ISSN 0389-7834

鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 28 2008

―― 目　　次 ――

【歯学部創立30周年特集】
鹿児島大学歯学部創立30周年を記念して ……………………………歯学部長　植村　正憲 … 1
三十にして起とう ……………………………………………………副病院長　鳥居　光男 … 3
創立30周年に想う ………………………………………鹿児島大学名誉教授　井上　昌一 … 4
思い出 ………………………………………………………鹿児島大学名誉教授　末田　　武 … 5
「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」の再開発工事が始まる
…………………………………………………鹿児島大学名誉教授　伊藤　学而 … 7
私の「邪馬台国」……………………………………鹿児島大学名誉教授　北野　元生 … 8
口腔外科学(二)講座24年の歩み　―初診日新患０からのスタート―
…………………………………………………鹿児島大学名誉教授　三村　　保 … 11
ティッシュコンディショナーの流動特性とその評価
…………………………………………………鹿児島大学名誉教授　井上勝一郎 … 14
【論文】
Effects of neuroactive peptides, vasopressin, vasopressin fragments, and its analog (NC-1900) on learning and memory …… Tomoaki Sato and Takashige Nishikawa … 19

Streptococcus intermedius の感染に関与する付着機構 …………………… 山　口　泰　平 … 27

歯周病とプロスタグランジン ……………………………………………… 野　口　和　行 … 39

鹿児島大学歯学部発表論文
［2006年 **SCI**（または **JCR**）リスト雑誌に公表された業績(**IF**)］ ………………………… 51

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。別にコピー一部をつける。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 (5words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 & Huxley[1]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ナール抗体．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, lst 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，鹿児島大学歯学部に帰属する。

編　集　委　員

仙　波　伊知郎　　長　岡　英　一

三　浦　裕　仁　　山　口　泰　平

(50音順)

歯学部創立30周年　特集

鹿児島大学歯学部創立30周年を記念して

歯学部長　**植　村　正　憲**

昭和52（1977）年10月１日に鹿児島大学歯学部は，２講座(定員教授２名)で設置され，翌昭和53(1978)年に５講座体制が整い，第１期生80名が入学致しました。以来昨年平成19年(2007)度まで総計1,528名の卒業生を輩出することが出来ました。この様に立派に南九州の歯科医学の拠点となりましたが，これらは，大学関係者は勿論ながら，創立以前から極めて多数の郷土の皆様に支えられた結果で，誠に感謝申し上げる次第です。創立にご尽力を賜った方々にご苦労を偲ぶ意味で少し創立時を振り返り，年表にまとめてみます。(鹿児島大学30年史，50年史からの抜粋，詳細は同誌を参照，敬称略)

鹿児島大学への歯学部設立の最初の公式な動きは，

昭和39年（1964）11月医学部教授会の「現在地の亀ケ原へ移転決議（旧七高跡から)，および移転に伴い薬学部・歯学部設置構想」に始まる様です。

昭和44年　医学部教授会(5/20)，評議会(6/12)：歯学部および同附属病院を要求決定。

昭和46年度頃から本格的に歯学部設置運動が始まる(医学部長，川路清高教授が同窓の大阪大学歯学部の川村洋二郎教授に相談，大学長の中村末男に設置促進を要請)。

昭和47年９月　鹿児島，宮崎，沖縄三県の歯科医師会を中心に**「鹿児島大学歯学部設置期成同盟会」**(会長：金丸三郎県知事）運動方針を「南九州地区（宮崎・沖縄を含む）の深刻な歯科医師不足の解消をはかり，地区住民の健康保持及び増進のため鹿児島大学に歯学部が早急に設置されるよう適時適切な運動を強力に展開する」と定めた。

昭和49年度予算　歯学部創設調査費5,138千円が認められる。

昭和50年10月１日　創設準備のため**医学部に口腔基礎医学講座が設置される（11/１教授：笠原泰夫着任)。**

昭和51年度概算で創設準備校として認められる。

昭和51年５月10日　（文部大臣裁定により）歯学部創設準備室と同準備委員会が設置。

昭和51年９月16日　専任の準備室長を置く。中澤省三(広島大歯学部教授)。

昭和51年10月１日　病院長予定者の塩田重利教授が東京医科歯科大に転出。

昭和52年８月24日　大学設置審議会で設置の基本構想承認。

昭和52年(1977)10月１日　開学部　初代学部長：中澤省三発令。

【２講座設置】歯科理工学（中澤省三)，口腔生理学を流用し，口腔外科学講座設置（山下佐英）(歯学部創設準備室廃止，また，教授会の代わりに歯学部運営委員会設置（委員長：蟹江学長）

昭和53年３月23，24日　ラ・サール高校で初入学試験(最後の国立大Ⅰ期，Ⅱ期制度下の試験)。

４月12日　初の入学式(入学定員80名)。

昭和53年４月１日**【５講座体制】**で発足。

歯科保存学（川越昌宜)，歯科矯正学（伊藤学而）の２講座新設。

口腔生理学（笠原泰夫)，口腔外科学講座（山下佐英）の２講座を医学部の口腔基礎医学講座と歯科口腔外科学講座から移設し設置。

昭和53年４月26日　第１回教授会　開催（歯学部運営委員会より引き継ぐ)。

昭和54年４月１日**【10講座体制】**(下記５講座新設)。

口腔解剖学講座(仙波輝彦)，口腔病理学講座(浦郷篤史)，口腔生化学講座(大工原恭)，歯科放射線学講座(野井倉武憲)，予防歯科学講座(井上昌一)

（医学部および附属病院内に分散して，約70㎡のスペースで極めて不便）

昭和55年４月１日**【15講座体制】**（下記５講座新設)。

口腔解剖学⑵(小片丘彦)，歯科薬理学(清水真一郎)，口腔細菌学(徳永純一)，歯科保存学⑵(末田武)，歯科補綴学⑴(自見忠)

昭和56年４月１日　**【17講座体制】**（下記２講座新設)。

歯科補綴学⑵(長岡英一)，口腔外科学⑵(三村保)（中澤省三教授，学部長停年退官)，４月２日第二代学部長　徳永純一就任）

昭和57年４月**【18講座体制】**小児歯科学(小椋正)の１講座新設，設置予定全講座の設置完了。

昭和58年９月15日　徳永学部長急逝(学部長事務取扱：山下佐英就任)。

昭和59年３月25日　**第一回卒業式(55名)**。

昭和59年４月１日　大学院歯学研究科設置(定員18名)。

平成元年(1989)４月　**入学定員60名に改訂**。

平成９年４月１日**【19講座体制】**歯科基礎科学講座新設。(教養部改組に伴い教授１，助教授１を配置)

平成９年(1997)11月　歯学部創立20周年式典。

平成15年(1993)４月１日　**大学院医歯学総合研究科(大学院重点化)**で医学部医学科と歯学部の教員はほぼ全員大学院教員となった。それに伴い歯学部学生**入学定員55名に改訂**。

平成16年４月１日　国立大学法人に移行。

平成20年(2008)３月　歯学研究科：最後の修了者が修了すれば廃止予定。

本歯学部は，30年の間，このような経過をたどって発展して参りましたが，設立趣旨の歯科医師の不足の解消は現在ではほぼ目的を果たし，新たに重点化した研究を中心とする大学院大学としての役割を担い，南九州地区の歯科医学の教育，研究，診療の拠点として，発展しつつあります。本学部の創立や発展に，三県の歯科医師会の方々，医学部，そのほか地域を挙げてのご貢献が如何に大きかったか，目の当たりにする様です。改めて衷心より感謝申し上げますと同時に，今後とも，皆様にはご助言，ご指導を宜しくお願い申し上げる次第です。

歴代教授の方で，鬼籍に入られた方は以下の方々です。いずれの方も創設時のご苦労は如何ばかりであったでしょうか。その御苦労をお偲び申し上げますとともに，衷心よりの感謝とご冥福をお祈り申し上げます。

徳永純一（口腔細菌学)，自見　忠（歯科補綴学1)，浦郷篤史（口腔病理学)，野井倉武憲（歯科放射線学）

三十にして起とう

副病院長　**鳥　居　光　男**

昭和53年創設の鹿児島大学歯学部は，平成20年に30周年を迎えた。

私は，平成８年12月に本学に赴任したので，30年の歴史の内，直近の10年しか在籍していないので，古いことは名誉教授の先生にお任せして，ここ10年とこれからのことを。

私の赴任以来最大の出来事は，平成16年の国立大学の法人化であろう。国の完全な庇護の元で暮らしてきたのが，競争社会へ放り出された。その結果，元から相当力の差がある大学が，同じ土俵で戦わなければならなくなった。戦力二乗の法則を持ち出すまでもなく，普通に戦えば大は小より強いのである。その時小はどう戦うか。１点に戦力を集中させ，局所優勢に持って行き，各個撃破ということになろうか。しかし，歯科医学教育については，どうしても教育しなければならない範囲があり，１点豪華主義ともいかず，統帥上もっとも避けるべき事の一つである兵力の逐次投入にも似た，ある程度の平等主義もしかたがない。

病院に関しても，歯科は各科の積み上げで診療を行っており，どこかを重点的にというのも程度がある。また，私は歯病としてはどんな歯科疾患についても鹿大病院へくれば対処できるというようにしたいと考えているうえ，病院統合以来，副病院長が差配できる資源は極々限られたものになっている。

さて，歯学部は昭和57年に小児歯科学講座が設置されて一応の完成をみた後，平成９年に歯科基礎科学講座が新設された以外，新しい講座の創設は行ってこなかった（平成４年に歯科麻酔科が附属病院の診療科として設置され，平成15年の大学院統合で大学院の分野になったことはある）。歯科基礎科学講座にしても，全国的にもユニークで誇るべきものではあるが，いわゆる教養部解体にともなって歯学部へ移籍させるべき教官数を与えられたからできたもので，歯学部自体が自らの発想で創設したものではない。

歯学部発足以来30年で，歯科医学は大きく進歩し，従来の講座の枠組みを超えた学問分野も出てきている。このような事態にどう対処してきたか。統合講義のような形で，いくつかの分野から教官が出てきて一つの講義を作り上げる。あるいは，これは自分の講座が教えなければと自覚した講座にお任せし，あちこちが細切れで教育する。といったところだろう。ここらで，新しい分野に対し責任を持って教育・研究を遂行できるように，新講座の創設も視野に入れた将来計画の立案が必要であろう。もとより国の財政は厳しく，人員削減はあれこそ，新しい講座を作るからといって人員をくれるような時代ではない。しかし，現代の歯科医学教育に対処するため，現在の教員から身銭を切ってでも捻出して，新しい講座の事を考える時期にきているようだ。歯学部歯学科の充実のために。

平成19年度から鹿大病院の再開発がやっとスタートした。歯病も現在の医病の東端に新しく新外来棟として新築が予定されている。もっとも，再開発計画の最後に予定されているので，移転はほぼ10年後である。新病院へは新しい枠組みで移りたいものである。

三十にして起とう!!

創立30周年に想う

鹿児島大学名誉教授　**井　上　昌　一**
（元　予防歯科学講座）

この春には鹿児島大学歯学部が創設されて30周年を迎えるとのこと，誠に慶賀の至りです。学部の草創期にあった昭和54年春に開設された予防歯科学講座の主任として着任し，以後24年間にわたってその席を汚した者として，感慨一入のものがあります。

当初は隣接する医学部の研究棟と附属病院の一隅に仮設された研究室と診療室において鹿児島での大学生活を始めた当時の状況を今は懐かしく思い出します。元より浅学非才，時には怠惰に流れて，在任中を通してその重責を十全に全うしえなかったと内心は些か忸怩たるものがありますが，幸いにも大勢の優れた先輩・同輩・後輩の方々に恵まれて，戦後の目覚ましい経済成長の中にあって「古き良き昭和の時代」の俤が色濃く漂う大学生活を存分に堪能することができたと，その時々の一齣々々を思い出しながら感謝の気持ちでいます。

現役最後の数年には，しばしば深更にまで及んで推し進められた学部・附属病院の改革の作業に，時には心ならずも重責を担わされて立ち会ったことも今は感慨深い出来事のひとつになりました。退官して５年，最近の大学の状況は体感しえませんが，今や世を挙げて変革の嵐が吹き荒ぶ中，従来にない新たな課題が次々に降り掛かってきている様子を仄聞しています。また，世を挙げて効率化・成果至上が声高に合唱されようとする風潮にも些かの危惧の念を抱きます。いつの世にも時の風には総じて逆らい難いものですが，世情の振り子は往々にして当初は大振れに過ぎるというのもまた習いのようです。

この時にあっても，変革に向けての諸課題に向き合うには，人の営みのひとつとしての「大学」というものの存在の本質に照らして，その是非を常に自らに問うゆとりが無くてはならず，それあってこそ辿るべき道を踏み外すことなく歩むことができると思います。「大学人が大学での研究・教育の営みに日々真摯に向き合い，それを存分に楽しむ」ところにこそ，その求むべき本来の姿があるかと愚かにも今も考えます。いつの時代にあろうとも，このことが「大学」というものの社会における存立基盤を磐石なものとすると考えられ，歯科領域における医学と医療の最新科学としての深化と進展を担う研究・教育組織としての歯学部が世に立ちゆくことを確かなものにする原動力であると信じます。

鹿児島大学歯学部が，時代は変われども本質において永劫不変の大学の有り様を体現すべく日々研鑽に励み，新しい世紀において一層の発展を遂げることを，ＯＢの一人として心より祈っています。

思　い　出

鹿児島大学名誉教授　**末　田　　武**
（元　歯科保存学２講座）

この度鹿児島大学歯学部創立30周年に際し，何かを書くよう依頼され，振り返ってみると月日のたつのが早いということを実感しました。鹿児島大学歯学部に赴任してから27年，退官してから８年数ヶ月が経っています。振り返ってみますと色々なことが思い出されます。それを思いつくままに述べようと思います。

今でも一番記憶に残っていることは赴任した当時のことです。昭和55年４月に鹿児島大学に赴任いたしました。すでに建物についての打ち合わせが行われ，設計図面が渡され，講座に割り当てられる場所も決まり，その場所についての部屋の仕切りを決めていました。３月末に鹿児島への引越しも終わり，４月１日に大学に出勤して驚きました。私の考えが甘かったのかもしれませんが，部屋の鍵などを事務で受け取り部屋に入ったら，がらんとした何一つない部屋でした。机も椅子もない状態で唖然としたことを今でも覚えています。荷物は床の上に置く始末でした。机と椅子くらいは用意してもらっているだろうと思うほうがいけなかったようです。すでに赴任されている方々に色々教わり，自分で机や椅子を発注しなくてはいけないことを教わりました。４月に赴任した教室員と共に，事務機のカタログがどこにあるのかを探すことが赴任しての最初の仕事でした。やっとカタログを借りてきて，教室の片隅で立ったままカタログのページを繰り，欲しい机と椅子を見つけ，業者に発注してまた驚きました。今まで在籍していた大学での経験ではものを発注した場合，遅くとも翌日には納入されるのが普通でしたが，鹿児島ではいつ納入されるのかは不明とのことで，もし福岡に在庫があれば１週間位で納入されますが，在庫がなければ東京あるいは大阪から取り寄せになるので，何時になるか分からないとのことでした。このことは鹿児島にて最初に味わったカルチャーショックでした。幸いなことに福岡に在庫があったとのことで約１週間後に机と椅子が入り，やっと立ち通しの生活に終止符が打て，教室員ともども座ることが出来るようになりました。事務用具はじめ教室で必要なもの，実験台などをはじめとして研究室で必要なものを発注し，徐々に体裁を整えていきました。これにはかなりの月日が必要でした。

赴任したと同時に附属病院が開院しました。開院したとはいえ診療科には研究室と同様何もなく，ただ部屋と部屋の中の間仕切りと診療台の間の仕切りがあるだけでした。診療台はすでに機種などが決まっていましたのですぐに納入されました。しかし治療用の器材類は一切なく，それらをそろえるのにだいぶ時間がかかりました。特に歯周治療のプロトコールは臨床成績を記録しておく重要なものであり，また学生実習にも使用できるものと考え，横田助教授（現九州歯科大学教授）に知恵を絞っていただき，作ってもらいました。それまで各大学で使用していたものはデジタル方式でしたが，アナログ方式にしました。これは現在使用されているものとほとんど同じものです。６月ころにやっと準備が出来，診療を開始しました。ここでまた想像していなかったことが起こりました。患者さんがほとんど来ないのです。東京の病院で私が属していた診療科では患者さんが非常に多く，新患係の仕事で重要なことはお出でいただいた患者さんを歯科医院に紹介し，診療科で引き受ける患者さんを出来るだけ少なくすることでした。始めのうちは病院が開院したので知名度がなく，そのため患者さんが少ないのであろうと思っていました。しかしこの考えは甘く，患者さんが押し寄せるということはありませんでしたが，徐々に患者さんの数も増えてきました。この悩みは退官するまで変わりありませんでした。診療科の特徴を作らなくてはいけないと考え，プラークコントロールを徹底することにしました。患者数が少ないため１人の患者さんに多くの時間が取れるというメリットを生かし，プラークコントロールを徹底することが可能になりました。このことは後になり治療効果を調べるときに非常に役に立ちました。すなわち患者さんのプラークコントロールのレベルを一定以下にしておくことにより，患者さんのプラークについての状態をあるレベルにし，ばらつきの因子の一つを消すことが出来たからです。これを拠りどころとしていくつかの臨床研究が出来ました。

昭和57年より学生に対する講義，実習が始まりました。講義については学生諸君にどのように知識を身に

付けてもらうかについて考え，色々なことを試みました。私が留学したスイスの大学では講義中に教授が学生にいろいろ質問をし，その結果を持って合否の判定をしていました。この方法はよいと思ったのですが，鹿大ではクラスの人数が多いので不可能だと思いました（スイスの大学ではクラスの人数は約25名，鹿大では80名）。始めのうちは前任の大学で行っていたのと同様に期末にまとめて試験を行う方法でしたが，成績が芳しくなく追試を受ける学生が多く出ました。この方法では講義をした内容が余り頭の中に残っていないのではないかと考えました。最終的にたどり着いたのは講義が終わったら，その日の講義内容についての試験をその日に行う方法でした。臨床実習では外来の患者数が少ないながら１回生を無事に終わらすことが出来ました。しかし実習が思ったようには出来ないと思っていました。１人の学生が５名くらいの患者さんを担当してもらうと内容も充実すると考えていたのですが，最後まで実現することは出来ませんでした。

教室が発足したとき教官数は私を含め５名でしたがその後次第に増え，教室の体をなすようになって来ました。研究活動も少しずつ行えるようになり，成果を学会で発表できるようになりました。昭和56年に教室からの学会発表を初めてすることが出来，昭和58年には学会誌に業績を発表しました。昭和59年に１回生が卒業し，大学院も設けられ，大学院生が教室に入り，研究活動も活発になりました。研究結果を国内のみならず外国の学会でも発表してきました。優秀なスタッフが教室に入ってきたお陰で多くの業績を出すことが出来ました。中でも接合上皮細胞の細胞培養は世界で初めての成功でした。

教室に入ってきた歯科医師，診療科に関係した看護部のかたがたが診療に熱心に取り組まれ，治療体制が整えられました。特に歯周治療を中心とした治療を行い，高いレベルの診療結果を得られるようになりました。歯周治療のレベルについては他大学の方々より高い評価をいただき，日本の大学の中でトップレベルにあるといわれるようになりました。診療科の名称ははじめ第２保存科でしたが，平成５年に歯周治療を中心に診療していること，治療内容を患者さんに分かってもらうことを考え，名称を歯周治療科にしました。昭和62年より歯周ポケット内で抗生物質を徐放する薬剤の治験を行い，平成元年より e-PTFE 膜による GTR 法の治験を行いました。この方法はすでに多くの国で行われていましたが，わが国ではまだ殆ど知られていない方法でした。治験を始めた当初，外国で発表されているような結果を出すことが出来ず，外国の先生方のご協力により同じような結果を得ることができるようになりました。文献にも書いていないノウハウがあることが分かりました。e-PTFE 膜の使用が日本で認められるようになった後，この膜を用いたGTR 法による高度先進医療の認可を得ることが出来ました。その後生体内で分解されるポリ乳酸－ポリグルコール酸の共重合体膜を用いた治験も行いました。診療科にはインプラント外来，口臭外来を設置しました。口臭外来を設置したところ非常に多くの患者さんが来院され口臭に悩んでいる人が多いのに驚かされました。

平成６年より４年間附属病院長を拝命いたしました。病院長に就任した後，事務部長さんと一緒に文部省の医学教育課に挨拶に参りました。課長さんに挨拶した後，同じ課の中にある病院指導室長さんに挨拶をしました。そこでいきなり附属病院の外来患者数が全国の国立大学歯学部附属病院の中で断然一番少ないことを指摘され，どのような臨床実習を行っているのかと聞かれ，その場は何とかつくろいましたが冷や汗ものでした。また収入予定額も必ず確保するよう柔らかい口調で念を押されました。また歯科医師国家試験の成績についても指摘されました（その年の国家試験の合格率は国立大学の中で最下位）。そのような訳で病院の中に患者増緊急対策委員会を作り，各科の先生たちに協力していただき，いろいろ知恵を出していただきました。そのお陰で，その後は文部省から厳しい指摘を受けないようになりました。病院長在任期間中に研修医制度（現在の制度とは異なります）が施行されることになり，国立大学歯学部附属病院長会議でその運用の仕方を協議し，国立大学で足並みがそろった制度で運用できたことは忘れられないことでした。

仕事以外にも楽しいことはいろいろありました。はっきりした年を記憶していないのですが，故浦郷教授の発案で歯学部有志による韓国岳登山が行われました。晴れた日の山頂からの景色はなかなかのものでした。また，中澤学部長のもとで歯学部長杯のゴルフコンペが行われ，教官と事務の方々が一緒になり楽しみました。このコンペは私が大学を去るまで続いていました。

漫然と思いつくまま書いてきましたが，鹿児島大学時代を振り返って見ますと産みの苦しみ，また，成長過程の苦しみを味わいましたが，楽しい年月を送ることができました。これは先輩諸氏，諸教授を始め鹿児島大学歯学部に勤務されていた方々のお陰だと感謝申し上げます。最後になりましたが鹿児島大学歯学部の今後更なるご発展をお祈り申し上げます。

「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」の再開発工事が始まる

鹿児島大学名誉教授　**伊　藤　学　而**
（元　歯科矯正学講座）

平成19年11月，鹿児島大学医学部・歯学部附属病院長の高松英夫先生から，同病院の再開発が始まるとのご案内をいただいた。平成28年度の第Ⅶ期工事完了まで10年計画で行なうとのことであるが，その説明用パンフレットの表紙に「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」と書かれていた。これを見たときの驚きと喜びは格別であった。

平成12年度から平成13年度にかけて，医学部と歯学部をもつ国立大学では，大学院研究科と附属病院の両方で，それぞれの統合問題がのっぴきならない状況で突きつけられていた。

鹿児島大学では，大学院研究科の統合問題は医学部が担当し，附属病院の統合問題は歯学部附属病院が担当して，それぞれに準備室を設置して新構想を練り上げた。この「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」の文字は，鹿児島大学の附属病院の将来像として打ち出した新構想病院のキャッチフレーズであったのである。私は当時，歯学部附属病院長であったので，このキャッチフレーズを付けた説明資料を持って文部科学省との打合せに臨んだことを鮮明に覚えている。

医学部附属病院と歯学部附属病院は，平成15年10月には統合して「鹿児島大学病院」となったが，従来の病院の建物を廊下でつなげただけのものであった。この度，夢の病院の実現に向けた再開発工事がようやく始まることになり，当時の準備室で練り上げたキャッチフレーズが甦ったのである。そして平成28年度には現実のものとなるのであるから，何にも変えがたい喜びであることを分かっていただきたい。

「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」が現実のものになろうとしているとき，改めて考えねばならないことが沢山ある。

21世紀は，ヒトもモノも生き方も多様で，しかも時々刻々変動する。健康観についても然りである。そのなかで，健康で意義ある人生を過ごしたいと願っている人々に，われわれは何をどのように提供すればよいのだろうか。

