)、ジメチルサルファイド ($(CH_3)_2S$) の3種類であるが、硫化水素とメチルメルカプタンで VSC の約90%を占める²⁾。その他、酪酸やプロピオン酸、ブトレシンやカダベリンなどのジアミン、インドールやスカトールなども口腔内から検出される⁴⁾。しかし、これらの物質は、口臭の主体ではなく、臭いの性質を変化させるものと考えられている。また、全身疾患に伴い検出される臭いとして、糖尿病に伴うアセトン臭や、慢性腎不全によるアンモニア臭等がある。しかし、全身的に重篤な症状が無ければ、全身疾患に由来する強い口臭を感じることはほとんど無い。

B. VSC 産生部位

VSC は、口腔内の嫌性菌が蛋白質成分を分解・腐敗させることにより産生される。VSC の産生部位としては、歯周炎、壊死性軟組織疾患、口内炎などの疾

患部位、あるいは舌苔や貯留唾液などがあげられる。これらの中で、主要な口臭産生部位は、舌背後部に堆積した舌苔であると考えられている。舌背表面は、不整で、深い表面の溝により細菌が住みやすい環境となっている。従って、舌苔は、口臭産生において重要な役割を果たしている⁵⁾。また、歯周ポケットも VSC の産生部位と考えられている。

C. 歯周病と口臭の関連

歯周病原菌である口腔内グラム陰性菌の多くは VSC を産生する。Persson ら⁶⁾は、種々の細菌の揮発性硫黄化合物産生能を調べている。その結果、*Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides loescheii* は、他の細菌に比べ、高濃度の硫化水素を産生したと報告している。また、歯周ポケットにみられる他の細菌種である、*Enterobacteriaceae*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythensis*), *Centipeda periodontii*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium periodonticum* など高い VSC 産生能を有すると報告している。Yoshimura ら⁷⁾は、*Porphyromonas gingivalis* の強毒株である W83 や W50 株のメチルメルカプタン産生量は他の株と比べ、著しく多いことを報告している。

歯周病と口臭の関連についての報告は多い。口腔内気体中の VSC 濃度は、歯周病の重症度とともにその濃度が増すことが報告されている³⁾。また、Yaegaki と Sanada⁸⁾は、健康なヒトと歯周病患者計34名の口臭中のメチルメルカプタンと硫化水素量を調査し、歯周ポケットが深くなるに従い口臭中の硫化水素に対するメチルメルカプタンの比率 (CH_3SH/H_2S) が増加し、さらに、歯肉溝滲出液中にメチルメルカプタンの基質であるメチオニンが多く含まれていることを報告している。Miyazaki ら⁹⁾の疫学調査でも口臭と歯周病の関連性が示されている。彼らは、18~64歳の2,672名の被験者の呼気中の揮発性硫黄化合物をポータブルサルファイドモニターで測定した。その結果、呼気中の VSC 濃度は、歯周組織の健康状態と舌苔の付着量とよく相関していたと報告している。我々も、口臭外来を受診した194名について口臭と歯周病の関連を検討し、その関連性について報告を行っている¹⁰⁾。

Ratcliff & Johnson¹¹⁾は、口臭原因物質であるメチルメルカプタンや硫化水素が、歯周病の発症や進行に関与する可能性を示している。硫化水素やメチルメルカプタンは臭い物質であるが、非常に強力な有毒物質でもある。Ng ら¹²⁾は、硫化水素およびメチルメルカプ

タンに暴露させたブタの非角化粘膜の透過性が亢進することを報告している。粘膜の透過性が亢進すれば、LPS等の菌体外毒素などの細菌成分が基底膜や粘膜下組織へ容易に浸透すると思われる。我々は、メチルメルカプタンが歯周病増悪因子として作用するかどうか検討するために、メチルメルカプタンを培養ヒト上皮細胞に暴露させ、成長や増殖への影響を検討した。その結果、高濃度のメチルメルカプタンは、上皮細胞の成長や増殖を抑制する作用があることを報告した¹³⁾。

Ⅲ. 口臭測定法

口臭を主訴とする患者には、他人が不快に感じる非常に強い口臭を有する患者がいる一方で、口臭を強く訴えるが他覚的には口臭がほとんどない患者も多くいる。このことは、患者が感じている口臭程度と実際の口臭の強さには大きな隔たりがあることを示している。これは、自分自身の口臭に対しては嗅覚の順応が起こると考えられ、一般には、自分自身の口臭を客観的に評価できないためである。従って、口臭診断を行う上で、まず口臭の強さを正確に評価することが必要となる。口臭の強さを評価するための検査には大きく分けて、ヒトの嗅覚によって臭いの強さを判定するいわゆる官能試験と機器による測定法がある。

官能試験は古くから行われてきたが、嗅覚には個人差があること、同一個人でも体調などにより嗅覚域値の変化があるなどの変動がある点を考慮する必要がある。方法については、1) 患者の息を10~20cmの距離から嗅ぐ方法、2) マスクとチューブを使う方法、3) におい袋を用いる方法、4) UBC式官能試験法など種々の方法がある。臭いの判定基準については、0から5までの6段階で評価する場合が多いようである。官能試験の判定基準を表1に示す。

機器による測定法としては、1971年に Tonzetich が

口腔内気体中の VSC を濃縮することなく直接ガスクロマトグラフで検出したと報告²⁾して以来、炎光光度検出器 (flame photometric detector; FPD) を備えたガスクロマトグラフによる口腔内気体中の VSC の測定が口臭検査に応用されている¹⁴⁾⁻¹⁶⁾。ガスクロマトグラフは、硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファイドの濃度を個々に測定できる。ガスクロマトグラフの欠点としては、機器が高価なこと、窒素ボンベや水素発生装置などの設置が必要なこと、そしてその操作がやや煩雑¹⁷⁾であることなどが挙げられる。そのため、操作が簡単で、チェアサイドでも使用できるポータブルモニター¹⁴⁾⁻¹⁵⁾も口臭測定に利用されている。しかし、ポータブルモニターによる測定では、個々の VSC 濃度の検出ができない、アルコールなどの物質に対しても反応する等の欠点がある。その他、近年では、種々の口臭測定器が開発され、臨床で応用されているものもある。

口臭症診断を行う上で官能試験は必須であり、器械による測定のみで診断を行うべきではなく、機器による測定はあくまで補助的手段と考えられている。ただし、患者への説明に際しては、機器による客観的な測定値を提示することで患者の納得を得やすいのも事実である。このことより、実際の検査に際しては、官能試験と機器による測定の併用が理想と考えられる。

Ⅳ. 当口臭外来における口臭検査の実際

A. 診査前の注意事項

口臭検査の実施に際してはいくつかの注意事項があり、事前の説明が必要である。すなわち、飲食やブラッシング直後は口臭が軽減するため、検査前の飲食やブラッシングは控えるよう指示する。理想的には、起床直後の最も口臭が強い状態で口臭測定を行うことが望ましいと考えられるが、当外来においては検査前2時間から飲食、ブラッシング等を控えるよう説明している。その他、ニンニクや玉ねぎなどの強い臭いがする食べ物の摂取の禁止、喫煙の禁止、香水や整髪料などの使用は控える等の指示を行う。

口腔内診査を行い、歯周病等が疑われる場合等は口臭が主訴であっても必要に応じエックス線撮影等を行う。その結果、口臭の原因と考えられる疾患、特に歯周病が認められた場合は、その治療の必要性を説明する。治療を優先するか、口臭検査を優先するかは説明の上、患者に決定してもらう。

表1 官能試験判定基準

スコア	判定基準 (強さと質)
0: 臭いなし	嗅覚閾値以上の臭いを感知しない
1: 非常に軽度	嗅覚閾値以上の臭いを感知するが、悪臭と認識できない
2: 軽度	かろうじて悪臭と認識できる
3: 中等度	悪臭と容易に判定できる
4: 強度	我慢できる強い悪臭
5: 非常に強い	我慢できない強烈な悪臭

