

# 鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 33

2013

— 目 次 —

【巻頭言】

歯学部長挨拶 ..... 歯学部長 島田和幸 ... 1

【総説論文】

顎顔面の運動神経細胞の脳内分布、  
および味覚の神経回路 ..... 歯科機能形態学分野 植村正憲・他 ... 3  
接着ブリッジに見る接着補綴臨床の歴史 ..... 咬合機能補綴学分野 田中卓男 ... 19  
マルセルとハイデガーにおける実存と存在についての考察 ..... 心身歯科学分野 塚田澄代 ... 29

【特集：鹿児島大学歯学部の研究活動の報告】

鹿児島大学歯学部の研究について ..... 研究体制委員会委員長 小松澤均 ... 35  
第1～5回歯系大学院生研究発表会の報告 ..... 小児歯科学分野 武元嘉彦・山崎要一 ... 37  
平成24年度《先端歯学スクール2012》報告 ..... 口腔生化学分野 楠山譲二 ... 43  
研究紹介 - 歯科機能形態学分野 - ..... 植村正憲・他 ... 47  
研究活動報告 - 人体構造解剖学分野 - ..... 島田和幸・他 ... 49  
研究分野紹介 - 口腔生理学分野 - ..... 三浦裕仁・他 ... 53  
口腔生化学分野の研究紹介 ..... 松口徹也・他 ... 57  
研究活動報告 - 口腔病理解析学分野 - ..... 仙波伊知郎・他 ... 59  
研究活動報告 - 口腔微生物学分野 - ..... 小松澤均 ... 63  
歯科応用薬理学分野の教室紹介 ..... 佐藤友昭 ... 65  
心身歯科学分野の研究紹介 ..... 梶原和美・塚田澄代 ... 67  
研究活動報告 - 予防歯科学分野 - ..... 於保孝彦・他 ... 69  
研究活動報告 - 歯科矯正学分野 - ..... 宮脇正一・他 ... 71  
研究活動報告 - 小児歯科学分野 - ..... 山崎要一・他 ... 75  
研究活動報告 - 歯科保存学分野 - ..... 鳥居光男・他 ... 79  
歯周病学分野での研究について ..... 野口和行・他 ... 83  
研究活動報告 - 咬合機能補綴学分野 - ..... 田中卓男・他 ... 87  
口腔顎顔面補綴学分野の研究紹介 ..... 西 恭宏 ... 89  
研究活動報告 - 顎顔面疾患制御学分野 - ..... 杉原一正・他 ... 91  
研究活動報告 - 口腔顎顔面外科学分野 - ..... 中村典史・他 ... 95  
顎顔面放射線学分野における研究活動報告 ..... 馬嶋秀行・他 ... 99  
研究活動報告 - 歯科麻酔全身管理学分野 - ..... 糴谷 淳・他 ... 101  
研究活動報告 - 歯科医学教育実践学分野 - ..... 田口則宏・他 ... 105  
《鹿児島大学歯学部公開講座報告「宇宙生物医学研究の最前線」》 ..... 馬嶋秀行・他 ... 109

【鹿児島大学歯学部発表論文】

[2011年 SCI (またはJCR) リスト雑誌に公表された業績(IF 2011)] ..... 115

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、総説あるいは啓発的・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. 原稿はA4版にワープロで作成し、必要により、CDをつけて提出する。
  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、 , , .....さらにA, B .....さらに1, 2 .....さらに a, b .....とようように分ける。
  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<sup>3)</sup>によれば.....  
例2 : Hodgkin & Huxley<sup>1)</sup>によれば.....
    - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al.と略さず全員を掲げる。
    - 3) 雑誌は著者 : 表題、雑誌名、巻、頁(始 - 終)、西暦年号の順に記す。

例1 : 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也 : B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体. 細胞工学, 1, 39-42, 1982  
例2 : 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F. : The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.), 16, 473-496, 1952
  - 4) 単行本は著者名、書名、版数、編集名、章名、引用頁、発行所、その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが、著者名 : 章名、書名、版数、編集名、引用頁、発行所、所在地、西暦年号の順に記す。

例1 : 金子章道 : 視覚 ; 感覚と神経系 (岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974  
例2 : McElligott, J. G. : Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In; Brain Unit Activity during Behavior, 1st ed., M. I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, Springfield, 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。但し、採否は編集委員会が決定する。
13. 本紀要に掲載された論文、抄録、記事等の著作権は、鹿児島大学歯学部へ帰属する。

### 編集委員

大西 智和, 佐藤 友昭  
徳田 雅行, 宮脇 正一

(50音順)

編集幹事 : 植田 紘貴

巻頭言
-----

## 歯学部長挨拶

歯学部長 島田和幸

特に我々の様な専門職を育成する学部教育においての一番の目的は歯学部では良質な歯科医師の養成であります。鹿児島大学歯学部はその創立の理念として九州地域における歯科医療人の育成であります。その為には地域の歯科医師と協力の基で地域社会に密着した歯科保健・治療内容の維持・向上を保証できる人材育成に重点をおかなければなりません。一方、大学をとりまく環境は平成16年4月に始まった国立大学の法人化により6年ごとの中期目標、中期計画に従った年度計画を策定し、運営を行い、3ヶ月ごとに年度計画の進捗状況の自己点検もしなければならなくなりました。

そこで当学部でも今年度の最重要課題をみなおし、その必要性のある事項に関しての整備を順に列記してみました。

### (1) 臨床実習の根本的改革

卒業生の臨床能力の担保のために5, 6年生に対しての診療参加型臨床実習の充実と臨床実習についての評価法の見直しを行うと共に、診療参加型実習を推進させるために、診療以外の時間帯においても臨床トレーニングができる部屋の確保とそれにとまなうより充実したスキルラボの整備

### (2) 地域歯科医療・歯科保健への体験

鹿児島県歯科医師会の協力のもとで離島巡回診療を行っているがその機会を利用して学生にも参加させている。しかしこの学生参加も現状では希望者に

限定されている。そこでこの参加を必須項目にする為の経済的な整備と実習体験内容の充実をはかる。

### (3) 歯学部としての研究推進

口腔からのQOL向上を目指す歯科医療に関する先端的、かつ学際的研究の推進化、学術研究水準の向上を図ると共に若手研究者の育成にも努め、外部資金獲得(特色GP, 現代GP等)に向けて戦略的研究部門の立ち上げと学内外との共同プロジェクト研究を鹿児島大学歯学部の主導のもとで行い高額資金獲得を目指す取り組みとその様な体制システムの構築。

### (4) 国際交流として

鹿児島大学歯学部と海外の大学との学部間協定への現実化。

以上4項目について可能なかぎりの実現化をめざそうと努力しております。現在、全国の歯学部、歯科大学に対する環境はかなり厳しい時代の中で鹿児島大学歯学部の色々な情報を“鹿児島大学歯学部紀要”を通して広く発信する機関紙として発展することを切に希望いたします。



## 顎顔面の運動神経細胞の脳内分布, および味覚の神経回路

植村 正憲・園村 貴弘・岩井 治樹・山中 淳之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 神経病学講座  
歯科機能形態学分野

### Representation of motoneurons innervating the orofacial muscles in the motor nuclei, and a neural circuit of the gustatory sense

Masanori Uemura, Takahiro Sonomura, Haruki Iwai, Atsusi Yamanaka

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

#### Abstract

The present article is described that the somatotopical relationships between the orofacial muscles and neuronal nuclei innervating them, and the innervation ratio (IR) of the masticatory system, and also that neuronal circuits about the taste sense in a neural system, as a memorial to retirement of prof. Uemura, Kagoshima University. In the relationships, the comparative anatomical investigations of many mammals generally shown as follow: A lateral-medial arrangements of the motoneurons in the trigeminal motor nucleus, the facial nucleus, and the hypoglossal nucleus somatotopically corresponded to lateral-medial position in the masticatory muscles, anterior-posterior in the facial mimetic muscles, and medial-lateral in the lingual muscles. This positional contradiction among such relations is remained as a question. The IR in the shrew masticatory muscles appeared larger values in the larger muscles. In the gustatory system in our study, the posteromedial ventral nucleus (VPMpc), which is the thalamic taste area, mainly projected to the insula cortex, the amigdala and the fundus of striata (FStr). The striatum also receive input from the cortex, the reward system and the nucleus accumbens. And, the nucleus accumbens has input from the amygdala. Therefore, The taste sense would directly and indirectly involve the accumulated action programs (striata) through the reward system and the evasion system (amygdala).

**Key words:** trigeminal motor nucleus, facial nucleus, hypoglossal nucleus, innervation ratio, taste sense

## 目次

## はじめに

## 顎顔面の運動ニューロンの局在配列

- A 三叉神経系
  - 1 咀嚼筋群
    - 【神経支配比 innervation ratio (IR)】
  - 2 張筋群
  - 3 下顎横筋
- B 顔面神経系
  - 1 浅顔面筋群 (いわゆる表情筋と耳介筋)
  - 2 深顔面筋群 (顎二腹筋前腹, 茎突舌骨筋, アブミ骨筋)
- C 舌下神経系
- D 運動系のまとめ

## 味覚の神経回路

- A 視床後内側腹側部の小細胞部 (VPMpc) からの投射
- B 大脳基底核と報酬系
- C 味感覚回路のまとめ

## I はじめに

本論文は、植村の研究者在職中 (昭和49年 (1974) から平成25年 (2013) まで) に係った主な研究の総説である。前半の運動核に関する項は、本紀要13巻に出筆した総説<sup>1)</sup> にほぼ記載しているが、これに併せ、それ以後の成果を追加して述べる。研究の多くは、運動の原理を探る手がかりとして始めた顎顔面部の筋の運動ニューロンの局在配列とその比較解剖 (動物間の比較)、およびその後始めた味覚回路の研究である。

運動系から感覚系、とくに味覚の研究に移行した動機は以下の様であった。前記の頭部および顔面部の筋の運動ニューロンの配列の傾向が比較解剖学的にほぼ明らかになり、次の研究へ進むため、その運動ニューロンへの入力回路の探索を期した予備実験で、筋を支配する運動ニューロンに直接投射する脳内ニューロン前運動ニューロン (premotor neuron) は、ほとんどその運動核の周辺の網様体に散在することが判明した。さらにそれへの入力ニューロンへと遡って探求することは研究手技上困難であり、このアプローチでは運動の脳内メカニズムを明らかにすることは、当時の形態的方法では限界と判断し、別の切り口を目指したためである。

運動は当然の事ながら入力、すなわち感覚の脳内処理の結果としての反映と考え、感覚系の情報処理の機構から運動の考察することを目標とした。歯科領域の

研究者として、嗅覚と味覚の相互関係およびそれらと情動や行動の關係に個人的興味もあり、また、歯科領域で実感できる感覚である味覚の神経回路網に研究の中心を置くこととした。従って、本稿は、前半が顎顔面の筋の運動ニューロンの配列に関する事、後半は味覚の神経回路網とその考察を中心に記載した。

## II 顎顔面の運動ニューロンの局在配列

この領域に関する筋を支配する運動神経は三叉神経 (同運動核)、顔面神経 (同核) および舌下神経 (同核) である。方法は西洋わさび過酸化酵素 horseradish peroxidase (HRP) の逆行性軸索輸送を利用した。すなわち、筋または支配神経に HRP を注入または浸漬し、支配運動ニューロンを標識した。この領域に本方法を導入したのは Mizuno et al. (1975)<sup>2)</sup> でネコとラットの三叉神経運動核の研究であった。

## A 三叉神経 (同運動核)

## 1 咀嚼筋群

三叉神経が支配する筋は咀嚼筋群 (閉口筋 (側頭筋、咬筋、内側翼突筋、外側翼突筋)、開口筋 (顎舌骨筋、顎二腹筋前腹)) と張筋群 (鼓膜張筋、口蓋帆張筋) の8筋であるが、動物によってはもう一つ下顎横筋がある。

これまでの研究は、ラット<sup>2-4)</sup>、モルモット<sup>5, 6)</sup>、ウ

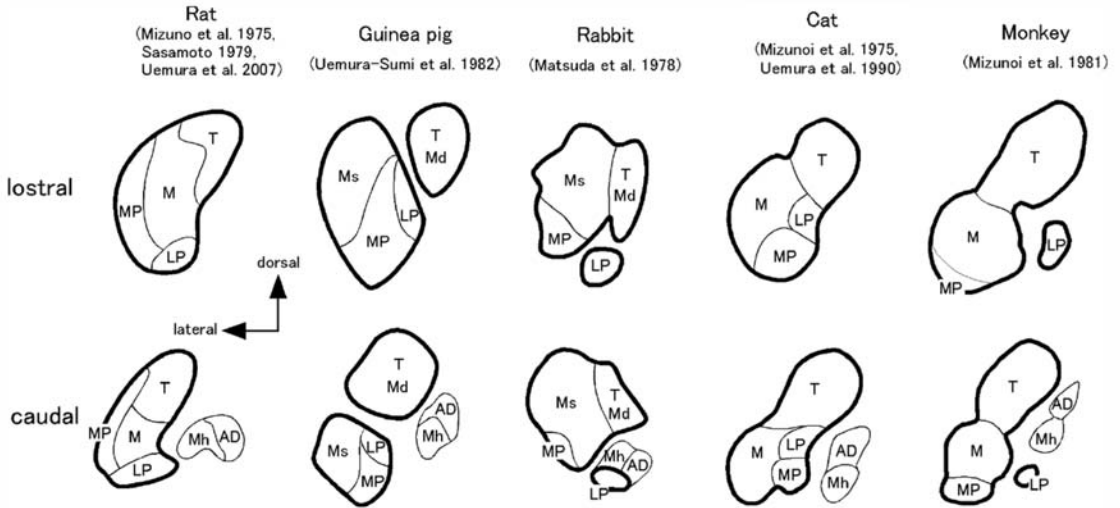


Fig. 1 各動物の咀嚼筋運動ニューロンの三叉神経運動核における局在配列の模式図。左側三叉神経運動核の吻側部(caudal)および尾側部(caudal)レベルの横断面。AD：顎二腹筋前腹，LP：外側翼突筋，M：咬筋，Md：咬筋深部，Mh：顎舌骨筋，MP：内側翼突筋，Ms：咬筋浅部，T：側頭筋。dorsal：背側方向，lateral：外側方向。(ラット：文献2，3，21)，モルモット：文献6)，ウサギ：文献7)，ネコ：文献2，8，24)，サル：文献6) 改変)

サギ<sup>7)</sup>，ネコ<sup>2,8)</sup> およびサル<sup>9)</sup>であったが (Fig. 1)，さらにスクス (ジャコウネズミ) とブタ (偶蹄類) の知見も加えた (未発表資料) (Fig. 2)。結論からいうと，各動物種間で多少の種差は見られるものの，この8筋の支配運動ニューロンの配列様式はよく似ている。以下，例としてネコを中心に述べる。咀嚼筋は Fig. 3a のように位置しており，三叉神経運動核の横断面 (Fig. 3b) でもほぼ筋配列と同じような位置関係に運動ニューロンも三叉神経運動核内に分布する。

閉口筋群 (Fig. 3a, 赤線) は三叉神経運動核の背外側部 (Fig. 3b, 赤太線) の中で背側から順に側頭筋，咬筋，外側翼突筋，内側翼突筋の運動ニューロンの集団が配置される。また，開口筋群 (Fig. 3a, 青線) は核の腹内側部 (Fig. 3b, 青細線) に筋の配置とは背腹逆の位置関係である。咀嚼筋の運動ニューロンは他の動物もほぼ同様の対応配列をするが (Fig. 1 and 2)，細かく見ると，外側翼突筋に関しては，他の筋よりも動物種による違い (種差) をみとめた。ウサギ，サル，ジャコウネズミ，サルの本筋ニューロンは核の背外側部 (閉口筋群ニューロン群) だけに位置するのではなく，開口筋群の腹内側部 (開口筋群ニューロン群) に部分

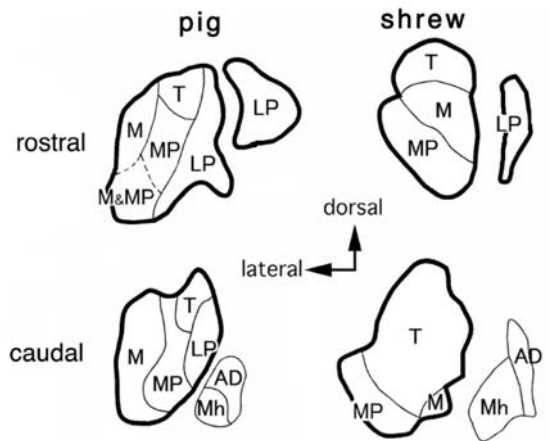


Fig. 2 咀嚼筋の三叉神経運動核における各ブタとジャコウネズミの局在配列の模式図。以下は Fig. 1 に同じ。(未発表資料)

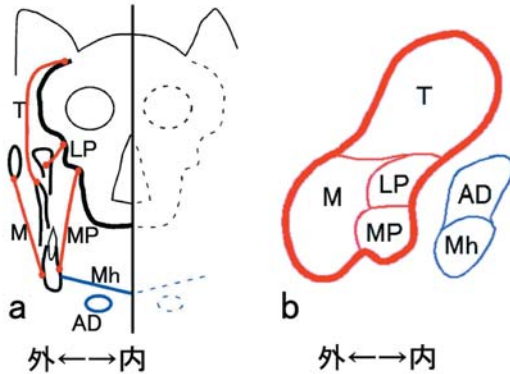


Fig. 3 a: ネコの頭部前頭断面で、咀嚼筋の配置を示す模式図。b: ネコの左三叉神経運動核の断面で、各咀嚼筋の筋局在配列を示す模式図。外: 外側方向, 内: 内側方向。他の略号は Fig. 1 参照。

的に接近する傾向が強い。このことは、本筋が発生的には閉口筋群でありながら<sup>10)</sup>、閉口筋群と機能的に協調することを想像させる。McNamara (1973)<sup>11)</sup>は電気生理学的方法を用いたサルの実験で、外側翼突筋の上頭は閉口時と嚥下時に働き、下頭は閉口時と嚥下時に働くとして報告しており、このことから外側翼突筋ニューロンのうち核の背外側部に密接するものは上頭ニューロンで、腹内側部に接するニューロンは下頭ニューロンであると推測される。また、ブタでは各閉口筋群運

動ニューロン集団の境界は重複性が強く不明確であった。このことは雑食性のブタの咀嚼運動の複雑性を示唆しているのかもしれない。このような運動ニューロン局在配列の種差は、各動物の食性や咀嚼運動の相違を現している可能性を示した。

#### 【神経支配比 innervation ratio (IR)】

1ヶの運動ニューロンが支配する筋線維数を神経支配比 innervation ratio (IR)と定義されている<sup>12)</sup>(ちなみに、運動単位 motor unit とは、1ヶの運動ニューロンと、それが支配する筋線維の両方を併せた全体を1 unit とする用語)。ジャコウネズミはマウスより僅かに大きい程度(メス約30g, オス約50-60g)で、筋線維を計測するのに適している小型であるため、本動物で三叉神経支配筋9筋について計測した。(本動物を選んだ理由のもう一つの理由は、ジャコウネズミ(*Suncus murinus*)の属する食虫類は霊長類の原始型とされており<sup>13)</sup>、比較解剖学的に重要と考えたためであるが、食虫類の分類は不安定でしばしば変更され、現在では食虫類という分類そのものが多様化しているようである。

取り出した各筋を塩酸希釈溶液に浸漬し、筋を筋線維に分解して、筋線維を数えた(塩酸浸軟法)。また、各筋にHRPを注入し各筋の支配運動ニューロン数を確定し、ニューロンの大きさも計測した。Table 1は計測値の平均の概数を示している。計測結果から以下の傾向が導かれた: 大きな筋(重い筋)ほど筋線維数は多い、支配ニューロン数は多い、支配ニュー

Table 1 ジャコウネズミの各咀嚼筋と支配運動ニューロンの計測値

	筋名	筋重量 (mg)	筋線維数	1ヶの筋線維の重量 (ng)	支配ニューロン数	1ヶのニューロンの容積 ( $\mu\text{m}^3$ )	神経筋支配比 (IR)
咀嚼筋群	側頭筋	790	63513	12.4	197	6742	322
	咬筋	256	25937	9.9	77	7021	337
	内側翼突筋	56	19970	2.8	182	3601	110
	外側翼突筋	10	5193	1.9	66	3528	79
	顎舌骨筋	11	2137	5.1	51	2922	42
開口筋群	顎二腹筋前腹	45	5749	7.8	42	5174	137
	下顎横筋	1.4	406	3.5	26	3509	16
張筋群	口蓋帆張筋	2.7	1258	2.1	30	1681	42
	鼓膜張筋	0.6	486	1.3	92	1010	5



ロン1ヶの平均大きさ(容積)は大きい, 神経支配比(IR)は大きい。Burke et al.(1981)<sup>14)</sup>は, それまでの報告をまとめ, 支配ニューロンが大きい筋ほど最大張力 maximum tetanic force は大きく, また支配ニューロンが大きい順に筋タイプは  $FF > FR > S$  (FF: 速筋易疲労型, FR: 速筋抗疲労型, S: 遅筋) であるとしている。従って, 大型の側頭筋, 咬筋および顎二腹筋などニューロンの大きな筋は咀嚼力を発揮する主筋で, 他のニューロンの小さな咀嚼筋は調節的な役を負うと考えられる。このことは, 前者の大きな IR 値は大まかな運動を示し, 後者の小さな IR 値は繊細な運動を示すと考えられることから裏付けられる。また, 大きな筋ほど, 一本の筋線維が大きいことも Table 1 から分かる。

## 2 張筋群

・鼓膜張筋ニューロンは, 三叉神経運動核から腹外側方向へ大きく離れた外側毛帯に密接して存在する<sup>15-22)</sup> (Fig. 4a)。外側毛帯は, 聴感覚が脳に入って直ぐに連絡する聴神経核や台形体などから下丘への聴覚系の投射神経路である。ツチ骨に付着して音圧調節をする本筋ニューロンが, 聴感覚の入力に反射的に働くのに有利な位置に存在する。すなわち, 第一鰓弓から由来する三叉神経筋群とはいえ, 咀嚼筋群を支配する

三叉神経運動核に位置せず, むしろ聴覚系に位置することから, 脳内ニューロンは発生学的よりも機能的に配置されている事を強く示唆する。

・口蓋帆張筋は, 軟口蓋の上昇時に左右に緊張し, かつ耳管咽頭口を開く, すなわち, 咽頭鼻部を咽頭下部から軟口蓋の上昇により処断し, 鼻腔および耳管への食片の侵入を防ぐように働く。本筋は, McNamara<sup>10)</sup>によると, 閉口時と嚥下時に働くという。本筋運動ニューロンは, 外側翼突筋ニューロンの分布域内のやや内側部, すなわち外側翼突筋下頭ニューロン分布と推察される領域とほぼ重なって, また開口筋群ニューロン群に一部接近して, 分布した<sup>20, 23, 24)</sup> (Fig. 4b)。これらのことや前述の外側翼突筋の記載と, 嚥下運動は閉口運動と連動して起こることを考え合わせると, 本筋運動ニューロンが外側翼突筋下頭(開口筋)ニューロンの分布域と推測される領域に密接することや, 三叉神経運動核の腹内側部の開口筋群ニューロンに接近することは矛盾する。予想しない他の機能との関連も考える必要があるのかもしれない。