そのためには，それぞれの地域にどんな病院がどのように配置されていたらよいのか。しかもそれぞれの病院には，どんな職種のどんなレベルの人が，どれだけいたらよいのか。医療機関の連携はどのようにすべきか。

病院の医療水準は，どのように評価し，どのように高めるのか。医療職はどのように育成し，どのように確保するのか。臨床研究はどのような体制で進めるのか。内外の医療機関との人事交流はどうすれば活性化するのか。

病院の経費はどれくらい必要か，そのための医療費は誰がどのように負担するのがよいのか。

これらの問題に答えるのは容易ではない。しかしながら少なくとも常に前向きであることは，これからの病院にとって必須の要件である。また，そうでなければ，時代の先端をいく，名の知れた病院にはなれない。

なぜなら医療の問題は，医療の受益者である住民と，医療の提供者である医療関係者と，医療制度に責任をもつ政治家や行政職，のいずれの関与が欠けても解決しないし，改善もしないからである。

「21世紀に輝くヒューマントータルケア病院」の開発工事が完了するのは10年先である。そのときの病院の運営は，現在の中堅の人たちの手に託されているはずである。そのときには真に輝く病院になっていることを，このキャッチフレーズをかざして文部科学省との打合せに参加したひとりとして心から願っている。

私の「邪馬台国」

鹿児島大学名誉教授　**北　野　元　生**
（元　口腔病理学講座）

梅一輪ヒミコと今夜飲み明かそ（季語：梅一輪，春）
北野元玄

これ俳句である。時空を超えた空想俳句と考えられてもよいし，ヒミコという名のバーのママさんを連想してくれてもよい。元玄とは私の俳号である。昨年の建国記念の日には伊勢神宮にお参りしたが，今年は宇佐神宮に出かけた。境内の白梅が満開で，好い香りがただよっていた。そんな時にふと出来あがった俳句である。世の中には宇佐が邪馬台国であると論じている人も多いが，そんなことが頭の片隅を過ぎったのであろうか。

タイトルが私の「邪馬台国」となっているが，私のと断っている以上少なくとも通説の邪馬台国論とは異なっているところがなければならぬ。古代中国の正式な史書である三国志魏書東夷伝の中の一部である通称魏志倭人伝（以下，倭人伝と略称する）が伝える邪馬台国の位置の比定については，九州説では博多湾一帯，筑前島原，筑後八女，筑後山門，筑後川流域，豊前京都郡，豊前宇佐などがあり，畿内説では奈良盆地一帯，大和三山，大和郡山，大和纏向などがある。ほかに，国内では富士山や八ヶ岳，海外ではスマトラ，ジャワ，エジプト等々上げればきりがないほどである。

私は人も知る（もっとも，圧倒的大多数の人は知らないと思うが）古代史狂いであり，とくに邪馬台国の場所比定に関する議論についてはかなり詳しいつもりでいる。しかし私の「邪馬台国」論の根幹となすものは，実は次のようなものである。すなわち邪馬台国は九州でも畿内でもないと言うことである。倭人伝に言う対馬，壱岐，伊都，奴，等々邪馬台国にいたるまで，九州や本州にあらずと言いたいのである。大体倭人伝の冒頭にある狗邪韓國を日韓中の専門家を含め多くのヒトが間違えている。倭人伝をよく読んでみるが良い。冒頭，「倭人は帯方の東南大海の中にあり，山島に依りて國邑をなす。旧百余國。漢の時朝見する者あり，今，使訳通ずる所三十國。郡より倭に至るには，海岸に循って水行し，韓國をへて，あるいは，南しあるいは東し，その北岸狗邪韓國に至る七千余里。（読み下し文，以下も同じ）」とある。ここに言う郡とは帯方郡のこと。いまのソウルのあたりである。私が注目したのは狗邪韓國のことである。一般に狗邪韓國とは弁韓の一つで加羅すなわち金海付近の小国を指すと考えられているが，そもそも狗邪韓國との記載は魏志倭人伝を含むおおもとの三国志の「韓国伝」にはまったく見られない。韓国と言うからにはもっと大きな単位の国を意味するのではないか。たとえば辰韓（のちの新羅）馬韓（のちの百済）弁韓（のちの任那）などの大きさと体裁を整えた国の単位を云い，加羅すなわち金海付近は狗邪国として記されているだけである。であるから，狗邪國が辰韓，馬韓，弁韓に匹敵する大きな国単位であるならともかく弁韓の中の小地方国に過ぎないのであるから本文中の狗邪韓國をもって小国である狗邪国と解釈するには躊躇するものである。また，文中の「その北岸狗邪韓國にいたる」とある北岸の理解についてであるが，日本列島に向いている朝鮮半島の南端部ないしは東南端部を北岸と言うだろうかというのが素朴な疑問である。朝鮮半島の南（東）端部は地形の出入りが激しくまた島嶼にとんでいるので，東西南北いずれの方向にも向いた多数の大小の港があり，したがって多くの北向きの港があってしかるべきだろうとしても，そもそも朝鮮半島の日本海側を北岸と称したとするならば，三国志あるいは魏志倭人伝の筆者の思い違いや記載間違いでは済むまい。以下は私の独断であるが，九州（および西日本のかなりの地方）はその頃韓国の一部であり，九州および西日本のかなりの地域は一つのかなり大きな単位での国（クニ）をなしており，および狗邪国と地理的にも政治的，経済的に密接な関連のあることもあって，倭人伝の筆者が漠然と狗邪韓國と仮称していたのではないだろうか。北岸と言うからにはこれはむしろ朝鮮半島のどこかではなく，九州の北岸，すなわち長崎，佐賀，福岡三県あたりを指していると思われる。あるいは山口県や島根県などでも良いのかも知れない。独断のついでに言えば，倭人伝が書かれた頃は朝鮮半島と日本列島の主要部分（北九州と山口，島根など）はほとんど一つの国単位，あるいは地域単位のいわゆる狗邪韓国として存在していたか，あるいは中国人がそのように理解して

いたと言うのが私の意見である。

次に「始めて一海を渡ること千余里，対馬國に至る。（略）居る所絶島にして，方四百余里ばかり。又南に一海を渡ること千余里，名づけて瀚海（かんかい）と曰う。一大國に至る。（略）方三百里ばかり。（略）」とある。その北岸狗邪韓國からはじめて海を渡ると対馬国にいたり，さらに海を経て一大国にいたるとある。古代史の専門家はこれを対馬国は長崎県の対馬，一大国は壱岐であると解説する。対馬国と対馬は字面がまったく同じだが，一大国と壱岐ではかなり違う。一大は一支（いちきと読む）の誤植であり，壱岐と同じであると強権付会的に解説するのが一般的である。

次に，「又一海を渡ること千余里，末盧國に至る。四千余戸有り。山海に沿いて居る。草木茂盛して行くに前人を見ず。好んで魚ふくを捕うるに，水，深浅と無く，皆沈没して之を取る。東南のかた陸行五百里にして，伊都國に至る。官を爾支と曰い（略），千余戸有り。世王有るも皆女王國に統属す。郡の使の往来して常に駐る所なり。東南のかた奴國に至ること百里。（略）二萬余戸有り。東行して不彌國に至ること百里。（略）千余の家有り。南のかた投馬國に至る。水行二十日。（略）五萬余戸ばかり有り（略）。南，邪馬壱國（邪馬台國）に至る。女王の都する所なり。水行十日，陸行一月。（略）七萬余戸ばかり有り。女王國より以北はその戸数・道里は得て略載すべきも，その余の某國は遠絶にして得て詳らかにすべからず。」とある。そもそも一大国の理解の仕方が日韓中を問わずイイ加減であるから，対馬国を含めほかの地名についても信頼に足るものであるとは言えまい。末盧國が松浦半島，伊都国が糸井郡，奴国が那の津（博多）であると言われても，語呂あわせに終始しているだけであると批判されても仕方がない。邪馬台国の発音がヤマトに近いと言うことで，大和や山門が邪馬台国の候補になるのは必然の帰結であった。しかし，倭人伝に記載された方位や距離が邪馬台国を日本列島のどこに当てはめようと，実際とは大幅に異なることから，大変苦しい言い訳がされることとなった状況についてはここでは触れない。

倭人伝の最後の方に次の記載がある。「女王國の東，海を渡る千余里，また國あり，皆倭種なり，また侏儒國あり，その南にあり。人の長三，四尺，女王を去る四千余里。また裸國・黒歯國あり，またその東南にあり。船行一年にして至るべし。倭の地を参問するに，海中洲島の上に絶在し，あるいは絶えあるいは連なり，周施五千余里ばかりなり。」魏志倭人伝が取り上げた時代は，おそらく日本では弥生中期頃であったろうが，匈奴対策に追われていた中国人にとっては海の向こうの人々は狗邪韓国を除いて皆倭種であると一括して考えていたのであろうし，海の向こうがどうなっていることなど伝聞に頼るしかなく，ほかに詳しく知る方法もなかったし，またその必要がなかったと思われる。この項についてのみ言えば，記載の内容は大雑把で捉えようもないほどである。年中温暖であるとの先の記載や裸国などの語句を見ると，邪馬台国が九州などよりずいぶん南にあったようにとれる。黒歯国との記載がある。あわて者はこの記載だけで，お歯黒の風習の伝統を有する日本を以って倭国を連想するが，お歯黒の風習はアジアの広い領域に見られたもので，日本に特有の文化とは言えない。また魏志より以前の史書である後漢書によれば邪馬台国はフィリピンあたりであるとの記載がある。神戸大学名誉教授の内田吟風氏はジャワやスマトラあたりを想定している。

私の言いたいことは，明々確々たる証拠が出るまでは，少なくともあてどない邪馬台国探しなどは休止して，その労苦をもっと違う方向へ向けた方がよいのではとの一語に尽きる。というのが『私の邪馬台国』の概略である。

鯨面の卑弥呼は鬼道イワシ雲（季語：鰯雲，秋）

北野元玄

鹿児島大学に奉職中西サモア国（現在はサモア独立国）やトンガ王国に滞在したことがあった。両国とも島嶼からなる島国であり人口はきわめて少ない。人々は人種的にポリネシア人に属する。いわゆるポリネシア人はもともと東南アジアに起源を有し，モンゴロイド人種的特長を維持し，われわれ日本人と一致するところが大きい。紀元前より太平洋諸島に進出したものと考えられる。西暦500年頃，アフリカを起源とするであろうところのメラネシア人がパプアニュウギニア等を中心に大進出してきたため，ポリネシア人はその主たる住処をかなり西側のたとえばハワイ諸島，ニュウジーランド，サモア諸島，トンガ諸島等々に移さざるを得なかったのであるが，その頃までは太平洋の諸島嶼はポリネシア人の天国であったろうと考えられる。ここで，魏志倭人伝が伝える内容が西暦200年ごろの出来事であることを考えると，中国人の言う倭とは狗邪韓国以外の日本列島だけを指すのではなく，太平洋海域全体を指していた可能性が大きいと思われる。のちに奈良時代平安時代の頃までには政治的配慮もはたらいて，倭といえば日本または日本列島，あるいは日

本人を限定的に指し示すように日中および韓ともに定着してしまったのであろうと考えるのはきわめて自然ではないか。

大体，日本書紀が編纂された時代（８世紀の初め）のわが国の学者連中にして，数百年も以前に書かれた倭人伝とあるのをもって，日本人の歴史であると錯覚してしまったのである。それ以降の歴史学者や博物学者は単に日本書紀に倣ってその意見を踏襲したに過ぎないと感じてならない。大昔の中国の人々は，中国とは異なった文化や言語を有している何千と言う島嶼を有する広大な太平洋海域を倭と称し，そこに住む人々を倭人と称したのではあるまいか。九州のあるいは畿内の邪馬台国あるいは卑弥呼ではなく，もっとスケールの大きな太平洋海域中の邪馬台国と言う観点から，魏志倭人伝の解析を見直すべきなのではないか。

繰り返す。倭人伝の云う狗邪韓國の北岸とは九州島の北岸を指しているとしか考えられない。以上，歴史学者でもない私の雑駁な暴論珍説を披露させていただいた。

神の留守迷子の台与は泣くばかり（季語：神の留守，冬）
北野元玄
イッシーに囁くヒミコ雲の峰（季語：雲の峰，夏）

今回，鹿児島大学歯学部30周年記念誌を作るので何か原稿を書くようにと依頼された。私は神話の郷である鹿児島に，17年間お世話になった。古代史狂いではあったけれど南九州や西南諸島から太平洋海域についての実際的な土地勘があったわけではない私にとっては，この17年間という期間は記紀や魏志倭人伝を考察する上でも，とても楽しくまた嬉しいものであった。加えて，ATL ウイルス（HTLV-ウィルス）の調査を兼ねて西サモアやトンガ王国に滞在することができたし，ハワイやニュージーランド，グアムにも行った。太平洋上のATL ウィルス伝播の経路や歴史については実際的な土地勘を持って考察することができるようになった。別に，ハブ毒の研究で毎年のように奄美大島に出かける機会を得た。ご承知のように日本列島ではハブとマムシはきれいに棲み分けが成立している。ヘビとくに毒蛇の日本列島での分布とそれに至った生物史（毒蛇生態史とでも言うか）について，それなりに考える機会が得られた。ATL ウィルスの伝播はもちろんヒトの集団の移動によってもたらされるし，ハブとマムシの棲み分けについても，ヒトの移動定着と無関係ではあるまい。太平洋を渡るたびに古代とくに倭人や邪馬台国を俯瞰する気分になれたことは私にとっては筆舌に表わすことのできないほどの喜びであった。ここに，多くの関係者に深甚の謝意を述べる次第である。

最後にヘビの句を二句。

簪を刺しながらへび穴を出る（季語：蛇穴を出る，春）
能勢京子（船団71，2005）
蛇穴を出て天才の喉仏（季語：同上）
鳥居真里子（船団74，2007）

口腔外科学（二）講座24年の歩み

── 初診日新患０からのスタート ──

鹿児島大学名誉教授　**三　村　　保**
（元　口腔外科学２講座）

父が歯科を開業していたこともあり，いずれは開業する心算でいた私は，昭和39年大阪大学歯学部卒業に際し，暫くの間研修させて頂こうとクラス担任であった永井巌教授の第１口腔外科に無給医として入局した。当時，国立大学歯学部は１期校が大阪大学（定員30名），２期校が東京医科歯科大学（定員60名）の計２校のみで，「君たちは卒業したら次世代の歯科医師を育てる教育者になるのだから開業は考えるな」が永井教授の口癖だった。結果は同期卒業生27名中，国立大学歯学部教授になった者８名，助教授で退職・開業した者２名で，恩師も満足されたのではなかろうか。

教室員は学位取得希望の有無に拘わらず，全員が何れかの研究グループに属すべし，との教授方針に従い口蓋裂グループに入り，口蓋裂患者の言語治療の傍ら，口蓋裂患者の軟口蓋運動を筋電図で解析するよう命じられた。命を受けたが人間の軟口蓋に適用できる電極が見つからず，筋電図から早々に撤退した先輩が前に２人いた事は後で聞いた。古い機械はあっても指導者はなく，針電極，皿電極では話にならず，阪大医学部高次研で見せていただいた針金電極にヒントを得て，hooked wire electrode（0.08mm のエナメル被覆銅線をマント針に通し，先端の被覆を一定面積剥した後に約３mm を折り返して口蓋帆挙筋に挿入，マント針を抜去して銅線のみ留置，10mm 間隔一対で双極誘導とする。この電極で軟口蓋筋電図分析が大いに発展し，今も使われている。）を完成し，幸い６年目に学位論文として纏める事ができた。

学位も頂いたので，開業準備に掛かろうとしたところ，辞める前に最低一人は学位を取らせて恩返しするのが教室の伝統と先輩に言われ，院生２人を預かり鼻咽腔閉鎖運動に関する研究を進めるうちに，唇裂口蓋裂手術も担当するようになり，開業より大学に魅かれるようになった。その頃，宮崎教授が主宰される口蓋裂研究会(現・日本口蓋裂学会)で事務局担当として唇裂口蓋裂治療の第一線にあった先生方と親しく接する機会を得たことは，その後の研究や学会活動に大きな糧となった。

新設の鹿児島大学歯学部第２口腔外科学講座を担当する話を頂いたのは1977年で，当時私は，翌年９月からの西ドイツ・ビュルツブルグ大学留学を控え，ドイツ語会話の勉強やビザ取得手続きなどの準備に忙しく，加えて阪大第１口腔外科が一門の総力を注いだ新しい教科書（口腔外科学．医歯薬出版1988年）の原稿締め切りが迫り気もそぞろであった。口腔外科の患者は歯科医院の紹介，唇裂口蓋裂患者新患は産婦人科の紹介に依存するのに，知人皆無の土地で臨床教室が成り立つか不安は感じたが，４年後の事とて切実には考えず有り難くお受けした。

ドイツから手紙で研究室や病院設備の打ち合わせをしているうちに１年が過ぎて帰国，先に赴任した教授との予定者会議で何度か鹿児島を訪れ，歯学部附属病院が建ち上がっていくのを目の当たりに，これは大変と事態の深刻さに気が重くなった。口腔外科臨床，特に手術には有能なスタッフによるチームが不可欠なため，阪大の医局内でスタッフ勧誘を始めたが，遠い鹿児島の地に赴き苦労を共にしようという優秀で人柄の良い教官を確保するのは至難であった。幸い大枝直樹（助教授予定・以下敬称略）と田中勉（助手・医局長予定）の同意を得，更に出水出身で広大歯学部新卒予定の椎原保（医員予定）が直前に加わり合計４名となった。

1981年に着任して最大の難題は，やはり患者の確保であった。歯学部附属病院は前年の1980年４月に開院していたが，周辺人口は少なく，歯病全体の外来患者数は大阪で繁盛している歯医者一軒分にも及ばなかった。その中で医学部附属病院歯科口腔外科から移行した第一口腔外科だけは医病時代からの紹介患者・入院手術患者を引き継いで活況を呈していた。

第１口腔外科との話し合いで，週３日月水金の新患受付日のうち水曜１日だけが当科新患日となった。臨床実習の患者確保のために１日も早く診療を開始することにして，５月連休あけに診療を始めたが初日の新患は０で，これで学生実習や臨床研究ができるのだろうかと暗澹たる気分であった。

その年の夏休みに唇裂口蓋裂治療相談会を企画したところ，患者さんと家族約40名が集まり，この時の参加者を基に翌年「もみじ会」が発足した。県産婦人科医会の柿木成也先生にご紹介頂いて，産婦人科の集会で私が阪大で手術した唇裂口蓋裂症例のスライドを15分程度供覧する機会を何度か頂き，お陰様で２年目には産婦人科の先生からの紹介患者が40名に達した。その後，開業歯科医からの顎変形症や悪性腫瘍症例等も徐々に増えて臨床が活況を呈し始め，何とかやっていけそうな感触を得た。

病院では手術室・病室の設備備品が乏しく，手術台は１台だけ，歯科麻酔科は無く麻酔医は一人だけで全身麻酔は週１人に制限され，かなり大きい手術も局所麻酔で患者さんには気の毒であった。始めての舌癌患者に手術前放射線治療を計画し病院長に相談したところ，私の方は市内の病院にお願いしているので，そちらはそちらで探して下さい，と言われ，急遽，医病耳鼻咽喉科大山教授にお願いして当科患者は耳鼻科経由で，医病放射線部で治療できることになり，手術に間に合った。その他にも，常識で考えられない障壁が次々に立ちはだかり，大枝助教授はそれらを解決するための苦労の日々であった。

臨床講座の多くが教官定員を充足できず空席が目立ち，昨今の定員削減と反対の定員補充に苦労していた。とはいえ，新患受付日を週３日に制限していても，患者数・稼動額増への圧力は少なく，講義の準備や研究に割く時間，教授同士や教室員との交流を図る時間はたっぷりで，のんびりした毎日であった。

84年には待ちに待った第１回卒業生が出て大学院が発足し，１回生６名に加え合計９名が入局し，院内や地方学会の懇親野球大会に漸く参加できた喜びは格別であった。

臨床講座ならではの研究，臨床に貢献する研究が臨床講座の使命という信念に基づき，大学院生には臨床の中からテーマを与え，講座内で臨床と研究を平行して直接指導した。88年大学院第１回生修了から04年まで17年間の学位取得者は16名，うち14名が４年修了時に歯学博士の学位を取得した。４年で学位取得は当然ながら，単位取得退学が多かった当学部では特筆に価しよう。当講座の学位論文で２名が(社)日本口腔外科学会優秀論文賞，２名が日本口蓋裂学会雑誌優秀論文賞を受賞したのは誇らしいが，大学院統合後は学位論文が欧文誌に限定され，国内学術雑誌の投稿が減ったのは，わが国の臨床・研究の発展にとって残念なことである。

1978年から１年間のドイツ・ビュルツブルグ大学留学では，わが国では黎明期にあった外科矯正の様々な手術を経験でき，後にハイデルベルグ大学教授・ドイツ顎顔面外科学会理事長となったＤrミューリングと親交を得たことは幸運であった。ミューリング教授にはその後３回来鹿頂き，学会の特別講演や学生への特別講義をお願いし，さらに当科教室院を文部省在外研究員としてビュルツブルグ大学で３名，ハイデルベルグ大学で２名引き受けて頂いた。我国口腔外科のルーツであるドイツの口腔外科を肌で感じ，加えて最先端領域の臨床・研究に触れる機会を得た事は，本人にも教室にも幸運であった。

学会活動では，85年の第48回日本口腔外科学会九州地方会を皮切りに，89年に第22回日本口腔科学会九州地方部会，94年には初めての全国学会，第４回日本顎変形症学会を担当し，野添準備委員長の下に教室員一同が力を合わせ盛会裡に終えたことは，後の大きな全国学会を成功させるための貴重な経験となった。

（社)日本口腔外科学会では，九州地方会評議員の先生方の支援を頂き九州地区選出理事として91年から97年まで理事を務め，九州地方会の推薦により理事会で第46回(社)日本口腔外科学会総会長に選ばれ01年に鹿児島で開催した。会員8000余を擁する我国歯科領域で最大の学会で，日韓両学会の姉妹提携10周年記念も重なり韓国からの参加も多く，韓国，米国，ドイツの口腔顎顔面外科学会長を迎え盛大な学会となった。学術プログラム内容のみならず学会運営も好評を得た。

日本口蓋裂学会は，前身の口蓋裂研究会から事務局運営に携わり，唇裂口蓋裂をライフワークとする私にとって最も重要で身近な学会である。95年から理事，01年から２年間は理事長として多岐にわたる専門家集団の円満な運営に努力した。04年５月に第28回日本口蓋裂学会総会を鹿児島で開催し，会長講演で23年間の集大成をすると共に私の考えを述べる機会を得た。鹿児島口唇口蓋裂親の会もみじ会の協力を得て実現した「もみじフォーラム」は出席者に深い感銘を与え，多くの参加者から高い評価を頂いたことは何よりの喜びである。

診療と研究においては，唇裂口蓋裂一貫治療体系の充実と治療内容の向上を目標とし，24年の成果の一部は歯学部紀要15巻（2005）に記した。鹿児島県内で生まれる患者さんのほぼ100％に加えて宮崎，熊本はじめ西日本全域から900名近い患者さんが受診し，その多くが出生直後から通い続けて下さったお陰で，手術の結果を評価し治療内容を見直すことにより，治療成

績の更なる向上が可能となった。

15年目頃からは病床稼働率・稼働額などが問われるようになり，病院全体の外来患者数は長崎と並んで国立11歯病中最下位であったが，唇裂口蓋裂患者の増加により入院手術件数・病床稼働率・稼働額は常にトップレベルを維持できた。

不本意ながら歯学部附属病院を廃して医学部附属病院に統合する役目を，最後の歯学部附属病院長として負わされ，その後も歯科担当副病院長として歯病医病の調整に追われることになった。最後の２年間は，病院統合と法人化に忙殺され，臨床講座教授としての診療，研究，教育に以前のように集中できる時間がなく，外来診療においても，永らく付き合ってくれた患者さん一人ひとりとゆっくり話す時間が持てなかったのが心残りである。