B. 口臭検査

口臭検査としては、官能試験と、ガスクロマトグラフによる VSC 濃度の測定を併用している。官能試験は数名の評価者が口臭程度の判定を行っている。

1. 官能試験

当外来では、嗅覚法により口腔内気体の臭いと舌苔の臭いを評価している。口腔内気体の臭いは口腔内から排出された気体の臭い（口臭スコア）を評価し、舌苔の臭いはデンタルミラーにて舌背後部の舌苔を軽く掻き取り、その臭い（舌臭スコア）を評価している。なお、評価は3名以上の験者が行い、それらの平均を各患者のスコアとしている。

2. ガスクロマトグラフによる口腔内気体中の VSC 濃度の測定（図1）

a. 使用機器および使用条件

口腔内気体中の VSC 濃度の測定には炎光光度検出器（flame photometric detector; FPD）を備えた島津 GC-14B ガスクロマトグラフ（島津製作所、京都）を使用し、VSC 分離カラムには、1, 2, 3, -TCEP 25% Shimalite 80-100 mesh, AW-DMCS 処理、3.1 m×3.2 mm のテフロンカラムを使用している。

b. 口腔内気体の採取とガスクロマトグラフへの導入

口腔内気体の採取は、以前は、一端をパラフィルムで閉鎖したプラスチック製のヘマトクリット毛細管を口腔内に挿入し、前歯で軽く噛んで固定させ、1分間口唇を閉鎖し鼻呼吸を行わせた後、口腔内気体 5 ml をガスタイトシリンジにて採取しガスクロマトグラフに導入していた。現在は、自動試料注入装置¹⁸⁾も取り

付けその使用も可能となっている。検出 VSC は硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファイドの3種とし、各 VSC の濃度はピーク面積よりクロマトグラフ用データステーション：VStation（ジーエルサイエンス、東京）にて算出している。

C. 臨床診査項目（一般口腔診査）

口臭の主要な原因は舌苔と歯周病であるが、舌苔に関する診査として、視診による舌苔量の評価と官能検査による舌苔の臭いの強さの評価を行い、歯周病については歯周診査を行い歯周組織の状態を評価している。

1. 舌苔量の評価

舌苔量の評価は小島の方法¹⁹⁾に準じ、以下のように0から4のスコアで評価している。

スコア0：舌苔付着がない

スコア1：舌苔付着範囲が1/3程度の薄い舌苔

スコア2：2/3程度の薄い舌苔、もしくは1/3程度の厚い舌苔

スコア3：2/3以上の薄い舌苔、もしくは2/3程度の厚い舌苔

スコア4：2/3以上の厚い舌苔

なお、評価は3名以上の験者が行い、それらの平均を各患者のスコアとしている。

2. 歯周状態の評価

プロービングデプス(PD)、歯肉炎指数(GI)、プラークインデックス(PII)についての評価を行っている。PDは、ウィリアムス型プローブにて1mm単位で測定している。GIは、Löeの方法²⁰⁾に準じ0～3のスコアで、PIIは、Quigley-Hein plaque indexのTuresky-Gilmore-Glickmanによる変法²¹⁾に準じ0～5のスコアで評価している。測定は、残存歯全てについて、1歯につき頬側近心、頬側中央、頬側遠心、舌側近心、舌側中央、舌側遠心の6カ所行い、それらの平均を算出している。

D. 口臭質問票を用いた医療面接（問診）

医療面接に先立ち、川口ら²²⁾の用いている質問票を参考に作成した口臭質問票を記載してもらう。質問票の内容としては、1)口臭を意識し始めた時期やきっかけ、2)口臭に関して他の医療機関の受診の有無、3)口臭による社会生活や家庭生活での支障の有無、4)口臭の有無が確認できる人の有無、5)口臭の自覚頻度、6)口臭の指摘頻度、7)口臭の態度認知の

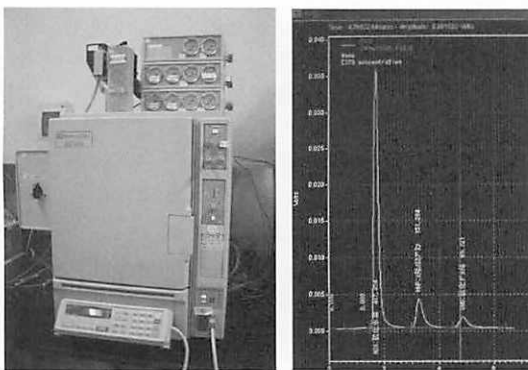


図1 口臭測定器(ガスクロマトグラフ)および測定画面

頻度, 8) 口臭についての悩みの程度, 9) 口臭を感じる時間帯, 10) 口腔清掃状態, 11) 口腔内症状の有無, 12) 歯周病の既往, 13) 全身疾患の既往, 14) 内服薬の有無, 15) 喫煙, 飲酒, 16) 口臭程度の自己評価, 17) 口臭を意識する場面, 18) 口臭による支障, 19) 口臭への対策などの項目からなっている。口臭の診断を行う上で, 医療面接は非常に重要であり, 多くの情報を患者から聴取する必要がある。口臭質問票を確認しながら, 医療面接を進めることで, 患者の訴えも整理され, 時間の短縮にもつながる。また口臭質問票は, 貴重な資料としても活用できる。再診時にも初診時の内容とは若干異なる質問票の記載をお願いしている。内容としては, 治療後の口臭を自覚する頻度, 口臭を指摘される頻度, 人の態度から口臭を意識する頻度, 口臭程度の変化, 悩みの程度の変化などについて聞いている。これは治療効果の判定のための試料としても応用できる。

医療面接の際に重要な点は, 患者の話をよく聞き, 受容する態度で接することである。口臭の訴えが非常に強く, 現実には有り得ないことを強く訴える患者もいる。このような患者に対しては, 特に時間をかけて話を充分に聞き, 信頼関係を築いていくことが必要である。ある意味では, 医療面接の時点から治療が始まっているといっても過言ではない。

V. 受診患者の臨床統計学的検討

鹿兒島大学病院に口臭専門外来が開設されたのは平成9年の11月である。平成17年度末までで, 開設以来8年以上経過するが, これまでの初診来院患者数は800名以上となっている。その中で, 初診時のデータがほぼそろっている初診患者801名について臨床統計的検討を行った結果について述べる。

表2 男女別, 年代別の来院患者数

年代	男性	女性	計
20歳未満	20 (7.2%)	31 (5.9%)	51 (6.4%)
20歳代	25 (9.0%)	49 (9.4%)	74 (9.2%)
30歳代	31 (11.2%)	76 (14.5%)	107 (13.4%)
40歳代	82 (29.5%)	166 (31.7%)	248 (31.0%)
50歳代	65 (23.4%)	126 (24.1%)	191 (23.8%)
60歳代	37 (13.3%)	57 (10.9%)	94 (11.7%)
70歳以上	18 (6.5%)	18 (3.4%)	36 (4.5%)
計	278 (100.0%)	523 (100.0%)	801 (100.0%)

(人)

A. 年齢, 性別分布

初診の来院患者の年齢および性別分布を表2に示す。801名のうち, 男性は278名(34.7%), 女性は523名(65.3%)で女性の患者の割合が多かった。年齢分布をみると男女とも40歳代が最も多く, 次いで50歳代が多かった。なお, 男女間で年齢分布に大きな差は見られない。

B. 官能スコアとVSCレベルの相関

官能スコア(口臭スコア, 舌臭スコア)と口腔内気体中の3種のVSC(硫化水素, メチルメルカプタン, ジメチルサルファイド)の濃度の相関係数(ピアソンの相関係数)を表3に示す。口臭スコアと3種の各VSC濃度との相関をみると, いずれも有意な正の相関を示し, メチルメルカプタンとの相関(0.679)が最も高く, ついで硫化水素との相関(0.591)が高かった。舌臭スコアと3種のVSC濃度との間にも有意な相関が認められた。このことは, VSCの測定が口臭を評価する上で有用であり, VSCの中でもメチルメルカプタンが口臭と最も関連があることを示している。