## 3 下顎横筋

ラットやブタなど, 下顎正中部が骨化せず線維性結合織で結合し, 整骨した時に左右の下顎骨が分離する動物に存する筋で, ヒトなどには存在しない。三叉神

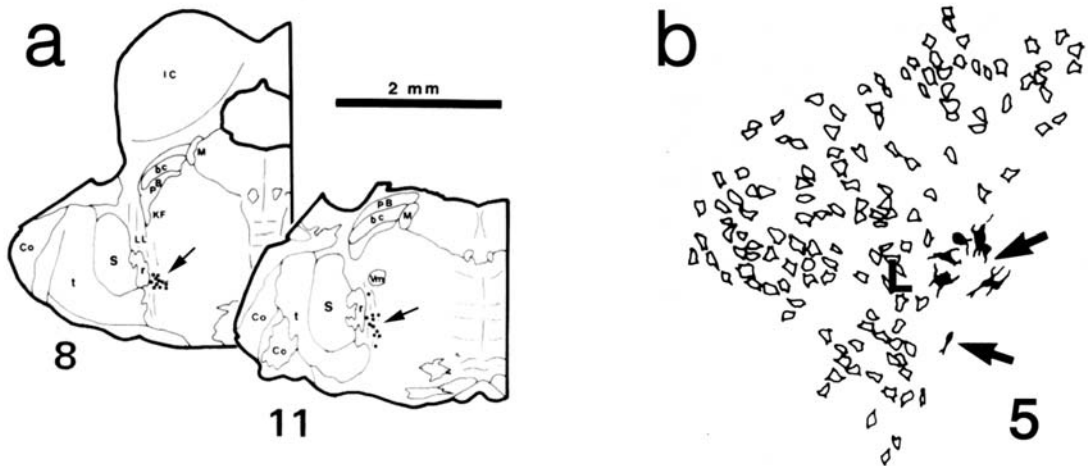


Fig. 4 a: 鼓膜張筋運動ニューロンの分布を示す左側橋レベルの横断模式図。矢印で示した黒丸が1ヶの標識ニューロンを示す(ネコ)(文献19)改変)。b: 口蓋帆張筋運動ニューロンの分布を示す左側三叉神経運動核の横断模式図(ネコ)(文献23)改変), 黒ニューロンは標識ニューロン(矢印), Lで示した位置の未標識ニューロン群は外側翼突筋ニューロンを示す。

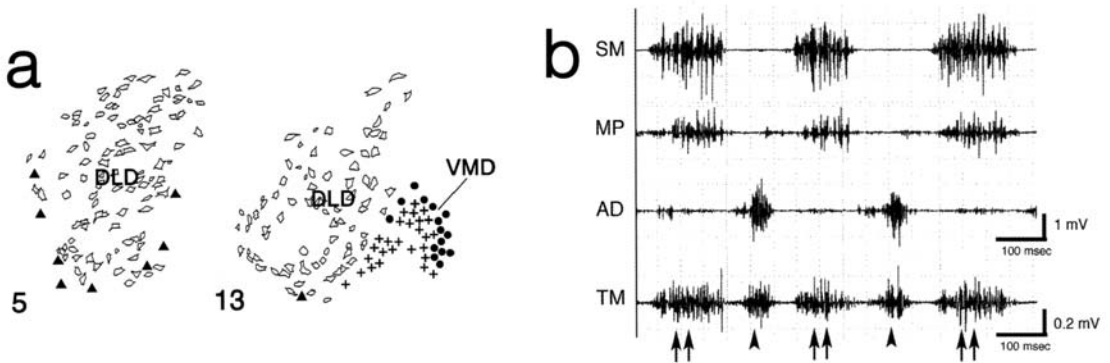


Fig. 5 ラット下顎横筋に関する図。a: 下顎横筋運動ニューロン (○) の分布を示す。印: 顎二腹筋前腹運動ニューロン, +: 顎舌骨筋運動ニューロンの分布を示す。b: 米粒咀嚼時の、閉口筋 (咬筋浅部 SM, 内側翼突筋 MP), 開口筋 (顎二腹筋前腹 AD) および下顎横筋 TM の筋電図。二矢印: 閉口時, 矢頭: 開口時。TM は閉口時および開口時の両方で働いている。(文献24) 引用)

経支配筋としては第9番目の筋である。この筋は、顎舌骨筋の吻側部が分離した様に位置し、顎舌骨筋から由来する<sup>10)</sup>。この筋の運動ニューロンは、ラットでは、三叉神経運動核の吻側半の背外側部 (閉口筋ニューロン群) の腹側縁に沿って分布し、開口筋の顎舌骨筋ニューロン分域に続いている様に見える (Fig. 5a)。この下顎横筋は閉口時および開口時の両方で動き<sup>25)</sup> (Fig. 5b)、左右の下顎骨が開かないよう調整している様である。

## B 顔面神経 (同核)

顔面神経の支配する筋は頭顔部の表面に存在する浅顔面筋群 (皮筋) と、深部に存在する深顔面筋群 (3筋) に大きく分類される。モルモット<sup>26)</sup>、ネコ<sup>27)</sup> およびサル<sup>28)</sup> で研究を行い、多少の種差はみとめたが、ほぼ同様な傾向が示したので、ネコでの研究を中心に以下に記載する。

### 1 浅顔面筋群 (いわゆる表情筋、と耳介筋)

浅表情筋群は、ヒトなどの顔の表情を作る顔面表面の筋 (皮筋) と、一般動物で発達している耳介筋から構成される。皮筋は極めて薄く筋膜はほとんど無いに等しく、HRP を筋に注入しても拡散して留まりにくく、一定の傾向しか把握できなかったため、さらに明確にするため顔面神経の各枝 (Fig. 6a) を切断し、ポリエチレンチューブに HRP 溶液を入れ、切断中枢端をチューブ内に導いて溶液に浸漬して、各枝に軸索を

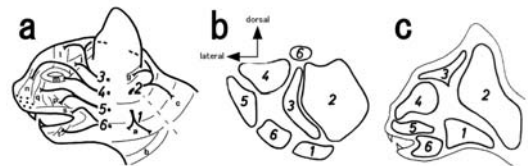


Fig. 6 ネコ顔面神経各枝 (a) の左側顔面神経核内 (b) の体部位局在 (c) を示す模式図。顔面神経の各枝 (a, 1-6) は、顔面神経核各部 (b, 1-6) の運動ニューロンに各々支配される。この配置は、ネコ顔面を核の外側に向けた位置関係にほぼ一致する (c)。c: 顔面神経の各枝が支配する筋の分布域。(文献24) 引用)

送る運動ニューロンを確定した<sup>26-28)</sup>。

その結果、顔面の前方に位置する筋は顔面神経核の外側部に、また後方の筋は核の内側部から支配されることが判明した。すなわち、顔面神経核内に顔を外側に向けた形にほぼ一致した体部位局在がみられた (Fig. 6b and 6c)。

### 2 深顔面筋群 (顎二腹筋後腹、茎突舌骨筋、アブミ骨筋)

深顔面筋群は顎二腹筋後腹、茎突舌骨筋およびアブミ骨筋の3筋である。これらの筋の運動ニューロンは、

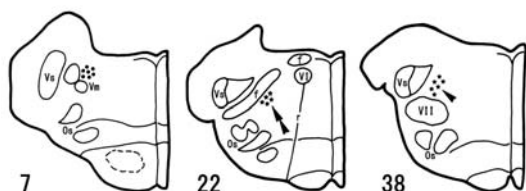


Fig. 7 ネコ顎二腹筋後腹の運動ニューロンの分布を示した左側橋レベル横断模式図。顎二腹筋前腹の運動ニューロンは、三叉神経運動核腹内側部 (Vm) に位置し (7の黒丸)、尾側延長上に後腹の運動ニューロン (22と38の星印) が続いている。切片番号は、三叉神経運動核最吻側部の切片を1として、尾側に順に付けられている。f: 顔面神経根, Os: 下オリーブ核, Vs: 三叉神経脊髄核, VI: 外転神経核, VII: 顔面神経核。(文献29) 改変)

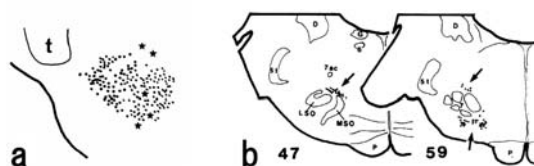


Fig. 8 a: ネコ茎突舌骨筋の運動ニューロン (星印) の分布を示した左側顔面神経核レベル横断模式図。他の顔面神経核運動ニューロンは点で示されている。b: ネコのアブミ骨筋の運動ニューロン (矢印: 点印) の分布を示した顔面神経核レベル横断模式図。切片番号は、尾側から尾側に順に付けられている。5t: 三叉神経脊髄路, 6: 外転神経核, 7ac: 顔面神経副核, D: ダイテルス核, t: 三叉神経脊髄路, G: LSO, MSO, P: 錐体, st: 三叉神経脊髄路。(文献30) 改変)

茎突舌骨筋ニューロン以外は顔面神経核の外に位置する。

・顎二腹筋後腹の運動ニューロンは、三叉神経運動核腹内側部と顔面神経核を橋のように連ねる細胞群である顔面神経副核に認められる (Fig. 7)<sup>29)</sup>。この細胞群は三叉神経運動核腹内側部に位置する顎二腹筋前腹ニューロンから顔面神経核の背側まで連らねている。この筋は顔の下部に存するにもかかわらず、上記B-1の原則と異なり、顔面神経核の背側に連らなるが、本後腹が前腹と協働することを考えれば、納得できる配置である。

・茎突舌骨筋は、顎二腹筋後腹と接近して走行する位置にあるが、顎二腹筋後腹の運動ニューロンの局在と異なり、Fig. 7の顔面神経核の耳介筋運動ニューロンの外側に接して存在するニューロン群の分布域 (Fig. 6b-3) に位置する (Fig. 8a)<sup>30)</sup>。この筋の存する位置と体部位局在関係がほぼ同じ位置の顔面神経核内に運動ニューロンも分布する。従って、意外にも、同じ舌骨に付着し走行も似ている顎二腹筋後腹よりも顔面皮筋との協調性が想起される。

・アブミ骨筋の収縮は、大きな音に反応してアブミ骨を牽引し内耳への伝音を弱めると考えられている。本筋運動ニューロンは、顔面神経の背側と腹側に位置し<sup>31-34)</sup>、顔面神経核を包むように、吻側方向に伸びて、下オリーブ核の背側にまで分布する (Fig. 8b)。下オリーブ核は、赤核から入力を受け小脳へ投射する。これらの近隣の核の機能と本筋の分布状態を関連づけて解説することは困難であるが、あえて本筋運動ニュー

ロンの分布状態を解釈すれば、運動系 (オリーブ・小脳系、または顔面神経核) ないしは聴覚と関連する網様体が近傍に存在するか、などが想像される。

### C 舌下神経 (同核)

数種の動物で実験を行ったが<sup>35, 36)</sup>、ネコの実験結果をもとに記載する<sup>35)</sup>。舌筋は、外舌筋群 (舌外に起始し、舌内に停止する) と内舌筋群 (舌内に起始し、舌内に停止する) に大別できる。舌筋は舌牽引筋群 (舌を後方へ牽引する: 外舌筋 (舌骨舌筋、茎突舌筋) と内舌筋 (上および下縦舌筋)) と、舌突出筋群 (舌を前方へ突き出す: 外舌筋 (オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋) と内舌筋 (垂直舌筋および横舌筋)) に機能的に分類できる (Fig. 9a-9c)。舌下神経核は、細胞構築的に、背外側部と腹内側部に区分できる (Fig. 9d)。舌下神経は、舌骨舌筋と茎突舌筋に終止する外側枝と、オトガイ舌筋、オトガイ舌骨筋を支配する内側枝に大きく分岐する (Fig. 9a)。

左側の舌下神経外側枝を切断して、舌全体にHRPを注入した場合、左側の舌下神経核背外側部のみが未標識のままとなる (Fig. 9e)。すなわち、外側枝へは背外側部から、内側枝へは腹内側部からの軸索が通る。舌骨舌筋と茎突舌筋の運動ニューロンは舌下神経背外側部の外側部に、オトガイ舌筋とオトガイ舌骨筋ニューロンは腹内側部の外側部に存在した (Fig. 9d)。このことから、核の区分を機能的に考察すると、舌下神経核背外側部は舌牽引筋を、腹内側部は舌突出筋を支配

すると推測される。従って、舌下神経核背外側部は舌下神経外側枝を通じて舌牽引筋を、同核腹内側部は内側枝を通じて舌突出筋群を支配すると考えられる。ほぼ同様の結果は、他の数種の動物でもラット、ウサギ、イヌおよびサルでも確認された<sup>36)</sup>。以上の対応関係をTable 2 に示した。

HRP を舌根部と舌尖部に注入した場合、おのおの舌下神経核の外側部 (Fig. 9f) と内側部 (Fig. 9g) に局限して標識細胞がみられた。これは舌の前部が核の

内側部から、また舌の後部が核の外側部から支配されていることを意味する。

Table 2 ネコの舌下神経核、舌下神経および舌筋の支配関係

舌下神経核	舌下神経	舌筋
背外側部	外側枝	舌牽引筋 retractor 外舌筋(茎突舌筋, 舌骨舌筋) 内舌筋(上縦舌筋, 下縦舌筋)
腹内側部	内側枝	舌突出筋 protrusor 外舌筋(オトガイ舌筋, オトガイ舌骨) 内舌筋(垂直舌筋, 横舌筋)

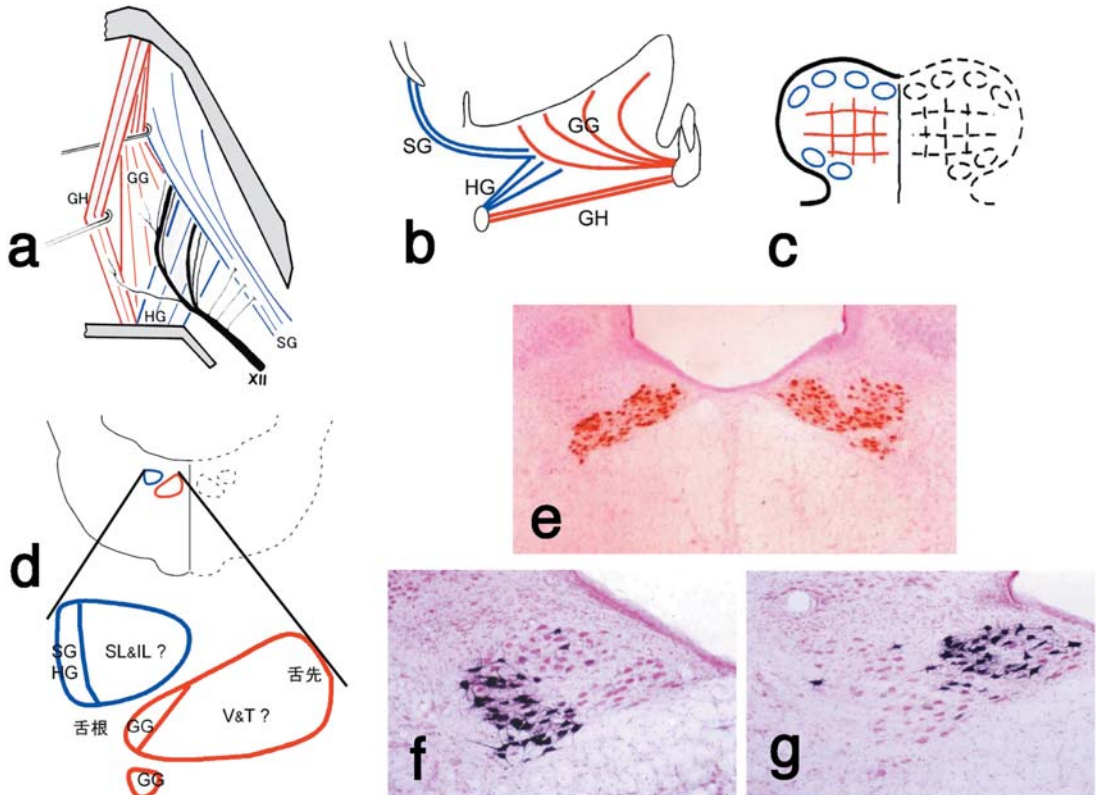


Fig. 9 a: 舌下神経の内・外側枝を示した左側舌下面の模式図(赤: 舌突出筋, 青: 舌牽引筋)。b: 外舌筋を示したが舌の矢状断模式図。c: 内舌筋を示したが舌の横断模式図。d: 上図は舌下神経核の位置を示した下位脳幹横断模式図, 下図は舌下神経核内の支配筋局在配列を示した模式図。e: 右側舌下神経は無傷, 左側は舌下神経外側枝を切断し, 舌全体に HRP を注入した場合に, 標識された左右の舌下神経核の写真。右側は核の全運動ニューロンが標識され, 左側は背外側部が非標識である。舌根部(f)および舌尖部(g)に HRP を注入した場合にみられた舌下神経核の写真。f では核の外側部が, g では核の内側部の運動ニューロンが標識されている。GG: オトガイ舌筋, GH: オトガイ舌骨筋, HG: 舌骨舌筋, IL: 下縦舌筋, SG: 茎突舌筋, SL: 上縦舌筋, T: 横舌筋, V: 垂直舌筋, ?: 推測を示す。

#### D 運動系のまとめ

顎顔面の筋を支配する脳内の運動核である三叉神経運動核、顔面神経核および舌下神経核の筋局在配列と末梢の支配関係（体部位局在配列）のまとめを Fig. 10 に示す。各核の内側および外側 (Fig. 10a 1-c 1) に対応する末梢の関係は、三叉神経ではそのまま内外関係は一致するが (Fig. 10a 2), 顔面神経では前後 (Fig. 10b 2) および舌下神経では前後 (Fig. 10c 2) に対応する。この不一致は、機能的な配列なのか、発生学的に顔面筋の配列の前方が実は外側で、後方が内側なのか、舌筋の前方が実は外側で、後方が内側なのか、などと考察するが明確な結論はえられなかった。

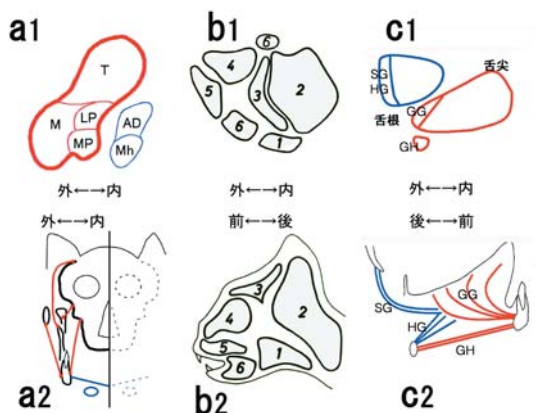


Fig. 10 顎顔面の筋と支配神経核の相関を示すまとめ模式図。上段は三叉神経運動核(a1), 顔面神経核(b1) および舌下神経核(c1), 下段は咀嚼筋(a2), 顔面表情筋(b2)および舌筋(c2)の配置を示す。a列: 咀嚼筋の内外関係は(三叉神経運動)核の内外関係に一致, b列: 表情筋の前後関係は(顔面神経)核の内外関係に一致, c列: 舌筋の前後関係は(舌下神経)核の内外関係に一致。この様に運動核と末梢との体部位関係はそれぞれ異なる。

### III 味覚の神経回路

味覚は、舌(味蕾) 孤束核 結合腕傍核 視床後内側腹側核小細胞部(VPMpc) 大脳皮質味覚野、と教科書的には記載されている<sup>37)</sup>。Fig. 11は教科書の記事と当教室の研究結果を中心に模式化したものである。味蕾からの情報は顔面神経、舌咽神経および迷走神経

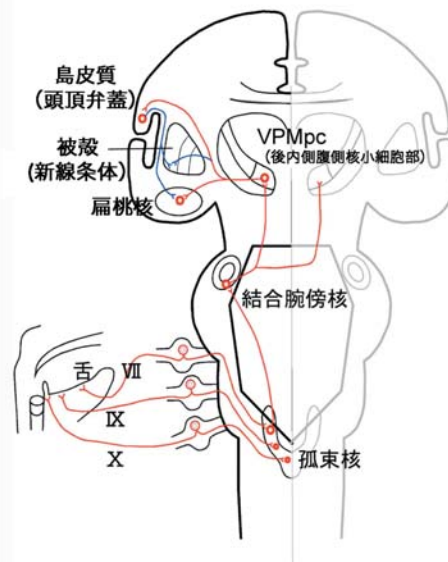


Fig. 11 味覚の投射経路を示す模式図。 : 顔面神経, : 舌咽神経, : 迷走神経。

(味覚の第一次ニューロン) から脳内に入り、孤束核のニューロン(第二次ニューロン)に投射される。上記の各神経の投射先は、孤束核の吻側部から尾側部に順に投射する<sup>38-40)</sup>。迷走神経は味覚と内臓感覚の両方をこの核に投射する。次に孤束核から結合腕傍核(第三次ニューロン)に投射する。この核の腹側部・内側部に味覚は投射され、内臓感覚は背側部・外側部に投射している<sup>41, 42)</sup>。この味覚領域から、次の視床への投射は視床の後内側腹側核の最内側部にあるVPMpc(第四次ニューロン)に投射し、その他に扁桃核にも投射する<sup>43)</sup>。当教室の研究は、味覚の脳内機構・作用を探るため、VPMpcからの投射を中心に味覚の脳内ネットワークを検索している。

以下、Nakashima et al. (2000)<sup>44)</sup>のラットでの所見を中心に述べていく。

#### A 視床後内側腹側核の小細胞部(VPMpc)からの投射関係

VPMpcからは、主に島皮質、扁桃核および大脳基底核へ投射する<sup>44)</sup>。以下、順に記述する。

①島皮質への投射: VPMpc全域からは主に顆粒性および貧顆粒性島皮質の第 ~ 層に、また少数では

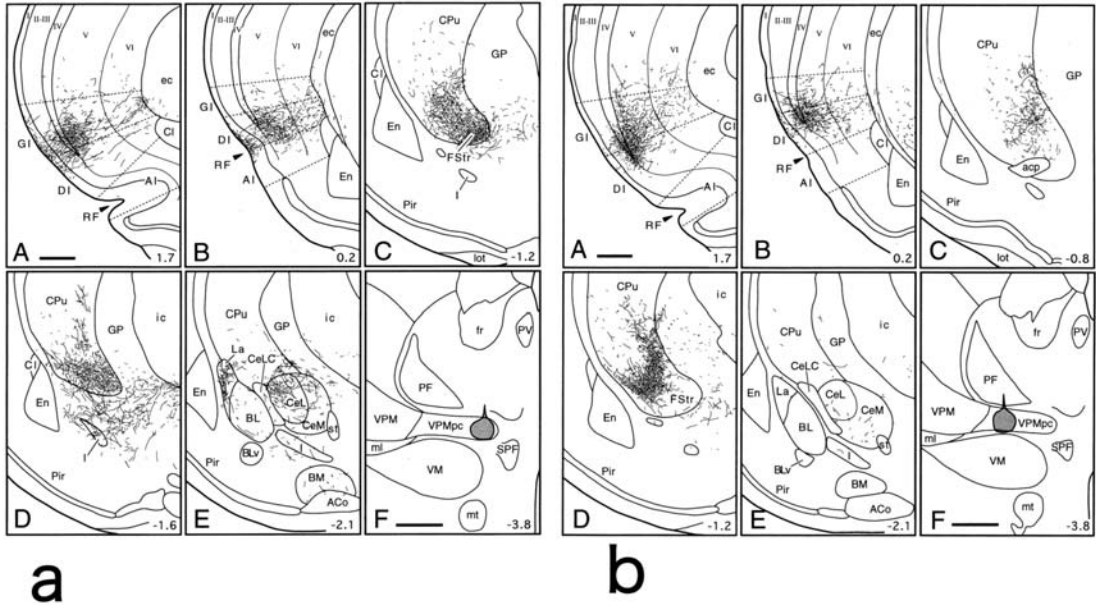


Fig. 12 視床後内側腹側核小細胞部 (VPMpc) の内側部(a), および外側部(b)に biotinylated dextranamine (BDA)注入した時の標識投射線維の模式図。A-Fの順は脳断面を吻側から尾側への順に列べている。aとbの大きな相違は、前者には扁桃核への投射があったが、後者では見られないことである。(文献44) 引用)