鹿児島に赴任して24年間，鹿児島大学歯学部・附属病院ならびに第二口腔外科教室の創設と拡充に携わり，更に，当初の予想と願望を遥かに超える患者さんに恵まれて唇裂口蓋裂の臨床と研究をライフワークとして継続し，治療内容の向上により患者さんの幸福に貢献できたことはこの上ない喜びである。

初日患者ゼロからスタートした当科が，鹿児島県産婦人科医会はじめ近隣各県の産婦人科の先生方のご支援のお蔭で，わが国有数の唇裂口蓋裂センターとして高い評価を頂けるまでに発展し，その間に築き上げた当科と地域の先生方・患者さんとの信頼関係は，次の教授を含め教室員に引き継がれていると確信する。

稿を終えるに当たりご支援を下さった方々，患者さんはじめお世話になった全ての方々に心から感謝申し上げ，鹿児島大学歯学部ならびに第２口腔外科（現口腔顎顔面外科）の発展を祈念する。

連絡先：三村　保
（勤務先）鹿児島市田上8-21-3
鹿児島医療福祉専門学校
電話　281-9911
Fax　281-9913
メール　mimura@minami.ac.jp
（自　宅）鹿児島市桜ヶ丘8-14-2
電話（Fax共）268-0298

ティッシュコンディショナーの流動特性とその評価

鹿児島大学名誉教授　**井　上　勝一郎**
（元　歯科理工学講座）

1．はじめに

以前，同誌に歯科材料の物性を検討する際，レオロジー（Rheology）[1]あるいはサイコレオロジー（Psychorheology）[2]といった考え方が有力な手段と成ることについて記述したことがある。今回，鹿児島大学歯学部紀要に学部創立30周年記念特集を組まれるにあたって寄稿依頼を受けたので，退官後も続けている研究活動の一部を紹介することにする。

ティッシュコンディショナーは，周知のように粘膜の損傷による疼痛の緩和，粘膜の正常化，集中的に加わる圧の緩和等の目的で使用される。そのため，適度の流動性とある程度のクッション効果が期待できる材質のものが好まれる。しかし，現在比較的容易に入手できるティッシュコンディショナーは，その硬化過程あるいは硬化後も液体的要素が極めて強いため，温度依存性が大きく，水分やその他の環境因子の影響も受け易い。したがって，材料の測定方法もできうる限り臨床に即したものでなければならない。

本稿では，圧縮によるクリープテストを行いクリープコンプライアンスの温度，時間，荷重等の依存性を調べ，歯科医師が治療上どのようなフロー特性を有する材料を好むかを調べた。また，歯科医師の指感覚と材料から受ける刺激との関連性等についても検討した。

2．ティッシュコンディショナーの流動性

ティッシュコンディショナーは，その使用目的から優れた流動性と適度の弾力性さらに好ましい表面の質感（テクスチャー）等を備えていなければならない。

紙面の都合上，一部の図を掲載することがかなわなかったが，現在容易に入手できる市販ティッシュコンディショナー６種類（表１）について，口腔内温度37℃のもとで行った圧縮クリープテストの結果から得られた J(t)-t 曲線だけを示した（図１）。この図によると，いずれの材料も程度の差は見られるものの，J(t)の時間依存性は大きく，荷重の作用によって流動変形しやすいことを示している。また，測定開始から60 sec 以降では，いずれの材料も J(t)は直線的に増加する（図１）。こうした現象は，粉末の平均粒度，粒度分布，平均分子量等が製品によって異なるため，粉末への液の拡散速度に差を生じ，その結果，液成分への粉末の一部溶解あるいは膨潤の程度が，温度の影響も加わって異なってくることから引き起こされたものと考えられる。

クリープコンプライアンス(J(0))の逆数すなわち弾性率（1/J(0)=E(0)）と37℃水中への浸漬時間との関係では，弾性率には殆ど変化が見られない（図２）。このことは，弾性率には浸漬時間の影響は現れ難いことを示唆している。

一般に粘弾性理論[3−5]では，クリープコンプライアンス(J(t))，易動度(φ)，粘性係数(V)はそれぞれ次式で示される。

$$J(t) = Jg + (Je - Jg)f(t) + t/V$$

$$\phi = 1/V = (J(b) - J(a)) / (tb - ta)$$

この式を使用して，求めた37℃水中に浸漬した材料

表１　実験に使用された材料

材　　料	メ　ー　カ	メーカ指示の練和比 粉末(g)	液(ml)	コード
コーコンフォート™	GC	6	5	A*
フィクショナー	Nissin	2	1	B
フィトソフター	Dentsply-Sankin	3.1	2.5	C
ハイドローキャスト	Sultan Chemists	1	1	D*
ティッシュコンディショナー	GC	2.4	2	E*
ティッシュコンディショナー	Shofu	6	5	F*

＊印を付けた材料の練和比は表中の練和比を中心に５種類とした，

の粘性係数とその浸漬時間との関係では，一部の材料には大きなばらつきが見られるものの浸漬時間の増加にともなって粘度係数も明らかに大きくなっている（図３）。このことは，浸漬時間が長くなるにつれ見かけの粘度が上昇し，硬く感じるようになり，流動しにくくなることを示している。

３．ティッシュコンディショナーのサイコレオロジー

Scott-Blair氏は，のちにNutting-Blairの式[6−8)]と呼ばれる下記の式を提唱した。

$$\phi = f^{\beta}\gamma^{-1}t^{\alpha}$$

この式を使って多くの材料の複雑なレオロジー的挙動を説明した。さらに同氏は，嗅覚のように化学的刺激に基づくものを除いて，圧など外部から加わる物理的刺激の大きさにたいして，感覚（圧覚）の強さには差があることに着目し大いにその論を展開した。そしてこの分野の研究にたいしてサイコレオロジー（心理学レオロジー）と名づけた。Nutting-Blairの式は，$\alpha=0$，$\beta=1$の場合には，$\phi=f\gamma^{-1}$となり弾性体を，また，$\alpha=1$，$\beta=1$の場合には，$\phi=f\gamma^{-1}t$となり粘性体をそれぞれ表すが，刺激の大きさに対する感覚の強さはいろいろなα，βの値をとりうる。そのため，得られたφのディメンジョンの解釈には難点を生じるが，同氏は人間の感覚は単純に弾性率や粘性係数のディメンジョンでは表せず，もっと複雑で総合的な量であるとしている。

一方，刺激強度(R)と感覚の強さ(E)とを関連づける研究については，心理学の分野では古くからなされ，感覚の増し高(ΔE)は，弁別閾(ΔR)と刺激強度(R)との比に比例するとするWeber-Fechnerの法則（$\Delta E = k\Delta R/R$），あるいは感覚の大きさ(E)は，刺激強度の累乗に比例するとするStevensの法則（$E=kR^{b}$)などがある。サイコレオロジー的な取り扱いをする場合には，これら二つの法則は大きな柱となり，フルに活用[9, 10)]される。

さて，実験結果に話をもどそう。歯科医師が，チェアーサイドで要する時間を考慮して，練和開始から１時間後の硬化物のかたさや粘性係数について，日頃の経験をもとに好ましいとするものを選ぶ方法で行った。好ましいとした回答率の対数(Log Ph，Log PE，Log Pf)表示したものと，それに対応する粘性係数の対数表示(Log V)したものとの間に直線関係が見られ，Stevensの法則にも合致することがわかった（図４，５，６）。このことは，歯科医師が日常の臨床経験から好ましい

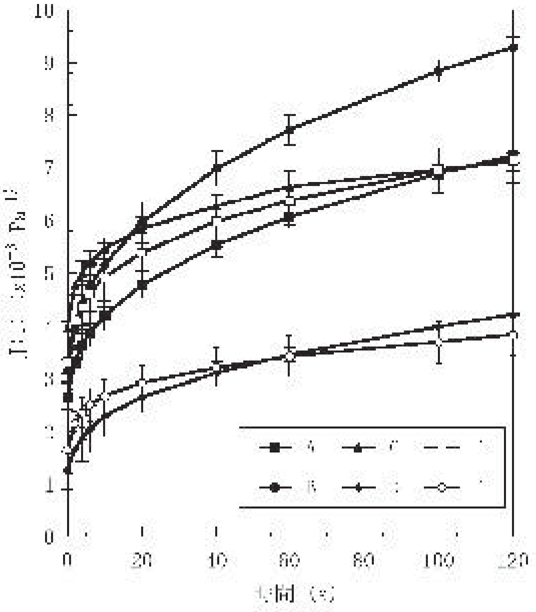


図１　ティッシュコンディショナーの時間に対するクリープコンプライアンス(37℃)の変化

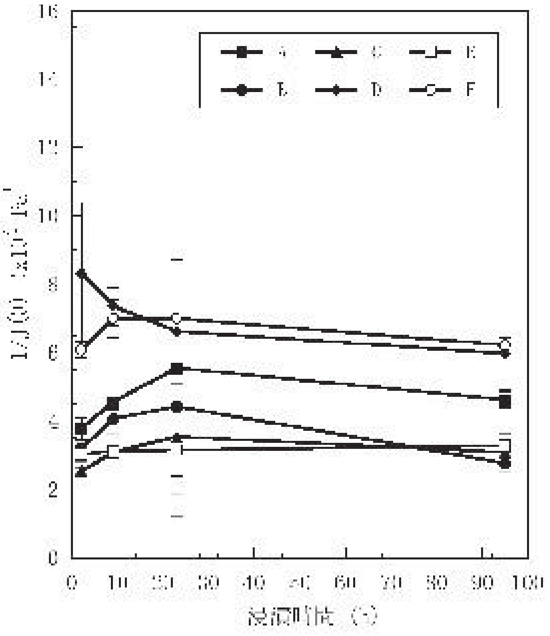


図２　クリープコンプライアンスJ(0)の逆数(弾性率E(0))と浸漬時間(37℃)との関係

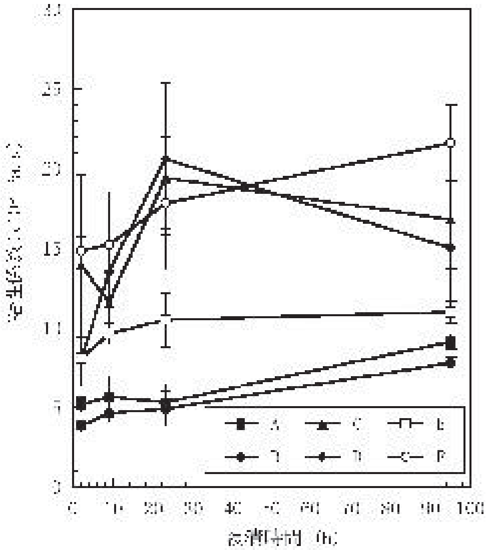


図３　試料浸漬時間（37℃）の増加にともなう粘性係数の変化

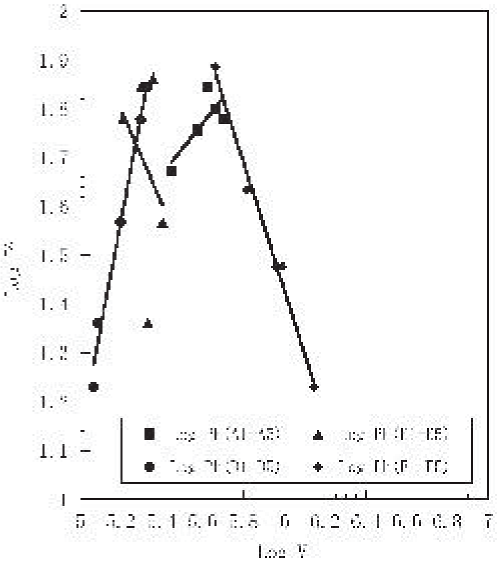


図４　指の圧覚で判別したかたさと粘性係数の関係

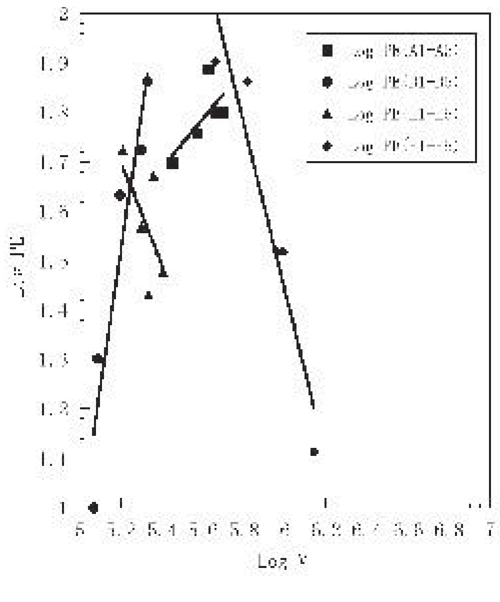


図５　指の圧覚で判別した弾性と粘性係数との関係

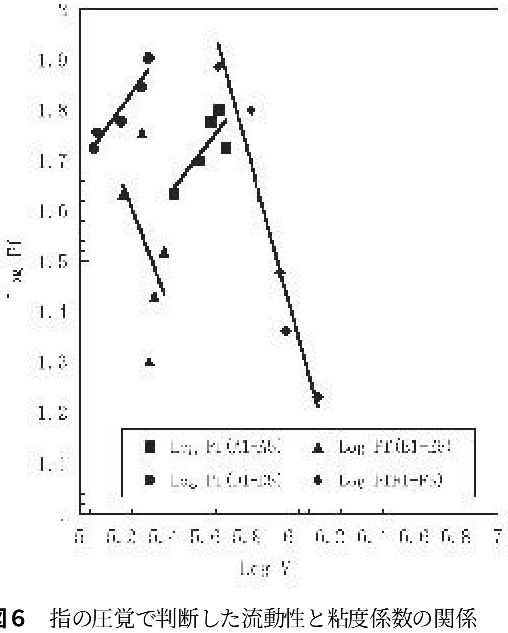


図６　指の圧覚で判断した流動性と粘度係数の関係

硬さや弾性あるいは粘性係数がどの程度のものかを指の感覚(圧覚)によって識別していることになる。しかし，t=０でのクリープコンプライアンスの逆数の対数（Log 1/J(0) = Log E(0)）に対するLog Ph, Log PE, Log Pfにおいては，Stevensの法則は成立しなかった。このことは，弾性要素では識別し難いことを意味している。これらの結果は，材料の流動特性を評価する上で有力な手段とは成りうる。

４．むすび

ティッシュコンディショナーは，ポリマー（粉末）と可塑剤（液）との間で作り出される弾性要素と粘性要素とを兼ね備えた粘弾性体を利用するものである。この粘弾性体はポリマー中への可塑剤の拡散によって生み出されるため，その進み具合によって流動特性は経時的に少しずつ変化する不安定な材料といえる。このことに加えてティッシュコンディショナー硬化物は，もともと粘度が低く液体的要素が極めて大きいため温度，水分などの環境因子の影響を受け易く，それらの僅かな変化によっても流動特性は大きく変化する。

一方，粘性係数と感覚の大きさとの間にはStevensの法則が成り立ち，歯科医師は指の圧覚（粘性に基づく刺激）によって硬化物の硬さ，弾性，粘性等について日常の経験をもとに識別しているといえる。しかし，どのような流動特性を示すものが治療上最も効果的なのか，また，どのような流動度範囲のものまでは許されるのか等に関しては依然として不明な点が多く，今後取り組まねばならない大きな課題と考えている。

参考文献

1）井上勝一郎：歯科材料のレオロジー，鹿歯紀, 3, 25-35, 1983
2）井上勝一郎：歯科におけるサイコレオロジーとその応用, 20, 1-4, 2000
3）Fredrickson, A. G.: Principles and application of rheology, Prentice-hall inc., 23-27, 1964
4）Tobolsky, A. V.: Properties and structure of polymers, John wiley & sons inc., 112-115., 128-133, 1960
5）Ritchie, P. D.: Physics of plastics, London iliffe books ltd., 47-49, 1965
6）Scott Blair, G. W.: The role of psychophysics in rheology. Journal of Colloid Science, 2, 21-31, 1947
7）Scott Blair, G. W. & Coppen, F. M. V.: The subjective judgment of the elastic and plastic properties of soft bodies; the differential thresholds for viscosities and compression moldui. Proceedings of the Royal Society London, B 128, 109-125, 1939
8）Scott Blair, G. W.: Measurement of mind and matter, Dennis Dobson Ltd, 58-75, 1948
9）Inoue, K., Song, Y. X., Fujii, K., Kadokawa, A. & Kanie, T.: Consistency of aljinate impression materials and their evaluation. Journal of Oral Rehabilitation, 26, 203-207, 1999
10）Inoue, K., Fujii, K. Kanie, T., Kadokawa, A. & Tsukada, G.: An evaluation of acrylic complete- dentures using the discrimination of elastic bodies or viscus fluids. Journal of Oral rehabilitation, 26, 608-612, 1999

Effects of neuroactive peptides, vasopressin, vasopressin fragments, and its analog (NC-1900) on learning and memory

Tomoaki Sato* and Takashige Nishikawa

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

Abstract

Here we describe effects of neuroactive peptides, vasopressin, vasopressin fragment, and its analog, NC-1900, on cognitive functions and CO_2-induced amnesia. Vasopressin (AVP_{1-9}) and its fragments are synthesized in the central nervous, and it is well known to regulate diuretic action. However, vasopressin receptors are distributed not only in the supraoptic nucleus and the paraventricular nucleus but also throughout the central nervous system. This fact shows that an action of AVP_{1-9} is not restricted to the anti-diuretic action, and it is suggested that AVP_{1-9} and its metabolites regulate cognitive function such as learning and memory.

In order to determine the mechanism of action of a new AVP_{4-9} analog, NC-1900, on memory process, we investigated the facilitative effect of NC-1900 on memory performance in eight-arm radial maze and in passive avoidance (PA) tasks in nonamnesic and amnesic mice. The improved effect of NC-1900 on the CO_2-induced amnesia was caused by V1A receptor but not V2, and the effect of NC-1900 on memory retention test performance appeared to be due to activation of the protein kinase C (PKC) signaling pathway via V1A receptors.

Key words: AVP_{1-9}; AVP_{4-9}; NC-1900; memory; passive avoidance; radial maze; vasopressin receptor; PKC

Introduction

An increasing population of patients with geriatric disease would cause an important social problem for Japan. In particular, dementia would decrease the quality of life (QOL) not only for the patients themselves but also near relatives who nurse them. Naturally, an anti-dementia drug is need for these patients and the near relatives to inhibit the progress of dementia and to maintain their QOL. In recent years, it is reported that Donepezil, which is a cholinesterase inhibitor and only authorized as an anti-dementia drug in Japan, is not cost effective, and it is suggested that more effective treatments than cholinesterase inhibitors are needed for Alzheimer's disease which is one of a form of dementia[1]. Therefore, we believe that it is necessary to study drugs, except cholinesterase inhibitors, which have been suggested as having an anti-dementia effect.

AVP_{1-9} has been suggested to play an important role in memory formation (Fig. 1-A). For example, it has been reported that in Alzheimer's disease or Down's syndrome.

* Corresponding author: Tomoaki Sato, DDS, PhD
Tel.: 099-275-6160 Fax: 099-275-6168
E-mail: tomsato@dentb.hal.kagoshima-u.ac.jp

which are accompanied by the hypofunction of memory, $AVP_{1\text{-}9}$-mRNA is overexpressed in the temporal lobe[2]. In addition, it has been confirmed that $AVP_{1\text{-}9}$ facilitates learning and memory processes in several animal models[3),4)]. However, these studies have often been criticized on the basis that $AVP_{1\text{-}9}$-induced memory facilitation may not actually involve an improvement of memory itself but rather a change in performance as a result of some peripheral factor, such as attention, motivation, or arousal[5]. Thereafter, a carboxy-terminal 4-9 sequence that was generated by aminopeptidase was discovered (Fig.1-B). $AVP_{4\text{-}9}$ reportedly has a more potent facilitative effect on performance in PA[6] and other memory tasks[7),8),9)] and does not have peripheral effects, such as antidiuretic or pressor effects[6),7),9)].

NC-1900 (Fig.1-C) is a newly synthesized $AVP_{4\text{-}9}$ analog in which the cysteine residue of $AVP_{4\text{-}9}$ is replaced with a serine residue[10),11)]. This peptide was found to be more selective and more potent than $AVP_{4\text{-}9}$ on scopolamine-induced impairment of spatial memory[12]. In addition, Hirate et al.[13] reported that NC-1900 ameliorate cyclohexamide-induced memory impairment of PA behavior, and Hori et al.[10] showed an ameliorating effect of NC-1900 on spatial memory impairment induced by transient forebrain ischemia in rats. We also revealed that the new peptide improved learning, memory impairment and cell damage to cultured cerebro-cortical neurocytes induced by glutamic acid[14]. In addition, it has been reported that NC-1900 inhibits glycine-induced Cl^- currents in the CA1 region of an isolated rat hippocampus and that the inhibition is due to activation of protein kinase A[15]. Most recently, Mishima et al.[11] showed that the new derivative improves scopolamine-induced amnesia in a radial maze a spatial memory task, and concluded that the improvement was not caused by an increase in the release of acetylcholine, but rather through the activation of V1A receptors at postsynaptic cholinergic nerves and by interaction with postsynaptic M_1 receptors.

In this mini-review, we summarize several lines of vidence implicating the mnemonic effect of $AVP_{1\text{-}9}$, $AVP_{4\text{-}9}$, and NC-1900, and attempt to conjecture the action mechanism of NC-1900 on cognitive functions.

Neurohypopysis hormones and vasopressin

Neurohypopysis hormones are classified into 9 kinds of hormones, and various kinds of mammalian have vasopressin and oxytocin (Table 1), and vasopressin is known as a multifunctional peptide[16]. Most of vasopressin has arginine residue in position eight, and it is so called, an arginine vasopressin ($AVP_{1\text{-}9}$). Lysine vasopressin (LVP) are recognized in limited mammalians such as porcine or hippopotami[17]. As a hormone that shows an anti-diuretic effect, there is a no difference between the two vasopressins mentioned above. However, vasopressin re-

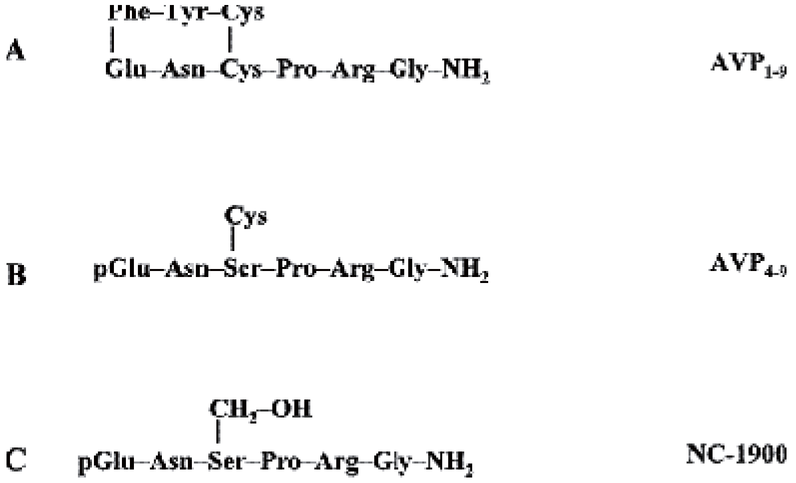


Fig. 1. Amino acid sequences of $AVP_{1\text{-}9}$, $AVP_{4\text{-}9}$, and NC-1900

ceptors are known to exist in not only supraoptic nucleus and paraventricular nucleus but also in subfornical organa, suprachiasmatic nucleus, hippocampus[19] and cerebral cortex[16]. These reports suggest that AVP$_{1-9}$ has some effect, which is due to a centrally-acting but not an anti-diuretic, for a living body.