C. 口臭スコアあるいは各VSC濃度と各臨床パラメーターとの相関

口臭スコアあるいは各VSC濃度と各臨床診査項目の相関係数を表4に示す。すべてに有意な正の相関がみられた。口臭スコアと最も相関が高かったのは舌苔量であった。また, 歯周パラメーターとの相関も見られた。3種のVSCのうち, 硫化水素やジメチルサルファイドに比べ, メチルメルカプタンと各臨床診査項

表3 官能スコアと各VSCレベルの相関

	H ₂ S	CH ₃ SH	(CH ₃) ₂ S	総VSC
口臭スコア	0.591	0.679	0.496	0.656
舌臭スコア	0.560	0.640	0.450	0.609

表4 臨床パラメーターと口臭スコア, VSCレベルの相関

	口臭スコア	H ₂ S	CH ₃ SH	(CH ₃) ₂ S	総VSC
舌苔量	0.595	0.386	0.454	0.259	0.417
PD(mm)	0.403	0.248	0.337	0.269	0.302
PD4mm%	0.395	0.232	0.309	0.237	0.277
BoP(%)	0.396	0.252	0.320	0.249	0.294
GI	0.354	0.215	0.263	0.256	0.248
PII	0.344	0.208	0.242	0.185	0.240

目との相関係数が高い値を示した。このことは、歯周病も舌苔も口臭との関連があるが、舌苔の方が口臭とより関連が強いことを示している。

D. 口臭程度別の患者数の分布

受診者の口臭程度は口臭がほとんどない患者から、非常に口臭が強い患者まで広く分布していた。口臭スコアをもとに、患者を4群(①口臭無し：スコア2未満, ②口臭軽度：スコア2以上3未満, ③口臭中等度：スコア3以上4未満, ④口臭重度：スコア4以上)に分けた場合の男女別の患者数の分布を表5に示す。801名のうち、①口臭無しに分類されたのが165名(20.6%)、②口臭軽度が297名(37.1%)、③口臭中等度

が275名(34.3%)、④口臭重度が64名(8.0%)であった。女性に比べ男性の口臭が強く、口臭が強くなるにつれて平均年齢の上昇がみられる。

E. 口臭程度別臨床パラメーターの検討

口臭程度別の口臭スコアおよび舌臭スコアの平均を表6に示す。当然のことであるが、口臭程度の増加に伴い各スコアは増加を示している。表7には口臭程度別のVSCレベルの平均を示す。口臭程度の増加に伴い、各VSCの平均値も大きく上昇している。口臭程度別の舌苔量の平均を表8に、歯周パラメーターの平均を表9に示す。口臭程度の増加に伴い、舌苔量の増加、歯周パラメーターの悪化が明確に認められた。

F. 口臭質問票による検討

「口臭で悩んでいますか？」との質問に対する回答

表5 初診患者の口臭程度別検討

口臭程度	患者数(人)			平均年齢
	男性	女性	計	
なし	116(22.2%)	49(17.6%)	165(20.6%)	40.1±13.5
軽度	203(38.8%)	94(33.8%)	297(37.1%)	44.3±15.0
中等度	176(33.7%)	99(35.6%)	275(34.3%)	47.9±14.6
重度	28(5.4%)	36(12.9%)	64(8.0%)	51.1±12.3
全患者	523(100.0%)	278(100.0%)	801(100.0%)	45.2±14.7

口臭なし：	口臭スコア	2未満
口臭軽度：	口臭スコア	2以上3未満
口臭中等度：	口臭スコア	3以上4未満
口臭重度：	口臭スコア	4以上

表8 口臭程度別の舌苔量の平均値

口臭程度	舌苔量
なし	n=165 1.60±0.73
軽度	n=297 2.24±0.66
中等度	n=275 2.74±0.64
重度	n=64 3.08±0.62
全患者	n=801 2.35±0.81

表9 口臭程度別歯周パラメーターの平均

口臭程度	PI	平均PD(mm)	PD4mm以上の部位(%)	GI	BoP(%)
なし	n=159 1.75±0.72	2.39±0.39	5.8±8.5	1.03±0.38	16.5±14.9
軽度	n=291 1.90±0.75	2.52±0.44	7.8±9.8	1.10±0.42	22.6±18.5
中等度	n=268 2.29±0.80	2.80±0.65	15.1±16.3	1.31±0.43	31.9±22.9
重度	n=64 2.52±0.94	3.21±0.85	24.8±19.6	1.53±0.39	45.7±28.5
全患者	n=782 2.06±0.82	2.65±0.60	11.3±14.2	1.19±0.44	26.4±22.0

表6 口臭程度別官能スコアの平均

口臭程度	口臭スコア	舌臭スコア
なし	n=165 1.40±0.34	1.69±0.65
軽度	n=297 2.38±0.26	2.49±0.61
中等度	n=275 3.35±0.29	3.20±0.55
重度	n=64 4.21±0.26	3.76±0.57
全患者	n=801 2.66±0.89	2.67±0.87

表7 口臭程度別VSCレベル

	n	H ₂ S			総VSC
		HS	CH ₃ SH	(CH ₃) ₂ S	
なし	n=165	50.8±59.0	15.1±19.3	22.8±18.4	88.7±81.2
軽度	n=297	140.3±195.5	60.0±87.5	34.6±27.2	234.9±275.7
中等度	n=275	439.2±567.0	203.0±293.7	56.2±43.8	698.3±856.8
重度	n=64	955.4±936.7	627.6±718.3	109.7±106.9	1,692.7±1,646.5
全患者	n=801	289.6±507.2	145.2±314.7	45.6±49.2	480.4±826.0

表10 口臭程度別の口臭についての悩みの程度の分布

口臭程度	悩み全くなし	悩みなし	悩み少し	悩みあり	非常に悩みあり	合計
なし	3(1.8%)	5(3.0%)	39(23.6%)	62(37.6%)	56(33.9%)	165(100.0%)
軽度	5(1.7%)	21(7.1%)	69(23.2%)	100(33.7%)	102(34.3%)	297(100.0%)
中等度	9(3.3%)	21(7.6%)	69(25.1%)	93(33.8%)	83(30.2%)	275(100.0%)
重度	0(0.0%)	5(7.8%)	21(32.8%)	19(29.7%)	19(29.7%)	64(100.0%)
全患者	17(2.1%)	52(6.5%)	198(24.7%)	274(34.2%)	260(32.5%)	801(100.0%)

の分布を口臭程度別に表10に示す。

選択肢は、1) 全くなやんでいない、2) 悩んでいない、3) 少し悩んでいる、4) 悩んでいる、5) 非常に悩んでいるの5つである。801名の患者のうち、悩み有りが274名(34.2%)、非常に悩み有りが260名(32.5%)であり、65%以上の人が悩んでいると答えている。一方、その他の患者の悩みはそれほど強くはないのがわかる。これらの悩みの軽い、あるいは悩みの無い患者は、自分では口臭を気にしていないが、配偶者などの家族に勧められて受診した患者や、病院内の掲示を見て、試しに検査を受けてみようかといった患者であると思われる。口臭程度別に悩みの程度を見ると、口臭がない、あるいは軽度な方がやや悩みが強い傾向があるものの、口臭程度と悩みの程度の関連はほとんど無い。すなわち、口臭が強くても、口臭が軽度あるいは無くても悩みの程度の分布は余り差がなかった。

口臭を意識したきっかけを口臭程度別に表11に示す。いずれの群でも人から指摘されてから気になりだしたとの回答が最も多かったが、口臭が強い群ほどその割合が多かった。口臭が無い、あるいは軽度の群でもきっかけとしては人からの指摘が多く、以前一度だけ指摘されたことがいつまでも気になっていると訴える患者もいた。一方、自分で感じた、あるいは人の態度から口臭を意識したとの回答は、口臭が軽い程その割合が多かった。