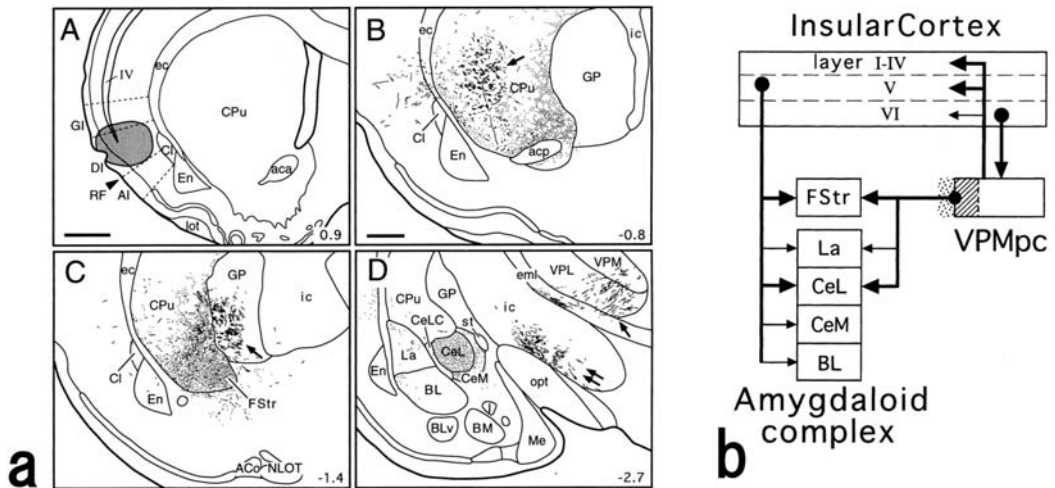


Fig. 13 a: 島皮質(GI, DI)に biotinylated dextranamine (BDA)注入した時(A)の標識投射線維の模式図, 扁桃核の中心核外側部(D: CeL)と大脳基底核基底部(C: FStr)に大量の投射終末が標識されている(文献44) 引用)。b: 視床後内側腹側核小細胞部 (VPMpc), 扁桃核および島皮質の投射関係の模式図。扁桃核は中心核外側部(CeL)を中心に, VPMpc 内側部およびその内側領域からと, 島皮質第5層から, 投射受ける, また, VPMpcと島皮質は往復的投射が見られる(文献44) 引用)。

あるが第 層にも投射する (Fig. 12a and 12b)。

島皮質からの投射：信号を返すかのように、この島皮質第 層から VPMpc 全域にも投射が見られる。また、島皮質第 層からは、主に扁桃核の中心核外側部 (CeL) と尾状核被殻複合体 (CPu) の腹側部 (線条体基底部：FStr) に主に投射し、その他、扁桃核の外側核 (La), 中心核内側部 (CeM) および基底外側核 (BL) にも投射がみられる (Fig. 13a and 13b)。

②扁桃核への投射：VPMpc の内側部とそれに続く内側域から、主に扁桃核の中心核外側部 (CeL) へ、また外側核 (La) にも投射がみられる (Fig. 12a, 13b)。

③大脳基底核への投射：扁桃核の場合と同様に VPMpc の内側部とそれに連続する内側域から、大脳基底核の FStr にも投射線維様の標識も見られた (Fig. 12a, 13b)。2000年の論文発表<sup>44)</sup>の時点では投射終末が通過線維かの判別が難しかったが、のちに当教室の岩井ら (未発表資料) が終末を確認した。FStr には上記のように、島皮質第 層からも投射がみとめられた。

島皮質への投射は、一般的に意識レベルの感覚とされ<sup>45-47)</sup>、他方、扁桃核や大脳基底核への投射は無意識レベルの感覚と考えられる。すなわち、La や CeL を

中心とした扁桃核の広範な領域は味覚刺激に反応し<sup>48)</sup>、La や Ce は味覚嫌悪学習の獲得に重要とされ<sup>49)</sup>、また、La は聴覚・内臓感覚・口腔感覚の情報が集中するとされる<sup>50)</sup>。条件付け味覚嫌悪の獲得や保持は、La から投射を受ける<sup>51)</sup> BL の損傷により、傷害されるとされる<sup>52)</sup>。扁桃核の損傷・破壊が恐怖心や嫌悪感の欠如を惹起し、他人を疑うことなく騙されやすい事や、何でも口に持ってきて食べようとするなどの症状が現れるクリューヴァー・ビューシー症候群 (Kluver-Bucy syndrome) はよく知られている。

この様に生理学的に扁桃核は恐怖や嫌悪 (不快) の学習に重要とされ、さらに、側坐核を通じて大脳基底核に投射する (Fig. 14)。また、次に述べるように、大脳基底核は報酬系や運動制御に係わるとされているため、扁桃核への VPLpc からの味覚投射は、これらの機能との関係が強く示唆される。

## B 大脳基底核と報酬系

一般に、視床に入った情報 (感覚) 入力は大脳皮質に投射され、その情報は統合処理されて、最終的に皮質脊髄路 (いわゆる錐体路) や皮質球路 (皮質延髄路)

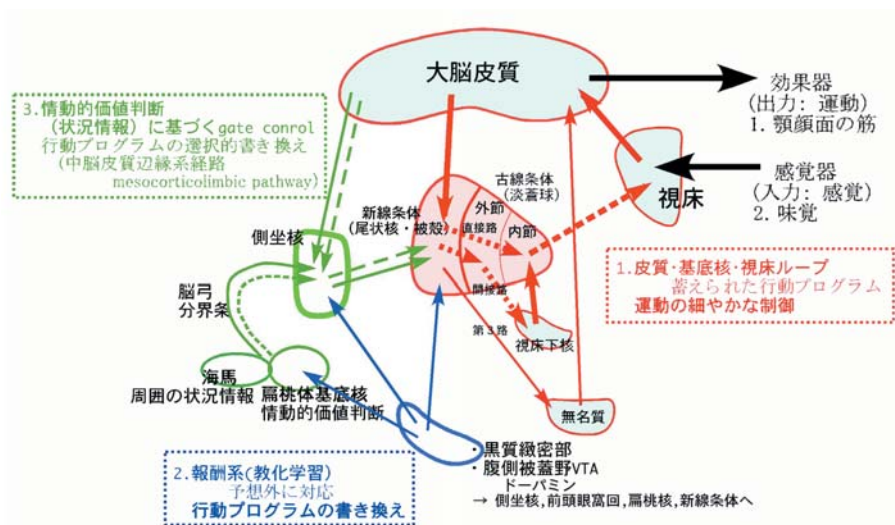


Fig. 14 感覚 (黒矢印) が中枢神経系 (脳：視床) に入力し、最終的に運動として出力するまでの模式図。皮質・基底核・視床ループ：赤の矢印や赤で囲まれた脳部は、行動プログラムが蓄えられており、運動の細かな制御をおこなう。大脳基底核には直接路、間接路および第3路などで情報処理をへて、視床に抑制信号を出力する。報酬系：青で描かれたドーパミン神経細胞の黒質と腹側被蓋野を指す。側坐核系：報酬系からの入力の他に情動系情報の海馬や扁桃核、および大脳皮質から投射を受けて、情動的価値判断を gate control とよばれる機構で制御し<sup>50)</sup>、新線条体へ出力する。実線：促進性投射、破線：抑制性投射

で運動細胞（前角運動細胞など）を通じて筋運動として発現する。しかし、この過程で多くの修飾回路、特に大脳皮質と皮質下の諸構造が働き、情報の価値などを、学習等の蓄えられた情報（プログラム化された機構）と照合（価値判断）しながら運動を細かく制御する（Fig. 14）。特に報酬系 the reward system と呼ばれる系は有名である<sup>53)</sup>。

①報酬系 the reward system（教化学習）：Olds and Milner (1954)<sup>54)</sup> が中脳網様体を刺激した時に、ポジティブ情動（快）が誘発された（ある行動後にその部を刺激すると行動が強化された）。すなわち、当該部の刺激が報酬を与えられた時と同様の効果のあったことから、この部は報酬系とされた。現在、この部位は中脳のドーパミン系、すなわち黒質と腹側被蓋野のニューロンと考えられ、それらは線条体、扁桃核、側坐核、および前頭前野に軸索を送ることが分かっている<sup>55)</sup>。このドーパミン細胞は、予想されたことより良い状況だと発火し、同じ状況が続くと良い状況が常態となるため発火しなくなる。すなわち「教化学習：行動プログラムの書き換え」を行う回路といわれている。扁桃核が恐怖や嫌悪に反応するネガティブ情動（不快）に関連するのに対する回路とも言える。

②側坐核のゲートコントロール gate control：側坐核へは海馬（周囲の状況情報、短期記憶）や扁桃核（情動的価値判断）から、および大脳皮質から促通および抑制信号が入力する。また、中脳腹側被蓋野（報酬系）からも促通的信号が入る。側坐核は、これらの入力を受け、「状況情報の情動的価値判断」をコントロールし、大脳基底核外節に投射する信号のゲートとなって調節しているとされている（ゲートコントロール gate control）<sup>56)</sup>。側坐核は近年うつ病に関連する可能性が指摘されている<sup>53)</sup>。

③皮質・基底核・視床ループ（蓄えられた行動プログラム）：これら3脳部には行動プログラムが蓄えられており、プログラムに沿って感覚入力に応じた行動を起こすためのループ回路である。まず、大脳皮質から大脳基底核の尾状核被殻複合体（CPu）（新線条体）へ投射がある（Fig. 14）。CPuからは、大脳基底核の淡蒼球（古線条体）の外節と内節へ抑制性の投射がある。また外節からは視床下核へ抑制性投射があり、この視床下核からは促通性投射が内節に帰ってくる。従って、CPu から内節への投射は、内節に直接に抑制性に投射する（直接路）と共に、視床下核を経由した促通性の内節への投射路（間接路）もある。最終的に、内節から視床へは抑制性に投射するから、CPu から視床

への投射は、CPu からすると直接路は抑制回路を2回を経るため全体として促通性として、間接路は抑制回路3回と促通回路1回の4回経由することになり全体として抑制性として働く。結果的には、視床は大脳基底核から抑制信号と促通信号を受けることになる。次に、視床からは大脳皮質へ促通的に信号は返される<sup>57)</sup>。

④その他：扁桃核は、ネガティブな情報（不快）、とくに恐怖条件付けに関係するとされている。（-Aを参照）。中脳報酬系から投射を受ける前頭前野は眼窩野とされ報酬価に関連し、内側眼窩野は報酬刺激により活動し、外側眼窩野は罰刺激に反応するという<sup>58)</sup>。

### C 味感覚回路のまとめ

当教室では、現在、大脳基底核<sup>59)</sup> および扁桃核に関して解析を進めている。味感覚が大脳基底核や扁桃核へ投射することは、前者は報酬系（「積極的（ポジティブ）行動」と関連した運動制御への、後者は情動的価値判断（恐怖・嫌悪経験から「逃避的（ネガティブ）行動」）に関連する運動制御への、関連性が強く示唆される。従って、大脳皮質へのVPMpcからの投射は意識レベル、すなわちヒトの食品に対する感覚「旨い、不味い」すなわち「好き、嫌い」は、扁桃核など通じた嫌悪学習や基底核などに蓄えられた経験則（プログラム）に、現有の感覚の価値と照合しながら起こるものと考えられる。

以上のことより、食べる・食べない（好き・嫌い）ことは生命維持にかかわり本能的に安全・危険を意味すると考えられる。また、食品に対する生来備わっている本能（安全・危険）とともに幼少時の食教育すなわち「食育」は上記回路等によりプログラム化され（刷り込み imprinting も含む）、無意識のうちに「おふくろの味」は「旨い」=「安全」と意識され、帰巢行動まで影響するのではないかと思う次第である。すなわち、親が幼少期に与える食品は極めて重要な「食育」と考える昨今である。

### 引用文献

- 1) 植村正憲, 和田薫, 田畑正志: 下位脳幹運動核における筋支配対応配列 - とくに咀嚼筋, 顔面筋および舌筋支配について - . 鹿嶋紀, 13, 1-17, 2012
- 2) Mizuno, N., Konishi, A., and Sato, M.: Localization of masticatory motoneurons in the cat and rat by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase, J. Comp. Neurol. 164: 105-116, 1975
- 3) Lynch, R.: A quantitative investigation of the



- topographical representation of masticatory muscles within the motor trigeminal nucleus of the rat: a horseradish peroxidase study, *Brain Res.* 327, 354-358, 1985
- 4) Sasamoto, K.: Motor nuclear representation of masticatory muscles in the rat, *Jpn. J. Physiol.* 29, 739-747, 1979
  - 5) Tal, M.: Representation of some masticatory muscles in the trigeminal motor nucleus of the guinea pig: horseradish peroxidase study, *Exp. Neurol.* 70, 726-730, 1980
  - 6) Uemura-Sumi, M., Takahashi, O., Matsushima, R., Takata, M., Yasui, Y., and Mizuno, N.: Localization of masticatory motoneurons in the trigeminal motor nucleus of the guinea pig, *Neurosci. Lett.* 29, 219-224, 1982
  - 7) Matsuda, K., Uemura, M., Kume, M., Matsushima, R., and Mizuno, N.: Topographical representation of masticatory muscles in the motor trigeminal nucleus in the rabbit: A HRP study, *Neurosci. Lett.* 8, 1-4, 1978
  - 8) Batini, C., Buisseret-Delmas, C., and Corvisier, J.: Horseradish peroxidase localization of masticatory muscle motoneurons in cat, *J. Physiol. Paris* 72, 301-309, 1976
  - 9) Mizuno, N., Matsuda, K., Iwahori, N., Uemura-Sumi, M., Kume, N., and Matsushima, R.: Representation of the masticatory muscles in the motor trigeminal nucleus of the macaque monkey, *Neurosci. Lett.* 21, 19-22, 1981
  - 10) Edgeworth, F. H.: *The cranial muscles of vertebrates*, London, Cambridge Univ. Press, 1935.
  - 11) McNamara, J. A. Jr.: The independent functions of the two heads of the lateral pterygoid muscle, *Am. J. Anat.* 138, 197-206, 1973
  - 12) Eccles, J. C., and Sherrington, C. S.: Numbers and contraction-values of individual motor-units examined in some muscles of the limb. *Proc. Roy. Soc. B.* 106, 326-356 (with plate 28-30), 1930
  - 13) Romer, A.S., and Parsons, T. S.: *The vertebrate body*. 6th ed. Philadelphia: HBJ Saunders College Pub; 1990.
  - 14) Burke, R. E.: Motor units: anatomy, physiology, and functional organization. In: Brookhart JM, Mountcastle VB, section editors. Brooks, V. B., volume editor. Geiger, S. R., executive editor. *Handbook of physiology*, Section 1: Nervous system (Formerly section 1: Neurophysiology), Vol. 11) Motor control, Part 1, Bethesda: Am. Physiol. Soc., p. 345-422, 1981.
  - 15) Friauf, E., and Baker, R.: An intracellular HRP-study of cat tensor tympani motoneurons, *Exp. Brain Res.* 57, 499-511, 1985
  - 16) Gannon, P. J., and Eden, A.: A specialized innervation of the tensor tympani muscle in *Macaca fascicularis*, *Brain Res.* 404, 257-262
  - 17) Itoh, K., Nomura, S., Konishi, A., Yasui, Y., Sugimoto, T., and Mizuno, N.: A morphological evidence of direct connections from the cochlear nuclei to tensor tympani motoneurons in the cat: a possible afferent limb of the acoustic middle ear reflex pathways, *Brain Res.* 375, 214-219, 1986
  - 18) Keller, J. T., Saunders, M. C., Ongkiko, C. M., Johnson, J., Frank, E., Van Loveren, H., and Tew, J. M. Jr.: Identification of motoneurons innervating the tensor tympani and tensor veli palatini muscles in the cat, *Brain Res.* 270, 209-215, 1983
  - 17) Lyon, M. J.: Localization of the efferent neurons of the tensor tympani muscle of the newborn kitten using horseradish peroxidase, *Exp. Neurol.* 49, 439-455, 1975
  - 19) Mizuno, N., Nomura, S., Konishi, A., Uemura-Sumi, M., Takahashi, O., Yasui, Y., Takada, M., and Matsushima, R.: Localization of motoneurons innervating the tensor tympani muscles: an horseradish peroxidase study in the guinea pig and cat, *Neurosci. Lett.* 31, 205-208, 1982
  - 20) Shaw, M. D., and Baker, R.: The locations stapedius and tensor tympani motoneurons in the cat, *J. Comp. Neurol.* 216, 10-19, 1983
  - 21) Spangler, K. M., Henkel, C. K., and Miller, I. J.: Localization of the motoneurons to the tensor tympani muscle, *Neurosci. Lett.* 32, 23-27, 1982
  - 22) Takahashi, O., Mizuno, N., Mitani, A., Takeuchi, Y., and Matsushima, R.: Identification of motoneurons innervating the tensor tympani muscle in the rabbit: a retrograde horseradish peroxidase study, *Neurosci. Lett.* 49, 19-23, 1984
  - 23) Mizuno, N., Uemura-Sumi, M., Takahashi, O., Takada, M., Yasui, Y., Kume, M., and Matsushima, R.: Identification of motoneurons supplying the tensor

- veli palatini muscle in the guinea pig and cat: an horseradish peroxidase study, *Neurosci. Lett.* 32, 17-21, 1982
- 24) Uemura-Sumi, M., Itoh, M., Satoda, T., Tashiro, T., Takahashi, O., and Mizuno, N.: Representation of the tensor veli palatini muscle in the trigeminal motor nucleus of the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *Neurosci. Lett.* 113, 7-11, 1990
- 25) Uemura, M., Sonomura, T., Iwai, H., and Yamanaka, A.: Topographical representation of motoneurons innervating the transverse mandibular muscle in the trigeminal motor nucleus, with special reference to rats, *J. Oral Biol.* 49, 136-142, 2007
- 26) Uemura-Sumi, M., Ivlanabe, Y., Matsushima, R., and Mizuno, N.: Correlation of the main peripheral branches of the facial nerve with the cytoarchitectonic subdivisions of the facial nucleus in the guinea pig, *Anat. Embryol.* 174, 161-166, 1986
- 27) Kume, M., Uemura, M., Matsuda, K., Matsushima, R. and Mizuno, N.: Topographical representation of peripheral branches of the facial nerve within the facial nucleus: A HRP study in the cat. *Neurosci. Lett.* 8, 5-8, 1978
- 28) Satoda, T., Takahashi, O., Tashiro, T., Matsushima, R., Uemura-Sumi, M. and Mizuno, N.: Somatotopic organization of facial nucleus of rabbit. With particular refernce to intranuclear representation of peripheral branches of the facial nerve, *Anat. Anz.* 165, 83-90, 1988
- 29) Matsuda, K., Uemura, M., Takeuchi, Y., Kume, M., Matsushima, R., and Mizuno, N.: Localization of motoneurons innervating the posterior belly of the digastric muscle: A comparative anatomical study by the HRP method, *Neurosci. Lett.* 12, 47-52, 1979
- 30) Satoda, T., Uemura-Sumi, M., Tashiro, T., Takahashi, O., Matsushima, R. and Mizuno, N.: Localization of motoneurons innervating the stylohyoid muscle in the monkey, cat, rabbit, rat and shrew, *J. Hirnforsch.* 31, 731-737, 1990
- 31) Joseph, M. P., Guinan, J. J. Jr., Fullerton, B. C., Noris, B. E. and Kiang, N. Y. S.: Number and distribution of stapedius motoneurons in cats, *J. Comp. Neurol.* 232, 43-54, 1985
- 32) Lyon, M. J.: The central location of the motor neurons to the stapedius muscle in the cat. *Brain Res.* 143, 437-444, 1978
- 33) Shibayama, H., Sakai, T. and Yohro, T.: Central distribution of the stapedius motoneurons in the rat - a study of topographical anatomy and HRP transport experiments, *Acta Anat. Nippon* 65, 120-133, 1990
- 34) Thompson, G. C., Igarashi, M. and Stach, B. D.: Identification of stapedius muscle motoneurons in squirrel monkey and bush baby. *J. Comp. Neurol.* 231, 270-279, 1985
- 35) Uemura, M., Matsuda, K., Kume, M., Takeuchi, Y., Matsushima, R. and Mizuno, N.: Topographical arrangement of hypoglossal motoneurons: An HRP study in the cat. *Neurosci. Lett.* 13, 99-104, 1979
- 36) Uemura-Sumi, M., Itoh, M. and Mizuno, N.: The distribution of hypoglossal motoneurons the dog, rabbit and rat. *Anat. Embryol.* 177, 389-394, 1988
- 37) Martin, J. H.: *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2012
- 38) Altschuler, S. M., Bao, X., Bieger, D., Hopkins, D. A., and Meselis, R. R.: Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat. Sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts, *J. Comp. Neurol.* 283, 248-268, 1989
- 39) Hamilton, R. B., and Norgren, R.: Central projections of gustatory nerves in the rat, *J. Comp. Neurol.* 222, 560-577, 1984
- 40) Travers, S. P.: Orosensory processing in neural systems of the nucleus of the solitary tract. In *Mechanism of Taste Transduction*, Simon, S., and Roper, S., eds., CRC Press, Boca Raton, FL, 1993
- 41) Herbert, H., Moga, M. M. and Saper, C. B.: Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the mudullary reticular formation int the rat. *J. Comp. Neurol.* 293, 540-580, 1990
- 42) Herbert, H. and Saper, C. B.: Cholesystokinin-, galanin-, and corticotropin-releasing factor-like immunoreactive projections from the nucleus solitary tract to the parabrachial nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 293, 581-598, 1990
- 43) Paxinos, G., and Watson, G.: "The rat Brain in Stereotaxic Coordination", 4th ed. Academic Press, New York, 1998
- 44) Nakashima, M., Uemura, M., Yasui, K., Ozaki, S. H., Tabata, S., and Taen, A.: An anterograde and

- retrograde tract-tracing study on the projections from the thalamic gustatory area in the rat: distribution of neurons projecting to the insular cortex and amigdala complex, *Neurosci. Res.* 36, 297-309, 2000
- 45) Kosar, E., Grill, H. J., and Norgren, R.: Gustatory cortex in the rat. I. Physiological properties and cytoarchitecture, *Brain Res.* 379, 329-341, 1986
- 46) Kosar, E., Grill, H. J., and Norgren, R.: Gustatory cortex in the rat. II. Thalamocortical projections, *Brain Res.* 379, 342-352, 1986
- 47) Allen, G. V., Saper, C. B., Hurley, K. M., and Cechetto, D. F.: Organization of visceral and limbic connections in the insula cortex of the rat, *J. Comp. Neurol.* 311, 1-16, 1991
- 48) Azuma, S., Yamamoto, T., and Kawamura, Y.: Studies on gustatory responses of amygdaloid neurons in rats, *Exp. Brain Res.* 56, 12-22, 1984
- 49) Lasitera, P., S., and Glanzman, D. L.: Cortical substrates of taste aversion learning: Involvement of dorsolateral amygdaloid nuclei and temporal neocortex in taste aversion learning, *Behav. Neurosci.* 99, 257-276, 1985
- 50) Turner, B. H., and Herkenham, M.: Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing, *J. Comp. Neurol.* 313, 295-325, 1991
- 51) Stefanacci, L., Farb, C. R., Pitkanen, A., Go, G., LeDoux, J. E., and Amaral, D., G.: Projections from the lateral nucleus to the basal nucleus of the amygdala: A light and electron microscopic PHA-L study in the rat, *J. Comp. Neurol.* 323, 586-601, 1992
- 52) Rolls, B. J., and Rolls, E. T.: Effects of lesions in the basolateral amygdala on fluid intake in the rat, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 83, 240-247, 1973
- 53) 国里愛彦・山口陽弘・鈴木伸一：うつ病において報酬系の機能は阻害されるか？ うつ病と報酬系に関する認知神経科学的検討，群馬大学教育学部紀要 人文・社会科学編 57巻，219-234，2008
- 54) Olds, J., and Milner, P.: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419-427, 1954
- 55) Pinel, J. J.: Biopsychology Pearson Education Inc., 2003, (ピネル, J. J., 佐藤敬, 若林孝一, 泉井亮, 飛鳥井望(訳)：バイオサイコロジ脳 心と行動の神経科学, 西村書店, 2005
- 56) Grace, A. A.: Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31, 330-341, 2000
- 57) 理化学研究所 脳科学総合研究センター：脳研究の最前線 上 脳の認知と進化，講談社，2008
- 58) O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., and Andrews, C.: Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neurosci.* 4, 95-102, 2001
- 59) Sonomura, T., Nakamura, K., Furuta, T., Hioki, H., Nishi, A., Yamanaka, A., Uemura, M., and Kaneko, T.: Expression of D1 but not D2 dopamine receptors in striatal neurons producing neurokinin B in rats, *Exp. J. Neurosci.* 26, 3093-3103, 2007



## 接着ブリッジに見る接着補綴臨床の歴史

田中 卓男

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 顎顔面再建学講座 咬合機能補綴学分野

### Prosthetic treatment utilizing current adhesion techniques

Takuo Tanaka

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

#### Abstract

A new prosthetic restoration attracting many dentists is the adhesion-fixed partial denture. The adhesion-fixed partial denture requires minimal teeth preparation and is easier to construct and manipulate than are conventional fixed partial dentures.