Vasopressin fragments

Burbach et al.[6] first reported that the metabolites of argine^{8}-vasopressin (AVP$_{1-9}$) can enhance learning and memory, and that the main active metabolite of AVP$_{1-9}$ produced by aminopeptidase was a carboxy-terminal 4-9 sequence [pGlu^{4}, Cyt^{6}] vasopressin (Fig. 2). Since then, AVP$_{4-9}$ has been studied behaviorally[7), 8), 9), 13)] and biochemically[15), 18)], and it was shown that the metabolite fragment of AVP$_{1-9}$ has a more potent effect than AVP$_{1-9}$ itself on learning and memory performance[13), 20)]. It has also been reported that AVP$_{4-9}$ causes a more marked reduction of the ischemic decrease of CA1 presynaptic fiber spikes than treatment with AVP$_{1-9}$ itself[21]. As mentioned above, NC-1900 is a novel synthetic AVP$_{4-9}$ analog, and this peptide was found to be more selective and more potent than AVP$_{4-9}$ or AVP$_{1-9}$.

Assessment of learning and memory

In assessment of learning and memory, we have used step-through type passive avoidance (PA) test using methods modified from Matuoka et al.[22] or an eight-arms radial maze task[23].

1) Step-through type PA task

A two-compartment step-through type PA apparatus was used. The box was divided into bright (9 cm × 9 cm × 36 cm) and dark compartments (26 cm × 26 cm × 36 cm) by a guillotine door. In each trial, a mouse was placed in the illuminated compartment for a 30s habituation period, and then the guillotine door was raised to allow entry into the dark chamber. On the pre-exposure session, the step-through latency (the length of time spent in the bright

Table 1. Structure of neurohypophysis hormones in vertebrates

Mammal	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly NH$_2$ **Arginine-Vasopressin** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Phe–Gln–Asn–Cys–Pro–Lys–Gly–NH$_2$ **Lisine-Vasopressin**	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Leu Gly NH$_2$ **Oxcytocin**
Aves, Reptilia, Amphibia, Lungfish	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Arg–Gly–NH$_2$ **Vasotocin**	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Ile–Gly–NH$_2$ **Mesotocin**
Bony fishes	**Vasotocin**	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Ile–Ser–Asn–Cys–Pro–Ile–Gly–NH$_2$ **Isotocin**
Cartilaginous fishes	**Vasotocin**	1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys Tyr Ile Ser Asn Cys Pro Gln Gly NH$_2$ **Glumitocin** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Ile–Gln–Asn–Cys–Pro–Val–Gly–NH$_2$ **Valitocin** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Cys–Tyr–Ile–Asn–Asn–Cys–Pro–Leu–Gly–NH$_2$ **Aspartocin**

compartment after a habituation period) was measured, and mice that stepped through to the grids of the dark compartment were allowed to remain there for 30 s without electrical stimulation and were then returned to their home cage. The acquisition trial (Acq.) was conducted over 24 h for the measurement of pre-exposure latency. When the hind legs of the mice entered into the dark chamber, the guillotine door was closed and electrical foot shock was delivered through the grid floor for a total of 3 s. The time that elapsed prior to entry into the dark compartment (latency) was recorded. The latency was measured for up to 300 s.

2) Eight-arm radial maze task

Method of Olton and Samuelson[24] modified version was used[23]. In short, the maze used in present study consisted of eight arms extending radially from a central area (22 cm diameter). Each arm was 50 cm long, 10 cm wide, and 5 cm high with gray vinyl chloride board walls. Food cups for the reinforcers were placed near the end of each arm. The maze was located in a room containing many extramaze visual cues. Prior to pre-training, the mice were kept on a restricted diet and their body weight was reduced to 90% of normal weight over a 1-week period; water was freely available. Before the pre-training period, each mouse was handled for at least 5 min daily for 5 days. Before the radial maze trial began, mice underwent the pre-training session for 5 days, during which the mice were given 10 min daily to adapt to the apparatus. After the pre-training period, the learning and memory abilities of the mice were evaluated over ten trials (one trial per day for 2 weeks). In each trial, a maximum of 10 min was allowed to visit all eight arms and eat the food reinforcements. To begin each trial, the mouse was placed on the central platform in a random orientation and then allowed to enter any of the arms. A visit to an arm was scored if all four limbs of the mouse were within an arm. Re-entry into an already visited arm was regarded as an error. Accuracy of choice was scored by the number of correct choices until the first mistake. In addition, the total number of incorrect choices in a trial was also scored.

Experimental results and their out-line on learning and memory

(1) Effect of NC-1900, $AVP_{4\text{-}9}$, $AVP_{1\text{-}9}$, and vasopressin receptor antagonists on memory retention in the passive avoidance (PA) task[25]

Previous studies showed that NC-1900 and $AVP_{4\text{-}9}$ facilitated memory retention in the PA task after an interval of 21 days. The latency in the test was significantly increased by NC-1900 (100 ng/kg) or $AVP_{4\text{-}9}$ (0.1 and 1 ng/kg) as compared with the control group. In addition, low doses of $AVP_{4\text{-}9}$ (0.1 and 1 ng/kg) did not show a facilitative

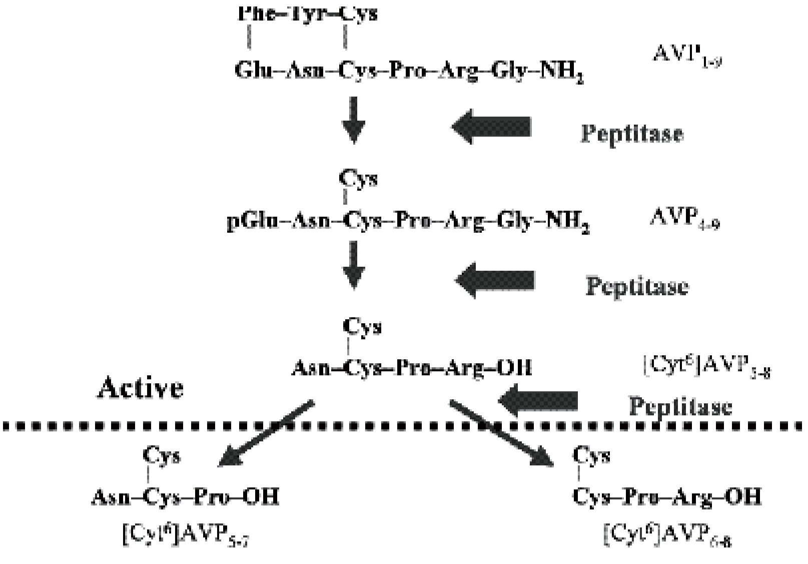


Fig. 2. $AVP_{1\text{-}9}$ and its metabolites

effect on the task. Latency was shorter in mice injected with 1 mg/kg Pmp, Tyr-AVP, a V1A antagonist[11] as compared with mice in the control group. Administration of 100 ng/kg or 1 mg/kg AVP_{1-9} did not affect the memory retention of mice. In addition, the application of the V1A (10 ng/kg) or V2 (10 ng/kg and 10 mg/kg) antagonist did not influence the latency in the test. Furthermore we examined the effect of co-injection with NC-1900 and V1A or V2 antagonist on the latency. The co-injection with V1A antagonist blocked the facilitative effect of 1 ng/kg NC-1900 on the test latency (the latency was lower in mice that were co-administered 1 ng/kg NC-1900 with 1 mg/kg of Pmp, Tyr-AVP than in those that received NC-1900 alone. However, the co-administration with OPC-31260, a V2 antagonist, did not prevent the prolongation of latency by NC-1900.

(2) Effect of NC-1900, AVP_{4-9}, and AVP_{1-9} on eight-arm radial maze performance[21]

The number of correct choices until the first mistake during 10 consecutive trials is compared among control, NC-1900, AVP_{4-9}, and AVP_{1-9} groups. A between-groups comparison of the four treatment groups showed that mice receiving 1 ng/kg NC-1900 or 10 mg/kg AVP_{4-9} made a greater number of correct choices until their first mistake. However, there was no significant difference between the AVP_{1-9} treated and control, and the NC-1900 and AVP_{4-9} groups.

(3) Effect of PMA and 4aPDD and NPC-15437 on memory retention in the PA task

Since V1A receptors are linked to the phospholipase C (PLC)-PKC signaling pathway, we studied whether the application of PMA, an activator PKC, facilitates memory retention. The group of mice that received intracisternal administration (i.cist.) of PMA (200 ng) had a higher latency than the control group. However, the same dose of 4aPDD, an inactive phorbol ester, did not facilitate memory retention at the test.

NPC-15437 is a one of PKC inhibitors, and we examined the effect of NPC-15437 on the facilitation of memory retention in the PA task by NC-1900. The administration of 0.1mg/kg of NPC-15437 did not affect the latency on the test after 21 days; however it did prevent the increase in the latency by 1 ng/kg NC-1900. These results suggest that the effect of NC-1900 on memory retention is due to the activation of the PKC signaling pathway.

(4) Comparison of the effects of NC-1900 and AVP-related drugs on CO_2-induced amnesia in the step-through PA task

The effects of NC-1900 (1 ng/kg), AVP_{4-9} (1 mg/kg), AVP1-9 (10 mg/kg), Pmp,Tyr-AVP (10 ng/kg), and OPC-31260 (10 mg/kg) on CO_2-induced amnesia in the step-through PA task are compared. CO_2 exposure significantly decreased latency compared to the control group, and the administration of NC-1900 (1 ng/kg) ameliorated the CO_2-induced amnesia. A similar effect was observed in AVP_{4-9}, although the effective dose (1 mg/kg) was 1000-fold more than that of NC-1900. The administration of AVP_{1-9} (10 mg/kg), Pmp,Tyr-AVP (1 mg/kg), or OPC-31260 (10 mg/kg) had no effect on CO_2-induced amnesia. In addition, coinjection with V1 antagonist (Pmp,Tyr-AVP: 1 mg/kg) and NC-1900 (1 ng/kg) inhibited the ameliorative effect of NC-1900 (1 ng/kg) on CO_2-induced amnesia in the step-through PA task. However, coadministration of OPC-31260 did not influence the ameliorative effect of NC-1900 on CO_2-induced reduction latency. These results suggested that NC-1900 has a more potent effect on facilitation of memory via the V1A receptor than AVP_{4-9} in CO_2-amnesic conditions.

Conclusive remarks

The effect of NC-1900 on memory retention and CO_2-induced amnesia appeared to be mediated by activation of V1A but not V2 receptors (Fig. 3). One of the key findings in the present experiment was that the effective dose of NC-1900 was 1000-fold lower than that of AVP_{4-9}.

It is claimed that the V1A receptor is coupled with $G_{q/11}$ protein[26], which modulates the PLC (phospholipase C) /PKC/ calcium-calmodulin (CaM)-dependent protein kinase II signaling pathway[25]. It suggests a possibility that the facilitation of memory retention by NC-1900 via activation of V1A receptors may be due to the modulation of PKC signaling pathway activation. Mishima et al.[11] revealed that NC-1900 improves KN-62 (a CaM-dependent protein kinase II inhibitor) -induced impairment of spatial memory. Bourtchuladze et al.[28] reported that PKC levels are increased in chicks after inhibitory avoidance training. Therefore, we speculate that the following sequence of events take place: the activation of V1 receptors by NC-1900 would induce the production of IP3, thereby causing

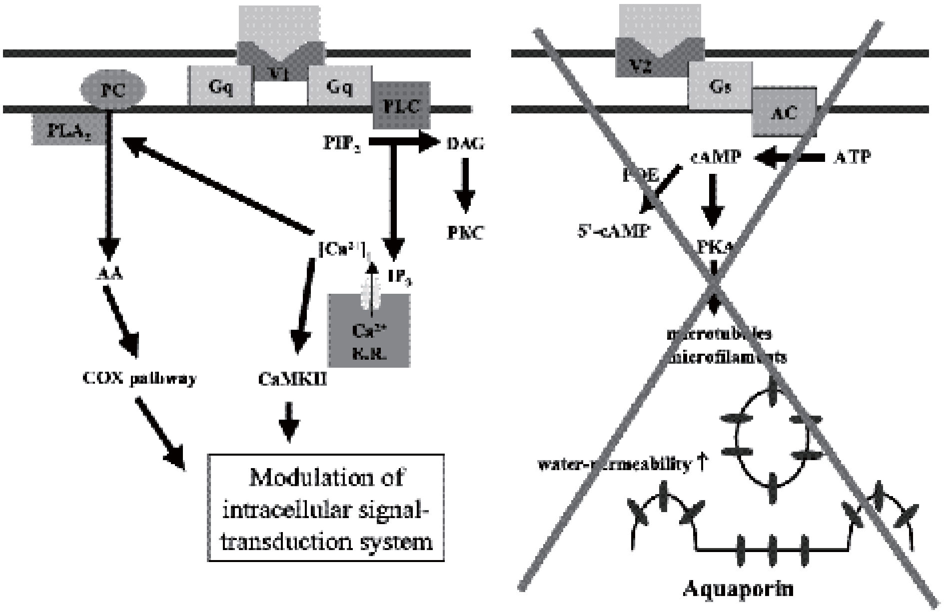


Fig. 3. Schematic drawing of the signaling pathway induced by activation of vasopressin receptors

the release of Ca^{2+} from IP3-sensitive Ca^{2+} storage sites, and the Ca^{2+} would subsequently bind to CaM, resulting in the activation of Ca^{2+}/CaM-sensitive adenylate cyclase and the production of cAMP. Together, these facts suggest that facilitation of memory retention by NC-1900 may be primarily caused by an increase in the activity of PLC/PKC/CaM-dependent protein kinase II signaling pathway.

References

1) Courtney, C., Farrell D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., Edwards, S., Hardyman, W., Raftery, J., Crome, P., Lendon, C., Shaw, H., Bentham, P. & AD2000 Collaborative Group.: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. Lancet, 363, 2105-2115, 2004.
2) Labudova, O., Fang-Kircher, S., Cairns, N., Moenkenmann, H., Yeghiazaryan, K., Lubec, G.: Brain vasopressin levels in Down sydrome and Alzheimer's disease. Brain Res, 806, 55-59, 1998.
3) De Wied, D.: Long term effect of vasopressin on the maintenance of conditioned avoidance response in rats. Nature, 232, 58-60, 1971.
4) Paban, V., Soumireu-Mourat, B., Alescio-Lautier, B.: Behavioral effects of arginine^{8}-vasopressin in the Hebb-Williams maze. Behav. Brain Res., 141, 1-9, 2003.
5) Ettenberg, A., van der Kooy, D., Le Moal, M., Koob, G.F. & Bloom, F.E.: Can aversive properties of (peripherally-injected) vasopressin account for its putative role in memory? Behav. Brain Res., 7, 310-350, 1983.
6) Burbach, J.P.H., Kovacs, G.L., De Wied, D., Van Nispen, J.W. & Greven, H.M.: A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. Science, 221, 1310-1312, 1983.
7) Dietrich, A. & Allen, J.D.: Vasopressin and memory I. The vasopressin analogue AVP_{4-9} enhances working memory as well as reference memory in the radial maze. Behav. Brain Res., 87, 195-200, 1997.
8) Dietrich, A. & Allen, J.D.: Vasopressin and memory II. Lesion to the hippocampus block the memory enhancing effects of AVP_{4-9} in the radial maze. Behav. Brain Res., 87, 201-208, 1999.
9) Mishima, K., Tsukikawa, H., Inada, K., Fujii, M., Iwasaki, K., Matsumoto, Y., Abe, K., Egawa, T., & Fujiwara M.: Ameliorative effect of vasopressin-(4-9) through vasopressin V_{1A} receptor on scopolamine-

induced impairments of rat spatial memory in the eight-arm radial maze. Eur. J. Pharmacol., 427, 43-52, 2001.

10) Hori, E., Uwano, T., Tamura, R., Miyake, N., Nishijo, H. & Ono, T.: Effects of a novel arginine-vasopressin derivative, NC-1900, on the spatial memory impairment of rats with transient forebrain ischemia. Cognitive Brain Res., 13, 1-15, 2002.

11) Mishima, K., Tsukikawa, H., Miura, I., Inada, K., Abe, K., Matumoto, Y., Egashira, N., Iwasaki, K. & Fujiwara, M.: Ameliorative effect of NC-1900, a new AVP_{4-9} analog, through vasopressin V_{1A} receptor on scopolamine-induced impairments of spatial memory in the eight-arm radial maze. Neuropharmacology, 44, 541-552, 2003.

12) Fujiwara, M., Ohgami, Y., Inada, K. & Iwasaki, K.: Effect of active fragments of arginine-vasopressin on the disturbance of spatial cognition in rats. Behav. Brain Res., 87, 201-208, 1997.

13) Hirate, K., Hirano, M., Nakajima, Y., Hiyama, A., Maeda, O. & Asakura, W.: No.302, a newly synthesized [$pGlu^4$, Cyt^6] AVP_{4-9} analogue, prevents the distribution of avoidance behavior. Behav. Brain Res., 83, 205-208, 1997.

14) Sato, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Teramoto, T., Hirate, K. & Nishikawa, T.: The ameliorating effects of a novel NC-1900 on impairments of learning/memory caused by glutamic acid. Folia Pharmacol. Jpn., 114 (Suppl1), 198P-203P, 1999.

15) Omura, T., Nabekura, J. & Akaike, N.: Intracellular pathways of V1 and V2 receptors activated by arginine vasopressin in rat hippocampal neurons. J. Biol. Chem., 274, 32762-32770, 1999.

16) Möller, C. & Marí, F.: A vasopressin/oxytocin-related conopeptide with gamma-carboxyglutamate at position 8. Biochem. J., 404, 413-419, 2007.

17) Abraham, F.J. & Minton, J.E.: Effects of corticotropin-releasing hormone, lysine vasopressin, oxytocin, and angiotensin II on adrenocorticotropin secretion from porcine anterior pituitary cells. Domest. Anim. Endocrinol., 13, 259-268, 1996.

18) Brinton, R.D., Gonzalez, T.M. & Cheung, W.S.: Vasopressin-induced calcium signaling in cultured hippocampal neurons. Brain Res., 661, 274-282, 1994.

19) Huston, J.P. & Jakobartl, L.: Circling and consumatory behavior induced by striatal and neocortical spreading depression. Physiol. Behav., 19, 673-677, 1977.

20) Sato, T., Tanaka, K., Ohnishi, Y., Teramoto, T. & Nishikawa, N.: The improvemant of memory retention and retrieval of a novel vasopressin fragment analog NC-1900. Folia Pharamacol. Jpn., 120 (Suppl 1), 57P-60P, 2002.

21) Tanaka, T., Shishido, Y., Shibata, S. & Watanabe, S.: Facilitatory effect of vasopressin on the ischemic decrease of the CA1 presynaptic fiber spikes in rat hippocampal slices. Brain Bes., 644, 343-346, 1994.

22) Matuoka, Y., Hasegawa, H., Okuda, S., Muraki, T., Uruno, T. & Kubota, K.: Ameliorative effects of tea catechins on active oxygen-related nerve cell injuries. J. Pharmacol. Exp. Ther., 274, 602-608., 1995.

23) 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 CO_2-amnesic mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 78, 309-317, 2004.

24) Olton, D.S. & Samuelson, R.J.: Remembrance of places passed: spatial memory in rats. J. Exp. Psychol. Anim. Behav. Process, 2, 97-116, 1976.

25) 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. Peptide, 25, 1139-1146, 2004.

26) Alexander, S.P.H., Mathie, A. & Peters, J.A.: Chap Vasopressin and oxytocin receptors In; TiPS nomenclature supplement. 12th ed. Alexander, S.P.H., Mathie, A. & Peters, J.A Eds., 101-102, Elsevier, London, 2001.

27) Barberis, C. & Tribollet, E.: Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. Crit. Rev. Neurobiol., 10, 119-154, 1996.

28) Bourtchuladze, R., Potter, J. & Rose, S.P.R.: Memory formation in the chick depends on membrane-bound protein kinase C. Brain Res., 535, 131-138, 1990.

Streptococcus intermedius の感染に関与する付着機構

山口　泰平

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　健康科学専攻
発生発達育成学講座　口腔保健推進学分野

Adherence mechanism in infection of *Streptococcus intermedius*

Taihei Yamaguchi

Department of Preventive Dentistry, 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

The first step of bacterial infection is adherence to host tissue. *Streptococcus intermedius* is a significant component in the normal oral floor and one of the most common causes of oral and systemic pyogenic infections. This organism possessed particular-type fimbriae expanded from the cell surface. Molecular biological approach demonstrated that the appendages were associated with bacterial aggregation and adherence mediated by human saliva. Receptor molecule on the host was purified and identified with saliva agglutinin/DMBT1/gp-340 from whole saliva. However, bacterial aggregation titer was not directly associated with adherence titer nor clinical data concerning dental caries among five healthy male. Thereafter, the molecule that inhibited the bacterial adherence to immobilized saliva agglutinin was identified with human albumin in human saliva. In the high concentration conditions, albumin worked as inhibitor, but in the low concentration conditions, as enhancer. The functional domain was located within the area from third exon to sixth exon using a valiant albumin clone derived from human liver. The concentration of agglutinin and albumin in whole saliva was widely varied among individuals. These molecules could carefully control the composition of oral flora in individuals. I expect that further research could produce a novel and effective preventive approach for bacterial infection in systemic disease as well as oral disease.