表11 口臭を意識したきっかけ

口臭程度	自分で感じた	人からの指摘	人の態度
口臭なし	68(41.2%)	87(52.7%)	51(30.9%)
口臭軽度	107(36.0%)	185(62.3%)	94(31.7%)
口臭中等度	68(24.7%)	197(71.6%)	75(27.3%)
口臭重度	17(26.6%)	53(82.8%)	7(10.9%)
全患者	260(32.5%)	522(65.2%)	227(28.3%)

(複数回答)

表12 口臭を自分で感じる頻度

口臭程度	全くなし	時々	よく	常に	合計
口臭なし	29(17.6%)	77(46.7%)	33(20.0%)	26(15.8%)	165(100.0%)
口臭軽度	71(23.9%)	133(44.8%)	56(18.9%)	37(12.5%)	297(100.0%)
口臭中等度	87(31.6%)	126(45.8%)	37(13.5%)	25(9.1%)	275(100.0%)
口臭重度	13(20.3%)	35(54.7%)	5(7.8%)	11(17.2%)	64(100.0%)
全患者	200(25.0%)	371(46.3%)	131(16.4%)	99(12.4%)	801(100.0%)

口臭を自分で感じる頻度(表12)、口臭を指摘される頻度(表13)、人の態度から口臭を意識する頻度(表14)についても口臭程度別に検討した。口臭を自分で感じる頻度は、口臭程度別で大きな差はなかった。しかし、口臭を指摘される頻度は、口臭程度が強くなるに従いその頻度は上昇した。一方、人の態度から口臭を意識する頻度は、口臭がない、あるいは軽度な程高い傾向が見られた。

口臭患者が口臭を意識する他人の態度としては、会話中に相手が横を向いたり、鼻を押さえたり、また咳をする等がある。また、同じ部屋にいる人が窓を開けたりという行為も自分の口臭のためであると確信している場合もあった。

VI. 来院患者の口臭分類：口臭の分類と診断

口臭症の国際分類が1999年に提唱されている²³⁾。この分類は、治療必要性(Treatment Needs: TN)に基づいた口臭症の分類である(表15, 表16)。実際に口臭が認められる場合、真性口臭症(Genuine Halitosis)と診断する。真性口臭症は、生理的口臭(Physiologic Halitosis)と病的口臭(Pathologic Halitosis)に分類される。生理的口臭は、治療すべき原因疾患がなく、口腔清掃指導などで改善する口臭症であり、病的口臭は、歯科的、医科的に治療が必要な疾患が存在する口臭症である。一方、患者は口臭を訴えるが、社会的容認限度を超える口臭は認められず、検査結果などの説明

表13 口臭を指摘される頻度

口臭程度	全くなし	以前	時々	よく	合計
口臭なし	57(34.5%)	36(21.8%)	60(36.4%)	12(7.3%)	165(100.0%)
口臭軽度	81(27.3%)	59(19.9%)	116(39.1%)	41(13.8%)	297(100.0%)
口臭中等度	42(15.3%)	54(19.6%)	132(48.0%)	47(17.1%)	275(100.0%)
口臭重度	4(6.3%)	7(10.9%)	27(42.2%)	26(40.6%)	64(100.0%)
全患者	184(23.0%)	156(19.5%)	335(41.8%)	126(15.7%)	801(100.0%)

表14 人の態度で口臭があると感じる頻度

口臭程度	全くなし	時々	よく	合計
口臭なし	45(27.3%)	56(33.9%)	64(38.8%)	165(100.0%)
口臭軽度	79(26.6%)	125(42.1%)	93(31.3%)	297(100.0%)
口臭中等度	85(30.9%)	104(37.8%)	86(31.3%)	275(100.0%)
口臭重度	23(35.9%)	31(48.4%)	10(15.6%)	64(100.0%)
全患者	232(29.0%)	316(39.5%)	253(31.6%)	801(100.0%)

(カウンセリング) などにより、訴えの改善が期待できるものを仮性口臭症 (Pseudo-Halitosis) と診断する。それに対し、口臭恐怖症 (Halitophobia) は、真性口臭、仮性口臭症に対する治療法では、症状の改善が期待できないものと定義される。

口臭症の国際分類により来院患者を分類した結果を表17に示す。検査を1回のみしか実施できない症例や、判定に迷う症例も中には存在したが、真性口臭 (生理的口臭) は、147名 (18.4%)、口腔由来の病的口臭は332名 (41.5%)、全身由来の病的口臭は41名 (5.1%)、仮性口臭254名 (31.7%)、口臭恐怖は22名 (2.8%) という結果であった。

Ⅶ. 口臭治療—診断に基づく患者への対応

当外来では、上述した種々の口臭検査の結果を元に、口臭症の国際分類²³⁾に準じ、口臭診断を下し、治療方針の決定を行っている。口臭症の診断がいずれの場合でも、歯周病の治療に準じ、口腔清掃が治療の基本であることを説明し、その指導を行っている。歯周病由来の病的口臭と診断された場合は、当然歯周治療が必要となるが、口臭が無い場合でも歯周病が認められた場合には、歯周病の病状の説明および歯周治療の必要性を説明し治療を行っている。

A. 生理的口臭患者

実際に口臭を有するが、器質的変化や原因疾患がないものが生理的口臭と定義される。主に舌背後部の舌

苔から産生される口臭が原因と考えられている。治療としては舌清掃を含めた口腔清掃指導が主体となる。舌清掃の際には、舌への機械的刺激が発癌機序を促進する可能性があることを含め、患者には十分注意を与えている。当然、歯間部清掃を含めた徹底した口腔清掃が基本である。

B. 口腔由来の病的口臭患者

口腔由来の病的口臭患者の多くは歯周病に罹患しており、歯周治療を中心とした治療を行っている。口臭の原因が歯周病である場合は、歯周治療の進行とともに口臭は軽減する。また、口腔乾燥症の関与が疑われる場合は、その対応も必要となる。

C. 全身由来の病的口臭

耳鼻咽喉系・呼吸器系・消化器系疾患、その他全身疾患などによる口臭であり、必要に応じ医科への紹介を行っている。その際は、口臭主訴の患者であるが、歯科領域には口臭の原因がみられないこと、耳鼻科的疾患あるいは消化器系の疾患が原因である可能性が否定出来ない旨をはっきりと紹介状に記載し紹介をおこなっている。

表15 口臭症の国際分類

1. 真性口臭症 (Genuine Halitosis)	社会的容認限度をこえる明らかな口臭が認められるもの
1) 生理的口臭 (Physiologic Halitosis) ……………TN 1	器質的変化、原因疾患がないもの (ニンニク摂取など一過性のものは除く)
2) 病的口臭 (Pathologic Halitosis)	
a. 口腔由来の病的口臭 (Oral Pathologic Halitosis) ……………TN 2	口腔内の原疾患、器質的変化、機能低下などによる口臭 (舌苔、プラークなどを含む)
b. 全身由来の病的口臭 (Systemic Pathologic Halitosis) ……………TN 3	耳鼻咽喉・呼吸器系疾患など
2. 仮性口臭症 (Pseudo-Halitosis) ……………TN 4	患者は口臭を訴えるが、社会的容認限度を超える口臭は認められず、検査結果などの説明 (カウンセリング) により訴えの改善が期待できるもの
3. 口臭恐怖症 (Halitophobia) ……………TN 5	真性口臭症、仮性口臭症に対する治療では訴えの改善が期待できないもの

表16 治療必要性 (Treatment Needs)

TN 1: 説明および口腔清掃指導 (セルフケア支援) (以下の TN 2~5 にはいずれも TN 1が含まれる)
TN 2: 専門的清掃 (PMTC)、疾患治療 (歯周治療など)
TN 3: 医科への紹介
TN 4: カウンセリング (結果の提示と説明) (専門的) 指導・教育
TN 5: 精神科、心療内科などへの紹介