To attach an adhesion-fixed partial denture to abutment teeth, resin material must be bonded to the teeth and metal framework. The tooth surfaces require etching with acid and the retainers are surface treated to enhance the adhesive bonding with resin. In addition to the conventional oxidation surface treatment, metal primer new bonding system applied organic compounds with a mercapto group was introduced recently.

Structure design of metal framework was improved and the framework possesses several times larger strength against distortion compared with its early design. Indication and contraindication cases of adhesion-fixed prostheses are clearly defined. These improvements have brought this prostheses remarkable elongation of life period in oral cavity and fairly acceptable prognoses.

This article describes a current method for adhesion retaining of dental alloys and presents examples of clinical application of adhesion-fixed partial denture.

**Key words:** Adhesion bridge, Adhesive resin cement, Surface treatment, Metal primer,  
Design of adhesion retainer

### 緒 言

接着ブリッジは接着補綴臨床の歴史そのものといっても過言ではない。本来であれば、接着インレー、接着アンレー、接着クラウン、そして接着ブリッジへと進むように、単純な構造の修復物から複雑なものへと進化するはずである。ところが、それまでの歴史的経緯、すなわち、ロケットブリッジやメーランドブリッジの存在により、接着ブリッジは臨床導入された最初の接着性補綴修復装置となってしまった。当時の歯科用接着システムは研究室レベルでは優れた性能を発揮していたものの、咬合圧が複雑に加わる口腔内での基本的性格は十分に解明されていなかった。このため接着システムや設計に不備を生じて、リテーナーの剝離やブリッジの脱落が頻発し、臨床において顧みられることがなくなってしまった時期も存在した。しかし、より実用的な接着システムの開発や、ブリッジの設計の改良は地道に続けられ、MI (Minimal Intervention) のコンセプトの浸透とともに、それを具現する修復装置として再び評価されるに至っている。最近では健康保険にも導入されて、支台歯が健全であればインプラントとともにファーストチョイスに挙げられる機会が増えている。

接着ブリッジは症例の選択を的確に行い、適切に施術すれば、従来型ブリッジに比べて遜色のない耐用年数が得られることが知られている<sup>文献1,2,3</sup>。また、多くの症例において形成時の麻酔が不要なこと、仮封操作の容易さ、装着後の歯髄症状に起因する違和感がほとんど発現しないことなど、MIのメリットが確実に活かされている。

### 接着ブリッジの歴史

フランス人のロケットは、1973年に若年者の暫間用ブリッジの手法を報告した。これが接着ブリッジの直系の元祖とされているロケットブリッジである<sup>文献4</sup>。本ブリッジは、エナメルエッチングを施した支台歯に、維持孔を有する金属製リテーナーを充填用レジンを用いて装着した(図1)。したがって、支台歯歯質とレジンの結合だけに接着システムが応用され、リテーナーとレジンの結合は嵌合効力(機械的維持)に頼っていた。長期間の使用も試みられたが、リテーナーの強度不足から破折が多発した。また、装着操作にはかなりの熟練を必要とした。これらの理由から、1970年代の終わりにV.P. トンプソンによりメーランドブリッジが考案されると、使用される機会は減っていった。

メーランドブリッジでは、金属製のリテーナーの内面に電解エッチング処理が施されて、微細なアンダーカットが無数に存在した<sup>文献5</sup>。このアンダーカットにコンポジットレジンが嵌合してリテーナーは機械的に維持された。支台歯にはエナメルエッチングが施された。本ブリッジのリテーナーは外面に達する穿孔がないため装着は容易で、十分な強度も有していた(図2)。このように実用性が向上したメーランドブリッジも、煩雑な電解エッチング操作を必要とし、Ni-Cr合金やCo-Cr合金に限られることから、接着ブリッジの登場とともに使われなくなっていった。

1970年代の後半になると、4-META 接着性モノマーが合成され、歯質に対して強い接着性を有することが明らかとなった。その後、酸化表面処理を施した歯科用合金にも強固に接着することが発見され<sup>文献6,7,8</sup>、

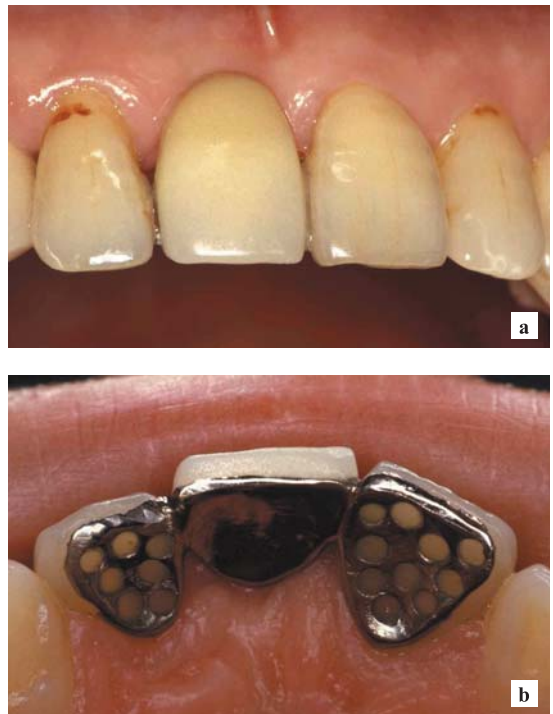


図1-a, b: 1970年代初期に考案されたロケットブリッジ。リテーナーには外開きの維持孔が付与されていた。支台歯にはエナメルエッチングが施され、充填用レジンを用いて装着した。

a: ロケットブリッジは若年者の暫間用修復装置として開発された。

b: リテーナーには機械的に維持するための外開きの維持孔が付与されていた。

これらの接着システムにメリーランドブリッジのリテーナーデザインを組み合わせて、1980年代前半に接着ブリッジが誕生した。初期の接着ブリッジでは、様々なリテーナーデザインと金属接着システムが考案され、百花繚乱の状態にあった（図3）。当時、多くの臨床家は、単純に嵌合維持を接着維持に置き換えることが可能と考えていた。しかし、大部分の接着ブリッジが1、2年で脱離するというショッキングな経験を経て、両者間の大きな違いに気付くこととなる。この後、リテーナーの接着面積の増加や嵌合維持の併用などの手技も行なわれた（図4）。しかし、接着ブリッジに期待されたMIの概念からはどんどんかけ離れたものとなり、1990年代に入ると臨床家の多くが接着ブリッジを実用性なしとして見捨てるようになっていった。しかし、その間も接着システムやブリッジリテーナーの形態な



図3：臨床導入された当初の白歯部接着ブリッジ。

- a：本ブリッジはメリーランドブリッジのリテーナーデザインを踏襲していた。
- b：初期の接着ブリッジでも、接着システムや構造が適切であれば比較的長期間の使用に耐えた（装着期間13年間）。

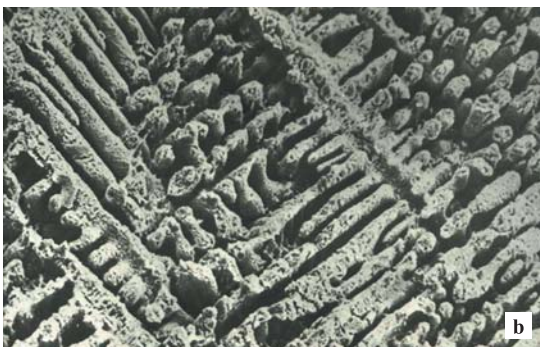


図2：1970年代の終わりに登場したメリーランドブリッジ。初期の接着ブリッジは本ブリッジのリテーナーデザインを流用した。

- a：メリーランドブリッジはロケットブリッジの改良型として開発された。
- b：リテーナーの内面は、電解エッチングが施されてアンダーカットを有する粗造面を呈していた。



図4：脱落が頻発した時期の接着ブリッジ。脱落防止のために接着面積の増加や機械的維持の併用などが試みられた。

どに関する研究は地道に続けられていた。20年を経た現在、接着ブリッジの耐用年数は全部被覆冠を支台装置とする従来型ブリッジに匹敵するようになっている。歯質削除量もメリーランドブリッジの時代よりは増えたものの、従来型ブリッジの1/4~1/5にとどめることができ、MIを実現した修復物として評価を回復するに至っている。

接着ブリッジが再び評価されるようになった理由として、酸化表面処理が不要の金属接着システムの導入<sup>文献9,10)</sup>と、接着維持の特性を考慮したブリッジの設計<sup>文献1,11,12)</sup>が挙げられる。新しい金属接着システムは、合金の新鮮面にダイレクトに反応する含硫黄(S)系モノマーの応用で実現した(図5)。このモノマーを含

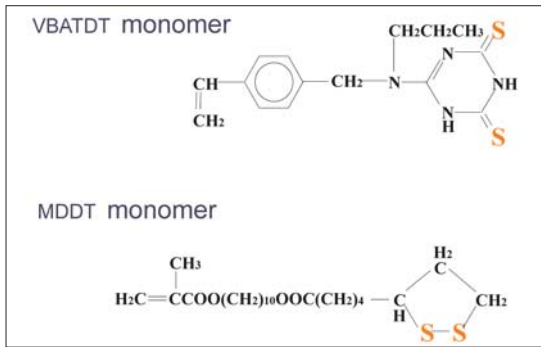


図5：貴金属合金に接着性を有する2種類のチオールモノマー。VBATDTモノマーは初期に開発され、金銀パラジウム合金に対して高い接着性を示す。MDDTモノマーは金含有率の高い合金に接着性を発揮する。

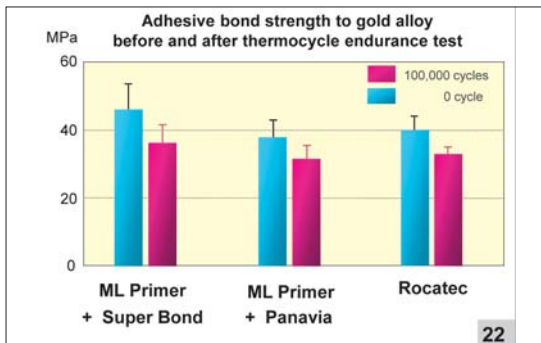


図6：Au 88%含有陶材焼き付け合金に対する剪断接着強度。いずれの接着システムも高い接着強度と接着耐久性を示している。

有するプライマーを塗布した金銀パラジウム合金や金合金はレジンセメントと強く接着する(図6)。設計面ではリテーナーを中心にメタルフレームの形状の見直しが行なわれた。最近の接着ブリッジは、初期のものに比べて剛性強度が格段に向上している<sup>文献1,11,12)</sup>(図7)。

以上のように日本においては含硫黄系モノマーを応用した接着システムが採用されてきたが、海外では金属表面をシリカ(SiO<sub>2</sub>)でコーティングした後、シランカップリング材を介して接着するシステムも使用されている。初期のシステムでは低かった接着強さや耐久性も、トリボケミカル反応を応用してシリカをコーティングするロカテックシステムになって性能向上が図られた。

接着ブリッジのリテーナーを含むメタルフレームは、加工性の良さや剛性の確保しやすさから金属が多用されてきた。しかし、審美性の問題からセラミックスの応用も試みられている。1990年代始めには、ガラス浸透強化型セラミックス(インセラム)を使用した接着ブリッジが試みられた。最近では、ジルコニアでメタルフレームを製作する接着ブリッジが紹介され、接着システムについてはMDPや4-METAなどの金属酸化物と反応性が高いモノマーの応用やロカテックシステムなどが有効とされている。課題としては、ジルコニアの靱性が歯科用合金の1/2程度にとどまることから、剛性の確保が難しいことである。金属を使用した従来のリテーナーとは異なったデザインの開発が必要となる。現状では、リテーナーの厚さが確保しやすい下顎前歯部が適応とされるが、臼歯部での応用も試み



図7：最近の典型的リテーナーデザインの接着ブリッジ。MIのコンセプトに則り、支台歯の隣在歯接触点などの歯質は削除せずに温存されている。



られ、長期臨床成績の報告が待たれるところである。

適応症例

欠損歯数からは、上下顎臼歯部および上顎前歯部の1歯欠損が適応症例となる。このような少数歯欠損に限るのは、リテーナーを含むメタルフレームの全長をできるだけ短くして、咬合圧下でも撓まないようにするためである。従来型ブリッジでは、欠損歯数が増加すればリテーナー数の増加で対応する。しかし、接着ブリッジではリテーナー数を増して接着維持力を強化しても、メタルフレームの全長が増えて撓みやすくなることで相殺となってしまう。すなわち、アスペクト比（縦横比）の大きいメタルフレームは撓みやすく、リテーナーの接着部分には挺楯作用も働いて大きな応

力が集中する。ここを起始点とする剝離は急速に拡大してブリッジが脱離する（図8）。

下顎前歯部については2～3歯欠損でも適用可能な場合が多い。下顎前歯部ではリテーナーを装着する舌側面が咬合に関与しないため、リテーナーはメタル厚さの確保が容易で、変形を生じさせないだけの剛性が得やすい。また、下顎前歯のリテーナーは比較的縦長の形状であり、リテーナー数を増しても上顎ほどアスペクト比が大きくなる場合も多い。このことも有利に働いていると思われる。

接着ブリッジの限界

先の項でも述べたように、接着ブリッジの場合にはリテーナー数の追加が、必ずしも維持力の増強にはならないことを十分に認識すべきである。同様に個々のリテーナーについても、メタル厚さが対合歯を削除しない限り、最大でもエナメル質の厚さを超えることができない接着リテーナーでは、いたずらに被覆部分を拡大しても相対的なメタル厚さの低下に繋がりがやすく、変形の可能性が高くなる。また、削除部分の拡大で咬合時のセントリックストップが消失すると、ブリッジの装着までの支台歯の移動や挺出防止といったメリットが失われることとなる。したがって、臼歯部や上顎前歯部における2歯以上の欠損への応用はリテーナー数の増加や被覆面積の拡大での対応は困難である。ピンホールやグループなどの機械的補助維持の併用は、リテーナーの接着面積の単純な増加よりも装着強さ改善を期待できることは確かである。しかし、あまりにも大胆に補助維持を付与すると、エナメル質の被着部分が減少して接着維持が不足する。また、エナメル質を対象とする接着維持とデンティンを対象とする機械的維持は、被着体の変形に対する挙動特性が大きく違っている。このため、全部被覆冠の支台歯におけるグループ付与ほどの効果は期待し難く、接着リテーナーの補助維持の効果は限定的と考えるべきである。したがって、補助維持の付与で欠損歯数の増加に対応できるとは考えない方がよい。

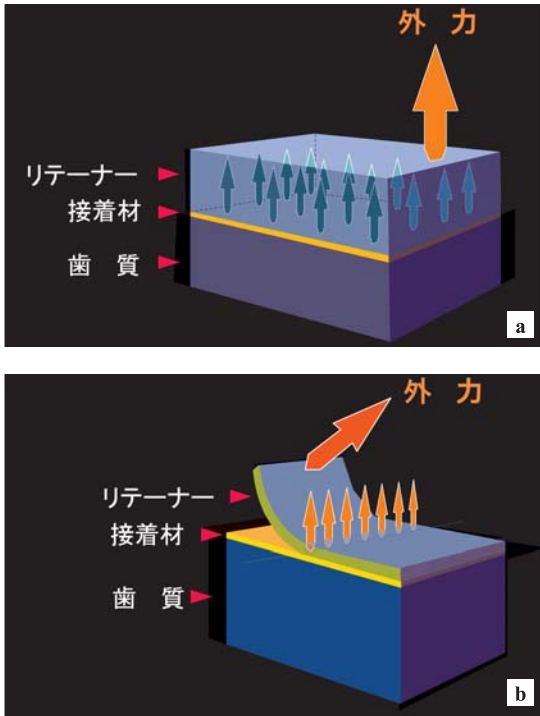


図8：接着ブリッジのリテーナーには咬合圧に耐えて変形しないだけの剛性確保が不可欠である。

a：メタルが荷重時にも変形を生じなければ、応力は接着界面全体に分散する。特定の部位への集中がないため、大きな荷重にも耐えることが可能となる。

b：メタルが荷重時に変形すると応力は変形部位にだけ集中して剝離が生じる。そこから周囲へと変形が連続して、剝離部分が拡大する。

接着ブリッジの装着まで

支台歯形成は、すべての充填物の除去から始める。これは、充填物と歯質で接着性レジンセメントの接着挙動が異なるためである。歯質削除は原則として無麻酔下で行なう。これは歯質削除の大部分がエナメル質に局限されるため、形成中に疼痛を生じることが少ないことに加えて、エナメル質の過剰削除を防止するた

めでもある。患者が疼痛を訴えた場合にはデンティンが露出する可能性が高く、それ以上の削除は控える。その際に、1 mm 程度のクリアランスが確保できていなければ対合歯を削除して対処する。欠損側隣接面の削除は、ポンティックとリテーナーの結合部の剛性強度を高めるために省略してはいけない。図9、10は前歯部および臼歯部における典型的なデザインの支台歯形成を示している<sup>文献1,13)</sup>。印象採得後の仮封は水硬性セメントを用いて行う。上顎前歯であれば、舌面の歯質削除部分に接着性レジンセメントをエッチングなしで築盛して仮封する。ポンティックがレジン前装の場合にはメタルフレームを12%金銀パラジウム合金で製作する。陶材前装の場合にはできるだけ金(Au)の含有率の高い焼付け用合金を使用する<sup>文献14)</sup>。完成したブリッジは、試適や咬合調整を終えた後、リテーナーの被着面にアルミナ粉末を使用してサンドブラストを行なう。続いて、チオールモノマー含有のプライマーを

塗布する。すべての合金にオールマイティーなプライマーは存在せず、効果的なプライマーは合金の種類により異なる<sup>文献14)</sup>。

装着において、支台歯のエナメル質部分にはリン酸エッチングを行う。レジンセメントをリテーナーに築盛してから支台歯に圧接する。コンポジット系のデュアルキュアタイプのレジンセメントでは、余剰セメントの除去後にもリテーナーの辺縁部にしっかりと光照射を行なう。この照射により、初期の装着強さが格段に向上する<sup>文献15)</sup>。

図11は金パラ合金製の接着ブリッジを装着した臨床例を示している。また、図12は陶材焼き付け用合金で製作した接着ブリッジで、ポンティックは陶材による前装がなされている。図13に示すように、金合金製のインレー装着においても接着システムは効果を発揮する<sup>文献14)</sup>。図14に前歯部における長期臨床例を示した。



図9：前歯部における典型的形状の支台歯形成。

- a：オーソドックスなデザインで、グループは必要としない場合もある。  
b：ドーナツ型のデザインは咬合が緊密な症例で用いられる。

図10：臼歯部における典型的形状の支台歯形成。

- a：隣在歯との接触点を避けて形成が行われる。  
b：舌側咬頭を削除せずに残す形成は、様々な臨床的メリットを有している。



図11：最近の金銀パラジウム合金製接着ブリッジ。ポンティックはハイブリッドレジンで前装されている。

リテーナーが剥離した症例への対応  
 金属接着用プライマーシステムが採用され、リテーナーデザインに改良が加えられた現在も、接着ブリッジのリテーナーが剥離する事故は完全にはなくなっていない。

リテーナーのすべてが剥離してブリッジが脱離した症例では、支台歯に齲蝕を生じていなければ再装着が試みられることが多い。しかし、脱離にはフレームの剛性不足などブリッジ側に原因があることも多く、そのような場合には比較的短期間で再度の脱離を生じるため、再製作が必要となる。

ブリッジの複数のリテーナーの一部にだけ剥離を生じて、残りのリテーナーが固着したままという症例も存在する。その場合には、固着しているリテーナーを切削により除去してブリッジ全体を再製作する方法と、剥離したリテーナーだけを除去して、その部分だけを