Key words: *Streptococcus intermedius*, fimbriae, saliva agglutinin, adherence, albumin

はじめに

細菌による感染が成立するにあたって，最初に必要な段階が細菌表層の付着因子と宿主の表層に存在するレセプターとの付着である。口腔での歯垢形成については細菌の歯表面への付着になる。口腔レンサ球菌はいろいろな種類の付着因子を持っており，線毛，レクチン，リポタイコ酸，未同定のタンパクなどがある。線毛として総称される，細菌表層から伸びている纖維状構造物はさまざまな細菌種で確認されており，感染因子のひとつと考えられている[1)]。レンサ球菌では A group レンサ球菌，*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus salivalius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*,

Streptococcus mutans, *Streptococcus parasanguis*, *Streptococcus crista*[2], *Streptococcus gordonii*[3]などで報告がある。

anginosus groupレンサ球菌はヒト口腔，消化管，泌尿器領域に常在している弱毒菌である。通常は外来病原菌に対抗しているが，状況により日和見感染を起こす[4]。この菌種はデンタルカリエスのほか，歯性膿瘍，脳膿瘍，肝膿瘍，髄膜炎，心内膜炎，胸膜膿胸，腹膜炎，胆管炎，外傷性あるいは手術による感染，菌血症など口腔および全身性の化膿性病変に関与している[5]。anginosus groupレンサ球菌の１菌種である*Streptococcus intermedius*は宿主の免疫反応を低下させ，組織障害の修復を遅らせる。また，ヒト繊維芽細胞の増殖，リンパ球の形質転換を低下させる[6]。anginosus groupレンサ球菌でも他の物質との付着能がいくつか報告されており，放線菌との共凝集，ガラスへの付着，唾液でコートしたハイドロキシアパタイトへの付着，ヒトあるいは他の動物の赤血球との凝集などがある[7]。本稿ではanginosus groupレンサ球菌の中で*S. intermedius*を取り上げ，唾液を介した口腔組織への付着機構について概説する。前半では細菌側の付着因子を，そして後半では生体側因子としての唾液タンパクを取り上げている。

１．*S. intermedius*菌体表層の付着因子

細菌表層の初期付着に関与する構造物としてfimbriaeあるいはpilliと呼ばれる線毛様構造物が関与するとされている。口腔レンサ球菌の線毛様付着因子はよく研究されており，大きく分けて２種類に分けることができる。１つは*Streptococcus pyogenes*のＭタンパクやフィブロネクチン結合タンパクに代表される，単一の直線状巨大分子が菌体表層から伸びている構造[8]，もうひとつは，多数の球状タンパクが直鎖状に繋がった数珠状構造をとるものである。このうちで，*S. intermedius*では後者のタイプを報告している[2]。精製物をSDS-PAGEで解析すると，コアタンパクは約60,000の分子量をもち，ユニット間の結合は強固である。SDS存在下で加熱するとわずかづつユニット間の結合が切れ，１ユニット，２ユニット，３ユニットといったラダー状の染色バンドが確認された。この点，グラム陰性細菌の線毛が加熱処理により容易に完全分解されるのと性質を大きく異にする。精製物の電子顕微鏡による観察像を図１に示す。構造的には小さな球状物質が連なって１本の鎖を形成し，長さは1㎜を越え，波を打ったように見えた。同様な構造は*Streptococcus agalactie*, *Streptococcus suis*, *S. parasanguis*でも確認されており，遺伝子構造もお互いによく類似している。精製物に対する抗体を作成して，免疫金染色を行うと菌体の表層から伸びている線毛に沿って金の粒子が観察できた。

anginosus groupレンサ球菌で本線毛の保存状況を調べたのが図２である。保有している菌は全て*S. intermedius*で，血清型はgあるいはuntypableに限局していた。血清型は表層の糖抗原に基づいて決めた分類法で[4]，なんらかの関連がありそうであった。保有菌は遺伝子（*fimI*）だけでなく，抗原タンパクや，唾液による凝集活性も保有していた。K16-1K株は本線毛は有していなかったが，唾液凝集活性を示し，他のタ

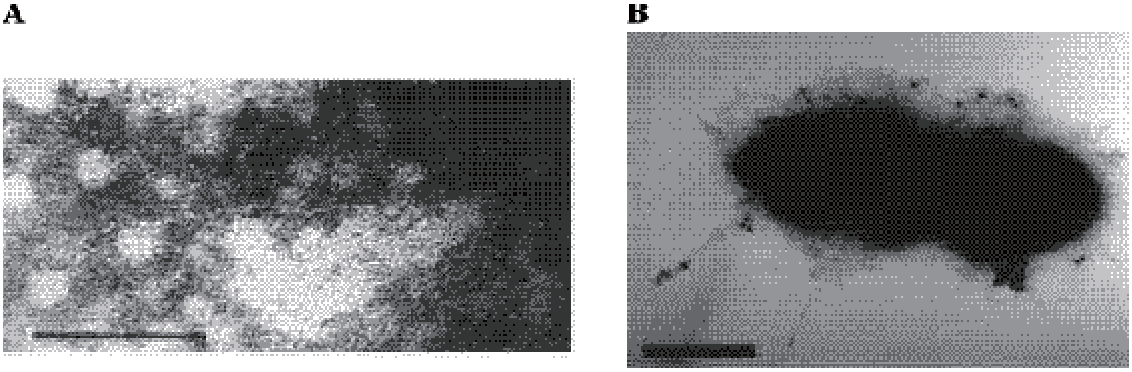


図１　線毛の微細構造と局在　A．精製した線毛標品の電子顕微鏡像　X 200,000　バーは0.1㎜を示す。
B．精製線毛に対する抗血清を用いた免疫金染色像　X 50,000　バーは0.2㎜を示す。
（Yamaguchi and Matsunoshita, 2004[2]から）

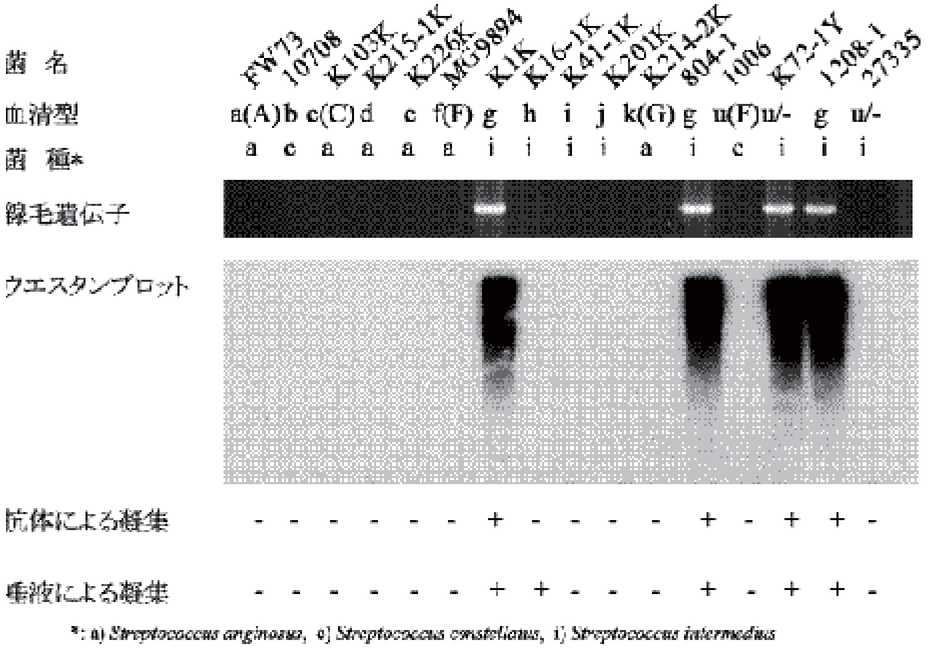


図2　anginosus group レンサ球菌における線毛の遺伝子（*fimI*），抗原および唾液による凝集活性の分布

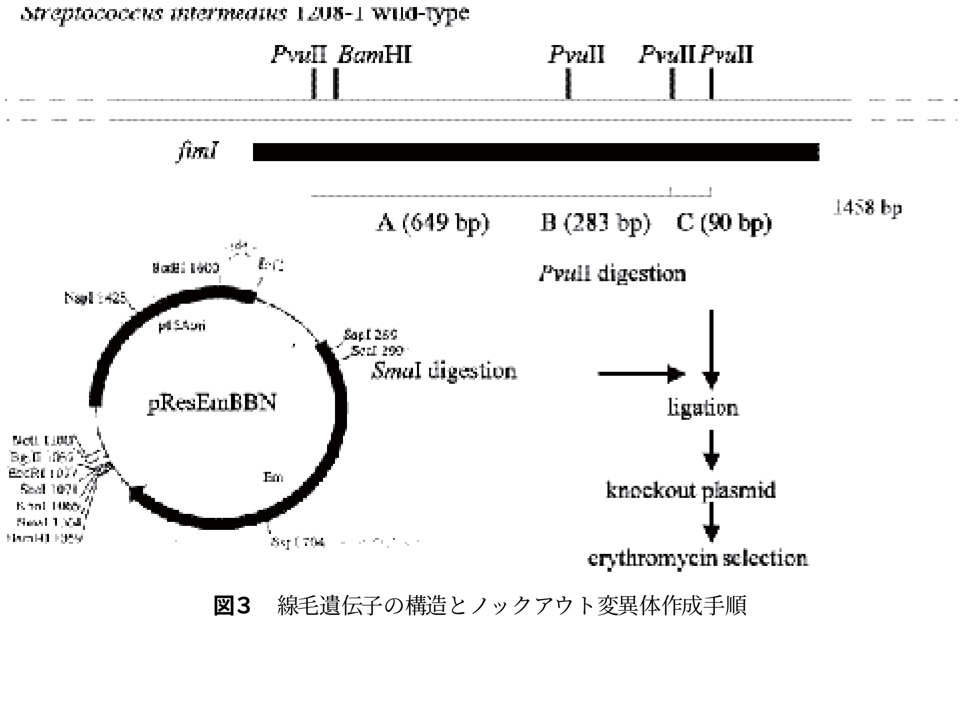


図3　線毛遺伝子の構造とノックアウト変異体作成手順

イプの凝集因子を有していることが示唆された。

唾液を介した凝集，付着活性への関与をより明確に調べるために，図３で示すデザインでノックアウト変異体を作成して影響を確認した。その結果を図４に示す。凝集活性は変異体ではほとんど確認できなかったが，精製唾液凝集素に対する付着は変異体では親株の約65%の活性を示した。しかし唾液標品で前処理したハイドロキシアパタイトに対しては明らかな効果を示さなかった。

このタイプの線毛の生合成はいつくかのタンパクの協調によるものであり，これらの遺伝子はクラスターを構成している。最初の報告は B group レンサ球菌で[9]，われわれが研究してきた *S. intermedius* 1208-1 株でも類似の構造が見られ，単離した遺伝子 *fimI* は

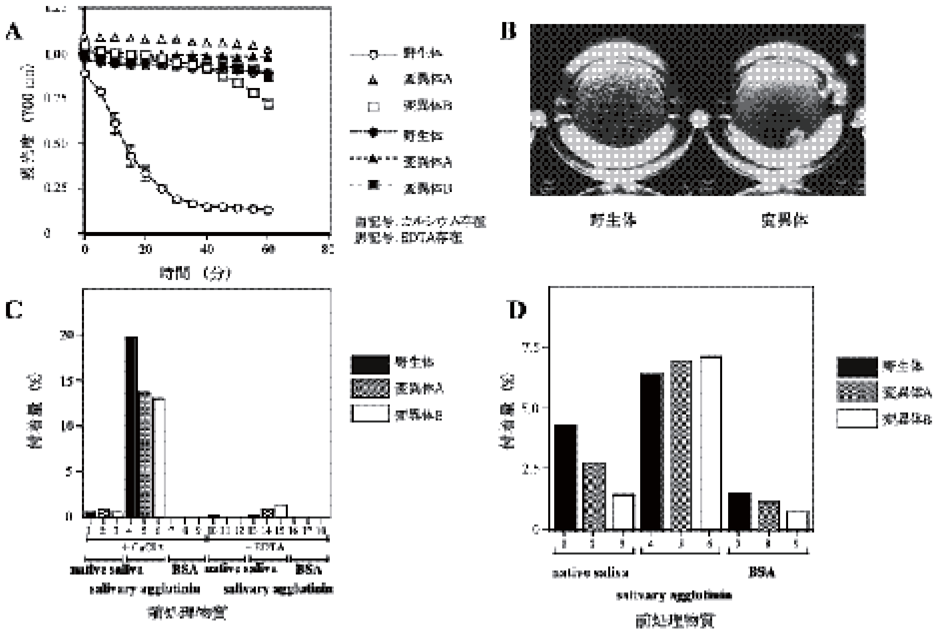


図４ 線毛欠損株の解析 A. 唾液による細菌の凝集活性を示す。B. 野生体（左）と変異体（右）の唾液による凝集活性を示す。C. 唾液サンプル，ウシアルブミンにより前処理したプラスチックウェルに対する細菌の付着量を示す。D. 唾液サンプル，ウシアルブミンにより前処理したハイドロキシアパタイトに対する細菌の付着量を示す。

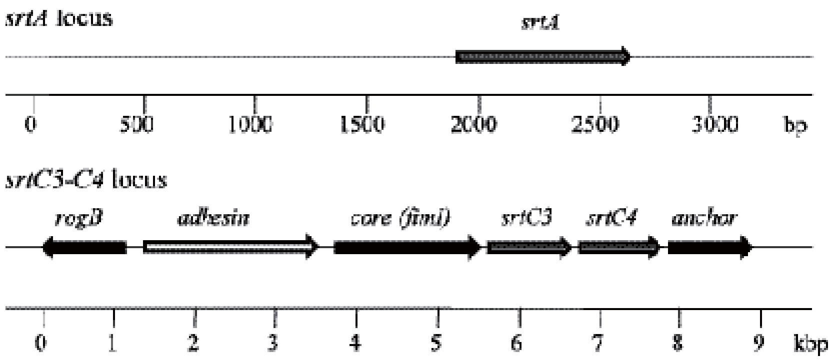


図５ *srtA* および *srtC3-C4* をコードしている染色体領域の構造

コアタンパクであった。図５で RogB タンパクは全体の発現量の調節に関与し，次に付着タンパク，コアタンパク，プロセシングを担っている srtC3，srtC4，最後に菌体表層のアンカータンパクの順でならんでいる。さらにこのオペロンの発現を調節している，別の遺伝子座に存在する srtA が存在している。srt は sortase 酵素を示しており，グラム陽性菌の表層タンパクのプロセシングに関与している。*Actinomyces naeslundii, Corynebacterium diphtheriae, S. parasanguis* でもいくつかの sortase 酵素が菌表層の線毛形成に関与するタンパクの重合化に関与していることが報告されている[10]。線毛は生体側の付着対象物としての唾液による凝集，付着だけでなく宿主細胞への侵入にも関与している。*S. agalactie* では付着タンパク，コアタンパクをそれぞれ潰した変異体は血管内皮細胞への侵入能はなくなった。一方で，*S. agalactie* のコアタンパクを発現させた *Lactococcus* は付着・侵入能を獲得した。また，付着タンパクを発現させた株では付着能は獲得したが侵入しなかった[11]。

２．宿主側因子の解析

１）レセプターとしての唾液凝集素の解析

ヒトの唾液は潤滑剤，消化，半透過性のバリアであるペリクルの形成など，いくつかの重要な機能を持っている[12]。成分としてはアミラーゼ，シスタチン，プロリンリッチプロテイン，プロリンリッチグリコプロテイン，カルボニックアンヒドラーゼ，ペルオキシダーゼ，スタセリン，ヒスタチン，ラクトフェリン，リゾチーム，sIgA，ムチン，唾液凝集素などがあり，これらはいずれも１次構造が明らかになっている[13]。また，唾液は抗菌活性を持ち，選択的な細菌の除去，付着を行っている[14]。

唾液凝集素による口腔レンサ球菌の付着反応は多くの菌種で報告されており，初期付着とそれに続く増殖，蓄積に関与する[15]。一方で細菌の付着部位をブロックしたり，凝集させることにより付着を阻害し，生体から排除する機能を有している[16]。そこで *S. intermedius* の口腔内への付着を考えるにあたって，まず唾液による凝集反応を検討した。健康な男性から全唾液を採取し，ろ過した標品を用いてゲルろ過クロマトグラフィーにて凝集活性を有する物質を単離，精製した[17]。活性を有する分画を SDS-PAGE で分析した結果を図６に示す。分子量が300,000を超える分子が単一バンドとして確認できた。他の報告では，SDS-PAGE による分析により，この分子は他に sIgA とわずかな未同定物質を含んでいる複合体である[18]とあるが，今回用いた唾液標品では複合体を示す結果は得られなかった。このことは唾液凝集素に個人差があることを示しており興味深い。

最初，この唾液凝集素は *S. mutans* の凝集や口腔内への付着に関与する物質として報告され，解析が進んでいる。唾液凝集素は，内的には，う蝕誘発能がある *S. mutans* への付着や凝集により，う蝕への抵抗に対して重要な役割をしていると考えられている[19]。凝集素に対するモノクローナル抗体は *S. mutans* の耳下腺唾液中での凝集や，人工的に作ったペリクルへの付着

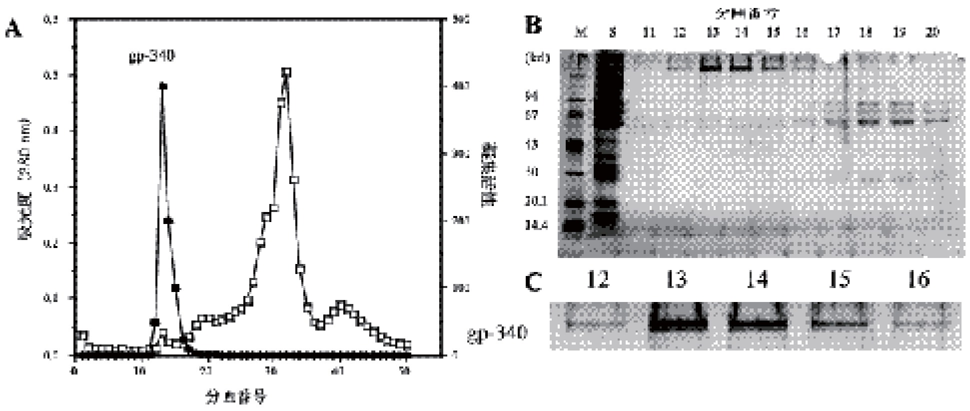


図６　唾液凝集素の精製　A. ろ過唾液をゲルろ過クロマトグラフィーで分画した時のタンパク溶出パターン（白四角）と各分画における細菌の凝集活性（黒丸）を示す。B. 示した分画の SDS-PAGE 分析像を示す。S:ろ過唾液　M:マーカータンパク　C. B の拡大像を示す。　（Yamaguchi, 2004[17]から）

を阻害すると報告されている[20]。いくつかの報告では，唾液中の凝集素濃度と歯垢中の *S. mutans* の数，歯垢の形成の割合，う蝕感受性との間に関係があるとされているが[21]，ないという報告もある[22]。唾液凝集素を介した細菌の凝集は口腔レンサ球菌だけでなく，*Helicobacter pylori* でも確認され，胃に移行する前に口腔で一旦定着する可能性が示された[14]。

分子生物学的解析により，唾液凝集素は DMBT1や肺胞タンパクである gp-340と同じ遺伝子でコードされていることが明らかになった[23]。推定された唾液凝集素タンパクの構造を図７A に示す。唾液凝集素はスカベンジャーレセプターシステインリッチ（SRCR）スーパーファミリーの１つで種を超えてよく保存されていた[24]。唾液凝集素は SIDs（SRCR-interaspreded domains）で分離されている SRCR ドメイン[25]が13個連なり，その下流で14番目の SRCR ドメインで分離されている２つの CUB（C1r/C1s Uegf Bmp1）[26]と ZP（zone pellucida）ドメイン[27]からなる。この構造は個人間で SRCR ドメインと SIDs の数の相違があり，これらの変異は粘膜防御力に関与していた[28]。このグループのグリコプロテインには他にマクロファージスカベンジャーレセプターである Mac-2-binding protein や，CD5，CD6，WC1，エブネリン，CRP（cyclic AMP receptor protein）-ductin などがあり，宿主防衛システムに関与している。これらはいずれもいくつかの SRCR ドメインを持ち，細胞表層タンパクや，幅広い範囲の物質と結合する[29]。

詳しい解析により，凝集素の糖残基が凝集素による

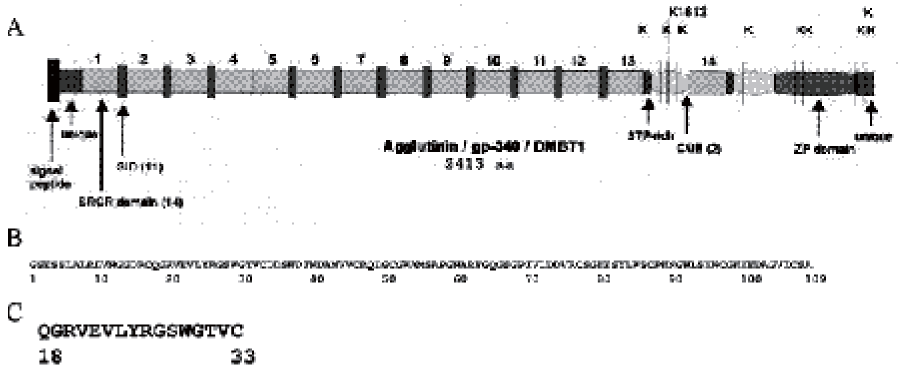


図７　唾液凝集素/DMBT1/gp-340の構造　A．遺伝子から推定された唾液凝集素タンパクのドメイン構造を示す。B．SRCR ドメインのコンセンサス配列を示す。C．SRCR ドメイン中で細菌付着活性を示したペプチド断片（SRCRP2）の配列を示す。（Bikker et al., 2002[23]から）

表１　*Streptococcus intermedius* 臨床分離株の健康な男性５人の唾液中での凝集活性と，唾液前処理放線菌，アパタイトに対する付着活性

ドナー	M-1	M-2	M-3	M-4	M-5
年齢	38	31	26	25	24
DMFT指数	5	10	25	4	4
唾液pH	6.8	7.8	6.6	7.4	7.6
カルシウム濃度 (mg/ml)	5.3+/-0.8	4.0+/-0.5	2.9+/-0.3	4.0+/-0.1	3.0+/-0.2
タンパク濃度 (μg/ml)	923+/-32	816+/-48	1045+/-32	848+/-80	923+/-91
細菌凝集活性	400	400	200	100	50
細菌付着活性 (10^5)+/-SD*					
唾液前処理放線菌	6.9+/-2.4	151.6+/-90.8	12.5-/-4.0	25.0+/-2.9	6.2+/-1.2
唾液前処理アパタイト	19.4+/-3.4	46.8-/-2.4	25.7+/-0.9	16.5+/-3.8	12.8+/-1.2

*; 初期投与細菌数 $2X10^7$

付着，凝集に部分的に関与していることが示された[30]。さらに，SRCR と SID ドメインを含む断片が *S. mutans* への付着に関与していたので，SRCR と SID のコンセンサス配列をカバーするようなペプチドを合成し，*S. mutans* への結合を検討した結果，図7 B，C に示す SRCR ドメイン内の 16 残基ペプチド SRCRP2（QGRVEVLRYGSWGTVC）だけが *S. mutans* と結合し，凝集を媒介した[31]。

2）凝集素への付着阻害因子の解析

宿主側のレセプターとして唾液凝集素が同定されたので，健康なひと5人を対象に細菌凝集活性，付着活性とう蝕に関する所見との関係を調べた結果を表1に示す。ここでは残念ながら凝集活性，付着活性，臨床所見とも相互にあまり関係がないように見えた。そこで，凝集活性が強く，付着活性の弱いヒト（M-1）の唾液標品を詳細に分析した。その結果，*S. intermedius* 菌の臨床分離株は精製した唾液凝集素に対しては非常

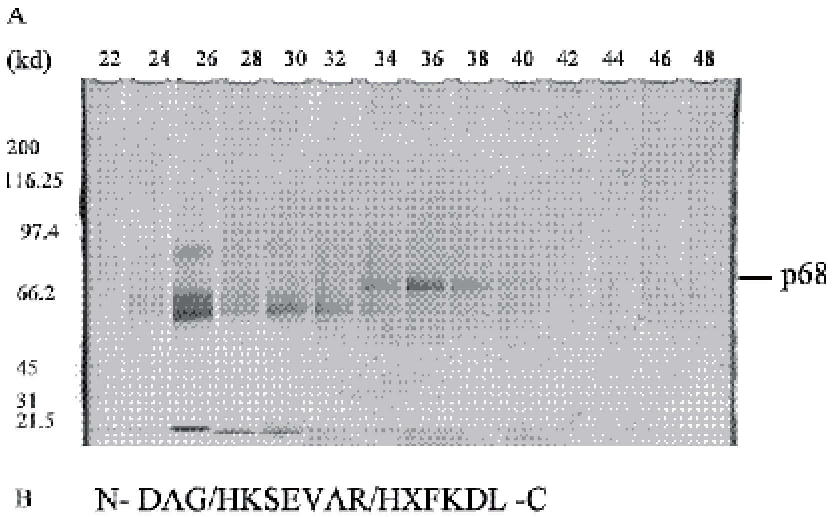


図8　付着阻害物質の同定　A. ろ過唾液を陰イオン交換クロマトグラフィーで分画した時の各分画の SDS-PAGE 分析像を示す。　B. p68タンパクのアミノ末端のアミノ酸配列分析の結果を示す。

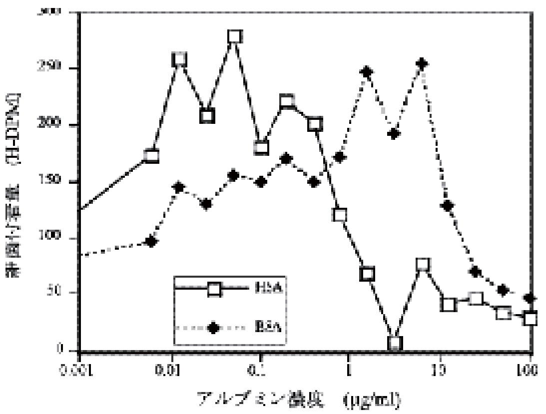


図9　アルブミンの唾液凝集素に対する細菌付着への効果　ヒトアルブミン（白四角）とウシアルブミン（黒四角）の各濃度での効果を示す。

に強い付着を示すのに対し，ろ過しただけの標品を使った場合には，同程度の凝集素を含んでいるにも関わらず，極端に低い活性しか示さなかった。このことは唾液中に凝集素への付着を阻害する分子が含まれていることを示していた。そこでろ過唾液から付着阻害因子をカラム操作により精製した。SDS-PAGE で調べたところ図８で示すように68,000の分子量を持つ分子（p68）が単一バンドとして得られたので，アミノ末端の配列を調べたところ，16残基が決定できた。これをデータベースで検索した結果，アルブミンと一致した。濃度を変えて付着への効果を調べたところ，図９に示すように高濃度領域では確かに付着阻害効果を示したが，低濃度領域では逆に昂進活性を示した。対照に用いたウシ血清アルブミンでも同様の効果が得られたが，同程度の活性を得るのに約２桁高い濃度が必要であった。