表17 病態別人数分布

分類	男性	女性	合計
1. 真性口臭症			
1) 生理的口臭	50 (18.3%)	97 (18.5%)	147 (18.5%)
2) 病的口臭			
a. 口腔由来の病的口臭	133 (48.7%)	199 (38.0%)	332 (41.7%)
b. 全身由来の病的口臭	16 (5.9%)	25 (4.8%)	41 (5.2%)
2. 仮性口臭症	68 (24.9%)	186 (35.6%)	254 (31.9%)
3. 口臭恐怖症	6 (2.2%)	16 (3.1%)	22 (2.8%)
合計	273 (100%)	523 (100%)	796 (100%)

D. 仮性口臭症

実際口臭がないにもかかわらず口臭を訴える患者であるが、検査結果の提示と説明（カウンセリング）により、訴えの改善が期待できるものである。治療としては、生理的口臭の治療に加え、カウンセリング、専門的指導・教育を実施する。実施にあたっては、患者との信頼関係のもとに科学的根拠に基づいた説明を行うことが重要である。

E. 口臭恐怖症

真性口臭症、仮性口臭症に対する治療では訴えの改善が期待できないものを口臭恐怖症とする。生理的口臭に対する治療と、症例によってはPMTCや歯周治療の治療に加え、心療内科や精神科などへの紹介が必要となる。専門医紹介を患者にどう説明するか、またそのタイミングも重要であり、患者との信頼関係を十分築いておく必要がある。

VIII. 口臭治療の効果

実際に口臭が存在する場合、治療は比較的容易である。生理的口臭の場合、舌清掃を含めた口腔清掃指導を、歯周病による口臭の場合は、徹底した歯周治療を行うことで、口臭は改善される場合が多い。それに伴い、多くの場合、患者の悩みも軽減あるいは解消する。しかし、口臭が改善されたにもかかわらず、完全には悩みが消えない患者も存在し、定期的な口臭検査を希望する患者も存在する。また、舌清掃、歯周治療を行い、口腔内の状態が改善しているにもかかわらず、口臭がなかなか減らない患者もいる。この場合は、耳鼻科疾患などの口腔以外の原因について再度考慮することも必要である。

口臭が存在しない患者の場合、口臭を客観的に測定してもらい、そのレベルを知ることで、理性的で合理的な判断ができるようになり、口臭が無いことを納得し安心して帰宅する患者もいる。しかし、口臭が無いことを、一回の検査では納得できない患者も多数存在する。これらの患者に対しては、何度か検査を繰り返し、常に口臭が軽度であれば、徐々に納得が得られることもある。検査を繰り返すだけでなく、口腔清掃指導を行い徹底した口腔清掃の励行とスケーリング、PMTCを平行して行うことも重要である。また、患者の話に耳を傾け、カウンセリングを行うことも必要である。しかし、中にはいっこうに改善が見られず、専門医への紹介が必要な患者も存在するが、それに応じない患者もいる。

一度、改善が見られても、しばらく経つと、また口臭が気になると再来する患者もいる。このような患者には、定期的な口臭検査が必要なかもしれない。

IX. まとめ

一口に口臭といってもその病態は多様である。ほとんど、口臭が感じられない患者がいる一方で非常に強い悪臭を放つ患者がおり、異常なまでに口臭に悩む患者から全く口臭に無頓着な患者までいる。的確な口臭の評価を行い、口臭の原因となる疾患の有無を判定するとともに、患者の訴えを十分に聞き心理的な口臭への関与を的確に捉えることが大切である。その結果、得られた診断に基づき治療を行うことが口臭治療を成功させる上で非常に重要であり、患者との相互の信頼関係を築くことが必要不可欠である。全身由来の口臭が疑われる場合や口臭恐怖症等については、他科との連携により治療を進めることが必要である。

口臭の原因は口腔内の細菌由来の場合が多く、口臭を治療する上で口腔内を清潔に保つことが基本である。これは、歯周治療の基本とも一致するところであり、口臭治療を行う上で、患者に口臭と歯周病の関係を理解してもらい、歯周治療に準じ口腔内の状態を改善し良好に維持することが、非常に大切であると考えている。

口臭の治療のニーズは高く、現在、種々の口臭測定装置の開発や口臭治療の器具あるいは洗口液などの薬剤の開発も進んでいる。これらの新規の商品が数多く出てくることは、治療のための選択肢が広がる点では好ましいことではあるが、その信頼性あるいは効果を適切に評価し、臨床に応用することが大切であると思われる。

参考文献

- 1) 宮崎秀夫:口臭スクリーニング法および臨床アプローチ. 日歯科医師会雑誌, 53, 198-207, 2000
- 2) Tonzetich, J.: Direct gas chromatographic analysis of sulphur compounds in mouth air in man. Arch Oral Biol, 16, 587-597, 1971
- 3) Tonzetich, J.: Oral malodour: an indicator of health status and oral cleanliness. Int Dent J, 28, 309-319, 1978
- 4) Goldberg, S. et al.: Cadaverine as a putative component of oral malodor. J Dent Res, 73, 1168-1172, 1994
- 5) Bosy, A., Kulkarni, G. V., Rosenberg, M. & McCulloch, C. A.: Relationship of oral malodor to periodontitis:

- evidence of independence in discrete subpopulations. *J Periodontol*, 65, 37-46, 1994
- 6) Persson, S., Edlund, M. B., Claesson, R. & Carlsson, J.: The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*, 5, 195-201, 1990
 - 7) Yoshimura, M. et al.: Formation of methyl mercaptan from L-methionine by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun*, 68, 6912-6916, 2000
 - 8) Yaegaki, K. & Sanada, K.: Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *J Periodontal Res*, 27, 233-238, 1992
 - 9) Miyazaki, H., Sakao, S., Katoh, Y. & Takehara, T.: Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol*, 66, 679-684, 1995
 - 10) 瀬戸口尚志, 牧野文子, 亀山秀和, 瀬戸康博, 四元幸治, 和泉雄一, 末田 武: 口臭を主訴とする患者の口腔内気体中の揮発性イオウ化合物濃度と臨床状態との相関. *日歯周誌*, 41, 302-311, 1999
 - 11) Ratcliff, P. A. & Johnson, P. W.: The relationship between oral malodor, gingivitis, and periodontitis. A review. *J Periodontol*, 70, 485-489, 1999
 - 12) Ng, W. & Tonzetich, J.: Effect of hydrogen sulfide and methyl mercaptan on the permeability of oral mucosa. *J Dent Res*, 63, 994-997, 1984
 - 13) Setoguchi, T. et al.: The effects of methyl mercaptan on epithelial cell growth and proliferation. *Int Dent J*, 52 Suppl 3, 241-246, 2002
 - 14) Rosenberg, M., Kulkarni, G. V., Bosy, A. & McCulloch, C. A.: Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. *J Dent Res*, 70, 1436-1440, 1991
 - 15) Rosenberg, M. et al.: Halitosis measurement by an industrial sulphide monitor. *J Periodontol*, 62, 487-489, 1991
 - 16) De Boever, E. H., De Uzeda, M. & Loesche, W. J.: Relationship between volatile sulfur compounds, BANA-hydrolyzing bacteria and gingival health in patients with and without complaints of oral malodor. *J Clin Dent*, 4, 114-119, 1994
 - 17) Rosenberg, M. & McCulloch, C. A.: Measurement of oral malodor: current methods and future prospects. *J Periodontol*, 63, 776-782, 1992
 - 18) Murata, T., Yamaga, T., Iida, T., Miyazaki, H. & Yaegaki, K.: Classification and examination of halitosis. *Int Dent J*, 52 Suppl 3, 181-186, 2002
 - 19) 小島 健: 舌苔の臨床的研究. *日口外誌*, 31, 1659-1667, 1985
 - 20) Loe, H.: The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol*, 38, Suppl: 610-616, 1967
 - 21) Turesky, S., Gilmore, N. D. & Glickman, I.: Reduced plaque formation by the chloromethyl analogue of vitamin C. *J Periodontol*, 41, 41-43, 1970
 - 22) 川口陽子, 品田佳世子, 佐々木好幸, 中村千賀子, 岡田昭五郎: 「口臭についての質問票」の臨床的応用. *口腔衛生会誌*, 39, 608-609, 1989
 - 23) 宮崎秀夫, 荒尾宗孝, 岡村和彦, 川口陽子, 豊福明, 星 佳芳, 八重垣 健: 口臭症分類の試みとその治療必要性. *新潟歯誌*, 29, 11-15, 1999