図12：陶材焼き付け用金合金を用いて製作した接着ブリッジ。

a：高カラット金含有焼き付け用合金（IFK-88，石福金属）の接着に有効な種類のチオール含有プライマー（ML プライマー，松風）を用いて装着した。

b：ポンティックの前装は陶材で行った。



図13：タイプ 金合金で製作したアンレー。

a：チオール含有プライマーは金合金にも有効である。

b：インレーとの強固な接着が期待されるため、舌側咬頭の歯質を保存した。

製作する2種類の方法がある。くれぐれも、固着しているリテーナーをリムーバーで除去する方法を試してはならない。図15に示したように、リテーナーに支台歯のエナメル質が付着したまま外れる例が多発するためである。

剝離したリテーナーだけを再製作する術式を紹介する。図16は、      を支台歯とする金銀パラジウム合金製の5ユニットの接着ブリッジである。装着2年後に、  のリテーナーの一部が破折し、ここだけにリテーナーの剝離を生じた(図17)。患者がブリッジ全体の再製作に応じなかったため、  のリテーナーだけを除去してから再製作し、キー&キーウェで既存の部分と連結することとした。剝離した  のリテーナーを切断除去した後、再度のメタル破折が生じないように  に修正の形成を施した。続いて、  のポンティックにキーウェを形成した(図18)。印象採得して得



図14：チオールモノマー含有プライマーで装着して21年間を経過した金銀パラジウム合金製の接着ブリッジ。

a：支台歯に強固に接着したリテーナーに剝離箇所は認められない。

b：ポンティックの硬質レジン前装部は磨耗が著しく原形を留めていない。



図15：接着ブリッジの除去時にリムーバーを使用してはならない。a, bいずれの症例においても、槌打の衝撃で破壊したエナメル質がリテーナーに付着している。



図16：         の接着ブリッジを金銀パラジウム合金で製作して装着した。



図17：2年後にvcが破折して剝離を生じた。患者は全体を除去しての再製作を希望しなかった。このため、  部のリテーナーのみ再製作することとした。



図20：  部のキーウェー内面にも口腔内でアルミナブラストを行ってから、貴金属接着プライマーを塗布した。



図18：剝離した  部のリテーナーを切断除去して再形成した後、  6のポンティックにキーウェーを形成した。その後、精密印象採得を行った。



図21：  部の支台歯にはリン酸エッチングを施した。



図19：  部のリテーナーと、  6のポンティック部に挿入するキーを金銀パラジウム合金で製作した。この後、アルミナブラストを施してから、貴金属接着プライマー（アロイプライマー、クラレノリタケメディカル）を塗布した。



図22：コンポジットレジン系レジンセメント（エステティックセメント、クラレノリタケメディカル）で装着を行った。2年経過した時点で再剝離などの事故は生じていない。

られた模型上で、キー付きのリテーナーを金銀パラジウム合金で製作した。通法にしたがって、キーとリテーナーにはアルミナサンドブラスト後に、貴金属接着用プライマーを塗布した(図19)。口腔内の、6部のキーウェー内面にもアルミナブラストを行ってから、貴金属接着プライマーを塗布した(図20)。□の支台歯にはエナメルエッチングを施した(図21)。コンポジットレジン系レジンセメントを用いて再製作部分の支台歯への装着を行った(図22)。本法はブリッジ全体を除去する必要がなく、患者に与える苦痛も少ないことから実用性に優れた修理方法と思われる。

#### 今後の課題

接着性レジンセメントの接着強さは30年前と変わらず、 $300\text{kgf/cm}^2$ 前後の強度にとどまっている。これは接着性モノマーが進歩して金属や歯質との接着界面での接着強さが向上しても、接着性レジンセメントのベースとなっているレジン材料の材質強度が $300\text{kgf/cm}^2$ 前後のため、レジンセメント層の中で破断(凝集破壊)してしまい、接着強さが向上しないという事態になっている。今後、接着性レジンセメントが、レジンセメントのベース材料にポリイミドやメタルプラスチックなどのような高強度プラスチックを採用できるようになれば接着性能の飛躍的な向上が実現する。リテーナーの菲薄化やロングスパン接着ブリッジにとどまらず、リテーナーレスやセラミックス製接着ブリッジの臨床導入など、実用性向上のためにも高強度接着性レジンセメントの実現が望まれる。

#### 謝辞

これまでの17年に渡ってお世話になりました、歯学部先輩、後輩の諸先生方に心より御礼申し上げます。先生方のご健勝と歯学部のますますの発展を祈念いたしております。

#### 参考文献

- 1) 田中卓男, 田上直美, 永野清司, 松村英雄: 新素材による接着ブリッジの臨床/テクニックのすべてと保険適用への効果的対応. 第1版, ヒョーロン・パブリッシャーズ, 東京, 2008, 14~21.
- 2) 松村英雄, 田中卓男: コバルト-クロム合金製接着ブリッジ10症例の長期臨床成績. 接着歯学, 20(3): 205-209, 2002.
- 3) 社団法人日本補綴歯科学会: 接着ブリッジのガイドライン. 補綴誌, 51(3): 437-483, 2007.
- 4) Rochetto AL.: Attachment of a splint to enamel of lower anterior teeth. J Prosthet Dent, 30(4): 418-423, 1973.
- 5) Livaditis GJ, Thompson VP.: Etched casting: an improved retentive mechanism for resin-bonded retainers. J Prosthet Dent, 47(1): 52-58, 1982.
- 6) 田中卓男, 永田勝久, 竹山守男, 中林宣男, 増原英一: 鑄造用 Ni-Cr 合金に接着するオパークレジンの研究(第2報) 不動態被膜による接着耐久性の向上. 歯理工誌, 20(52): 221-227, 1979.
- 7) 田中卓男, 永田勝久, 竹山守男, 中林宣男, 増原英一: 金合金に接着するオパークレジンの研究. 歯理工誌, 21(54): 95-102, 1980.
- 8) Tanaka T, Atsuta M, Nakabayashi N, Masuhara E: Surface treatment of gold alloys for adhesion. J Prosthet Dent, 60(3): 271-279, 1988.
- 9) 小島克則, 門磨義則, 今井庸二: トリアジンジチオン誘導体モノマーを利用した貴金属の接着. 歯材器, 6(5): 702-707, 1987.
- 10) 松村英雄, 中村光男: 貴金属用プライマーの特性と臨床応用法. 日歯評論, 675: 103-116, 2001.
- 11) 真坂信夫: 接着ブリッジの臨床(2)接着ブリッジの診断から装着までの実際(上). 日歯評論, 490: 159-178, 1983.
- 12) 真坂信夫: 接着ブリッジのシステム化. 接着歯学, 3(9): 77-86, 1987.
- 13) 嶋倉道郎, 田中卓男: 支台歯形成のかんどころ. クインテッセンス出版, 東京, 2012, 107-122.
- 14) Okuya N, Minami H, Kurashige H, Murahara S, Suzuki S, Tanaka T.: Effects of metal primers on bonding of adhesive resin cement to noble alloys for porcelain fusing. Dent Mater J., 29(2): 177-187, 2010.
- 15) 塩向大作, 南弘之, 嶺崎良人, 田中卓男, 鈴木司郎: 修復物直下のデュアルキュアレジンセメントにおける照射後の硬度の短時間変化. 接着歯学, 29(4): 29, 2012.

# マルセルとハイデガーにおける実存と存在についての考察

塚田 澄代

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
健康科学専攻 社会・行動医学講座 心身歯科学分野

## Thoughts on Marcel's and Heidegger's Concepts of Existence and Being

Sumiyo Tsukada

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

### Abstract

The philosophers Marcel and Heidegger, who were both active during the same period in the 20<sup>th</sup> century, examined the existence of human beings living here and now and going beyond that, searched for our essential being. In other words, they searched for the being based on existence. In this article both philosophers' concepts of existence and being as well as the relationship between these concepts were compared. For both philosophers a corrupt existence is daily existence where oneself is lost within superficial inquisitiveness. Marcel calls this the degradation of existence but at the same time acknowledges the exuberant experience of existence. However, for Heidegger, essential existence means understanding the meaning of the reality of death and accepting the anxiety associated with nothingness. In his later writings Heidegger does not question being from the point of view of existence but talks about being based on self-disclosure. Considering this point, Marcel holds Heidegger's achievement of recognizing the connection between the concepts of being and sanctity in high esteem. Nevertheless, Marcel regrets that Heidegger does not adequately evaluate a neighbor's concept, which approaches intersubjective being.

**Key words:** existence, being, death, exuberant experience, intersubjectivity

20世紀の同時代に活躍した二人の哲学者マルセルとハイデガーは、いずれも今ここを生きる私たち人間の実存の姿を反省し、それを超え本来の存在となる存在の探求と、実存の根拠となる存在の探求を行っている。しかし両者の間には実存や存在および両者の関係に関する見解の違いも見られることから、それらについて類似と相違を、マルセルがさまざまな著作の中で記しているハイデガー観を中心に明らかにすることをこの小論で試みたい。

マルセルは、彼の思想全般の出発点とも言える彼自身の『形而上学的日記』と、ハイデガーの『存在と時間』との間に「本質的な歩みに関する類似点がある」<sup>1)</sup>と述べている。マルセルによれば、これらの二つの著作は、同じ年に出版されたが、両者の間には影響関係は全くなかったにもかかわらず、である。その類似点とは、人間の実存において「存在」を一般に「忘れられた」あるいは「見失われた」とみなしていることである。

その後ハイデガーを読んだ後で、マルセルは、ハイデガーとのいくつかの類似を認めている。それらは、本来の実存を覆っている日常的客観的道具的な経験に対立する現象学的反省、「世界内存在」としての「実存」の観念、「死に向かう存在」の不安、「存在」の神聖さ、「存在」の呼びかけなどである。しかしながら、私たちは、両哲学者の考察に意味のずれがあるのを見出す。

まず方法に関して、マルセルの方法は、前述語的真理を再発見するために、日常的な関心や技術をハイデガー流に括弧に入れる方法と同一ではないとしても、その根底においては匹敵する。「ひと(世人) [das Man]」<sup>2)</sup>についてのハイデガーの記述の仕方は、マルセルが「人 [on]」という語によって、人間をその機能と同一視する傾向を見抜き、この危険性を現代世界の誤りや不幸として記述する仕方に対応している<sup>3)</sup>。繰り返しの生活や表面的な好奇心の中に自己を喪失し、いかなる本来の責任も負わない傾向にある日常的な無駄話に埋没する世人は、マルセルにおける「思考停止」あるいは「人間-大衆」に対応している。

したがって、両哲学者にとって、日常の実存は、ハイデガーにおいては存在の問いを忘れ、またマルセルにおいては存在の要求を消失させる「墮落した実存」である。

しかしながら、ハイデガーとは違って、マルセルは、「墮落が生じたであろうということに対して完全な状態」<sup>4)</sup>を認めないことは難しいと考える。そしてマル

セルは、「頹落を神学的な解釈ではなく、純粹に確認されたこととみなす」<sup>5)</sup>というハイデガーの主張にもかかわらず、「原罪の観念が、ハイデガーの意識の背景に残っており、その観念は全く見分けられないほど世俗化している」<sup>6)</sup>とマルセルは考える。ところが、このような世俗化に向かっているにもかかわらず、その思想は、「宗教的な、そしてキリスト教的でさえある靈気に包まれている」<sup>7)</sup>。

マルセルにおいては、実存は、「存在の欠陥」、「亡命」として経験される。存在の欠陥は、「墮落した、つまり恵みを失った被造物に特有である」。しかし、彼はその反対の経験、つまり存在の充溢、その源が光である超越的存在に照らされた「光であることの喜び」<sup>8)</sup>の経験があることを認めている。

しかしながら、彼はこの考えをキリスト教哲学者として神学から引き出しているのではない。確かに彼は、キリスト教的所与がいくつかの思想の開花を促すことに寄与したことを認めるが、彼が超越者を認めるように至ったのは、彼が人間経験の意味について考察を行ったことに基づいている。

したがって、本来の実存に関しては、両哲学者の相違は顕著である。ハイデガーにとっては、本来の実存は死の真の意味を深く理解し、有限性や無の不安と取り組み、それらを受け入れることである。死を常に待機することは、自己への「良心の呼び声」<sup>9)</sup>、あるいは「氣遣いの呼び声」<sup>10)</sup>に対する答えであるが、それは真理の光と同一視される。

確かにマルセルは、「時間性の不安」<sup>11)</sup>つまり生における死の不安を認めるという点において、ハイデガーに類似している。しかし、ハイデガーとは違って、彼は死を人間実存の絶対的な終わりとは見ない。ハイデガーが考える死は、マルセルには、私たちの生のある道のりの終わりの表象、つまりペルクソンによって批判された空間化された時間に思われる。ハイデガーは、彼には、生を外から考察しているように思われる。そしてマルセルは、「氣遣いの優位性を肯定する思想に支配されている」<sup>12)</sup>ハイデガーの経験に還元できない真の経験の可能性を示す。それらは、「私たちは自分たちを永遠のものとして経験する」<sup>13)</sup>と断言するスピノザによって証言される経験である。マルセルによれば、私たちが存在に到達するという意識をもつ愛・創造・瞑想において私たちが見出す充溢や喜びの経験を通じて、「永遠の約束」である「予言的な確信」を垣間見ることができる。これらの経験は、間欠的にもかわらず、倦怠や絶望において私たちが先取りする死すべ



き運命に抵抗する可能性を証すように彼には思われる。

マルセルが「第二の」と名付ける反省の役割は、身体的存在として人間が時間を生きるいろいろな仕方を現象学的分析によって明らかにすることにある。この第二の反省は、自然に生じる第一の反省に対して行われるが、それは第一の反省が意味するものを明らかにする。つまり時間の表象は通過した空間と同一視されることや、空虚で働かない意識は、唯物論が主張するように、私の死を意識の絶対的な消滅と考えるに至る衰弱し動揺した意識であることを明らかにする。次いで、第一の反省の批判によって、第二の反省は、存在することや不滅の確信、またそれらの確信が第二の反省への呼びかけであることを私たちに自覚させる。

テヴェナは、ハイデガーの「経験的なことや心理的なことを越えて超越論的な方向へ向かうばかりではなく、意識さえをも越えてより個人的ではない存在論的なことへと向かう」<sup>14)</sup>「現象学的超越主義」<sup>15)</sup>を指摘する。更に彼の超越主義は「実存哲学を実存する人間を体験と具体性のレベルでの分析し理解する（マルセルなどの）実存哲学とは真っ向から対立する」<sup>16)</sup>と指摘する。なぜなら、「そこにいるという[現存在の]『そこ』は、単なる事実としての実存ではなく、これらの経験的所与に達しないそれ以下のところであって、何ものかがある場所に存在することを可能にすること、を表している」<sup>17)</sup>からである。

死の考察に関して、もう一つの相違が見られる。ハイデガーの気遣いは自己自身の死に対してであるが、マルセルは愛する人の死の方に関心を持っている。愛する人の不滅性を立証するために、マルセルは彼にとって形而上学的価値をもつ記憶の役割を援用する。思い出すことによって、愛する亡くなった人のことを考えるという行為は、また相互主観的な行為でもあるので、空間における別離の否定である。記憶は、「目に見えるものを目に見えないものへと移行させる変貌する働き」<sup>18)</sup>であり、「ある彼岸」を立証するものである。そしてまたマルセルは特にリルケの『ドゥイノの悲歌』の第9章を彼岸の証人として援用するが、ハイデガーもまた「リルケは『存在と時間』の彼の思想と同じ思想を詩的言語で表現した」<sup>19)</sup>と考える。マルセルは、リルケのいくつかのテキストの中に死を個人の完成とみなす、ハイデガーとの特異な類似点を見出す。しかしながら、マルセルは、この類似は決定的なものではないと指摘する。ハイデガーの「死への自由あるいは死を前にした自由はニーチェの運命愛に近く」<sup>20)</sup>、マルセルによれば、「その外観にもかかわらず、ハイデ

ガーは理論的ではない実存的な独我論に依然として囚われている」<sup>21)</sup>。マルセルもハイデガー固有の概念「世界内存在」を自己の思想に認めているが、両者にとってその概念は、実存と世界との客観的な関係を意味しない。しかしながら、マルセルの「世界内存在」は、相互主観性についての考察に結び付いている身体的存在と関連しており、ハイデガーの死に引き渡される「被投的な[投げ出された]世界内存在」<sup>22)</sup>には至らない。

後に『存在と時間』以後の作品に関して、マルセルは、ヴァールが指摘するように、ハイデガーは「存在」を明らかにするために実存から出発しないという意味で、「一種の見解の転回」<sup>23)</sup>を認めている。つまり「存在」は、自らを開示し、自らを表わし、人間は言葉が自分に向けられるがままにしなければならない。マルセルは、ハイデガーのお陰で人間の言語の存在論的価値を一層強く意識するようになったと認めている。

しかしながら、ハイデガーが提起する次の二つの問いは、マルセルには疑似問題に思われる。マルセルは、「存在者にとって存在は何か」<sup>24)</sup>という第一の問いには意味がないものとみなす。なぜなら、その問いの中に存在者は主体としてあらかじめ想定されているのに対し、彼によれば、「反対に、存在するという行為は、あらゆる特殊化に先立つものである」<sup>25)</sup>からである。マルセルは、『ヒューマニズムについて』の中で表現されている「人間は『存在』の隣人である」<sup>26)</sup>というハイデガーの言い回しを、「名詞化が極度まで推し進められた(...) 不当なやり方」<sup>27)</sup>と考える。その上、存在と存在者というハイデガーにとって重要な区別は、マルセルにとってはまったく文法的に思われる。存在は、マルセルによれば、実存において私たちの有限な行為が参与する、あるいはそうすることに呼ばれている充溢し相互主観的な「行為」である。

二番目の問い、「なぜ存在者[有るもの]があつて、無があるのではないのか」<sup>28)</sup>もマルセルには無意味に思われる。というのは、「この問いを提起することによって、少し考察しただけで現れてくるような、あらゆる問いは実在の根底をあらかじめ想定しているという基本的な所与を認めていない」<sup>29)</sup>からである。その実在の根底とは、私たちは存在に浸されているという事実である。したがって、「厳密には、私たちは存在について問うことはできないのである。なぜなら、私たちは存在に基づいてしか問うことができないのであるから」<sup>30)</sup>。

ハイデガーにとって存在は、純粋な無ではなく、

「不安の結果」<sup>31)</sup>としての無と考えられる。マルセルは彼の第一次大戦における戦争の悲劇的体験がこの思想に影響を与えているのではないかと考える。彼は、『存在と時間』の後にハイデガーが行ったように現象学を放棄しない。なぜならマルセルにとって「存在」は現象学的反省によってしか予感できないものだからである。そしていわゆる「超下降」<sup>32)</sup>的存在である地あるいは冥界の絶対者を復興させようとするハイデガーの試みを、「疑似宗教」<sup>33)</sup>の幕開けではないかと彼は危惧する。ハイデガーの「意味存在」も自己開示する「存在」もマルセルの相互主観性の基礎である「存在」ではない。

「存在」と「神聖さ」の親密なつながりを認めるハイデガーの多大な功績に敬服しつつ、マルセルは、意識の構造には還元されない神聖で相互主観的「存在」に近づきうる人間としての隣人をハイデガーが十分に評価しないことを残念に思う。

#### 参考文献

- 1) Marcel, G.: Gabriel Marcel et la pensée allemande, Cahier de l' Association Présence de Gabriel Marcel, N°1, 27, Aubier, Paris, 1979.
- 2) Heidegger, M: Sein und Zeit. Halle, Niemeyer, 126-129, ハイデガー：存在と時間, 世界の名著62, 原祐編, 240-244, 中央公論社, 東京, 1971.
- 3) Cf. De Waelhens, A.: La philosophie de M. Heidegger, 44., Nauwelaerts, Louvain, 1971.
- 4) Marcel, G.: Autour de Heidegger in, Dieu Vivant, , 93, 1945.
- 5) Marcel, G.: Autour de Heidegger in, Dieu Vivant, , 93, 1945.
- 6) Marcel, G.: Autour de Heidegger in, Dieu Vivant, , 93, 1945.
- 7) Marcel, G.: Autour de Heidegger in, Dieu Vivant, , 99, 1945.
- 8) Marcel, G.: Mystère de l'être, II, 120, Aubier, Paris. 1951.
- 9) Heidegger, M: Sein und Zeit., Jahrbuch für Philosophie und phänomenologische Forschung, 8, 272-274 etc., Halle, Niemeyer, 1927. ハイデガー：存在と時間, 世界の名著62, 原祐編, 440-443, 中央公論社, 東京, 1971.
- 10) Heidegger, M: Sein und Zeit, 274, 277 etc., Halle, Niemeyer, 1927. ハイデガー：存在と時間, 世界の名著62, 原祐編, 446, 449 etc, 中央公論社, 東京, 1971.
- 11) Marcel, G.: Être et avoir, 106, Aubier, Paris, 1935.
- 12) Marcel, G.: Autour de Heidegger, Dieu Vivant, , 99, 1945.
- 13) Marcel, G.: Pour une sagesse tragique et son au-delà, 73, Plon, Paris, 1968.
- 14) Thévenaz, P.: De Husserl à Merleau-Ponty Qu'est-ce que la phénoménologie, 63, La Bacconière, Neuchâtel, 1971.
- 15) Thévenaz, P.: De Husserl à Merleau-Ponty Qu'est-ce que la phénoménologie, 65, La Bacconière, Neuchâtel, 1971.
- 16) Thévenaz, P.: De Husserl à Merleau-Ponty Qu'est-ce que la phénoménologie, 65, La Bacconière, Neuchâtel, 1971.
- 17) Thévenaz, P.: De Husserl à Merleau-Ponty Qu'est-ce que la phénoménologie, 63-64, La Bacconière, Neuchâtel, 1971.
- 18) Marcel, G.: Mystère de l'être, II, 31, Aubier, Paris. 1951.
- 19) Marcel, G.: Homo viator, 331-332, Aubier, Paris, 1944.
- 20) Marcel, G.: Homo viator, 332, Aubier, Paris, 1944.
- 21) Marcel, G.: Pour une sagesse tragique et son au-delà, 190, Plon, Paris, 1968.
- 22) Heidegger, M: Sein und Zeit. 251-252, Halle, Niemeyer, ハイデガー：存在と時間, 世界の名著62, 原祐編, 411, 中央公論社, 東京, 1971
- 23) Wahl, J.: Vers la fin de l'ontologie, 162, Sedes, Paris, 1956.
- 24) Heidegger, M: Qu'est-ce que la philosophie ?, 30, Gallimard, Paris, 1957.
- 25) Marcel, G.: Pour une sagesse tragique et son au-delà, 82, Plon, Paris, 1968.
- 26) Heidegger, M: Lettre sur l'humanisme, 108-109, Aubier Montaigne, Paris, 1983.
- 27) Marcel, G.: Cahier de l' Association Présence de Gabriel Marcel, N°1, Gabriel Marcel et la pensée allemande, 34, Aubier, Paris, 1979.
- 28) Heidegger, M: Einführung in die Metaphysik, 3-9, Niemeyer, Tübingen, 1953. Cf. ハイデガー：形而上学入門, 4-11, ハイデガー全集40, 岩田靖夫他訳, 創文社, 東京, 2000.
- 29) Marcel, G.: Cahier de l' Association Présence de

- Gabriel Marcel, N°1, Gabriel Marcel et la pensée allemande, Cahier 1, 33, Aubier, Paris, 1979.
- 30) Marcel, G.: Pour une sagesse tragique et son au-delà, 82, Plon, Paris, 1968.
- 31) Marion, J.-L., L'angoisse de l'ennui, Archives de Philosophie, 43, 135, 1980.
- 32) Marcel, G.: Autour de Heidegger, Dieu Vivant, , 100, 1945.
- 33) Marcel, G.: Autour de Heidegger, Dieu Vivant, , 100, 1945.