図10Ａに示すように，アルブミン遺伝子は第４染色体上にのっており，15個のエクソンからなる比較的大きなタンパクである。アルブミンの活性部位を検討するために，ヒトアルブミンの cDNA を肝臓の全 RNA サンプルから合成し，バリアントを用いて検討した。第３，４，５，６エクソンを欠失したクローン（△HAS）が得られたので，大腸菌で発現，精製し，やはり濃度を変えて付着に対する効果を検討した。結果を図10Ｂに示すが，欠失タンパクでは明らかな効果は認められなかった。第３から第６エクソンの領域はヒトとウシの間で相違が比較的大きな部分に一致しており，ここが活性に重要な役割を果たしていると思われる。

おわりに

根尖膿瘍をはじめ，全身的に膿瘍を形成する口腔レンサ球菌について口腔への感染に関与する付着機構の解析を，菌体側，宿主側の両方について進めてきた研究の概要について概説した。菌側では表層に存在する線毛が関与していたが，この分子だけでは，説明はつきそうにない。また，生体側では細菌の主な標的は唾液凝集素であるが，この分子は標的因子としての働きと，付着前に菌体側の付着因子をブロックし，凝集させて生体との付着を阻害する，という２面性を持っている。アルブミンはそれらをコントロールする因子として働いていた。唾液凝集素，唾液アルブミンともに唾液中の含有量は個人差が大きく，臨床所見との関連が興味のあるところである。さらに，これまでのほとんどの研究では，菌液は緩衝液中に浮遊させて付着量を検討したが，実際の口腔内では細菌は唾液中に浮遊している。このことが問題解決を一層困難なものにしている。これらの関係を図11に示す。付着に関するこ

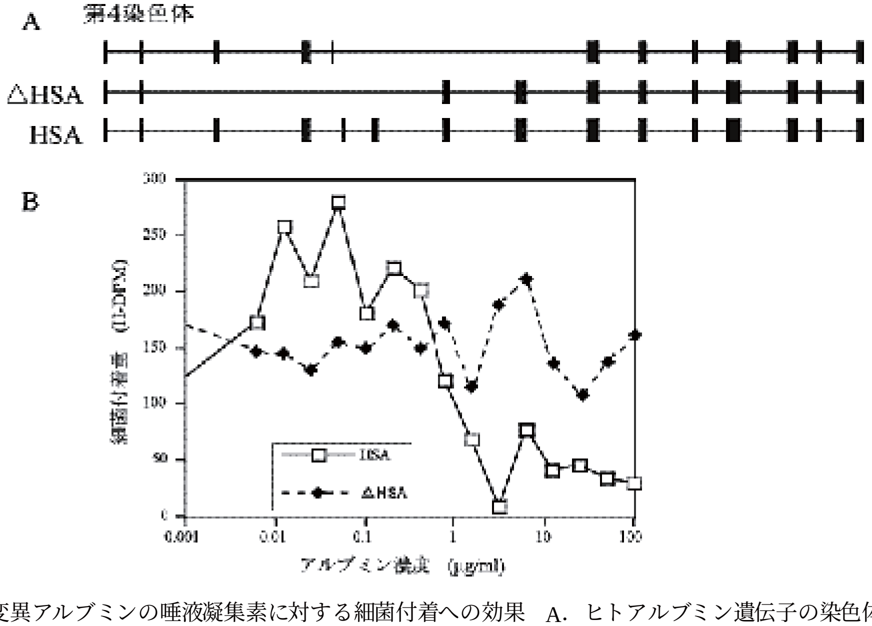


図10　変異アルブミンの唾液凝集素に対する細菌付着への効果　A．ヒトアルブミン遺伝子の染色体上での構造を示す。２段目の変異体（△HAS）を実験に供した。　B．ヒトアルブミン（白四角）と変異ヒトアルブミン（黒四角）の各濃度での効果を示す。

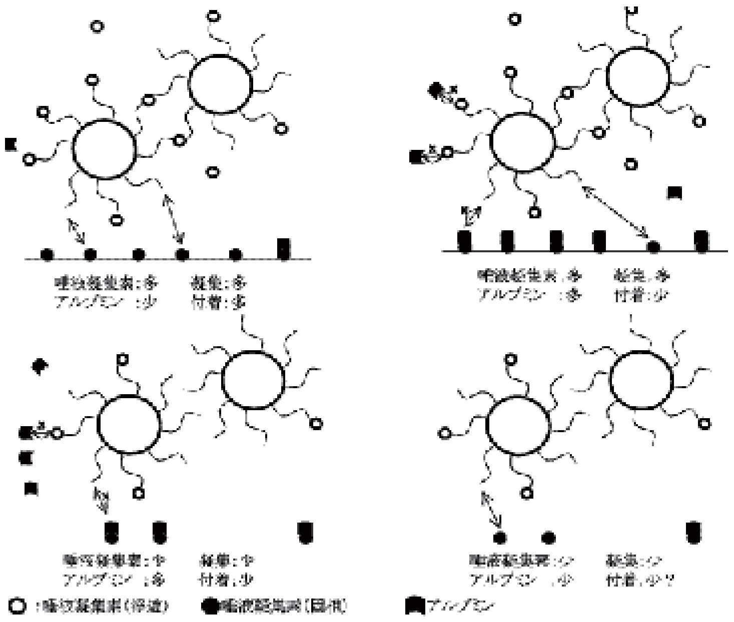


図11　細菌の凝集，付着に対する唾液凝集素，アルブミン濃度の影響

れらの因子の個人差が，すなわち各個人の細菌叢の構成を決定しているのではないか，という仮説を持っており，これらの因子を外部からコントロールすることによって細菌叢の改善を図り，口腔のみならず，全身性の感染症の予防に寄与できないかと期待して研究を続けているところである。

文　献

1）Klemm, P.: Fimbriae: adhesion, genetics, biogenesis, and vaccines. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994

2）Yamaguchi, T. and Matsunoshita, N.: Isolation and some properties of fimbriae of oral *Streptococcus intermedius*. Curr. Microbiol., 49, 59-65, 2004

3）Giomarelli, B., Visai, L., Hijazi, K., Rindi, S., Ponzio, M., Iannelli, F., Speziale, P. and Pozzi, G.: Binding of *Streptococcus gordonii* to extracellular matrix proteins. FEMS Microbiol. Lett., 265, 172-177, 2006

4）Yakushiji, T., Katsuki, M., Yoshimitsu-Narita, A., Sato, S. and Inoue, M.: Cariogenicity of oral *Streptococcus milleri* in rats. J. Dent. Health., 40, 66-73, 1990

5）Russell, R. R. B.: Pathogenesis of oral streptococci. In: Fischetti, V. A., Novick, R. P., Ferretti, J. J., Portnoy, D. A. and Rood, J. I.（eds）Gram-positive pathogens. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, pp 272-279, 2000

6）Higerd, T. B., Vesole, D. H. and Goust, J.: Inhibitory effects of extracellular products from oral bacteria on human fibroblasts and stimulated lymphocytes. Infect. Immun., 21, 567-574, 1978

7）Yamaguchi, T., Taketoshi, M., Eifuku-Koreeda, H., Yakushiji, T. and Inoue, M.: Haemagglutinating activities of oral strains of *Streptococcus milleri* group. Microbios., 75, 249-59, 1993

8）Schwarz-Linek, U., Hook, M. and Potts, J. R.: Fibronectin-binding proteins of Gram-positive cocci. Microbes. Infect., 8, 2291-2298, 2006

9）Dramsi, S., Caliot, E., Bonne, I., Guadagnini, S., Prévost, M. C., Kojadinovic, M., Lalioui, L., Poyart, C. and Trieu-Cuot, P.: Assembly and role of pili in group B streptococci. Mol. Microbiol., 60, 1401-1413, 2006

10）Ton-That, H. and Schneewind, O.: Assembly of pili in Gram-positive bacteria. Trends Microbiol., 12, 228-234, 2004

11）Maisey, H. C., Hensler, M., Nizet, V. and Doran, K,

S.: Group B streptococcal pilus proteins contribute to adherence to and invasion of brain microvascular endothelial cells. J. Bacteriol., 189, 1464-1467, 2007

12) Gans, R. F., Watson, G. E. and Tabak, L. A.: A new assessment in vitro of human salivary lubrication using a compliant substrate. Arch. Oral Biol., 35, 487-492, 1990

13) Prakobphol, A., Xu, F., Hoang, V. M., Larsson, T., Bergstrom, J., Johansson, I., Frängsmyr, L., Holmskov, U., Leffler, H., Nilsson, C., Borén, T., Wright, J.R., Strömberg, N. and Fisher, S. J.: Salivary agglutinin, which binds *Streptococcus mutans* and *Helicobacter pylori*, is the lung scavenger receptor cysteine-rich protein gp-340. J. Biol. Chem., 275, 39860-39866, 2000

14) Scannapieco, F. A., Torres, G. I. and Levine, M. J.: Salivary amylase promotes adhesion of oral streptococci to hydroxyapatite. J. Dent. Res., 74, 1360-1366, 1995

15) Jenkinson, H. F. and Lamont, R. J.: Streptococcal adhesion and colonization. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 8, 175-200, 1997

16) Scannapieco, F. A.: Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 5, 203-248, 1994

17) Yamaguchi, T.: Purification of saliva agglutinin of *Streptococcus intermedius* and its association with bacterial aggregation and adherence. Arch. Microbiol., 181, 106-111, 2004

18) Oho, T., Yu, H., Yamashita, Y. and Koga, T.: Binding of salivary glycoprotein-secretory immunoglobulin A complex to the surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. Infect. Immun., 66, 115-121, 1998

19) Stenudd, C., Nordlund, A., Ryberg, M., Johansson, I., Källestål, C. and Strömberg, N.: The association of bacterial adhesion with dental caries. J. Dent. Res., 80, 2005-2010, 2001

20) Carlén, A., Bratt, P., Stenudd, C., Olsson, J. and Strömberg, N.: Agglutinin and acidic proline-rich protein receptor patterns may modulate bacterial adherence and colonization on tooth surfaces. J. Dent. Res., 77, 81-90, 1998

21) Carlén, A., Olsson, J. and Ramberg, P.: Saliva mediated adherence, aggregation and prevalence in dental plaque of *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* and *Actinomyces* spp, in young and elderly humans. Arch. Oral Biol., 41, 1133-1140, 1996

22) Lenander-Lumikari, M., Tenovuo, J., Emilson, C. G. and Vilja, P.: Viability of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in whole saliva with varying concentrations of indigenous antimicrobial agents. Caries Res., 26, 371-378, 1992

23) Bikker, F. J., Ligtenberg, A. J., Nazmi, K., Veerman, E. C., van't Hof, W., Bolscher, J. G., Poustka, A., Nieuw Amerongen, A. V. and Mollenhauer, J.: Identification of the bacteria-binding peptide domain on salivary agglutinin (gp-340/DMBT1), a member of the scavenger receptor cysteine-rich superfamily. J. Biol. Chem., 277, 32109-32115, 2002

24) Mollenhauer, J., Wiemann, S., Scheurlen, W., Korn, B., Hayashi, Y., Wilgenbus, K. K., von Deimling, A. and Poustka, A.: DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumours. Nat. Genet., 17, 32-39, 1997

25) Hohenester, E., Sasaki, T. and Timpl, R.: Crystal structure of a scavenger receptor cysteine-rich domain sheds light on an ancient superfamily. Nat. Struct. Biol., 6, 228-232, 1999

26) Romero, A., Romão, M. J., Varela, P. F., Kölln, I., Dias, J. M., Carvalho, A. L., Sanz, L., Töpfer-Petersen, E. and Calvete, J. J.: The crystal structures of two spermadhesins reveal the CUB domain fold. Nat. Struct. Bio.l, 4, 783-788, 1997

27) Sinowatz, F., Kölle, S. and Töpfer-Petersen, E.: Biosynthesis and expression of zona pellucida glycoproteins in mammals. Cells Tissues Organs, 168, 24-35, 2001

28) Mollenhauer, J., Herbertz, S., Helmke, B., Kollender, G., Krebs, I., Madsen, J., Holmskov, U., Sorger, K., Schmitt, L., Wiemann, S., Otto, H. F., Gröne, H. J. and Poustka, A.: Deleted in Malignant Brain Tumors 1 is a versatile mucin-like molecule likely to play a differential role in digestive tract cancer. Cancer Res., 61, 8880-8886, 2001

29) Ligtenberg, T. J., Bikker, F. J., Groenink, J., Tornoe, I., Leth-Larsen, R., Veerman, E. C., Nieuw Amerongen, A. V. and Holmskov, U.: Human salivary agglutinin binds to lung surfactant protein-D and is identical with scavenger receptor protein gp-340. Biochem. J., 359,

243-248, 2001
30）Ligtenberg, A. J., Veerman, E. C, and Nieuw Amerongen, A. V.: A role for Lewis a antigens on salivary agglutinin in binding to *Streptococcus mutans*. Antonie Van Leeuwenhoek, 77, 21-30, 2000
31）Bikker, F. J., Ligtenberg, A. J., End, C., Renner, M., Blaich, S., Lyer, S., Wittig, R., van't Hof, W., Veerman, E. C., Nazmi, K., de Blieck-Hogervorst, J. M., Kioschis, P., Nieuw Amerongen, A. V., Poustka, A. and Mollenhauer, J.: Bacteria binding by DMBT1/SAG/gp-340 is confined to the VEVLXXXXW motif in its scavenger receptor cysteine-rich domains. J. Biol. Chem., 279, 47699-47703, 2004

歯周病とプロスタグランジン

野口　和行

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

Periodontal diseases and prostaglandins

Kazuyuki Noguchi

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

Abstract

It is clear that prostanoids including prostaglandin E_2 (PGE_2) are involved in the pathogenesis of periodontal diseases, because a lot of studies have indicated that in animal models and humans traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit progression of the diseases. Recent researches have shown that cyclooxygenase-2, which is an inducible prostaglandin-endoperoxide synthase in response to pro-inflammatory molecules, plays a crucial role in prostaglandin production in periodontal lesions. Monocytes/macrophages, gingival fibroblasts and periodontal ligament cells can produce PGE_2 via cyclooxygense-2 after stimulation with interleukin-1, tumor necrosis factor α and lipopolysaccharides. PGE_2 exerts a variety of pro-inflammatory actions including osteoclast formation. Furthermore, selective cyclooxygenase-2 inhibitors are as efficacious as traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs for inhibition of progression of periodontal diseases in animal models. Therefore, cyclooxygenase-2 inhibitors may be effective for a host modulatory therapy of periodontal diseases, but clinical studies with great care are necessary to prove it, based on the understanding of the advantages and disadvantages of cyclooxygenase-2 inhibitors.

Key words: periodontal disease, prostanoid, prostaglandin E_2, cyclooxygenase

Ⅰ．はじめに

歯周病は歯周病原性細菌によって惹起される炎症性疾患であるが，その発症進行には歯周病原性細菌の病原性とともに，宿主細胞の生体応答が関与している。宿主細胞は基本的には歯周病原性細菌の侵入，感染から生体を防御し，治癒反応を促進しようとしている。宿主の防御応答システムとしては，多形核白血球による歯周病原性細菌の貪食作用，殺菌作用，マクロファー

ジやリンパ球の免疫担当細胞による自然免疫あるいは獲得免疫が中心であるが，これらの細胞は歯肉上皮細胞，歯肉線維芽細胞，歯根膜細胞，骨芽細胞，血管内皮細胞などの常在の歯周組織構成細胞とともにネットワークを形成して，種々のサイトカイン，エイコサノイド，細胞接着分子を媒介した相互作用のもとに感染防御機能を担い，生体のホメオスタシスを維持している（図１）。一方歯周病原性細菌は様々な病原因子を産生し，生体の防御機構を回避しようとしている。生体の防御機構を回避できると，歯周病原性細菌は歯周ポケットという生体の特殊な環境下に定着，増殖，バイオフィルムの形成によって，歯周組織では持続的な炎症反応，免疫反応を惹起させている。このような生体応答過程で，本来細菌感染への防御作用ために多形核白血球から産生されたプロテアーゼや活性酸素種が組織傷害に作用し，マクロファージや線維芽細胞などの宿主細胞から炎症関連物質である炎症性サイトカイン（interleukin（IL）-1, IL-6, tumor necrosis factor（TNF）a など）およびプロスタノイド（prostaglandin（PG）E_2 など）が過剰に産生され，組織破壊を誘導していると考えられている。IL-1 や TNFa はマクロファージ，線維芽細胞などに作用して matrix metalloproteinase（MMP）産生を亢進，活性化させ，結合組織の破壊に関与し，IL-1，IL-6，TNFa，PGE_2 は骨芽細胞/ストローマ細胞に receptor activator of NF-kB ligand（RANKL）を発現させ，破骨細胞を誘導し，骨吸収を生じさせるなど，歯周病の病態形成に関与していることが明らかにされてきている(1)。さらに最近では歯周病は歯周局所の炎症にとどまらず，心脈管系疾患，糖尿病，誤嚥性肺炎，早産・低体重児出産など全身的疾患と関係することが報告され，歯周医学 periodontal medicine が大きな関心を呼んでいる。

宿主細胞は，歯周組織の破壊へと導く炎症関連分子の産生とともに，抗炎症性サイトカイン IL-4, IL-10, IL-13, IL-1 receptor antagonist（IL-1ra），tissue inhibitor of metalloproteinase, osteoprotegerin（OPG）などの抗炎症性関連分子も同時に産生して，生体応答を正負に調節している。すなわち，歯周生体応答は炎症関連分子と抗炎症関連分子の均衡によって調節され，炎症関連分子の産生が過剰になれば，より組織破壊機構が働き，

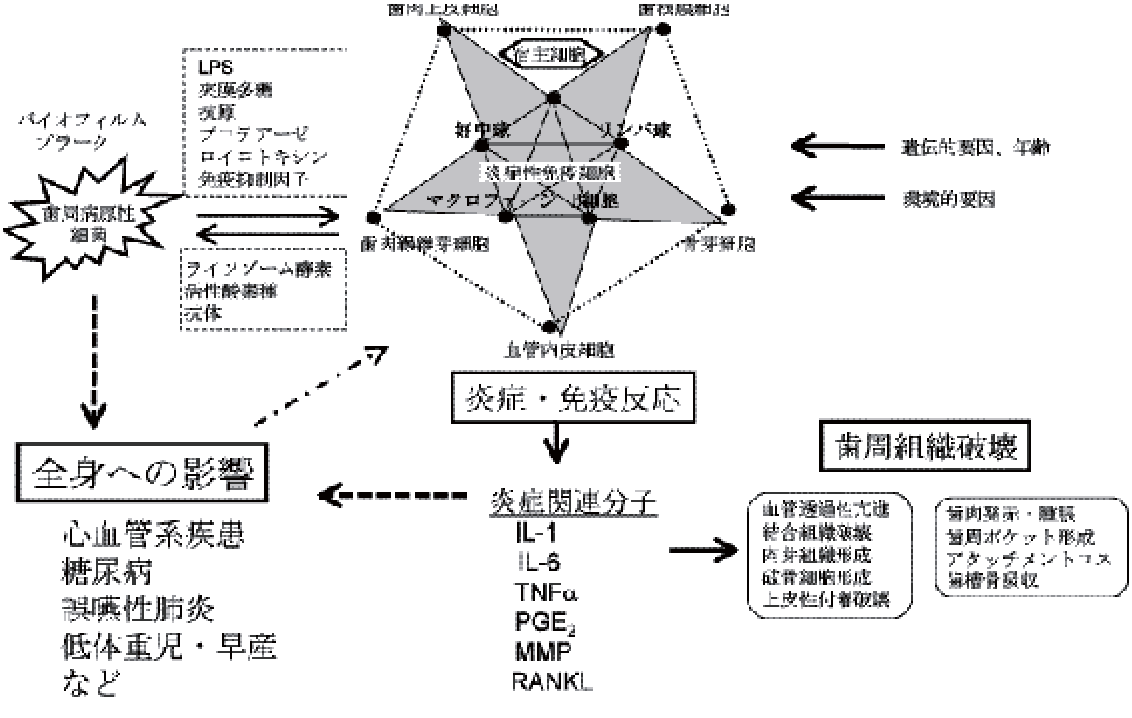


図１．歯周病原性細菌に対する生体応答と組織破壊のモデル

抗炎症関連分子の産生が優位であれば，歯周病の進行が抑制されていると思われる(図２)。本総説では，歯周病の病因におけるプロスタグランジン，特に PGE_2 の作用を中心に述べてみたい。

Ⅱ．プロスタノイド合成

プロスタグランジンやトロンボキサンなどのプロスタノイドは炎症，免疫反応，妊娠，生殖，心血管病変，発癌などの生理的あるいは病理的状態において様々な作用を担っている脂質性分子である。種々の刺激により，細胞膜のリン脂質からフォスフォリパーゼＡ２によって遊離されたアラキドン酸はプロスタグランジン合成酵素である cyclooxygenase(COX)によってプロスタノイドへと代謝される。代表的な生物活性のあるプロスタノイドとして PGD_2，PGE_2，PGF_{2a}，PGI_2 (prostacylcin)，thromboxane A_2 がある(図３)。これらのプロスタノイドはプロスタノイドレセプターを介して作用を発揮するが，このレセプターは，PGE_2 レセプターの場合は EP レセプターと呼ばれ，PGF_{2a}, PGD_2, PGI_2, thromboxane A_2 のレセプターはそれぞれ FP，DP，IP，TP と名付けられている(2)。

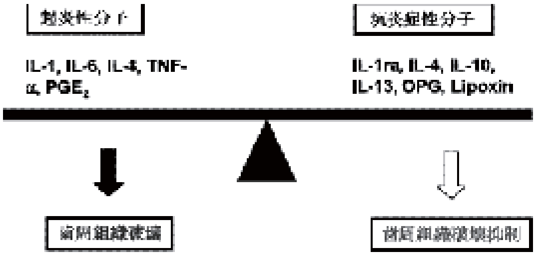
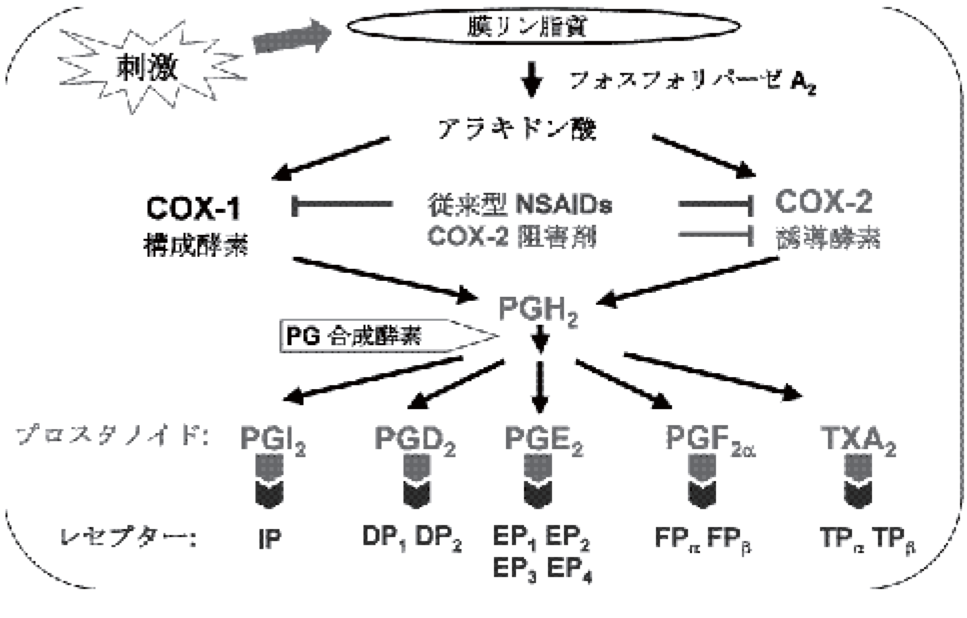