平成17年度 鹿児島大学歯学部公開講座

「最近の歯科治療技術を評価する」

会 場：名瀬市医師会館

日 時：平成17年11月19日 午後4時～午後8時

プログラム

1. 大島郡歯科医師会長挨拶
登山 弘 会長
2. 鹿児島大学歯学部長挨拶
西川殷維 歯学部長
3. 「最近の歯科治療技術を評価する」概説
田中卓男 教授（顎顔面機能再建学講座 咬合機能補綴学分野）
4. ヒトの表情を評価する－歯科治療と美しい表情－
島田和幸 教授（神経病学講座 歯科応用解剖学分野）
5. 最新の接着補綴治療を評価する－ファイバーポストと接着ブリッジの臨床－
田中卓男 教授（顎顔面機能再建学講座 咬合機能補綴学分野）
6. 最新の審美歯冠修復材料を評価する
伴 清治 教授（顎顔面機能再建学講座 歯科生体材料学分野）
7. 最新のインプラント治療技術を評価する
瀬戸口尚志 助教授（顎顔面機能再建学講座 歯周病態制御学分野）
8. 最近の歯科治療技術を評価する－小児期の外傷歯治療の考え方－
山崎要一 教授（発生発達育成学講座 口腔小児発達学分野）

実施報告

世話人 田中 卓男

本年度の歯学部公開講座は、鹿児島県歯科医師会、大島郡歯科医師会との共催のもと、名瀬市医師会館で歯科医師、歯科衛生士、歯科技工士が参加して開催された。

最近の歯科治療は、材料や技術の革新により、審美性や操作性などが格段に向上している。しかし、その反面、急速な進歩に、臨床テクニックの開発や臨床評価が追いつかず、十分な治療効果が得られるとは限らない場合もある。そこで、最近の、審美、インプラント、小児などの分野における診断、治療システムや材料について、従来システムとの比較を行ない、その有効性を検証することが本講座のテーマである。

島田教授は、歯科治療が目的とする自然かつ美しい表情を作り出す口腔、顎顔面の神経・筋機序を最新の学説をもとに解説した。また、最新の生体組織保存法であるプラスチックを施した資料の展示も行なった。田中は、接着技術で成り立っている最新の補綴治療法について、最近話題となることが多いファイバーポスト支台築造システムおよび接着ブリッジを中心に性能や術式を紹介、評価した。伴教授は、審美歯冠修復材料として進展が著しいオールセラミックスについて講義を行なった。とくにジルコニア系陶材を中心とした最新のトピックスは、聴衆の多大の興味を惹くところとなっていた。瀬戸口助教授は、急速な進歩を遂げているインプラント治療の諸技術の紹介とともに、その有効性を解説した。講義終了後には会場との活発な討議がなされ、この分野に対する歯科関係者の高い関心が伺えた。山崎教授は、小児期における外傷治療について、歯科で一般的に遭遇する歯と歯周組織の損傷に限定した症例を呈示し、咬合性外傷への対処方法や、歯の移植治療法の解説とともにその臨床成績を紹介した。

最後になりましたが、今回の公開講座にあたって多大なご協力を賜りました、登山弘大島郡歯科医師会会長を始め会員の皆様、四元貢鹿児島県歯科医師会長、大島郡歯科医師会事務局有本勝乃様に心より感謝申し上げます。また、本公開講座の準備、実施には、医歯学総合研究科等庶務係山下憲一郎係長および吉永章悟経理係員に協力いただきました。お疲れさまでした。



鹿児島大学歯学部発表論文〔2004年 SCI (または JCR) リスト雑誌で公表された業績〕

1. Tamatsu, Y., Gasser, R. F.: Development of the sensory nerves to the dorsum of the tongue in staged human embryos. *Clin. Anat.*, 17, 99-106, 2004.
2. Tohma, A., Mine, K., Tamatsu, Y., Shimada, K.: Communication between the buccal nerve (V) and facial nerve (VII) in the human face. *Ann. Ana.*, 186, 173-178, 2004.
3. Abe, M., Murakami, G., Noguchi, M., Kitamura, S., Shimada, K., Kohama, G. I.: Variations in the tensor veli palatini muscle with special reference to its origin and insertion. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 41, 474-484, 2004.
4. Okuyama, S., Okuyama, J., Tamatsu, Y., Shimada, K., Hoshi, H., Iwai, J.: The arterial circle of Willis of the mouse helps to decipher secrets of cerebral vascular accidents in the human. *Med. Hypotheses*, 63, 997-1009, 2004.
5. Harada, S., Maeda, S.: Developmental changes in sugar responses of the chorda tympani nerve in preweanling rats. *Chem. Senses*, 29, 209-215, 2004.
6. Sugimoto, K., Ohata, M., Miyoshi, J., Ishizaki, H., Tsuboi, N., Masuda, A., Yoshikai, Y., Takamoto, M., Sugane, K., Matsuo, S., Shimada, Y., Matsuguchi, T.: A serine/threonine kinase, Cot/Tpl2, modulates bacterial DNA-induced IL-12 production and Th cell differentiation. *J. Clin. Invest.* 114, 857-866, 2004.
7. Hermoso, M. A., Matsuguchi, T., Smoak, K., Cidlowski, J. A.: Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha cooperatively regulate toll-like receptor 2 gene expression. *Mol. Cell Biol.*, 24, 4743-4756, 2004.
8. Abe, T., Arai, T., Ogawa, A., Hiromatsu, T., Masuda, A., Matsuguchi, T., Nimura, Y., Yoshikai, Y.: Kupffer cell-derived interleukin 10 is responsible for impaired bacterial clearance in bile duct-ligated mice. *Hepatology*, 40, 414-423, 2004.
9. Kato, S., Yuzawa, Y., Tsuboi, N., Maruyama, S., Morita, Y., Matsuguchi, T., Matsuo, S.: Endotoxin-induced chemokine expression in murine peritoneal mesothelial cells: the role of toll-like receptor 4. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, 1289-1299, 2004.
10. Masuda, A., Yoshikai, Y., Kume, H., Matsuguchi, T.: The interaction between GATA proteins and activator protein-1 promotes the transcription of IL-13 in mast cells. *J. Immunol.*, 173, 5564-5573, 2004.
11. Bandow, K., Ohnishi, T., Tamura, M., Semba, I., Daikuhara, Y.: Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates migration of muscle precursors in developing mouse tongue. *J. Cell Physiol.*, 201, 236-243, 2004.
12. Padalko, E., Ohnishi, T., Matsushita, K., Sun, H., Fox-Talbot, K., Bao, C., Baldwin, W. M., Lowenstein, C. J.: Peroxynitrite inhibition of Coxsackievirus infection by prevention of viral RNA entry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 101, 11731-11736, 2004.
13. Ohyama, M., Hirayama, Y., Tanuma, J., Hirano, M., Semba, I., Shisa, H., Hiai, H., Sugihara, K., Kitano, M.: Expressions of *junB* and *c-fos* are enhanced in 4-nitroquinoline 1-oxide-induced rat tongue cancers. *Pathol. Int.*, 54, 35-40, 2004.
14. Hirayama, Y., Hamada, T., Hasui, K., Semba, I., Murata, F., Sugihara, K.: Immunohistochemical analysis of cell proliferation and suppression of ameloblastoma with special reference to plexiform and follicular ameloblastoma. *Acta Histochem. Cytochem.*, 37, 391-398, 2004.
15. Sakata, Y., Arima, K., Takai, T., Sakurai, W., Masumoto, K., Yuyama, N., Suminami, Y., Kishi, F., Yamashita, T., Kato, T., Ogawa, H., Fujimoto, K., Matsuo, Y., Sugita, Y., Izuhara, K.: The squamous cell carcinoma antigen 2 inhibits the cysteine proteinase activity of a major mite allergen. *Der. J. Biol. Chem.*, 279, 5081-5087, 2004.
16. Hirota, T., Obara, K., Matsuda, A., Akahoshi, M., Nakashima, K., Hasegawa, K., Takahashi, N., Shimizu, M., Sekiguchi, H., Kokubo, M., Doi, S., Fujiwara, H., Miyatake, A., Fujita, K., Enomoto, T., Kishi, F., Suzuki, Y., Saito, H., Nakamura, Y., Shirakawa, T., Tamari, M.: Association between genetic variation in the gene for death-associated protein-3 (DAP3) and adult asthma. *J. Hum. Genet.*, 49, 370-375, 2004.
17. Onouchi, Y., Onoue, S., Tamari, M., Wakui, K., Fukushima, Y., Yashiro, M., Nakamura, Y., Yanagawa, H.,