## 鹿児島大学歯学部の研究について

研究体制委員会委員長 小松澤 均

国立大学の組織改革の流れの中で鹿児島大学も大学院大学としての道を歩んできております。したがって、私達、大学院医歯学総合研究科に所属している教員は学生教育と研究に従事しなければなりません。また、臨床系の教員はこれに加えて臨床に従事されておられます。いずれも重要な職務ではありますが、研究の推進は日々の教育・臨床の忙しさで困難になることが時として出てくるかと思えます。しかし、大学院大学に所属する者の使命として、研究を行い、その成果を社会に還元・貢献することが重要であると考えます。

歯学部の研究といってもその範囲は非常に広範です。大きくは臨床研究、基礎研究に分かれますが、歯学部（研究科）に多くの分野が存在するようにその研究分野は多岐にわたります。しかし、研究の最終的な目標は社会貢献であり、大学院医歯学研究科という点から考えると特に国民の健康に寄与することが大切ではないでしょうか。そうしたモチベーションのもと私達は日々研究に研鑽すべきだと思えます。こうした中から鹿児島大学独自の研究が創出され、世界に発信をすることが

鹿児島大学歯学部の大きな発展にもつながっていくと考えます。

今回の冊子には各分野の研究紹介が掲載されております。興味のある研究内容等がありましたら、ぜひ分野を超えて話をして頂きたいと思えます。また、大学院進学を考えている先生は興味ある研究内容がありましたら、ぜひその分野に一度話を聞きに行ってください。大学院生の充足、分野を超えた共同研究、研究マインドの向上などが歯学部の研究の活性化につながり、将来的には鹿児島大学歯学部の目玉になるような研究の創出・発信につながることを期待しております。

現在、歯学部研究体制委員会では研究の推進を図るため、歯系大学院説明会、歯系共同利用研究室の整備・充実化、研究に関するアンケートやセミナーの開催などについて検討し、一部実施してきております。今後とも歯学部の研究の活性化のためにご理解とご協力をお願い致します。

鹿児島大学歯学部から「キラリと光る研究の発信」をしていきましょう。



## 第1～5回までの歯系大学院生研究発表会の報告

武元 嘉彦・山崎 要一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
健康科学専攻 発生発達教育学講座  
小児歯科学分野

### ① 歯系大学院生研究発表会の背景

歯系大学院生研究発表会は、平成24年度で第5回の開催を迎え、鹿児島大学歯学部恒例行事として浸透してきました。本発表会は「口腔先端科学教育研究センター」が主催しています。まず、当センターが設立するまでの背景と第1回歯系大学院生研究発表会が開催されるまでの経緯について説明します。

超高齢社会と少子化を迎え、本邦では、高齢者およびその家族と子どもたちにおける生活の質 (quality of life, QOL) の維持・向上という問題への関心が急速に高まっています。口腔は、呼吸や食物の摂取といった生命維持に直結する役割を担うだけでなく、食物を味わう、会話を楽しむ、感情を表出するなど、心身の健康や社会生活におけるコミュニケーション機能に深く関わっています。つまり、口腔の健康は、QOLに直結する重要な要素であるといえます。したがって、歯科医療および口腔保健技術の開発はもとより、その背景となる研究や人材育成の推進は、今日の時代的要請に応える重要かつ緊急な課題といえます。しかし、歯学系の研究と教育の現状は、加速的に進む高齢化と少子化、それに伴う疾病構造や社会的ニーズの多様化、歯科医師過剰状態は正のための歯学部入学定員や教員数の削減、医学研究科と歯学系研究科の統合とそれに伴う歯学系研究費の縮減といった社会的背景の中で、国際的先端水準の教育・研究者の減少と研究水準の低下が懸念される状況にあります。

このような状況を改善するためには、口腔の各専門分野や大学の枠にとらわれず、全国の大学が連携協力して共同研究を推進するとともに、大学院教育の高度化と人材育成を図り、国際的競争力を蓄積していく必要がありました。そこで、国立大学歯学部は平成15-16年度医療系学部等連携経費の補助を受け、全国国立

大学歯学部長・病院長会議の下に政策機能調整会議を設置し、連携機能を活用した研究推進の検討を進め、平成17年度から先端歯学教育国際ネットワークを発足させました。また、平成18年度からはネットワーク参加校を公私立歯科大学・歯学部まで拡大し、歯学領域における第一線教育研究者の集約的連携を図ってきました。平成19年度には連携研究に発展させることを目標に新たに予算措置を受け、基幹校となっていた新潟大学を中心に準備が進められてきました。

これらの実績に基づき、平成20年度からは、国立大学法人歯学部を中心に全国の大学が協力し、「口腔からQOL向上を目指す連携研究」事業に取り組むこととなり、各連携校に対して年間1000万円の予算が今後5年間にわたって措置されることになったのです。

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科が本事業に連携校として参加するに当たり、これまで歯学部主体の研究センターがなく、歯学部の全分野が協力して新たな活動を行う場を設ける必要性が生じたことから、平成20年5月、歯学系の分野が主体となる初めてのセンターとして「口腔先端科学教育研究センター」が設置されました。本事業は、「口腔のQOL向上」をキーワードに共同研究を推進するとともに、大学院教育を高度化して卓越した能力をもつ人材を育成し、得られた知的あるいは人的財産を社会に還元することにより、国民の口腔機能の向上、維持、回復を図ることを目的としています。さらに、全国の歯学系大学が保有する優れた研究や技術、業績、および人材を、ネットワークを通じて集約し、必要に応じ共働する歯学連携データベースを構築し運用することで、効率的な研究の推進を可能にし、もって第一線の教育研究者の集約的連携と分野間の融合、および国際的競争力の向上を図ることを目標としています。これらの背景や目的の下に、

「口腔先端科学教育研究センター」が設立され、平成20年度を第1回とした歯系大学院生研究発表が開催されるようになりました。

## ② 第1～5回歯系大学院生研究発表会について

研究の推進と大学院教育の向上を目的として平成20年に設立された「口腔先端科学教育研究センター」を主催に、予算配分が決定した5年間は若手研究者助成事業の一環である歯系大学院生研究発表会が開催されることとなりました。本研究発表会では、国際的に通用する卓越した能力を有する歯系大学院生と若手研究者の発掘と育成を目的として、歯系大学院生および若手研究者のうち、研究内容の審査を通して優秀であると認められた者について、表彰および研究助成金の給付を行ってきました。

それでは、平成20年度から24年度の計5回の発表会について報告します。

### ・第1回 歯系大学院生研究発表会

記念すべき第1回目は、平成21年1月31日に鶴陵会館にて開催されました。初代のセンター長には歯科矯正学分野 教授 宮脇 正一 先生がご就任されましたので、歯科矯正学分野を中心に様々な担当分野が試行錯誤しながら発表会の準備を行いました。

本発表会への応募規則として、対象は当医歯学総合研究科の歯系分野に所属する大学院生、特任研究員、および申請時37歳以下の科研費申請資格のない若手研究者で、対象の大学院生は必ず応募することとし、応募できない大学院生は理由書を提出することが決まりました。また、審査規則として以下のことが決定しました。

- 1) 応募者は、所定の応募用紙に必要事項を記入し、審査委員会に提出する。
- 2) 一次審査：口腔先端科学教育研究センター運営委員会委員で構成された審査委員会において、書類の審査を行う。
- 3) 二次審査：一次審査を通過した者は、口腔先端科学教育研究センター主催の発表会（年度内に開催）で口頭発表を行う。
- 4) 審査においては、あらかじめ委員会で規定した基準に従う。

今大会では、二次審査の口頭発表は、大学院生1・2年生の部と3・4年生の部に分けられました。審査員には、歯系大学院所属の全教授（出席できない場合は、講師以上）があたり、発表内容の学術性、独創性、

計画性、プレゼンテーション技術などについて厳密な審査が行われました。1・2年の部の1位を全体の3位とすることとして、成績上位5名の表彰者には、それぞれ60, 50, 40, 30, 20万円の研究助成金、賞状、上位3名には楯が授与されました。また、成績6～15位の発表者に15万円、16～25位に8万円が、それぞれ助成金として贈られました。

また、25演題のうち6演題は英語による発表が行われ、歯系大学院生における国際意識の高さを示すものとなりました。英語プレゼンテーション技術の最優秀発表者に別途10万円が研究助成金として贈られました。発表会終了後に、キャンパス内の大学生協食堂で、懇親会と表彰式が行われ、立食形式で、分野の枠を超えた楽しい親睦が図られました。

本研究会は、科研費等の応募資格のない有望な若手研究者を助成する有意義な企画であったと同時に、歯系大学院の各分野の研究内容について、学部生、研修医を含めて周知を高める良い機会にもなりました。

### ・第2回 歯系大学院生研究発表会

平成22年1月9日に開催され、センター長は歯科矯正学分野 教授 宮脇 正一 先生、運営委員長は口腔生化学分野 教授 山口 徹也 先生の体制で行われました。第1回目と応募規則は変更がありませんでしたが、発表の部を以下のように分類し、以後、第2～5回の二次審査の口頭発表が行われることになりました。

#### 第一部 継続研究発表の部

対象：応募締め切り日までに筆頭著者としての学位論文のアクセプトが終了していない研究者

#### 第二部 研究成果発表の部

対象：応募締め切り日までに筆頭著者としての学位論文のアクセプトが終了している研究者

#### 第三部 早期修了者成果発表(対象がある場合のみ)

対象：過去一年間\*に大学院を早期修了した研究者のうち、学位論文の内容について過去の大学院生発表会研究成果発表の部で未発表の者

(\* 昨年の大学院生発表会の演題締め切り日から今回の演題締め切り日までの間)

継続研究発表の部においては、成績上位3名の表彰者には、それぞれ30, 20, 10万円の研究助成金と口腔先端科学若手研究者学術奨励賞が授与されました。また、研究成果発表の部の1位には40万円の助成金と口腔先端科学若手研究者最優秀賞が授与されました。早期修了者成果発表の部では、発表者に特別助成金として10万円が助成金として贈られました。



## ・第3回 歯系大学院生研究発表会

平成22年12月18日に開催され、センター長は口腔生化学分野 教授 松口 徹也 先生、運営委員長は歯周病学分野 教授 野口 和行 先生の体制で行われました。

継続研究発表の部においては、成績上位3名の表彰者には、それぞれ20, 15, 10万円と口腔先端科学若手研究者学術奨励賞が授与されました。また、研究成果発表の部の1位には30万円の助成金と口腔先端科学若手研究者最優秀賞が、2・3位には10万円の助成金と口腔先端科学若手研究者優秀賞授与されました。早期修了者成果発表の部では、発表者に特別助成金として5万円が贈られました。

今大会から鹿児島大学歯学部同窓会奨励賞が設定され、研究成果発表の部の最優秀発表賞の受賞者が本賞も受賞し、楯と賞金を獲得しました。同窓会と鹿児島大学歯学部のつながりを、大学院生のみならず、学生・教員を含めて感じることができる企画であり、この場を借りて改めて同窓会に感謝申し上げます。

## ・第4回 歯系大学院生研究発表会

平成23年12月10日に開催され、センター長は口腔生化学分野 教授 松口 徹也 先生、運営委員長は口腔微生物学分野 教授 小松澤 均 先生の体制で行われました。

継続研究発表の部においては、成績上位3名の表彰者には、それぞれ20, 15, 10万円の研究助成金と口腔先端科学若手研究者学術奨励賞が授与されました。また、研究成果発表の部の1位には30万円の助成金と口腔先端科学若手研究者最優秀賞が、2位には15万円の助成金と口腔先端科学若手研究者優秀賞が授与されました。早期修了者成果発表の部では、発表者全員に特別助成金として5万円が贈られました。

今大会から、これまでの大学院生研究発表会に加え、学部学生発表と若手研究者2名の発表が追加されました。学部学生発表では、平成23年度のデンツプライSCRIP日本選抜大会で発表を行った6年生の学部学生が、大会の概要・感想と大会で発表した内容を報告し、学生の中に研究経験をすることの重要性の話をしてくれました。若手研究者発表では、歯学部同窓会にご尽力いただき、前大会から設立された「鹿児島大学歯学部同窓会奨励賞」を基礎・臨床系各1名に授与する形式に変更して頂きました。大学院生よりさらに卓越した若手研究者の発表は、大学院生のみならず多くの教員への刺激にもなりました。

## ・第5回 歯系大学院生研究発表会

平成24年12月15日に開催され、センター長は歯周病学分野 教授 野口 和行 先生、運営委員長は小児歯科学分野 教授 山崎 要一 先生の体制で行われました。

継続研究発表の部においては、成績上位3名の表彰者には、それぞれ15, 10, 5万円の研究助成金と口腔先端科学若手研究者学術奨励賞が授与されました。また、研究成果発表の部の1位には20万円の助成金と口腔先端科学若手研究者最優秀賞が授与されました。早期修了者成果発表の部では、発表者に特別助成金として5万円が贈られました。

第1～5回の歯系大学院生研究発表会において、最も優秀な若手研究者と認定された大学院生には、神奈川県三浦市にて開催される先端歯学国際教育研究ネットワーク主催の先端歯学スクール研究発表会にて、全国の優秀な大学院生とともに研究内容の発表をする資格が与えられます。平成20年度には小児歯科学分野の稲田 絵美 先生、平成21年度には予防歯科学分野のアンドレイア デトレド 先生、平成22年度には口腔微生物学分野の大貝 悠一 先生、平成23年度には口腔微生物学分野の松田 悠佑 先生が、それぞれ発表を行い、各大学で最先端と認定されている研究発表を聞き、各大学の代表者と交流することで、歯学研究の現状と将来展望、今後の課題を知る良い機会となりました。

平成24年度先端歯学スクール研究発表会には、口腔生化学分野の楠山 譲二 先生が発表し、全国においても最優秀発表賞を受賞するという快挙を成し遂げたので、第5回歯系大学院生研究発表会において特別表彰を行いました。鹿児島大学大学院医歯学総合研究科の歯学研究が全国の場でも高く評価され、歯系大学院生研究発表会の大きな実績となりました。

また、第5回目は予算上最終会であり、特別企画として海外交流協定校であるインドネシアのエアランガ大学歯学部長のコーエン先生と、東北大学大学院歯学研究科 小児発達歯科学分野教授の福本 敏 先生からご講演いただきました。コーエン 先生のご講演は、鹿児島大学の学部生や大学院生が海外に目を向ける良い機会となりました。福本 敏 先生のご講演はiPS細胞を用いて実際に歯を再生できる可能性が期待できる我々歯科医にとって夢を持つことができる最先端研究の紹介であり、学部生や大学院生が研究に興味を持つ良い機会となったと考えております。

## ③ 第1～5回歯系大学院生研究発表会の総括

平成20年度から開催された歯系大学院生研究発表会

は、学部生・大学院生・教員から毎回好評であり、大変有意義な発表会として発展してきました。大学院生の発表内容は、回を重ねるごとにレベルが上がり、発表する姿も堂々としてきました。平成20年に設立された口腔先端科学教育研究センターの目的である「大学院教育を高度化して卓越した能力をもつ人材を育成し、

得られた知的あるいは人的財産を社会に還元すること」を達成できつつありますので、今後も同様な研究発表会を継続できれば、鹿児島大学歯学部と大学院歯学総合研究科の発展につながるでしょう。関係各位のこれまでのご協力に感謝いたします。

### 第1回 歯系大学院生研究発表会 受賞者

	所属分野	研究分野	受賞者	発表演題
学術奨励賞 第1位	小児歯科学	同左	稲田 絵美	顎顔面領域の形態と機能の三次元統合に関する研究
学術奨励賞 第2位	歯周病学	歯科理工学	山下 大輔	生体適合性高強度セラミック複合体インプラントの開発
学術奨励賞 第3位	小児歯科学	同左	武元 嘉彦	捕食動作における手と顎顔面部の協調運動の三次元解析
学術奨励賞 第4位	歯科矯正学	口腔生化学	岡本 敦子	歯周炎モデルマウスにおける矯正的歯の移動速度の減弱
学術奨励賞 第5位	予防歯科学	同左	アンドレイア デトレド	<i>S. oralis</i> のヒト動脈内皮細胞への侵入および炎症反応誘導における RPS の役割について

### 第2回 歯系大学院生研究発表会 受賞者

	所属分野	研究分野	受賞者	発表演題
最優秀賞	歯科矯正学	同左	永山 邦宏	Magnetization Transfer Contrast 法による咬筋内浮腫性変化に対する非侵襲的定量評価法
学術奨励賞 第1位	口腔生理学	同左	友成 博	軟口蓋味蕾の味覚受容関連因子発現と $G\alpha$ -gustducin knockout マウスの味覚神経応答解析
学術奨励賞 第2位	口腔微生物学	同左	大貝 悠一	黄色ブドウ球菌の生体由来成分中における病原性因子発現解析
学術奨励賞 第3位	歯周病学	同左	谷山 勝義	Growth/differentiation factor-5 (GDF-5) によるマウス口腔骨膜由来細胞の骨形成誘導作用

### 第3回 歯系大学院生研究発表会 受賞者

	所属分野	研究分野	受賞者	発表演題
最優秀賞	小児歯科学	同左	武元 嘉彦	反対咬合児と正常咬合児の咽頭気道に関する研究
学術奨励賞 第1位	歯科矯正学	口腔微生物学	松田 悠佑	<i>Streptococcus mutans</i> の口腔内生存戦略における抗菌性ペプチド耐性機構の解明
学術奨励賞 第2位	予防歯科学	同左	アンドレイア デトレド	<i>Streptococcus oralis</i> のヒト動脈内皮細胞への侵入および炎症反応誘導における coaggregation receptor polysaccharides の役割について
学術奨励賞 第3位	歯科矯正学	同左	及川紀佳子	睡眠時の食道内への酸注入が睡眠時ブラキシズムに及ぼす影響

## 第4回 歯系大学院生研究発表会 受賞者

	所属分野	研究分野	受賞者	発表演題
最優秀賞	口腔微生物学	同左	大貝 悠一	血清中における黄色ブドウ球菌の病原性因子発現性解析
学術奨励賞 第1位	口腔生化学	同左	楠山 譲二	機械刺激は間葉系幹細胞の分化方向性を調節する
学術奨励賞 第2位	歯科 麻酔全身管理学	歯科 機能形態学	大野 幸	組換えウイルスレーザーによる単一細胞標識法を用いて、ラット視床後核群ニューロンの軸索分布を解析する
学術奨励賞 第3位	歯周病学	同左	立石 ふみ	ハイリスク妊婦の子宮内絨毛組織における歯周病原細菌 <i>Fusobacterium nucleatum</i> の検出とその病原性の解析

## 第5回 歯系大学院生研究発表会 受賞者

	所属分野	研究分野	受賞者	発表演題
最優秀賞	歯科矯正学	同左	上原 沢子	開咬患者における歯冠歯根比と咬合接触および下顎下縁平面角との関連性について
学術奨励賞 第1位	歯科保存学	口腔微生物学	藤島 慶	<i>Streptococcus sanguinis</i> の産生する過酸化水素への <i>PerR</i> を介した <i>Streptococcus mutans</i> の酸化ストレス耐性機構の解析
学術奨励賞 第2位	歯科 応用薬理学	同左	塚原 飛央	ストレスが閉経モデルマウスの情動に及ぼす影響と GABA 神経系との関連に対する行動科学のおよび組織化学的検討
学術奨励賞 第3位	歯周病学	口腔微生物学	下田平直大	<i>Tannerella forsythia</i> の表層タンパク S-layer の血清抵抗性及び他の口腔内細菌との共凝集に対する関与について



## 平成24年度《先端歯学スクール2012》参加報告

楠山 讓二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
健康科学専攻 発生発達教育学講座  
口腔生化学分野 博士課程3年

私は今年度、先端歯学国際教育研究ネットワーク主催の『先端歯学スクール2012』に鹿児島大学大学院生の代表として参加させていただき、最優秀賞を受賞することができました。今回、光栄にも紀要に執筆する機会をいただくことができたため、『先端歯学スクール』への参加報告と、貴重な経験から得たものについて述べたいと思います。

まず『先端歯学スクール』について簡単にご紹介させていただきます。『先端歯学スクール』は全国の国立大学法人歯学部連携ネットワークによる【口腔からQOL向上を目指す連携研究】の一環で、各大学で選抜された大学院生への教育と研究指導を目的として、平成17年度（前身を含む）より行われている事業です。具体的には、大学院生による口演発表が行われ、その研究とプレゼンテーション内容の順位を競うというものです。成績優秀者にはTravel Awardが授与され、国際学会での発表という更なる活躍の機会が与えられます。

鹿児島大学からも第1回より大学院生が発表を行っ



写真1 先端歯学スクール参加者  
(前列左から二番目が筆者)

ています。平成20年度からは鹿児島大学歯系大学院生発表会が開催されるようになったため、発表会の上位入賞者が次年度の『先端歯学スクール』へ派遣されています。私は平成23年12月10日に行われた鹿児島大学歯系大学院生発表会の継続研究発表の部にて、第1位を受賞させていただき、平成24年度の『先端歯学スクール』派遣者として選出されました。

今年度の『先端歯学スクール2012』は、平成24年9月20～21日にかけて、神奈川県三浦半島のマホロバマインズ三浦にて開催されました。当日はまだまだ鋭い日差しが残っていましたが、国立・私立歯系大学院から選ばれた大学院生達によって、残暑を凌駕するような熱い研究発表が行われました。(写真1)

『先端歯学スクール』において最も特徴的だったのは、全国の歯系大学で活躍する教授陣が一堂に会することです。今回も実に20名の基礎歯学・臨床歯学の教授が参加されました。全ての先生方が各分野で高い実績を挙げ、大きなプロジェクトを担っており、歯学の第一線がここにあるといっても過言ではありませんでした。本事業の議長である東京医科歯科大学口腔病理学分野の山口朗教授が開校式にて、この点について特に強調されていたことが印象に残っています。「大学院を修了し、若手の研究者としてキャリアを積んでいく中で、自分の能力と研究内容を異なる分野の専門家に評価してもらうことが必須である。今この場に集まった教授陣は、君達にとって最も身近で且つ最も重要な審査員であることは間違いない。まだ博士号を持たない段階で、このような先生方を前に発表できることは、限られた者しか体験することのできない貴重な経験である。この先端歯学スクールは必ず飛躍のための一歩となるはずである」。私は今まで物怖じしない性格であると自負しておりましたが、山口先生の言葉を聞き

ながら改めて錚々たる参加者を見回し、思わず身震いしたものです。

私が『先端歯学スクール』に参加すると決まったとき最も不安だったことは、厳しいと噂された質疑応答でした。今回の発表では研究の口演発表時間が10分に対して、質疑応答も10分設定されており、発表者と審査員が十分にディスカッションできるだけの時間が確保されていました。歯学会の重鎮達の鋭い質問に対して、正確な知識と緻密な論理を持って挑まなければなりません。実際、耳に入っていた評判通り、初めの発表者のプレゼンテーションが終わると、矢継ぎ早に質問が会場を飛び交いました。研究のコンセプトから細かなデータの解釈や文献的な知識まで、助言的な質問もある一方、辛辣な意見もあり、これぞ『先端歯学スクール』と感じたものです。(写真2)