図２．起炎性分子と抗炎症性分子の相互作用

プロスタグランジン合成酵素である COX には COX-1 と COX-2 という２つのアイソフォームの存在が1990年代になって同定された(3, 4)。一般的に COX-1 は多くの組織に構成的に発現し，器官や組織の恒常性を維持するために必要なプロスタノイド産生に関わっているのに対し，COX-2 は IL-1, TNFa, lipopolysaccharide（LPS）などの起炎性因子の刺激によって誘導され，炎症時には発現が亢進している(5)。最近では COX-3 の存在も報告されている(6)。血小板，胃，腎臓では COX-1 の発現レベルが高く，血小板凝集，胃腸系器官のホメオスタシス，腎血流の調節に関与している。一方，COX-2 は炎症や癌のような病的状態におけるプロスタノイド合成に関与している。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の抗炎症作用・鎮痛作用の作用



PG, prostaglandin; NSAIDs, 非ステロイド性抗炎症薬; COX, cyclooxygenase

図３．プロスタノイド合成経路

機序はこのCOX-1とCOX-2の両方の酵素の活性阻害にあるが，これまでのNSAIDsには胃粘膜障害や消化器出血などの副作用が発生することがある。この副作用は，従来のNSAIDsは生理的な作用をもつプロスタノイドを産生するCOX-1の活性を抑制することに起因しており，NSAIDsの抗炎症効果や抗腫瘍作用はCOX-2の抑制に依存しているという仮説が提案されている(5, 7)。このようなことから，より副作用の少ない効果的な抗炎症薬として，COX-2に選択性の高い阻害剤が開発されてきている。実際，選択的COX-2阻害剤は疼痛や炎症の治療に従来のNSAIDsと同等の効果を示し，しかも胃潰瘍を生じにくいことが示されている。COX-2阻害剤は術後の歯痛の緩和にも有効であることが報告されている。選択的COX-2阻害剤としてNS-398, nimesulide, etodolac, meloxicam, celecoxib，rofecoxib，etoricoxib, paracoxib, valdecoxib，lumiracoxibなどが既に開発されている。ごく最近，従来型の非ステロイド性抗炎症薬であるnaproxenに比べてrefecoxibを長期服用すると心発作，突然心停止の危険性が高まることが報告された(8)。COX-2は正常状態でも血管内皮細胞，腎臓，脳に発現が認められており，生理的機能の調節にも関与していると考えられる(9)。

III．PGE$_2$レセプター

PGE$_2$には発熱，疼痛，血管拡張，骨吸収，骨形成などの多彩な，しかし時には相反する作用がある。このようなPGE$_2$の多様な作用は，細胞膜上に複数のPGE$_2$レセプター（EPレセプター）の存在によると考えられている。これまで４種のPGE$_2$レセプターのサブタイプが明らかにされ，これらのレセプターはEP$_1$, EP$_2$，EP$_3$，EP$_4$と名付けられている。PGE$_2$のEPレセプターへの結合親和性はKd値が0.33から25nMという100倍の範囲でEP$_3$>EP$_4$>>EP$_2$>EP$_1$の順である(10)。

ヒトEP$_1$レセプターcDNAは402個のアミノ酸をコードしている。EP$_1$レセプターが活性化されると細胞内情報伝達系としてイノシトール３リン酸が産生され，細胞内カルシウムレベルが上昇する。ヒトEP$_2$レセプターのcDNAは358アミノ酸をコードし，EP$_2$レセプターが活性化されると細胞内cyclic AMPが上昇する。EP$_2$レセプターはbutaprostによって選択的に活性化される。EP$_3$レセプターにはヒトでは少なくても８つのEP$_3$レセプターアイソフォームが同定されている。EP$_3$レセプターは細胞内cyclic AMPを抑制するGi型のGタンパクとして同定されたが，スプライスバリアントにはcyclic AMPの亢進やイノシトール３リン酸の産生へとつながるものも存在することが示されている。EP$_4$レセプターはGs型のGタンパクに共役しており，アデニル酸シクラーゼを活性化し，細胞内cyclic AMPを上昇させる。EP$_2$レセプターに比べて，EP$_4$レセプターには短期脱感作を受けるのに必要な長いC末端鎖があり，刺激後インターナリゼーションを受ける。最近，機能的なEPレセプター（EP$_1$，EP$_3$, EP$_4$）の発現が細胞の核膜上にも存在することが明らかにされている。

IV．歯周病とプロスタグランジン

これまでの多くの研究により，プロスタノイドの中で，特にPGE$_2$が歯周病の病因に関与していることが指摘されてきた。歯周病患者の歯肉組織や歯肉溝滲出液中ではPGE$_2$レベルが健常者のそれに比べて亢進している(11)。従来型の非ステロイド性抗炎症薬であるindomethacin, flurbiprofen, ibuprofen, naproxen, meclofenamic acid, piroxicam, ketoprofenを実験動物の歯周炎モデルに投与すると歯周病の進行が抑制されることが報告されている。ヒトにおいても関節炎や強直性脊椎炎の治療のため非ステロイド性抗炎症薬を服用している場合には，歯周病の進行が抑制されることが示されている。Williamsら(12)はflurbiprofenの服用により慢性歯周炎患者の歯槽骨喪失率が有意に低くなることを明らかにした。Naproxenやmeclofenamate sodiumは急速進行性歯周炎（侵襲性歯周炎）の治療に有効であることが報告されている。

V．歯周病におけるPGE$_2$産生へのCOX-2の関与

Cavanoughら(13)は免疫組織学的に炎症歯肉組織中にはCOX-1とCOX-2タンパクが線維芽細胞，歯肉上皮細胞，血管内皮細胞，炎症性単核球に発現していることを示している。またZhangら(14)やMortonら(15)は歯肉の炎症が強いほどCOX-2タンパクレベルが高いことを明らかにしている。最近，セメント芽細胞にもCOX-2タンパクの発現が誘導されることが示されている(16)。

培養単球/マクロファージを*Actinobacillus acitnomycetemcomitans*や*Porphyromonas gingivalis*などの歯周病原性細菌由来のLPSで刺激するとCOX-2の誘導を介してPGE$_2$が産生される(17)。限局型侵襲性歯周炎患者の末梢血単球のLPS刺激によるPGE$_2$産生能は健常者のそれに比べると亢進していることが報告されているが(18)，このPGE$_2$産生亢進がCOX-2発現の相違によるものかどうかはまだ明らかにされて

いない。

ヒト歯肉線維芽細胞も歯周病組織における主要な PGE_2 産生源と考えられている。ヒト歯肉線維芽細胞を IL-1b で刺激するとチロシンキナーゼ経路を介して誘導された COX-2 により PGE_2 を産生する(19)。TNF a と IL-1 が共存すると相乗的に PGE_2 産生が亢進する。またヒト歯肉線維芽細胞は歯周病原性細菌の LPS 刺激によってもチロシンキナーゼによって制御されている COX-2 を介して PGE_2 を産生する(20)。最近，レーザーによっても COX-2 発現が制御されることが示された(21)。

ヒト歯根膜細胞では，IL-1 が強力に COX-2 を誘導して PGE_2 を産生する(22)。メカニカルストレスも COX-2 を誘導できる(23)。TNFa は歯肉線維芽細胞と同じように歯根膜細胞においても弱い PGE_2 産生因子であるが，IL-1 との作用により相乗的に PGE_2 を産生する。

歯肉上皮細胞では，血清刺激により COX-2 を介して PGE_2 産生が生じる(24)。口腔扁平上皮癌細胞を用いた研究では，TNFa や IL-1b によって COX-2 mRNA およびタンパクが発現することが示されている(14)。喫煙者の口腔粘膜には非喫煙者に比べて 4 倍の COX-2 が発現し，喫煙により口腔上皮細胞に COX-2 の誘導および PGE_2 産生が生じる(25)。歯肉上皮細胞は IL-1 を含め起炎性サイトカインの産生源であることも示されている(26)。従って，歯肉上皮細胞は炎症反応を調節する重要な細胞であると思われる。

生体内にはプロスタグランジン産生を抑制する内在性の抑制因子がいくつか存在する。グルココルチコイドは COX-2 の発現の抑制によりプロスタグランジン産生を抑制する(27)。グルココルチコイドの他に，IL-4, IL-10, IL-13 は抗炎症性サイトカインとしてよく知られている。さらにヒト単球や好中球によるプロスタグランジン産生を COX-2 の発現抑制を介して抑制できる(28, 29)。ヒト歯肉線維芽細胞や歯根膜細胞では，IL-4 は COX-1 発現に影響を与えず，COX-2 発現の抑制を介して IL-1 によって誘導される PGE_2 産生を抑制し，IL-13 は IL-4 より作用は弱いがやはり PGE_2 産生を抑制する。さらに Th1 サイトカインである interferon g もヒト歯肉線維芽細胞や歯根膜細胞において IL-1 によって誘導される PGE_2 産生を抑制する。

以上のことから，歯周病変部における PGE_2 産生には COX-2 が重要な役割を果たしている可能性が極めて高い。図 4 に示したように，歯周病変部では細胞－細胞間の相互作用により PGE_2 産生を調節する促進的あるいは抑制的システムが存在しているかもしれない。

VI．特異的 COX-2 阻害剤の歯周病の進行に与える影響

前述したように，従来型の非ステロイド性抗炎症薬は歯周病の進行抑制に有効である。では選択的 COX-2

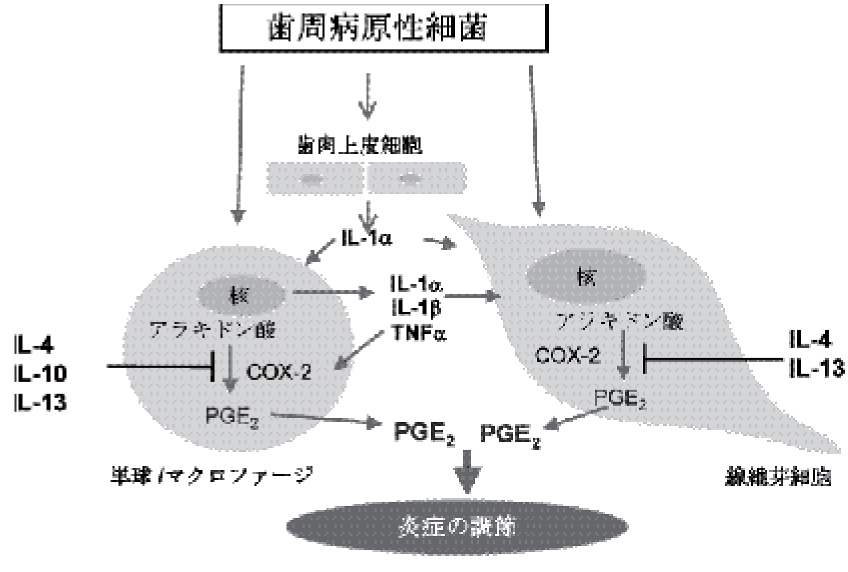


図 4．歯周組織における PGE_2 産生機構

阻害剤が歯周病の治療に有効であるかどうかは興味あるところである。ラットにおいてリガチャーによって惹起された実験的歯周炎の進行抑制に選択的COX-2阻害剤であるmeloxicamやNS-398が有効であることが報告されている(30, 31)。これらの研究結果は，生体内においてCOX-2が歯周炎の炎症や骨吸収に関与していることが示している。しかし，Holzhousenら(32)はラットでのリガチャーによる歯周炎において選択的COX-2阻害剤であるcelecoxibが投与後18日目には骨吸収の抑制を示したが，30日目にはコントロールと有意な差がなかったことを示している。Buduneliらは(33)は慢性歯周炎患者においてmeloxicamが初期治療後すぐの歯肉溝滲出液中のcollagenase-2レベルを減少させる傾向を示したと報告している。重要なことであるが，COX-2阻害剤であれ，従来型の非ステロイド性抗炎症薬であれ，薬剤の投与を中止すると，その効果は期待できなくなる。

Vardarら(34)は10日間という短い期間であるが比較的COX-2に選択性の高いnimesulideを投与して慢性歯周炎の歯肉組織中のPGE_2とPGF_{2a}レベルへの影響を調べたところ，初期治療後1週目にPGF_{2a}レベルに付加的な抑制効果が認められたのに対し，PGE_2レベルには有意な影響を与えなかったと報告している。さらに長期的な研究が選択的COX-2阻害剤が歯周治療の補助剤として有効かどうかを検討するために必要であろう。

Ⅶ. PGE_2の硬組織への影響

PGE_2の作用の一つとして強力な骨吸収活性が知られている。多くのin vitroの研究により，PGE_2は骨芽細胞やストローマ細胞にRANKLを誘導させ，破骨細胞を形成させることが明らかにされている。動物実験においてもPGE_2の局所投与により破骨細胞の数が著しく増加することが示されている。Sakumaら(35)とMiyauraら(36)はEP_4欠損マウスから得た細胞の培養系ではPGE_2による破骨細胞の形成が損なわれることを報告している。IL-1a, TNFa, LPS, basic fibroblast growth factorなどの起炎性刺激による破骨細胞形成では，COX-2により産生されるPGE_2がEP_4レセプターを介してその作用に関わっている。Suzawaら(37)はPGE_2による骨吸収が器官培養系でEP_4レセプターと部分的にはEP_2レセプターを介していることを示している。さらに動物実験でLPSの全身的投与後の骨吸収にEP_4が重要であ

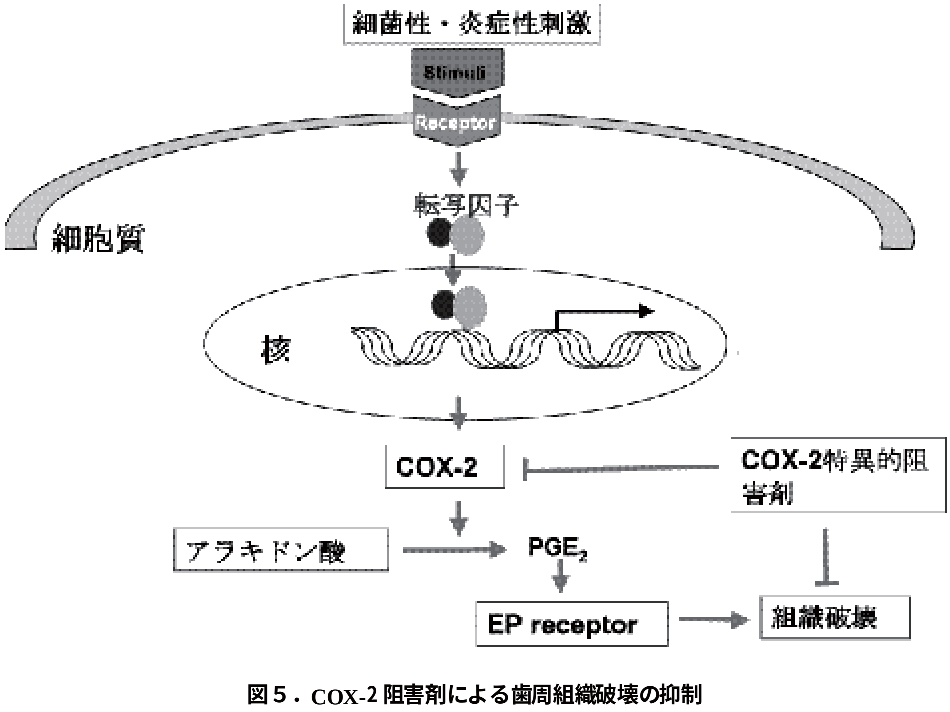


図5．COX-2阻害剤による歯周組織破壊の抑制

ることを明らかにされている。最近 Suda ら(38)は LPS と IL-1 による破骨細胞形成には COX-2 を介して産生される PGE_2 によって制御されている RANKL 発現の亢進と OPG 産生の抑制が重要であることを示している。

Oka ら(39)は PGE_2 がマウスセメント芽細胞に作用すると EP_4 レセプターを介して RANKL 発現の誘導および OPG 発現を抑制し，さらに破歯細胞の形成に関与することを報告している。ヒト歯根膜細胞においても，歯根膜細胞にメカニカルストレスを与えると PGE_2 合成を介して RANKL 発現が亢進し，破骨細胞が生じることが証明されている(40)。また IL-1b や LPS でヒト歯根膜細胞を刺激すると PGE_2 を介して RANKL が発現する（41, 42)。一方歯根膜細胞は IL-1b で刺激されると OPG を産生し，その産生は内因性の PGE_2 によって抑制されている(43)。これらの結果は，起炎性刺激をうけた歯根膜細胞が RANKL と OPG 発現を制御することによって歯周組織における骨代謝に関与していることを示している。最近，ヒト歯肉線維芽細胞では PGE_2 が OPG 産生を亢進させることが明らかにされている(44)。

Yoshida ら(45)は PGE_2 は EP_4 レセプターを介して骨形成を生じさせることを証明している。さらに Zhang ら(46)は骨修復の間に内膜性骨化や軟骨性骨化に COX-2 が必要であり，core binding factor α1 や osterix の発現誘導が COX-2 によって産生されるプロスタグランジン，おそらくは PGE_2 によって調節されていることを示している。このようなことから，プロスタグランジンが骨吸収だけでなく骨形成にも促進的に作用することが明らかにされてきている。PGE_2 は破骨細胞に直接作用すると EP_4 レセプターを介して骨吸収活性の抑制が生じる(47)。従って，PGE_2 は骨吸収と骨形成の両方に重要な役割を果たし，EP_4 レセプターは骨代謝の調節に関与しているかもしれない。

Ⅷ. おわりに

最近の研究によれば，COX-2 が歯周病変部におけるプロスタグランジン産生に主要な役割を果たしており，動物実験においては COX-2 阻害剤が従来型の非ステロイド性抗炎症薬と同程度に歯周病の進行の抑制に有効である。従って COX-2 特異的阻害剤が歯周治療の host modulatory agent として有効である可能性がある(図５)。今後，COX-2 阻害剤の長所，短所を理解した上で COX-2 阻害剤の有用性を示すための臨床研究が注意深く行われる必要がある。

文　献

1）Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., and Kornman, K.S.: Advances in the pathogenesis of periodontitis; summary of developments, clinical implications and future directions. Periodontology 2000, 14, 216-248, 1997

2）Narumiya, S., Sugimoto, Y., and Ichikawa, A.: Prstanoid receptors: structures, properties, and functions. Physiol. Rev., 79, 1193-1226, 1999

3）Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., Lim, R. L., and Hershman, H. R.: TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. J. Biol. Chem., 266, 12866-12872, 1991

4）Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L., and Simmons, D. L.: Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 2692-2696, 1991

5）Vane, J. R.: Towards a better aspirin. Nature, 367, 215-216, 1994

6）Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., and Simmons, D. L.: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99, 13926-13931, 2002

7）Wallace, J. L., McKnight, W., Reuter, B.K., and Vergnolle, N.: NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. Gastroenterology, 119, 706-714, 2000

8）Juni, P., Nartey, L., Reichenbach, S., Sterchi, R., Dieppe, P. A., and Egger, M.: Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet, 364, 2021-2029, 2004

9）FitzGerald, G. A.: COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. Nat. Rev. Drug. Discov., 2, 879-890, 2003

10）Abramovitz, M., Adam, M., Boie, Y., Carriere, M., Denis, D., Godbout, C., Lamontagne, S., Rochette, C., Sawyer, N., Tremblay, N. M., Belley, M., Gallant, M., Dufresne, C., Gareau, Y., Ruel, R., Juteau, H., Labelle, M., Ouimet, N., and Metters, K. M.: The utilization of recombinant prostanoid receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins

and related analogs. Biochim. Biophys. Acta., 1483, 285-293, 2000

11) Offenbacher, S., Heasman, P. A., and Collins, J. G.: Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. J. Periodontol., 64, 432-444, 1993

12) Williams, R. C., Jeffcoat, M. K., Howell, T. H., Rolla, A., Stubbs, D., Teoh, K. W., Reddy, M. S., and Goldhaber, P.: Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. J. Periodontol., 60, 485-490, 1989

13) Cavanaugh, Jr. P. F., Mcdonald, J. S., Pavelic, L., Limardi, R. J., Gluckman, J. L., and Pavelic, Z. P.: Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase isoenzyme proteins in the gingival tissue of patients with periodontitis. Inflammopharmacology, 3, 109-119, 1995

14) Zhang, F., Engebretson, S. P., Morton, R. S., Cavanaugh, P. F. Jr., Subbaramaiah, K., and Dannenberg, A. J.: The overexpression of cyclo-oxygenase-2 in chronic periodontitis. J. Am. Dent. Assoc., 134, 861-867, 2003

15) Morton, R. S. and Dongari-Bagtzoglou, A. I.: Cyclooxygenase-2 is up-regulated in inflamed gingival tissues. J. Periodontol., 72, 461-469, 2001

16) Miyauchi, M., Hiraoka, M., Oka, H., Sato, S., Kudo, Y., Ogawa, I., Noguchi, K., Ishikawa, I., and Takata, T.: Immuno-localization of COX-1 and COX-2 in the rat molar periodontal tissue after topical application of lipopolysaccharide. Arch. Oral Biol., 49, 739-746, 2004

17) Noguchi, K., Yanai, M., Shitashige, M., Nishihara, T., and Ishikawa, I.: Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin production by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharides isolated from periodontopathogenic bacteria. J. Periodontol., 71, 1568-1575, 2000

18) Shapira, L., Soskolne, W. A., and Van Dyke, T. E.: Prostaglandin E_2 secretion, cell maturation, and CD14 expression by monocyte-derived macrophages from localized juvenile periodontitis patients. J. Periodontol., 67, 224-228, 1996

19) Yucel-Lindberg, T., Ahola, H., Carlstedt-Duke, J., and Modeer, T.: Involvement of tyrosine kinases on cyclooxygenase expression and prostaglandin E_2 production in human gingival fibroblasts stimulated with interleukin-1b and epidermal growth factor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 257, 528-532, 1999

21) Pourzarandian, A., Watanabe, H., Ruwanpura, S. M., Aoki, A., Noguchi, K., and Ishikawa, I.: Er:YAG laser irradiation increases prostaglandin E production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in human gingival fibroblasts. J. Periodont. Res., 40, 182-186, 2005

23) Shimizu, N., Ozawa, Y., Yamaguchi, M., Goseki, T., Ohzeki, K., and Abiko, Y.: Induction of COX-2 expression by mechanical tension force in human periodontal ligament cells. J. Periodontol., 69, 670-677, 1998

24) Noguchi, K., Shitashige, M., Endo, H., Kondo, H., Yotsumoto, Y., Izumi, Y., Nitta, H., and Ishikawa, I.: Involvement of cyclooxygenase-2 in serum-induced prostaglandin production by human oral gingival epithelial cells. J. Periodont. Res., 36, 124-130, 2001

25) Moraitis, D., Du, B., De Lorenzo, M. S., Boyle, J. O., Weksler, B. B., Cohen, E. G., Carew, J. F., Altorki, N. K., Kopelovich, L., Subbaramaiah, K., and Dannenberg, A. J.: Levels of cyclooxygenase-2 are increased in the oral mucosa of smokers: evidence for the role of epidermal growth factor receptor and its ligands. Cancer Res., 65, 664-670, 2005

26) Sfakianakis, A., Barr, C. E., and Kreutzer, D. L.: Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced expression of IL-1a and IL-1b in human gingival epithelial cells: role in IL-8 expression. Eur. J. Oral Sci., 109, 393-401, 2001

27) Masferrer, J. L., Reddy, S. T., Zweifel, B. S., Seibert, K., Needleman, P., Gilbert, R. S., and Herschman, H. R.: In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages. J. Pharmacol. Exp. Ther., 270, 1340-1344, 1994

28) Niiro, H., Otsuka, T., Izuhara, K., Yamaoka, K., Ohshima, K., Tanabe, T., Hara, S., Nemoto, Y., Tanaka, Y., Nakashima, H., and Niho, Y.: Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. Blood, 89, 1621-1628, 1997