- Kishi, F., Ouchi, K., Terai, M., Hamamoto, K., Kudo, F., Aotsuka, H., Sato, Y., Nariai, A., Kaburagi, Y., Miura, M., Saji, T., Kawasaki, T., Nakamura, Y., Hata, A.: CD40 ligand gene and Kawasaki disease. *Eur. J. Hum. Genet.* 12, 1062-1068, 2004.
18. Sato, T., Teramoto, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Irifune, M., Nishikawa, T.: Effects of estradiol and protosterone on radial maze performance in middle-aged female rats fed a low-calcium diet. *Behav. Brain Res.*, 150, 33-42, 2004.
 19. Sato, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Teramoto, T., Irifune, M., Nishikawa, T.: Effect of steroid hormones on (Na⁺, K⁺)-ATPase activity inhibition-induced amnesia on the step-through passive avoidance task gonadectomized mice. *Pharmacol. Res.*, 49, 151-159, 2004.
 20. Sato, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Teramoto, T., Irifune, M., Nishikawa, T.: Inhibitory effects of group II mGluR-related drugs on memory performance in mice. *Physiol. Behav.*, 80, 747-758, 2004.
 21. Sato, T., Tanaka, K., Teramoto, T., Ohnishi, Y., Hirate, K., Irifune, M., Nishikawa, T.: Effect of pretraining administration of NC-1900, a vasopressin fragment analog, on memory performance in non- or CO₂-amnesic mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 78, 309-317, 2004.
 22. Sato, T., Tanaka, K., Teramoto, T., Ohnishi, Y., Hirate, K., Irifune, M., Nishikawa, T.: Facilitative effect of a novel AVP fragment analog, NC-1900, on memory retention and recall in mice. *Peptides*, 25, 1139-1146, 2004.
 23. Ban, S., Yuda, A., Izumi, Y., Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K.: Composite mesh consisting of titanium, apatite and biodegradable copolymer. *Key Engineering Mater.*, 254-255, 517-520, 2004.
 24. Itoh, T., Ban, S., Watanabe, T., Tsuruta, S., Kawai, T., Nakamura, H.: Preparation of a composite membrane containing biologically active materials. *Key Engineering Mater.*, 254-256, 1115-8, 2004.
 25. Ban, S., Kadokawa, A., Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K., Tanaka, T.: Bonding strength and durability of alkaline-treated titanium to veneering resin. *Dent. Mater. J.* 23, 424-428, 2004.
 26. Watanabe, T., Ban, S., Itoh, T., Tsuruta, S., Kawai, T., Nakamura, H.: Biocompatibility of composite membrane consisting of oriented needle-like apatite and biodegradable co-polymer with soft and hard tissues in rats. *Dent. Mater. J.*, 23, 609-612, 2004.
 27. Fujii, K., Arikawa, H., Kanie, T., Ban, S.: Toothbrush abrasion of paint-on resins for shade modification and crown resins: Effect of water absorption. *Dent. Mater. J.*, 23: 223-229, 2004.
 28. Fujii, K., Arikawa, H., Kanie, T., Ban, S., Inoue, M.: Setting characteristics of silicone-based resilient denture liners. *Dent. Mater. J.*, 23, 566-571, 2004.
 29. Fujii, K., Carrick, T. E., Bicker, R., McCabe, J. F.: Effect of the applied load on surfacecontact fatigue of dental filling materials. *Dent. Mater. J.*, 20, 931-938, 2004.
 30. Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K., Ban, S.: Adhesive strength of paint-on resins to crown and bridge composites. *Dent. Mater. J.*, 23, 441-446, 2004.
 31. Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K., Ban, S.: Light-curing reinforcement for denture base resin using a glass fiber cloth pre-impregnated with various urethane oligomers. *Dent. Mater. J.*, 23, 291-296, 2004.
 32. Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K., Ban, S.: Flexural properties of denture base polymers reinforced with a glass cloth-urethane polymer composite. *Dent. Mater.* 20, 709-716, 2004.
 33. Kanie, T., Arikawa, H., Fujii, K., Inoue, K.: Physical and mechanical properties of PMMA resins containing γ -methacryloxypropyltrimethoxysilane. *J. Oral Rehabil.*, 31, 166-171, 2004.
 34. Arikawa, H., Kanie, T., Fujii, K., Ban, S., Homma, T., Takahashi, H.: Optical and color stabilities of paint-on resins for shade modification of restorative resins. *Dent. Mater. J.*, 23, 155-160, 2004.
 35. Arikawa, H., Kanie, T., Fujii, K., Ban, S., Takahashi, H.: Light-attenuating effect of dentin on the polymerization of light-activated restorative resins. *Dent. Mater. J.*, 23, 467-473, 2004.
 36. Yamaguchi, T.: Purification of saliva agglutinin of *Streptococcus intermedius* and its association with bacterial aggregation and adherence. *Arch. Microbiol.*, 181, 106-111, 2004.