ただその中でも、九州大学口腔細胞工学分野の平田雅人教授のお言葉が非常に示唆的でありました。平田先生がおっしゃったのは、研究における「横の広がり」の重要性です。「縦の広がり」が実験結果の連鎖による研究の結論だとすれば、「横の広がり」は1つの実験結果の検証性であると言えます。例えば、細胞にタンパク質 A の阻害剤を加えることで遺伝子 B の発現が減少するというデータが得られたときに、タンパク質 A を siRNA や dominant-negative でノックダウンしても同じ結果が得られるか。逆にタンパク質 A を over expression させたら遺伝子 B の発現は増強するのか、用いる細胞を替えても同じ結果が得られるのか。1つの実験結果の真偽を多面的から確かめることで、より緻密なデータの積み重ねができるようになり、研究手法の幅も増え、研究者として成長することができるということを、平田先生は「横の広がり」という表現で示されたのでした。

私は幸運にも最優秀賞を受賞することができました



写真2 発表前の緊張した面持ち

が、研究内容という点に関しては他の大学院生と大差無かったと思っています。むしろ、さすが選抜された大学院生達の研究発表だけあり、研究手法や実験データの組立て方などについて、自分がまだまだ未熟であると感じる点が多々ありました。発表前に自分自身で研究内容を客観視したときも、自省すべき部分があることはよく認識していたつもりです。ですから、『先端歯学スクール』のような多くの歯学研究者と優秀な卵達を前に発表することは、恐ろしさを抱えるものでもありました。

研究はなかなかうまくいきません。何日もかけて準備した実験は失敗し、再現性の得られないデータに一喜一憂します。そんな時、私はよく Journal of Cell Science 誌の Sticky Wicket という記事を読みます。この記事では世界のどこかの研究者達が Mole という匿名を名乗り、研究における様々な悩みや問題に関するコラムを載せています。『先端歯学スクール』前日の夜、私は或る Mole の書いた Presentations of the damned と題したコラムの中で、“Nobody is more interested in your work than you are.” という言葉に出逢いました。不安に駆られて錯乱状態だったのでしょうか。瞬間的に「誰もお前の研究に興味はない」と誤訳したせいで、非常に記憶に残った文章です。正しい意味は、「あなたよりもあなたの仕事に興味を持っている人はいない(自分の研究の面白さは自分が一番分かっている)」です。研究は科学的事象を明らかにする極めて客観的な営みですが、その一方で自分という主観的要素が大いに投影されるものでもあると思います。研究の前においては、自分自身の能力や個性も考え方も、研究を通して以外に伝達する術がありません。発表直前は会場の空気が自分を刺すように感じられましたが、私は“Nobody is more interested in your work than you are.” という言葉を反芻して発表に臨みました。発表後、大きな充実感と満足感を得て終わることができたのは、この神のお告げのような言葉があったからかもしれません。

『先端歯学スクール』に参加することで、私は3つのものを得ることができました。1つ目は「横のつながり」です。全国で自分の同期にあたる大学院生達が日夜研究に勤しんでいることを、発表を聞き、彼らと言葉を交わすことで感じました。非常に仲良くなった友人もできましたし、研究室での地道な日々も今では独りではないという実感があります。2つ目は「縦のつながり」です。発表後は盛大な懇親会があり、各大学の先生方とたくさんお話することができました。



写真3 受賞者と山口先生  
(右から二番目が筆者)

幾人かの先生にはお褒めの言葉を頂き、他の学会においても私のことを話題にしてくれたと聞いております。優れた実績を挙げた先生方に認めて頂ける喜びは格別です。研究の世界、歯科の世界で1つ自分の足掛かりを得ることができたのは大きな収穫でありました。前述した山口先生のお言葉そのままのものを経験できたと思います。そして3つ目は、“Nobody is more interested in your work than you are.”という言葉に集約されるかもしれません。自分のやってきたことが少なからず間違いでは無かったこと、なお一層この仕事に身を投じていこうという決心ができました。経験と自信を得て、一回り大きくなった自分を感じています。

2013年2月11～15日には、最優秀賞の副賞であるTravel Awardで、Toronto University Research Dayにて研究発表を行いました。またトロント大学歯学部生化学研究室のManolson教授のラボセミナーに参加させていただいたり、同大学歯周病学研究室のTenenbaum教授と研究に関するディスカッションをさせていただくなど、非常に貴重な経験をすることができました。このようなチャンスを、更なる飛躍へと繋げていきたいと思えます。(写真3)

私の受賞は、到底私1人でどうにかなったものではありません。現在所属する口腔生化学研究室では、学

部生の時からゼミ生として多くの実験や研究発表をさせていただき、現在の自分の重要な礎を作っていただきました。「自分のために仕事をする」ことが、自分を中心とした周囲に還元されるということ。まだ道半ばですが、実証していきたいと思えます。また学部生時には、歯科理工学研究室においても研究発表を行わせていただき、学生の中から対外的な活動に目を向けきっかけとなりました。大学院生となっても、1年次から歯系大学院生発表会にて発表をさせていただき、自分の研究を他分野の多くの先生から評価される貴重な経験を得ました。自分のプレゼンテーション能力を磨く良い場となり、直接的に今回の受賞に繋がった要因の1つであると考えています。その他、列挙していけばきりがありますが、鹿児島大学歯学部全体として、私の研究能力の向上へ多大なバックアップをしていただきました。この場をお借りして感謝申し上げます。また2012年12月15日に行われた歯系大学院生発表会では、特別奨励賞を授与していただき、受賞を評価していただきました。さらに活躍することで、賞に報いるよう努力していきたいと思えます。

もしこの文章を読んでくれている学生さんがいたら、1つ伝えたいことがあります。それは学生のうちに鹿児島大学でしか学べないことをたくさん学んで欲しいということです。僕の現在の姿は、学部生の時のゼミにおける研究活動や抄読会など、課外活動における貴重な経験が形づくっていることを強く感じています。CBT、OSCE、国家試験など越えるべきハードルが多い今だからこそ、それだけをこなしていると無個性化の一途をたどります。鹿児島大学で学んだという特異性を持つことが、将来の多様な場面で活躍する武器になるはずで、どうか積極的に自分から学びのチャンスを得て欲しいと思えます。

最後に、このような文章を書く機会を与えてくださった歯科矯正学分野の宮脇教授、毎日暖かく見守りながらご指導して下さる口腔生化学分野の松口教授、スタッフの皆様にも心よりお礼を申し上げたいと思えます。本当にありがとうございました。





## 研究分野紹介－歯科機能形態学分野－

植村 正憲・山中 淳之・園村 貴弘・岩井 治樹

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 神経病学講座  
歯科機能形態学分野

当分野では、歯科に関連する神経解剖学、および歯を中心とした口腔領域の発生生物学の二つのチームに分かれ研究を行っています。神経解剖学のチームでは、味覚系に関連した脳内神経回路の形態学的解析を行っています。発生学のチームでは、歯列のパターン形成を制御する分子メカニズムの解析を行っています。

構成メンバー：教授（植村正憲）、准教授（山中淳之）、助教（園村貴弘、岩井治樹）の教員4名

### 研究紹介

味覚系に関連した脳内神経回路の形態学的研究

味覚によって生じる、情動、記憶、学習、報酬、および習慣性といった脳の高次機能が、神経回路網の中でどのような作動原理をもって実現されるのか、以下のような形態学的解析法を用いてその解明を目指しています。

- ・ニューロントレーサーを用いた味覚関連神経回路の形態学的研究
- ・ウィルスベクターを用いた単一ニューロン標識法による神経回路の形態学的研究
- ・蛍光多重 *in situ* hybridization 法を用いた脳内各種受容体発現の分布解析研究
- ・ウィルスベクターと共焦点レーザー顕微鏡を用いた線条体に対する興奮性入力 of 三次元的定量解析研究
- ・共焦点レーザー顕微鏡と集束イオンビーム加工走査電子顕微鏡 (FIB/SEM) を組み合わせた三次元再構築像による樹状突起の棘突起とシナプス構造の形態学的定量解析研究
- ・Juxtacellular Recording 法を用いた味覚神経回路の機能形態学的研究

- 歯列のパターン形成を制御する分子メカニズムに関する研究

歯が顎の中で、正確な位置に、正確な時期に、正確な形態で発生し、歯列という一つの機能単位が形成される発生学的な分子メカニズムの解明を目指し以下の研究を行っています。

- ・顎の中で歯列のアーチが形成される位置を決定する分子メカニズムを解明する研究
- ・切歯、犬歯、小臼歯、大臼歯の4つの歯種の分化を制御する分子メカニズムを解明する研究
- ・乳歯が永久歯に交換する様式を制御する分子メカニズムを解明する研究
- ・歯冠の咬頭が形成される位置を決定する分子メカニズムを解明する研究
- ・哺乳類の歯の形態がどのように進化してきたのか、歯の発生メカニズムからの解明を目指す進化発生学的研究。

### 共同研究中の分野

医学系：京都大学大学院医学研究科高次脳形態学分野  
滋賀医科大学医学部生体機能形態学部門

歯学系：歯科麻酔全身管理学分野

### 主な論文（2009～2011年）

1. 山中淳之, 花村肇, 歯の新知見, スクスの生物学, 東京: 学会出版センター, pp.107-113 (2011).
2. 山中淳之, 哺乳類の歯列の異形歯性と二生歯性の発生メカニズム, 鹿児島大学歯学部紀要, Vol.31, pp.71-80 (2011).
3. Yamanaka A, Uemura M. The house shrew, *Suncus murinus*, as a model organism to investigate mammalian basal condition of tooth development. *J Oral*

*Biosci* 52: 215-224, 2010.

4. Yamanaka A, Yasui K, Sonomura T, Iwai H, Uemura M. Development of deciduous and permanent dentitions in the upper jaw of the house shrew (*Suncus murinus*). *Arch Oral Biol* 55: 279-287, 2010.
5. Yonamine Y, Matsuyama T, Sonomura T, Takeuchi H, Furuichi Y, Uemura M, Izumi Y, Noguchi K. Effectable application of vascular endothelial growth factor to critical sized rat calvaria defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 109: 225-31, 2010.

#### 科学研究費等の外部資金（2011年度）

1. 基盤 C（～2012年度）味覚神経回路と報酬系神経回路との相互線維連絡の形態学的解析
2. 若手 B（～2013年度）味覚 BMI の臨床応用に向けた味覚神経回路の機能的かつ形態学的な解析
3. 若手 B（～2013年度）単一ニューロン記録法・標識法を用いた食行動を呼び起こす味覚神経回路の解析
4. 旭硝子財団奨学寄付金（～2013年度）味覚ブレインマシーン・インターフェイス(BMI)の開発に向けた基盤研究

#### 主な研究技術・研究機器・解析システム

- ・ラットを用いて神経解剖学的研究を行う技術
- ・実験動物スunksを用いて発生生物学的研究を行う技術
- ・組織切片作成技術

- ・超増感技法を含む高度な免疫組織化学染色技術
- ・多重免疫電顕染色技術
- ・電子顕微鏡試料作成技術
- ・遺伝子クローニング技術
- ・*in situ* hybridization による遺伝子発現解析技術
- ・歯胚，顎を中心とした器官培養技術
- ・AVS を用いた組織構造の3次元再構築システム
- ・組織標本を広範囲にオートタイリングするデジタル標本作製システム
- ・Juxtacellular Recording 法を用いた中枢神経および末梢神経の機能形態学的解析

#### 研究協力をお願いしたいテーマ

- ・ラット，マウス等の実験動物を麻醉下にて外科的に処理する作業を伴う研究をされたい方
- ・透過電子顕微鏡試料を作成し（超薄切を含む），観察したい研究者の方
- ・硬組織と軟組織，あるいは生体材料，チタン等の金属を含んだ組織の透過電子顕微鏡像を観察したい方
- ・各種刺激をラット，マウス等の実験動物に与えてそれに応答する神経細胞を単一細胞レベルで可視化したい方
- ・感覚センサーと中枢神経の接続を試みるプローブの開発に興味のある方
- ・ブレインマシーンインターフェイスに興味のある方
- ・報酬系神経回路に興味のある方
- ・脳内味覚神経回路に興味のある方
- ・その他，中枢神経に関する研究に興味のある方

## 研究活動報告—人体構造解剖学分野—

島田 和幸・田松 裕一・峰 和治・下高原 理恵

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 神経病学講座  
人体構造解剖学分野

当分野の研究活動は、医学歯学の境界にとらわれない人体の全身における肉眼系統解剖学を守備範囲としており、臨床解剖学的な観点より主として循環器系、頭顔面部、生殖器系を中心とした調査研究を行い、また他大学の医学部および理工、美術学部等とも共同研究を進めている。

### 研究紹介

#### ●循環器系の臨床解剖学的研究

日本人における心臓の冠状動脈の分布、冠状静脈洞およびその弁の形態について、病理学的および臨床的な観点から調査・研究をおこない（島田）、冠状動脈の細部の枝についての調査もおこなっている（下高原）。また、冠状静脈洞および冠状静脈洞弁の形態に関しては大学院生に指導している。（島田、田松）

その他、当分野で所蔵するヒトおよび各種動物の血管系注入樹脂標本は、基礎・臨床を問わず様々な循環器系の研究や教育に役立てられている。（島田）

#### ●頭顔面部の臨床解剖学的研究

歯科臨床ではインプラント治療が普及しつつあるが、フィクスチャの埋入に伴う偶発症の問題が指摘されている。エックス線 Micro-CT を用いた顎骨の生体力学的解析を進めるとともに、エックス線では確認が困難な顎骨周囲の軟組織中を走行する血管・神経を肉眼解剖学的に剖出・提示して注意を促し偶発症の予防に寄与している。（田松）

加齢に伴う顔面のシワは広く一般にも興味の対象となっており多くの研究が行われているが、その形成機序は必ずしも明らかになっていない。ご遺体から採取したヒトの皮膚を観察材料として、真皮の厚みや真皮中の日光弾性線維症、皮脂腺、皮下組織中の皮膚支帯

密度、表情筋の筋層構造などとシワの深さととの関係を調査し、その結果を皮膚科系専門誌に発表している。（島田、田松）

その他、涙道疾患の治療に寄与するために鼻涙管周囲の臨床解剖学的な剖出・検索をおこない眼科系臨床学会にて発表している。（島田、田松）

#### ●生殖腺に分布する血管の解剖学的変異に関する研究

生殖腺（精巣・卵巣）に分布する動静脈には経路、本数、分岐・合流位置などのさまざまな変異が出現し、成体の形態から発生過程に関する知見を得ることができると。変異の成因を生殖腺下降と下大静脈のモザイク的構築に帰する従来の考え方に、血管の白膜通過位置、生殖管血管との吻合関係、下降時の生殖腺回旋などの情報を加えれば、多様な変異の存在をよりよく説明できることが、本学の解剖体調査を通じて明らかになってきている。さらに、哺乳動物間で比較解剖学的調査を進める中で、通常は別群とみなされる深腸骨回旋動静脈が生殖腺血管とも無縁ではないことが示唆された。この血管は単径皮弁や腸骨移植などに重要であり、また体幹背側皮下の主要な栄養血管でもある。現在、実験動物スunksで皮下分布の検索を進めており、深腸骨回旋動静脈の種間差を明らかにした上で、生殖腺血管の形成原則追究に還元させていきたいと考えている。（峰）

#### ●医学史

明治期に出版された解剖学書を中心とした書誌学調査を行っている。論文の執筆を精力的に進めながら、所蔵する貴重な古書類は国立博物館での展示などにも貸出し、医学の黎明期における先達の足跡を理解するために貢献している。（島田）

## 主な論文 (2009~2012年)

1. Ishikawa Y, Akasaka Y, Suzuki K, Fujiwara M, Ogawa T, Yamazaki K, Niino H, Tanaka M, Ogata K, Morinaga S, Ebihara Y, Kawahara Y, Sugiura H, Takimoto Y, Komatsu A, Shinagawa T, Taki K, Satoh H, Yamada K, Yanagida-Iida M, Shimokawa R, Shimada K, Nishimura C, Ito K, Ishii T. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: 376-383.
2. Amano K, Moriyama H, Shimada K, Matsumura G. Morphological study of the parotid duct in human fetuses with special emphasis on the relationship between the buccinator muscle and the parotid duct. *J Med Invest* 2009; 56(Suppl.): 255-257.
3. Ohashi T, Matsunaga S, Nakahara K, Abe S, Ide Y, Tamatsu Y, Takano N. Biomechanical role of peri-implant trabecular structures during vertical loading. *Clin Oral Invest* 2010; 14: 507-513.
4. Matsunaga S, Shirakura Y, Nakahara K, Tamatsu Y, Takano N, Ide Y. Biomechanical role of peri-implant cancellous bone architecture. *Int J Prosthodont* 2010; 23(4): 333-338.
5. Tamatsu Y, Tsukahara K, Shimada K. Findings of unique small muscle fibers at the superficial portion of the orbicularis oculi in the lateral canthal region of Japanese adult cadavers. *Clin Anat* 2010; 23(6): 637-641.
6. Amano K, Moriyama H, Shimada K, Matsumura G. Morphological study of the fetal parotid duct and buccinator muscle and the relationship to salivary secretion. *Clin Anat* 2010; 23(6): 642-648.
7. Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circulation Journal* 2011; 75(7): 1559-1566.
8. Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. The relationship between wrinkle depth and dermal thickness in the forehead and lateral canthal region. *Arch Dermatol* 2011; 147(7): 822-828.
9. Matsunaga S, Takano N, Tamatsu Y, Abe S, Ide Y. Biomechanics of Jaw Bone Considering Structural Properties of Trabecular Bone. *J Oral Biosci* 2011; 53(2): 143-147.
10. Ishibe K, Tamatsu Y, Miura M, Shimada K. Morphological study of the Vasa nervorum in the peripheral branch of human facial nerve. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2011; 88(3): 111-119.
11. Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. Relationship between the progression of facial wrinkles and the reduced density of the retinacula cutis. *Arch Dermatol* 2012; 148(1): 39-46.
12. Nakahara K, Matsunaga S, Abe S, Tamatsu Y, Kageyama I, Hashimoto M, Ide Y. Evaluation of the palatal bone for placement of orthodontic mini-implants in Japanese adults. *Cranio*. 2012; 30(1): 72-9.
13. Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. Morphological study of the relationship between wrinkles and solar elastosis in the skin from forehead and lateral canthal regions. *Arch Dermatol*. 2012; 148(8): 913-7.
14. Furuya H, Matsunaga S, Tamatsu Y, Nakano T, Yoshinari M, Ide Y, Abe S. Analysis of biological apatite crystal orientation in anterior cortical bone of human mandible using microbeam X-ray diffractometry. *Materials Transactions* 2012; 53(5): 980-984.

## 主な出版 (2009~2012年)

1. 島田和幸, 田松裕一, 第11章 頭頸部の筋, 口腔解剖学, 第1版, 脇田 稔, 山下靖雄 監修, PP75-83. 医歯薬出版, 東京, 2009.
2. 田松裕一, 第22章 心臓血管系: 心臓, 第23章 循環器系: 血管と循環, ボディセラピーのためのトータル標準解剖生理学, 第1版, 伊藤正裕, 早川大輔, 坂本 歩, 山村 聡 監訳, PP571-626. 丸善出版, 東京, 2011.
3. 島田和幸 「明治期における医学書の動向」, 坂井建雄編 『日本医学教育史』 分担, 東北大出版, 2012.
4. 島田和幸, 田松裕一, 第5章 頭皮と表情筋, ネットワーク-頭頸部・口腔顎顔面の臨床解剖学アトラス, 第1版, 前田健康 監訳, PP159-194. 医歯薬出版, 東京, 2012.
5. 松村譲児, 島田和幸, イラスト顎顔面解剖学, 中外医学社, 東京, 2012.