29) Niiro, H., Otsuka, T., Tanabe, T., Hara, S., Kuga, S., Nemoto, Y., Tanaka, Y., Nakashima, H., Kitajima, S.,

Abe, M., and Niho, Y.: Inhibition by interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. Blood, 85, 3736-3745, 1995

30）Bezerra, M.M., de Lima, V., Alencar, V. B., Vieira, I. B., Brito, G. A., Ribeiro, R. A., and Rocha, F. A.: Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. J. Periodontol., 71, 1009-1014, 2000

31）Lohinai, Z., Stachlewitz, R., Szekely, A. D., Feher, E., Dezsi, L., and Szabo, C.: Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. Life Sci., 70, 279-290, 2001

32）Holzhausen, M., Rossa, Jr. C., Marcantonio, Jr. E., Nassar, P. O., Spolidorio, D. M., and Spolidorio, L. C.: Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. J. Periodontol., 73, 1030-1036, 2002

33）Buduneli, N., Vardar, S., Atilla, G., Sorsa, T., Luoto, H., and Baylas, H.: Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. J. Periodontol., 73, 103-109, 2002

34）Vardar, S., Baylas, H., and Huseyinov, A.: Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E_2 and prostaglandin F_{2a} and clinical parameters of chronic periodontitis. J. Periodontol., 74, 57-63, 2003

35）Sakuma, Y., Tanaka, K., Suda, M., Yasoda, A., Natsui, K., Tanaka, I., Ushikubi, F., Narumiya, S., Segi, E., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., and Nakao, K.: Crucial involvement of the EP4 subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines and lipopolysaccharide. J. Bone Miner. Res., 15, 218-227, 2000

36）Miyaura, C., Inada, M., Suzawa, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ichikawa, A., Narumiya, S., and Suda, T.: Impaired bone resorption to prostaglandin E_2 in prostaglandin E receptor EP4-knockout mice. J. Biol. Chem., 275, 19819-19823, 2000

37）Suzawa, T., Miyaura, C., Inada, M., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ichikawa, A., Narumiya, S., and Suda, T.: The role of prostaglandin E receptor subtypes（EP1, EP2, EP3, and EP4）in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs. Endocrinology, 141, 1554-1559, 2000

38）Suda, K., Udagawa, N., Sato, N., Takami, M., Itoh, K., Woo, J. T., Takahashi, N., and Nagai, K.: Suppression of osteoprotegerin expression by prostaglandin E_2 is crucially involved in lipopolysaccharide-induced osteoclast formation. J. Immunol., 172, 2504-2510, 2004

39）Oka, H., Miyauchi, M., Sakamoto, K., Moriwaki, S., Niida, S., Noguchi, K., Somerman, M. J., and Takata, T.: PGE_2 activates cementoclastogenesis by cemntoblasts by EP4. J. Dent. Res., 86, 974-979, 2007

40）Kanzaki, H., Chiba, M., Shimizu, Y., and Mitani, H.: Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor κB ligand up-regulation via prostaglandin E_2 synthesis. J. Bone Miner. Res., 17, 210-220, 2002

41）Nukaga, J., Kobayashi, M., Shinki, T., Song, H., Takada, T., Takiguchi, T., Kamijo, R., and Hasegawa, K.: Regulatory effects of interleukin-1beta and prostaglandin E_2 on expression of receptor activator of nuclear factor-κB ligand in human periodontal ligament cells. J. Periodontol., 75, 249-259, 2004

42）Tiranathanagul, S., Yongchaitrakul, T., Pattamapun, K., and Pavasant, P.: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide activates matrix metalloproteinase-2 and increases receptor activator of nuclear factor-κB ligand expression in human periodontal ligament cells. J. Periodontol., 75, 1647-1654, 2004

43）Sakata, M., Shiba, H., Komatsuzawa, H., Fujita, T., Uchida, Y., Yoshino, H., Ogawa, T., Kawaguchi, H., and Kurihara, H.: Osteoprotegerin levels increased by interleukin-1beta in human periodontal ligament cells are suppressed through prostaglandin E_2 synthesized de novo. Cytokine, 18, 133-139, 2002

44）Hormdee, D., Nagasawa, T., Kiji, M., Yashiro, R., Kobayashi, H., Koshy, G., Noguchi, K., Nitta, H., and Ishikawa, I.: Protein kinase A-dependent osteoprotegerin production on interleukin-1 stimulation in human gingival fibroblasts is distinct from periodontal ligament fibroblasts. Clin. Exp. Immunol., 142, 490-497, 2005

45）Yan, M., Noguchi, K., Ruwanpura, S. M., and Ishikawa, I.: Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin（PG）E_2 down regulates matrix metalloproteinase-3 production via EP_2/EP_4 subtypes of PGE_2 receptors

in human periodontal ligament cells stimulated with interleukin-1α. J. Periodontol., 76, 929-935, 2005
46）Zhang, X., Schwarz, E. M., Young, D. A., Puzas, J. E., Rosier, R. N., and O'Keefe, R. J.: Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. J. Clin. Invest., 109, 1405-1415, 2002
47）Mano, M., Arakawa, T., Mano, H., Nakagawa, M., Kaneda, T., Kaneko, H., Yamada, T., Miyata, K., Kiyomura, H., Kumegawa, M., and Hakeda, Y.: Prostaglandin E_2 directly inhibits bone-resorbing activity of isolated mature osteoclasts mainly through the EP_4 receptor. Calcif. Tissue Int., 67, 85-92, 2000

平成19年度　鹿児島大学歯学部公開講座

講 座 名：「歯科臨床の勘どころ　−紹介患者への対応から学ぶ−」
開催日時：平成19年11月10日（土）14：00〜18：30
場　　所：鹿屋市医師会館（鹿屋市西原3丁目7-39　TEL：0994-43-4757）
主　　催：鹿児島大学歯学部
共　　催：鹿児島県歯科医師会，鹿屋市歯科医師会，肝付歯科医師会，曽於郡歯科医師会

講座の開設趣旨・目的

歯科臨床において，対応の難しい症例から学ぶことは多い。鹿児島大学病院では県内外の医療施設で対応が困難であった数多くの患者紹介を受けているが，このような症例において大学病院歯科診療部門がどのような形で対応しているか，その考え方や工夫点を地域の先生方と共有する機会を設け，地域医療発展の一助となることを期待する。

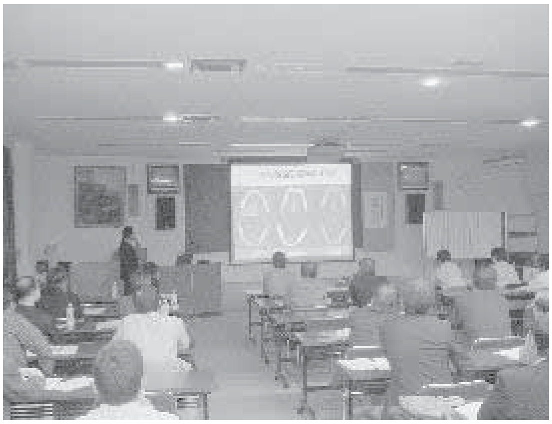
受講対象者：歯科医師，歯科衛生士，歯科技工士，歯科医療関係者
受　講　料：5000円，募集人員：50人

プログラム

14：00	開講式	司会・進行	山﨑要一	教授
	鹿屋市歯科医師会長挨拶		東　俊朗	会長
	肝付歯科医師会長挨拶		小浜昭二	会長
	曽於郡歯科医師会長挨拶		上床義人	会長
	鹿児島大学歯学部長挨拶		植村正憲	学部長
14：10	増える口腔慢性疼痛の診断と治療	口腔顎顔面外科学分野	中村典史	教授
14：55	研磨面形態から考えた総義歯のあるべき姿	歯科総合診療部	篠原直幸	准教授
15：40	矯正臨床の基本と簡単そうで実は難しい症例	顎顔面育成学分野	宮脇正一	教授
	休憩			
16：35	修復・歯内の立場から　−直接目で見て−	歯系組織保存学分野	鳥居光男	教授
17：20	小児歯科における紹介患者への対応	口腔小児発達学分野	山﨑要一	教授
18：05	総合討論とまとめ			
18：25	閉講式			

本年度の歯学部公開講座は鹿児島県歯科医師会，鹿屋市歯科医師会，肝付歯科医師会，曽於郡歯科医師会との共催で，平成19年11月10日(土)14時より大隅地区の32名の先生方のご参加を得て，鹿屋市医師会館で開催された。

歯科臨床において，対応の難しい症例から学ぶことは多い。鹿児島大学病院では県内外の医療施設で対応が困難であった数多くの患者紹介を受けている。このような症例において大学病院歯科診療部門がどのような形で対応しているか，その考え方や工夫点を地域の先生方と共有する機会を設け，地域医療発展の一助となることを期待して，本講座を企画した。



公開講座は，大隅地区の３名の歯科医師会長と植村正憲歯学部長のご挨拶に始まり，引き続いて５名の先生方の講演が行われた。中村典史教授は，舌痛症をはじめとして，最近，増加傾向にある口腔慢性疼痛の診断と治療について解説した。篠原直幸准教授は，研磨面の形態にポイントをおいた総義歯の理想像について解説した。宮脇正一教授は，矯正臨床の基本的事項と易しい症例と難しい症例の見分け方について解説した。鳥居光男教授は，顕微鏡を用いた歯内療法と修復処置の質的向上について解説した。山﨑要一教授は，小児歯科における紹介患者を中心に，様々な事例への対応について解説した。講演後は，予定時間を超えて受講者と講師陣との間で活発な質疑応答がなされた。

最後に，本公開講座の開催にご尽力を賜った四元 貢 鹿児島県歯科医師会長，東 俊朗 鹿屋市歯科医師会長，小浜昭二 肝付歯科医師会長，上床義人 曽於郡歯科医師会長をはじめ，各歯科医師会の学術担当を担当された四元忠久理事，重久大作理事，佐々木 円理事には心から御礼申し上げます。また，準備と実施にご協力頂きました大学院医歯学総合研究科の講師の皆様，ならびに総務課事務職員の山下憲一郎係長，野元健宏係員，原口良美係員にも深謝致します。（世話人　山﨑要一）

鹿児島大学歯学部発表論文〔2006年 SCI（または JCR）リスト雑誌に公表された業績(IF)〕

1. Carlson KJ, Doran-Sheehy DM, Hunt KD, Nishida T, Yamanaka A, Boesch C.: Locomotor behavior and long bone morphology in individual free-ranging chimpanzees. **J Hum Evol**, 50, 394-404, 2006. (3.077)
2. Suzuki N, Tabata MJ, Kambegawa A, Srivastav AK, Shimada A, Takeda H, Kobayashi M, Wada S, Katsumata T, Hattori A.: Tributyltin inhibits osteoblastic activity and disrupts calcium metabolism through an increase in plasma calcium and calcitonin levels in teleosts. **Life Sci**, 78, 2533-2541, 2006. (2.512)
3. Takada H, Abe S, Tamatsu Y, Mitarashi S, Saka H, Ide Y.: Three-dimensional bone microstructures of the mandibular angle using micro-CT and finite element analysis: Relationship between partially impacted mandibular third molars and angle fractures. **Dent Traumatol**, 22, 18-24, 2006. (0.716)
4. Moriyama H, Itoh M, Shimada K, Otsuka N.: Morphometric analysis of fibers of the human vestibular nerve: sex differences. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 264(5), 471-475, 2007. Epub 2006 Nov 8. (0.895)
5. Miura H, Kusakabe Y, Harada S.: Cell lineage and differentiation in taste buds. **Arch Histol Cytol**, 69(4), 209-225, 2006. (0.847)
6. Ohnishi T, Kakimoto K, Bandow K, Lowenstein CJ, Daikuhara Y, Matsuguchi T.: Mature hepatocyte growth factor/scatter factor on the surface of human granulocytes is released by a mechanism involving activated factor Xa. **J Immunol**, 176, 6945-6953, 2006. (6.387)
7. Hirano M, Tanuma J, Hirayama Y, Ohyama M, Semba I, Shisa H, Hiai H, Kitano M.: A speed congenic rat strain bearing the tongue cancer susceptibility locus *Tscc1* from Dark-Agouti rats. **Cancer Letter**, 18, 231-234, 2006. (3.049)
8. Ogawa K, Tanuma J, Hirano M, Hirayama Y, Semba I, Shisa H, Kitano M.: Selective loss of resistant alleles at $p15^{INK4B}$ and $p16^{INK4A}$ genes. **Oral Oncol**, 24, 710-717, 2006. (2.266)
9. Tabuchi M, Audhya A, Parsons A.B, Boone C, Emr SD.: The phosphatidylinositol 4,5-biphosphate and TORC2 binding proteins Slm1 and Slm2 function in sphingolipid regulation. **Mol Cell Biol**, 15, 5861-5875, 2006. (7.093)
10. Nakashima K, Hirota T, Obara K, Shimizu M, Jodo A, Kameda M, Doi S, Fujita K, Shirakawa T, Enomoto T, Kishi F, Yoshihara S, Matsumoto K, Saito H, Suzuki Y, Nakamura Y, Tamari M.: An association study of asthma and related phenotypes with polymorphisms in negative regulator molecules of the TLR signaling pathway. **J Hum Genet**, 51, 284-291, 2006. (1.978)
11. Tanaka K, Sato T, Ohnishi Y, Nishikawa T.: Hydrogen Peroxide-Induced Thymidine Incorporation Into Cultured Rat Astrocytes. **J Pharmacol Sci**, 102, 296-304, 2006. (1.792)
12. Ban S, Nawa M, Suehiro Y, Nakanishi H.: Mechanical properies of zirconia/alumina nano composite after soaking in various water-based conditions. **Key Eng Mater**, 309-311, 1219-1222, 2006. (0.224)
13. Ban S, Taniki T, Sato H, Kono H, Iwaya Y, Miyamoto M.: Acid etching of titanium for bonding with veneering composite resins. **Dent Mater J**, 25(2), 382-390, 2006. (2.219)
14. Kanie T, Arikawa H, Fujii K, Ban S.: Mechanical properties of woven glass fiber-reinforced composites. **Dent Mater J**, 25(2), 377-381, 2006. (2.219)
15. Ban S, Iwaya Y, Kono H, Sato H.: Surface modification of titanium by etching in concentrated sulfuric acid. **Dent Mater**, 22, 1115-1120, 2006. (2.056)
16. Nagata E, Okayama H, Ito H-O, Yamashita Y, Inoue M, Oho T.: Serotype-specific polysaccharide of Streptococcus mutans contributes to infectivity in endocarditis. **Oral Microbiol Immunol**, 21, 420-423, 2006. (2.210)
17. Matsushita K, Imamura T, Tancharoen S, Tatsuyama S, Tomikawa M, Travis J, Potempa J, Torii M, Maruyama I.: Selective inhibition of Porphyromonas gingivalis growth by a factor Xa inhibitor, DX-9065a. **J Periodontal Res**, 41(3), 171-176, 2006. (1.947)
18. Tsukada G, Tanaka T, Kajihara M, Torii M, Inoue K.: Film thickness and fluidity of various luting cements

determined using a trial indentation meter. **Dent Mater**, 22(2), 183-188, 2006. (2.056)

19. Goto H, Matsuyama T, Miyamoto M, Yonamine Y, Izumi Y.: Platelet-rich plasma/osteoblasts complex induces bone formation via osteoblastic differentiation following subcutaneous transplantation. **J Periodont Res**, 41, 455-462, 2006. (1.947)
20. Hayashi C, Kinoshita A, Oda S, Mizutani K, Shirakata Y, Ishikawa I.: An injectable calcium phosphate bone cement provides favorable space and a scaffold for periodontal regeneration in dogs. **J Periodontol**, 77(6), 940-946, 2006. (1.784)
21. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY, Goncalves RB, Valverde P, Dibart S, Li YP, Miranda LA, Ernst CW, Izumi Y, Tubman MA.: B and T Lymphocytes Are the Primary Sources of RANKL in the Bone Resorptive Lesion of Periodontal Disease. **Am J Pathol**, 169, 987-998, 2006. (5.796)
22. Sonoda S, Tachibana K, Uchino E, Okubo A, Yamamoto M, Sakoda K, Hisatomi T, Sonoda K, Negishi Y, Izumi Y, Takao S, Sakamoto T.: Gene Transfer to Corneal Epithelium and Keratocytes Mediated by Ultrasound with Microbubbles. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 47, 558-564, 2006. (3.643)
23. Nakajima Y, Furuichi Y, Kamal Krishna Biswas, Hashiguchi T, Kawahara K, Yamaji K, Uchimura T, Izumi Y, Maruyama I.: Endocannabinoid, anandamide in gingival tissue regulates the periodontal inflammation through NF-kB pathway inhibition. **FEBS Letters**, 580, 613-619, 2006. (3.415)
24. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao J.K, Node K, Izumi Y.: Simvastatin Decreases IL-6 and IL-8 Production in Epithelial Cells. **J Dent Res**, 85, 520-523, 2006. (3.192)
25. Yoshimoto T, Yamamoto M, Kadomatsu H, Sakoda K, Yonamine Y, Izumi Y.: Recombinant human growth/differentiation factor-5 induced bone formation on murine calvariae. **J Periodont Res**, 41, 140-147, 2006. (1.947)
26. Into T, Inomata M, Kanno Y, Matsuyama T, Machigashira M, Izumi Y, Imamura T, Nakashima M, Noguchi T, Matsushita K.: Arginine-specific gingipains from *Porphyromonas gingivalis* deprive protective functions of secretory leukocyte protease inhibitor in periodontal tissue. **Clin Exp Immunol**, 145(3), 545-554, 2006. (2.805)
27. Miyamoto M, Kono H, Yuda A, Goto H, Machigashira M, Ban S, Izumi Y.: Early cellular responses of osteoblast-like cells on acid- etching and alkaline treated titanium. **Key Eng Mater**, 309-311, 403-406, 2006. (0.224)
28. Kono H, Miyamoto M, Sato H, Ban S.: Apatite Coating on Ti Surface Using Alteenate Soaking Process. **Key Eng Mater**, 309-311, 679-684, 2006. (0.224)
29. Kadokawa A, Suzuki S, Tanaka T.: Wear evaluation of porcelain opposing gold, composite resin, and enamel. **J Prost Dent**, 96(4), 258-265, 2006. (0.748)
30. Kamashita Y, Kamada Y, Kawahata N, Nagaoka E.: Influence of lip support on the soft-tissue profile of complete denture wearers. **J Oral Rehab**, 33(2), 102-109, 2006. (0.717)
31. Takeda T, Sugihara K, Hirayama Y, Hirano M, Tanuma J, Semba I.: Immunohistological evaluation of Ki-67, p63, CK19 and p53 expression in oral epithelial dysplasias. **J Oral Pathol Med**, 35, 369-375, 2006. (1.661)
32. Arimura S, Kawahara K, Biswas k K, Abeyama K. Tabata M, Shimoda T, Ogomi D, Matsusaki M, Kato S, Ito T, Sugihara K, Akashi M, Hashiguchi T, Maruyama I.: Hydroxyapatite formed on/in Agarose Gel induces activation of blood coagulation and Platelets aggregation. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, 81(2), 456-461, 2007. Epub 2006 Oct 4. (1.621)
33. Kamikawa Y, Nagayama T, Beppu M, Sakamoto R, Kamikawa Y, Sugihara K.: Experimental study of an examination for oral Candida species A trial investigation aimed at developing a fast and effective examination. **Oral Dis**, 12-19, 2006. (1.445)
34. Kawano K, Yanagisawa S, Kusukawa J, Sunagawa H, Shiba R, Goto M, Shinohara M, Fukuda J, Oishi M, Ikemura K, Takahashi T, Sugihara K, Inokuchi T, Mimura T, Goto H.: Intratumoural expression of thymidylate synthase is an independent predictor of prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue: results from a retrospective study. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 35, 258-264, 2006. (1.123)
35. Iino S, Sakoda S, Miyawaki S.: An Adult Bimaxillary Protrusion Treated With Corticotomy-Facilitated

Orthodontics and Titanium Miniplates. **Angle Orthod**, 76, 1074-1082, 2006. (0.782)

36. Kuroe K, Tomonari H, Soejima K, Maeda A.: Surgical repositioning of the developing maxillary permanent central incisor in a horizontal position: Spontaneous eruption and root formation. **Eur J Orthod**, 27, 206-209, 2006. (0.788)
37. Ogura M, Al-Kalaly A, Sakashita R, Kamegai T, Miyawaki S.: Relationship between antero-posterior cranial vault deformation and facial morphology in a pre-Columbian population. **Am J Orthod Dentofac Orthop**, 130, 121-126, 2006. (0.916)
38. Fukunaga T, Kuroda S, Kurosaka H, Takano-Yamamoto T.: Skeletal anchorage for orthodontic correction of maxillary protrusion with adult periodontitis. **Angle Orthod**, 76, 148-155, 2006. (0.782)
39. Matsumoto Y, Yoshihara T, Yamasaki Y.: Maternal deprivation in the early versus late postnatal period differentially affects growth and stress-induced corticosterone responses in adolescent rats. **Brain Res**, 1115(1), 155-161, 2006. (2.687)
40. Sato T, Kawabata Y, Saigo Y, Iwashita Y, Suenaga S, Indo H, Hamahira S, Kawano K, Nitta T, Morita Y, Majima H, Sugihara K.: Interpretation of scintigraphic findings of oral malignant tumours with a new scanning agent of technetium-99m-hexakis-2-methoxy- isobutyl-isonitrile (Tc-99m-MIBI). **Dentomaxillofac Radiol**, 35(1), 24-29, 2006. (0.640)
41. Ohira Y, Kawano F, Wang XD, Sudoh M, Iwashita Y, Majima HJ, Nonaka I.: Irreversible morphological changes in leg bone following chronic gravitational unloading of growing rats. **Life Sci**, 79(7), 686-694, 2006. (2.512)
42. Indo H, Suenaga S, Nozoe E, Nakamura N, Tanuma J, Semba I, Majima HJ.: Pleomorphic adenoma presenting low T2 signal-intensity on magnetic resonance imaging. **Dentomaxillofac Radiol**, 35(5), 380-382, 2006. (0.640)

編　集　後　記

鹿児島大学歯学部紀要第28巻をお届けいたします。平成19年度は歯学部創立30周年に当たる年です。周年事業計画は歯学部教授会で検討中ですが，周年事業の一環として，御退官された先生方からご寄稿いただき，特集として掲載することになりました。また，本年度，学部長に就任されました植村教授，および，二期目の副病院長を務められることになりました鳥居教授からもご寄稿いただきました。

新任の先生方のうち，生体機能制御学講座歯科応用薬理学分野（旧：歯科薬理学講座）の教授にご就任されました佐藤友昭先生，発生発達成育学講座口腔保健推進学分野（旧：予防歯科学講座）の准教授にご就任されました山口泰平先生，顎顔面機能再建学講座歯周病態制御学分野（旧：歯科保存学２講座）の教授にご就任されました野口和行先生に，それぞれ総説をご寄稿いただきました。各先生方には，ご多忙中にも関わらず，ご執筆いただき，ありがとうございました。

平成19年度の歯学部公開講座は，山﨑教授のお世話で，平成19年11月10日に鹿屋市医師会館において開催されましたので，実施報告を掲載いたしました。

毎号掲載しています旧歯学部教員の論文業績（SCI または JCR リスト雑誌掲載論文）には，各雑誌の IF を付記してあります。

また，本年度から歯学部紀要を含めて学内の各学部の紀要等の多くは，鹿児島大学附属図書館リポジトリとして登録され，インターネット上からアクセス可能な電子情報として公開される事になりました。

最後に本誌の発行にご協力頂きました医歯学総合研究科等総務課庶務係をはじめ関係各位に感謝申し上げます。　　　　　　　　（編集委員長　仙波伊知郎）

平成　20　年　3　月　15　日　印刷
平成　20　年　3　月　26　日　発行
発行所
鹿児島大学歯学部　代表 植村 正憲
鹿児島市桜ケ丘八丁目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