37. Yamaguchi, T., Koreeda, H.: Distribution and characterization of hemolytic activity by an oral anaerobe from the *Streptococcus milleri* group. **Oral Microbiol. Immunol.**, 19, 132-135, 2004.
38. Yamaguchi, T., Matsunoshita, N.: Isolation and some properties of fimbriae of oral *Streptococcus intermedius*. **Curr. Microbiol.**, 49, 59-65, 2004.
39. Yamaguchi T.: Human salivary aggregation in *Streptococcus intermedius* type G strains: relationship with secretive IgA. **FEMS Immunol. Med. Microbiol.**, 41, 101-107, 2004.
40. Ito, H-O., Soutome, S., Nokihara, K., Inoue, M.,: Identification and characterization of bacterial-binding property in the type III repeat domain of fibronectin. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 320, 347-353, 2004.
41. Matsushita, K., Morrell, C. N., Lowenstein, C. J.: Sphingosine 1-phosphate activates Weibel Palade body exocytosis. **PNAS**, 104, 11483-11487, 2004.
42. Bhatia, R., Matsushita, K., Yamakuchi, M., Morrell, C. N., Wangsen, C., Lowenstein, H. J.: Ceramide triggers Weibel-Palade body exocytosis. **Circ. Res.**, 95, 319-324, 2004.
43. Padalko, E., Ohnishi, T., Matsushita, K., Sun, H., Talbot, K. F., Bao, C., Baldwin III, W. M., Lowenstein, C. J.: Peroxynitrite inhibition of Coxsackievirus infection by prevention of viral RNA entry. **PNAS**, 101, 11731-11736, 2004.
44. Tokuda, M., Miyamoto, R., Nagaoka, S., Torii, M.: Substance P enhances expression of lipopolysaccharide-induced inflammatory factors in dental pulp cells. **J. Endod.**, 30, 770-774, 2004.
45. Tsukada, G., Tanaka, T., Torii, M., Inoue, K.: Shear modulus and thermal properties of gutta percha for root canal filling. **J. Oral Rehabil.**, 31, 1139-1144, 2004.
46. Matsuyama, T., Kawai, T., Izumi, Y., Taubman, M. A.: Expression of major histocompatibility complex class II and CD80 by gingival epithelial cells induces activation of CD4+ T cells in response to bacterial challenge. **Infect. Immun.**, 73, 1044-1051, 2004.
47. Oda, S., Nitta, H., Setoguti, T., Izumi, Y., Ishikawa, I.: Current concepts and advances in manual and power-driven instrumentation. **Periodontology**, 36, 45-58, 2004.
48. Nagasawa, T., Kobayashi, H., Aramaki, M., Kiji, M., Oda, S., Izumi, Y.: Expression of CD14, CD16 and CD45RA on monocytes from periodontitis patients. **J. Periodont. Res.**, 39, 72-78, 2004.
49. Nitta, H., Wara-aswapati, N., Lertsirivorakul, J., Nakamura, T., Yamamoto, M., Izumi, Y., Nakamura, T., Ishikawa, I.: A novel mutation of the cathepsin C gene in a Thai family with Papillon-Lefevre syndrome. **J. Periodontol.**, 76, 492-496, 2004.
50. Kajihara, H., Suzuki, S., Kurashige, H., Minesaki, Y., Tanaka, T.: The effects of air-abrasion on dentin, enamel, and metal bonding. **Am. J. Dent.**, 17, 161-164, 2004.
51. Yamada, K., Onizuka, T., Sumii, T., Swain, M. V.: The effect of Goldbonder™ on the adhesion between porcelain and pure titanium. **J. Oral Rehabil.**, 31, 775-784, 2004.
52. Minami, H., Suzuki, S., Minesaki, Y., Kurashige, H., Tanaka, T.: In vitro evaluation of the influence of repairing condition of denture base resin on the bonding of auto-poly-merizing resins. **J. Prosthet. Dent.**, 91, 164-170, 2004.
53. Minami, H., Suzuki, S., Ohashi, H., Kurashige, H., Tanaka, T.: Effect of Surface Treatment on the bonding of an auto-polymerizing soft denture liner to a denture base resin. **Int. J. Prosthodont.**, 17, 297-301, 2004.
54. Muraguchi, K., Suzuki, S., Minami, H., Tanaka, T.: In vitro evaluation of bond strength and surface roughness of a resin-paint material. **Dent. Mater. J.**, 23, 406-411, 2004.
55. Tazawa, K., Hoshi, K., Kawamoto, S., Tanaka, M., Ejiri, S., Ozawa, H.: Osteocytic osteolysis observed in rats to which a parathyroid hormone was continuously administered. **J. Bone Miner. Metab.**, 22, 524-529, 2004.
56. Kishita, C., Hamano, T., Tsuru, K., Nishi, Y., Nagaoka, E.: Application of glass-reinforced composite material to clasps. The effect of immersion and repeated loading. **Dent. Mater. J.**, 23, 528-532, 2004.
57. Hamada, T., Matsukita, S., Goto, M., Kitajima, S., Batra, S. K., Irimura, T., Sueyoshi, K., Sugihara, K.,

- Yonezawa, S.: Mucin expression in pleomorphic adenoma of salivary gland: a potential role for MUC1 as a marker to predict recurrence. *J. Clin. Pathol.*, 57, 813-821, 2004.
58. Tabata, M., Kuwahara, M., Shimoda, T., Sugihara, K., Akashi, M.: Reconstruction of the partial maxilla with a combination of autologous bone particles and a microtitanium mesh covered by forearm flap. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 62, 638-642, 2004.
59. Satoh, K., Nagata, J., Shomura, K., Wada, T., Tachimura, T., Fukuda, J., Shiba, R.: Morphological evaluation of changes in velopharyngeal function following maxillary distraction in patients with repaired cleft palate during mixed dentition. *Cleft Palate Craniofac. J.*, 41, 355-363, 2004.
60. Hayasaki, H., Okamoto, A., Iwase, Y., Yamasaki, Y., Nakata, M.: Occlusal contact area of mandibular teeth during lateral excursion. *Int. J. Prosthodont.* 17, 72-86, 2004.
61. Satoh, K., Yamasaki, Y., Hayasaki, H., Nishi, M., Nakata, M.: Incisal paths during habitual mouth opening and closing movements of children with anterior reverse bite in the early mixed dentition. *Cranio.*, 22, 289-296, 2004.
62. Hirai, F., Motoori, S., Kakinuma, S., Tomita, K., Indo, H. P., Kato, H., Yamaguchi, T., Yen, H-C., St. Clair, D. K., Nagano, T., Ozawa, T., Saisho, H., Majima, H. J.: Mitochondrial signal lacking manganese superoxide dismutase failed to prevent cell death by reoxygenation following hypoxia in a human pancreatic cancer cell line, KP4. *Antioxid. Redox Signal.*, 6, 523-535, 2004.
63. Kariyazono, H., Nakamura, K., Arimam J., Ayukawa, O., Onimaru, S., Masuda, H., Iguro, Y., Majima, H. J., Sakata, R., Yamada, K.: Evaluation of anti-platelet aggregatory effects of aspirin, cilostazol and ramatroban on platelet-rich plasma and whole blood. *Blood Coagul. Fibrinol.*, 15, 157-167, 2004.
64. Ijiri, K., Tsuruga, H., Sakakima, H., Tomita, K., Taniguchi, N., Shimo-Onoda, K., Komiya, S., Goldring, M. B., Majima, H. J., Matsuyama, T.: Increased expression of humanin peptide in diffuse type pigmented villonodular synovitis: implication of its mitochondrial abnormality. *Ann. Rheum. Dis.*, Nov 26th on line, 2004.
65. Yokoyama, K., Kishida, T., Sugiyama, K.: Stellate ganglion block and regional cerebral blood volume and oxygenation. *Can. J. Anaesth.*, 51, 515-516, 2004.

伊藤学而名誉教授への御礼

伊藤学而名誉教授から鹿児島大学歯学部にご多額のご寄付を頂戴致しました。ここに報告させていただきますとともに厚く御礼申し上げます。

歯学部長 西川 殷維

編 集 後 記

鹿児島大学歯学部紀要第26巻をお届けいたします。今回は、新しく鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の発生発達成育学講座、顎顔面育成学分野（旧：歯学部，歯科矯正学講座）の教授に着任されました宮脇正一先生と顎顔面機能再建学講座，口腔顎顔面外科学分野（旧：歯学部，口腔外科学第二講座）の教授に着任されました中村典史先生を始め，新しく助教授になられました旧：口腔解剖学第一講座の田松裕一先生，旧：口腔生理学講座の三浦裕仁先生，旧：口腔病理学講座の田沼順一先生，旧：歯科保存学第二講座の瀬戸口尚志先生にもそれぞれご専門分野の総説論文を書いていただきました。

ご多忙の中，執筆いただきましたこれらの先生方に心より御礼申し上げます。また，昨年度も歯学部公開講座は田中卓男教授が世話人で名瀬市で開催され，成功裏に終了しましたので，その報告もしていただきました。

それから，毎号掲載しております旧歯学部教員の業績（SCIまたはJCRリスト雑誌掲載論文）も昨年度より多く掲載されています。鹿児島大学も独立法人化して財政的には年々厳しくなってきておりますが，そのような環境の中で多くの研究業績があげられていることは，すばらしいことだと思います。今後も旧歯学部教員は益々多くの研究業績があげられるようにがんばって行きたいものです。

最後に本誌の発行にご協力いただきました事務部をはじめとする関係各位に感謝申し上げます。

（編集委員 杉原一正）

平成 18 年 3 月 15 日 印刷

平成 18 年 3 月 25 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 西川 殷維
鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1

印刷所

斯文堂株式会社
鹿児島市南栄2-12-6
電話番号 099-268-8211