## 科学研究費等の外部資金 (2012年度)

1. 基盤研究B: 個性や年齢等の特徴を忠実に表現可能な顔分析・合成モデルの構築 (島田)
2. 基盤研究B: 日本とドイツの美術解剖学教育の発

展と展開 (島田)

3. 基盤研究 C: フィクスチャ埋入時の偶発症予防に寄与する上顎洞周囲血管神経の形態観察 (田松)
4. 挑戦的萌芽: 皮膚創傷実験のモデル動物としてunksの可能性を検証する (峰)
5. 若手研究 B: 開口反射誘発法を援用した摂食・嚥

下機能訓練法の確立 (下高原)

- 主な研究技術・研究機器・解析システム
- ・血管及びリンパ管への樹脂及び色素注入技術
  - ・頭頸部に関する三次元画像再構築
  - ・解剖学史書誌学の調査



## 研究分野紹介－口腔生理学分野－

三浦 裕仁・中山 歩・大木 誠・岩松 多美子・原田 秀逸

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療専攻 生体機能制御学講座  
口腔生理学分野

### 【研究紹介】

味覚を介して得られる食の喜びは何ものにも代え難いものです。また、味覚は摂食のコントロール、すなわち「食べる（おいしい）・食べない（まずい）」の判断に重要な感覚情報です。味覚に異常が生じると、食の喜びを失うばかりでなく、健康を損ねることもあります。超高齢社会となった日本において、健康を維持するために、味覚機能を正常に保ち、豊かな食生活を送ることはますます重要な課題となっています。

食物の味は、口腔や咽頭に多数分布している味蕾で受容され、その情報は4つの味神経を通して脳に伝えられます。ほ乳類では、味蕾細胞の寿命は10～14日と短く、生涯にわたって次々と新しく置き換わり続けます。ですから、今、味を受容している細胞と2週間前に味を受容した細胞は、別の細胞ということになります。それにもかかわらず、私たちはいつでも同じように味を感じることができそうですが、もし、この細胞の置き換えが正常に進行しないと、味を正しく感じられない味覚障害を来します。一方、味神経が切断されると、その神経がつながっていた味蕾は消失し、神経が再生すると味蕾が再生します。つまり、味神経は、味覚情報を脳に伝えるだけでなく、味蕾を維持するという役割も担っているのです。しかし、これらのメカニズムはその多くが不明のままです。また、味蕾に含まれている様々な細胞の特性、味覚情報伝達、そして味神経が伝える情報の性質についても未解明の部分が多く残されています。

当分野では、細胞が次々と置き換わりながら味蕾の構造と機能が正常に維持される仕組み、そして味神経の機能を解明することを目指して、味覚の研究を行っています。以下に、当分野の研究のいくつかを具体的にご紹介します。

### I. 味蕾の発生・分化を調節する分子の研究

味蕾は周囲の粘膜上皮細胞と共通の上皮幹細胞から形成されると考えられています。しかし、その一方で、味蕾細胞は、興奮性や神経細胞との連絡など、他の上皮細胞にはみられない神経細胞特有の性質を併せ持っています。そこで、神経細胞の発生や分化に関与する分子に着目して、味蕾の細胞解析を進めています。これまでに、神経細胞の分化に関与する転写因子のMash1, Nkx2.2が味蕾内で酸味受容を担当する細胞（型細胞）に選択的に発現すること、また、胚発生の過程で様々な細胞の分化増殖を誘導する分泌性因子Shhが味蕾の基底細胞（型細胞）に限局して発現することなどを明らかにしました。また、Shhシグナルを受けとる受容体Ptc1が、味蕾の前駆細胞が存在すると推測される味蕾周囲の細胞増殖が活発な領域に発現していることを見いだしました。また、味蕾内のShhの発現は、特に味神経への依存度が高く、味神経を切断すると約6時間でその発現が消失することを明らかにしました。味蕾内で発現するその他の分子、味覚受容体、細胞内情報伝達分子、転写因子などはいずれも、神経を切断してから味蕾の構造が失われるまでの約10日間発現が検出されました（論文3, 8）。現在、Shhシグナルの役割やShhを発現する味蕾基底細胞が味蕾内のどのような細胞に成熟分化するかについて解析を進めています。

### II. 味蕾の発生過程を探る研究

味蕾は、口腔内では舌の他に軟口蓋に分布しています。私たちは、細胞分化関連分子の発現を指標にして、軟口蓋の味蕾が形成される過程を解析しました。その結果、マウス（ハツカネズミ）では、口蓋が形成される途上で口蓋突起がまだ左右に分かれている胎生14.5

日の段階に、味蕾の基底細胞の Shh を発現する細胞が現れることを見だしました。成熟した味蕾では神経支配が失われると、まず、味蕾基底部の Shh の発現が低下し、続いて味蕾構造が消失します。しかし、胎生14.5日の Shh 発現細胞は、まだ、神経支配を受けていません。つまり、軟口蓋に味蕾が形成される最初の段階に味神経は関与しないこととなります。発生が進んで味神経が軟口蓋の上皮に達すると、Mah1 の発現が開始しました (論文6)。現在、口腔内の他の領域についても、味蕾形成の解析を進めており、口腔内味覚機能の形成過程の全体像を明らかにしたいと考えています。

### Ⅲ. 口腔内各部の味蕾細胞の違いに関する研究

食品の甘味、うま味、苦味の情報は、それぞれの味に対応する G タンパク質共役型の味覚受容体で受容します。味蕾細胞で発現する G タンパク質 ( $G\alpha$ -gustducin) の発現パターンの解析を行い、口腔内各部の味蕾で比較しました。その結果、軟口蓋の味蕾では  $G\alpha$ -gustducin は、甘味、うま味、苦味を受容する味蕾細胞のほぼ全てに発現していましたが、舌の味蕾ではその一部に限定されており、味蕾の味覚情報伝達系には口腔内の部位によって差があることが明らかになりました (論文7)。このような部位による味蕾の違いがどのように生じるのか、また、伝える味覚情報の質的な違いや摂食のコントロールとどのように関係しているのか、解析を進めています。

### Ⅳ. 味覚神経応答で味蕾の機能を探る 一味覚情報伝達系の分子機構の研究

舌の茸状乳頭と有郭乳頭、そして軟口蓋の味蕾は、それぞれ異なる味神経すなわち、鼓索神経、舌咽神経、大錐体神経で支配されています。これらの味神経の応答を解析すると、口腔内各部の味蕾から脳に伝えられる味覚情報を捕らえることができます。この情報は味蕾の機能を反映していますから、口腔内各部の味蕾の味覚受容機能を定量的に比較解析できます。そこで、 $G\alpha$ -gustducin の KO マウスを使って、大錐体神経と鼓索神経の味覚応答の解析を行いました。その結果、甘味に対する味覚神経応答は、 $G\alpha$ -gustducin の KO によって、大錐体神経と鼓索神経の両方で大きく低下しました。その一方で、苦味に対する応答は、大錐体神経では大きく低下するのに対して、鼓索神経では味蕾を刺激するために用いる物質によって、応答が低下する場合と低下しない場合があることを明らかにしました

(論文1)。この結果は、苦味情報伝達系の部位差と多様性を示すと同時に、口腔内の各部で受容される味覚情報の特性について新たな問題を提起しました。現在、マウスの味覚行動解析によって、各味神経で伝えられる味覚情報の特性と重み付けについて解析を行っています。

#### 【研究技術】

- ・神経応答解析 (大錐体神経、鼓索神経、舌咽神経)、味覚行動解析 (リック解析、二瓶選択法)
- ・*in situ* hybridization (二重蛍光、ホールマウント など)、免疫染色 (三重蛍光、ホールマウント など)
- ・Western blotting, Genome PCR, RT-PCR
- ・細胞培養 (味蕾、味覚神経細胞)、組織培養など

#### 【共同研究先 (主な共同研究テーマ)】

- 大学：九州大学 (情報伝達系 KO マウス)、コロラド大学 (味蕾細胞分化)、ルイジアナ州立大学 (酸味神経応答)
- 研究所：(独)食品総合研究所 (味蕾特異的分子)、アサヒビール株式会社 (味覚機能分子)

#### 【論文 (2006~2012年)】

1. Tomonari H, Miura H, Nakayama A, Matsumura E, Ooki M, Harada S.  $G\alpha$ -gustducin is extensively coexpressed with sweet and bitter taste receptors in both the soft palate and fungiform papillae but has a different functional significance. *Chem Senses*. 37(3): 241-251, 2012
2. Shindo Y, Morishita K, Kotake E, Miura H, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Hino A, Kanda T, Kusakabe Y. FXYD6, a Na, K-ATPase Regulator, Is Expressed in Type II Taste Cells. *Biosci Biotechnol Biochem*. 75(6): 1061-1066, 2011
3. Miura H, Barlow L. Taste bud regeneration and the search for taste progenitor cells. *Arch Ital Biol*. 148(2): 107-118, 2010
4. Shindo Y, Kim MR, Miura H, Yuuki T, Kanda T, Hino A, Kusakabe Y. *Lrmp/Jaw1* is expressed in sweet, bitter and umami receptor-expressing cells. *Chem Senses*. 35(2): 171-177, 2010
5. Shindo Y, Miura H, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Ninomiya Y, Hino A, Kanda T, Kusakabe Y. *Galpa 14* is a candidate mediator of sweet/umami signal transduction in the posterior region of the mouse tongue. *Biochem Biophys Res Commun*. 376: 504-508, 2008



6. Nakayama A, Miura H, Shindo Y, Kusakabe Y, Tomonari H, Harada S. Expression of the basal cell markers of taste buds in the anterior tongue and soft palate of the mouse embryo. *J Comp Neurol.* 509(2): 211-224, 2008
7. Miura H, Nakayama A, Shindo Y, Kusakabe Y, Tomonari H, Harada S. Expression of gustducin overlaps with that of Type III IP3 receptor in taste buds of the rat soft palate. *Chem Senses.* 32(7), 689-696, 2007
8. Miura H, Kusakabe Y, Harada S. Cell lineage and differentiation in taste buds. *Arch Histol Cytol.* 69(4): 209-225, 2006



## 口腔生化学分野の研究紹介

松口徹也・大西智和・柿元協子・板東健二郎・植村桃子・楠山譲二(大学院)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
 先進治療科学専攻 腫瘍学講座  
 口腔生化学分野

口腔生化学分野では、免疫担当細胞のシグナル伝達機構、骨組織のメカニカル・ストレス受容のメカニズム、歯周疾患の発症・増悪に関する分子生物学的機構を三本の柱として、時にはそれぞれをリンクさせながら独創的な研究を行っている。

構成メンバー：教授（松口徹也）、准教授（大西智和）、助教（柿元協子、板東健二郎）の教員4名、教務職員（植村桃子）1名、博士課程の大学院生（楠山譲二）1名

主な研究内容の概説

### ●免疫担当細胞のシグナル伝達機構

Toll-like receptor (TLR) シグナル伝達機構：病原体関連分子パターン (PAMP) レセプターである TLR の発現調節機構、およびその下流シグナル伝達機構について研究している。特に TLR4 の下流シグナル伝達分子として、Cot/Tpl2 (MAP キナーゼ上流活性化キナーゼ)、DUSP16 (aka MKP-M, JNK 特異的フォスファターゼ) (Mol. Cell. Biol., 21, 6999-7009, 2001), JIP3 (JNK の足場タンパク) (EMBO J., 22, 4455-4464, 2003) 等のシグナル分子の生理的意義について解析を進めている。抗原特異的免疫分子機構：CD4 陽性ヘルパー T 細胞の抗原刺激後の分化様式 (Th1, Th2, Th17, iTreg) は抗原特異的免疫応答の性質を決定する重要な機構であるが、分化様式を規定する細胞内シグナル伝達機構の詳細は不明である。Th1/Th2 分化に関わる新たなシグナル伝達分子として、抗原提示細胞における Cot/Tpl2 分子 (J. Clin. Invest. 114, 857-866, 2004), T 細胞における DUSP16 (J Biol Chem. 286: 24896-24905. 2011) を同定し、それぞれの分子メカニズムについてさらに研究を継続している。マスト細胞の病原体認識機構：I 型アレルギーの主体とされるマスト細胞は、実は生

体防御の第一線で病原体駆除に働く。マスト細胞に発現する TLR の機能解析を中心に、マスト細胞による病原体認識機構の解析を行っている (Biochem. Biophys. Res. Commun. 402: 1-6. 2010, J Cell Physiol. 213, 126-136, 2007)。

### ●骨芽細胞分化に関わるキナーゼ分子の同定

高齢化社会において骨粗鬆症患者の増加など、骨代謝制御機構の解明は急務となっている。骨芽細胞は骨マトリックスの産生細胞であると同時に破骨細胞の分化・活性化制御を行い、骨代謝制御の中心的細胞である。我々は骨芽細胞機能の重要な調節分子として、JNK (J Bone Miner Res. 24: 398-410. 2009) と AMPK (J Cell Physiol. 221: 740-749. 2009) の2つのキナーゼを新たに同定し、骨疾患における治療標的分子としての可能性について解析を続けている。

### ●骨組織のメカニカル・ストレス受容のメカニズム

骨は古くからメカニカル・ストレスに反応する組織として知られているが、その分子メカニズムは不明な点が多い。当分野では骨芽細胞のメカニカル・ストレス受容の分子メカニズムの解析を行っている（一部は帝人ファーマよりの受託研究）。また、近年、“骨免疫学”と称して骨代謝と免疫系の関係が注目を集めているが、当分野でも骨代謝に影響を与える免疫系のシグナルについて解明を進めている。また、メカニカル・ストレスのシグナルと免疫シグナルに共通したシグナル経路に着眼した研究を行っている (J Cell Physiol. 211, 392-398, 2007)。

### ●歯周疾患の発症・増悪に関する分子生物学的機構

歯周疾患は細菌感染により引き起こされるが、当分

野では免疫シグナル分子のノックアウトマウスに歯周炎を発症させ、歯周疾患の分子生物学的機構を解析している (*J Dent Res.* 89: 192-197. 2010) また、全身疾患と歯周病の関係を解明すべく、2型糖尿病モデルマウスを使った研究も行っている。

#### 主な論文業績 (2009~2012年)

1. 松口徹也：最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - : 骨芽細胞の分化調節機構 日本臨床・増刊 in press.
2. Tetsuya Matsuguchi (2012). Roles of Kinases in Osteoblast Function, *Advances in Protein Kinases*, Gabriela Da Silva Xavier (Ed.), ISBN: 978-953-51-0633-3, InTech, DOI: 10.5772/38384.
3. LPS-induced chemokine expression in both MyD88-dependent and -independent manners is regulated by Cot/Tpl2-ERK axis in macrophages. Bandow K, Kusuyama J, Shamoto M, Kakimoto K, Ohnishi T, Matsuguchi T. *FEBS Lett.* 586: 1540-1546. 2012.
4. Mast Cells as Critical Effectors of Host Immune Defense against Gram-negative Bacteria. Matsuguchi T. *Curr Med Chem.* 19: 1432-1442. 2012.
5. Functional involvement of dual specificity phosphatase 16 (DUSP16), a c-Jun N-terminal kinase-specific phosphatase, in the regulation of T helper cell differentiation. Musikacharoen T, Bandow K, Kakimoto K, Kusuyama J, Onishi T, Yoshikai Y, Matsuguchi T. *J Biol Chem.* 286: 24896-24905. 2011.
6. Molecular mechanisms of the inhibitory effect of lipopolysaccharide (LPS) on osteoblast differentiation. Bandow K, Maeda A, Kakimoto K, Kusuyama J, Shamoto M, Ohnishi T, Matsuguchi T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 755-761. 2010.
7. Functional roles of Cot/Tpl2 in mast cell responses to lipopolysaccharide and Fc RI-clustering. Chiba N, Kakimoto K, Masuda A, Matsuguchi T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 1-6. 2010.
8. Cot/Tpl2 regulates IL-23 p19 expression in LPS-stimulated macrophages through ERK activation. Kakimoto K, Musikacharoen T, Chiba N, Bandow K, Ohnishi T, Matsuguchi T. *J Physiol Biochem.* 66: 47-53. 2010.
9. Involvement of Cot/Tpl2 in bone loss during periodontitis. Ohnishi T, Okamoto A, Kakimoto K, Bandow K, Chiba N, Matsuguchi T. *J Dent Res.* 89: 192-197. 2010.
10. マスト細胞の活性化とセリンスレオニンキナーゼ. 松口徹也. *臨床免疫・アレルギー科* 54, 176-182, 2010.
11. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T. *J Cell Physiol.* 221: 740-749. 2009.
12. 骨芽細胞分化と JNK シグナル. 松口徹也. *生化学.* 81: 703-707. 2009.
13. Dehydroepiandrosterone increased oxidative stress in a human cell line during differentiation. Izumo K, Horiuchi M, Komatsu M, Aoyama K, Bandow K, Matsuguchi T, Takeuchi M, Takeuchi T. *Free Radic Res.* 43: 922-931. 2009.
14. Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice. Okamoto A, Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Chiba N, Maeda A, Fukunaga T, Miyawaki S, Matsuguchi T. *Eur J Oral Sci.* 117: 238-247. 2009.
15. JNK activity is essential for Atf4 expression and late-stage osteoblast differentiation. Matsuguchi T, Chiba N, Bandow K, Kakimoto K, Masuda A, Ohnishi T. *J Bone Miner Res.* 24: 398-410. 2009.
16. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. *J Periodontal Res.* 44: 43-51. 2009.

#### 科学研究費等の外部資金 (2012年度)

1. 基盤 C (2011~2013年度) 免疫監視システム制御に関わる新規シグナル分子機構の解明
2. 基盤 C (2011~2013年度) ヘルパー T 細胞の異常が引き起こす肥満の病態解析
3. 基盤 C (2011~2013年度) LPS で誘導される高 OPN 骨芽細胞の骨免疫学的解析
4. 受託研究費 (帝人ファーマ) (2012年度) 細菌感染時における LIPUS の骨芽細胞への影響

## 研究活動報告－口腔病理解析学分野－

仙波 伊知郎・嶋 香織・親里 嘉貴(大学院4年)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 腫瘍学講座  
口腔病理解析学分野

口腔病理解析学分野では、口腔顎顔面領域の病変の診断と病理発生について研究しています。口腔領域の悪性腫瘍として最も頻度が高い口腔粘膜扁平上皮癌は、早期に診断と治療が出来れば予後は比較的良好なのですが、口腔の複雑な解剖学的特性から進行癌では治療が困難になります。また、早期診断に欠かせない前がん病変の診断方法は、未だ確立されているとは云えず、診断にも有用な遺伝子変異の同定が急務です。

口腔がん、特に舌癌を好発する化学発がん実験系を用い、口腔がんの発がん感受性に関する遺伝子の解析や前がん病変のモデル開発と早期遺伝子変異の同定を行い、ヒトへも応用できる診断法の確立を目指しています。

また、口腔顎顔面を構成している顎骨や間葉組織の病変は、口腔頭頸部領域に特有の病変が多く、病理発生の背景にある組織発生や形態学的特徴の解析とともに遺伝子変異の解析も必要です。他の分野の協力も得ながら以下のような研究を行っています。

さらに、日本病理学会の口腔病理専門医資格を取得するために必要な臨床病理学（診断病理）の研修を研究と同時に行う事が出来ます。日常の生検や手術検体の診断に加えて、剖検（病理解剖）にも参加し、死体解剖資格を得て、専門医試験の受験資格が得られます。病理医は doctor of doctors として、今、最も求められている人材です。

### 1. 口腔粘膜前癌病変の解析：動物モデルの開発と病理診断法の確立

4NQO による舌癌実験モデルで、前がん病変を作成し、早期から認められる限局性粘膜上皮病変と背景粘膜の変化について、遺伝子修復系の変化やがん抑制遺伝子の変異などについて検索し、ヒト口腔粘膜前が

ん病変の早期診断に有用なマーカーを検索しています。

・Oyazato Y, Hirano M, Shima K, Semba I. Pathological analysis of precancerous lesion in 4NQO-induced rat tongue carcinogenesis experimental model. 第22回日本臨床口腔病理学会学術大会・総会, 第5回アジア口腔病理学会総会, 2011年(福岡市)

・親里嘉貴, 平野真人, 嶋香織, 仙波伊知郎, 4NQO 誘発ラット舌前癌病変モデル確立と前癌病変における DNA 損傷修復機構の解析. 第101回日本病理学会総会, 2012年(東京都)

### 2. 発癌感受性因子の解析：トランスジェニック動物による解析

4NQO による舌癌実験モデルで見いだした発がん感受性やがんの進行に関する系統差を基に、トランスジェニックラットを作成し、候補遺伝子の発がんに関する役割を検証し、ヒトへの応用を計画しています。これまでに 4NQO の代謝に関連する NQO1 について解析を進めています。

### 3. 口腔病変の臨床病理学的解析：顎骨腫瘍および腫瘍様病変、顎骨インプラント

顎骨に特有の線維骨病変や歯原性腫瘍の特性を、免疫組織化学や遺伝子変異の解析により明らかにし、病理発生の解析や診断に有用なマーカーを検索しています。また、樹脂包埋非脱灰硬組織研磨標本を用いて、チタン等の高硬度の金属を含む顎骨インプラントの組織解析を行っています。

### 4. 頭頸部中胚葉発生調節因子の解明：骨・軟骨の分化と顎骨病変

頭頸部に特徴的な機能と構造を担う中胚葉の多くは

頭部神経堤細胞に由来し、その細胞分化機構を担う遺伝子転写因子の時間空間的発現の特異性は、病変の病理発生機序に関連していると考えられ、これまでに下顎骨の形成過程で生じるメッセル軟骨の形成に関連する転写因子の時間空間的発現を検索しています。

#### 5. 大腸癌の分子病理疫学研究

ハーバード大学公衆衛生学部で開始された、全米の医療従事者を対象とした二つの前向き大規模コホート研究、the Nurses' Health Study (NHS, N = 121,700) および、the Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, N = 51,500) における、大腸癌発生症例 1,000 例以上を対象とした研究プロジェクトです。全米の病院から外科手術を試行された対象症例の病理検査報告書、病変部および切除断端部のパラフィンブロックを収集し、病変部の genomic および epigenomic 変化を検索し、蓄積された対象症例の食生活、生活習慣、家族的、遺伝的背景などの多数の因子との関連性の解析、また大腸癌の予後関連因子の探索を、統計学的手法を用いて行っています。生物学研究者、腫瘍専門医、病理医、生物統計学研究者、疫学研究者、生物情報学研究者など様々な分野の専門家が共同することにより、大腸癌の診断、治療とともに予防に役立つ研究を行っています。

#### 最近の論文

- Shima K, Morikawa T, Baba Y, Noshio K, Suzuki M, Yamauchi M, Hayashi M, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Cause Control* 2011 Feb; 22(2): 301-9.
- Shima K, Noshio K, Baba Y, Cantor M, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic significance of CDKN2A (p16) promoter methylation and loss of expression in 902 colorectal cancers: Cohort study and literature review. *Int J Cancer* 2011 Mar; 128(5): 1080-94.
- Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, Kuchiba A, Noshio K, Shima K, Tanaka N, Huttenhower C, Frank DA, Fuchs CS, Ogino S. STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2011 Mar; 17(6): 1452-62.
- Baba Y, Noshio K, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Phosphorylated AKT expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers. *Cancer* 2011 Apr; 117(7): 1399-408.
- Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Noshio K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2011 Apr; 305(16): 1685-94.
- 柳橋恵子, 中村康典, 宮脇昭彦, 大河内孝子, 仙波伊知郎, 中村典史. 間葉成分に富んだ下顎エナメル上皮線維腫の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 2011.5; 57(5): 314-8.
- 坂元亮一, 上川義昭, 新田哲也, 永山知宏, 仙波伊知郎, 杉原一正. 下唇良性腫瘍を思わせた放線菌症の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 2011.6; 57(6): 370-3.
- Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. *TGFBR2* and *BAX* Mononucleotide Tract Mutations, Microsatellite Instability, and Prognosis in 1072 Colorectal Cancers. *PLoSOne*, 2011 Sep; 6(9): e25062.
- Nishihara K, Nozoe E, Hirayama Y, Miyawaki A, Semba I, Nakamura N. A case of small cell carcinoma in the buccal region. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 38:1000-3.
- Miyahara M, Tanuma J, Sugihara K, Semba I. Tumor lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis and clinicopathologic parameters in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1287-94.
- Semba I, and Working committee on new histopathological criteria for borderline malignancies of oral mucosa JSOP. *Oral Carcinoma in-Situ (JSOP) Catalog, histopathological variations*, Sunashobo, Tokyo, 2007, p1-91.
- 宮原麻由美, 田沼順一, 川島清美, 野添悦郎, 仙波伊知郎, 杉原一正. 著明な石灰化と骨形成を伴った石灰化上皮腫の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌*, 53(8): 33-37, 2007.
- Takeda T, Sugihara K, Hirayama Y, Hirano M, Tanuma J-I, Semba I. Immunohistological evaluation of Ki-67, p63, CK19 and p53 expression in oral epithelial dysplasias. *Journal of Oral pathology and*

Medicine 2006; 35: 369-75.

14. 宮原麻由美, 田沼順一, 松井竜太郎, 國芳秀晴, 仙波伊知郎, 杉原一正. 下顎前歯部に発生した腺様歯源性腫瘍中に歯源性石灰化上皮腫を含むいわゆる combined epithelial odontogenic tumor の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌2006; 52(9): 498-501.

科学研究費等の外部資金 (2011年度)

1. 基盤 C (~2011年度) 口腔粘膜前癌病変の初期遺伝子変異の解明
2. 若手 B (~2011年度) 遺伝子多型を用いたヒト舌癌発生に寄与する薬物代謝酵素の同定





## 研究活動報告—口腔微生物学分野—

小松澤 均

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 腫瘍学講座  
口腔微生物学分野

昨年、基礎研究者にとって、非常に嬉しい出来事がありました。京都大学 iPS 研究所 所長の山中伸弥教授が、日本人としては歴代 2 人目となる、ノーベル生理学・医学賞を受賞されました。2006年、iPS 細胞の発見から 6 年という、異例の速さで受賞された京都大学の山中教授も、基礎研究の重要性を非常に強く説いておられる研究者の一人です。基礎研究は、非常に地道な作業であり、得られる結果の大半は思い通りの結果ではありません。しかし、いざ、綺羅星のように輝く結果を手中に収めた瞬間、基礎研究をやってきたよかった、と心から思えます。

口腔微生物学分野では、院内感染菌として知られている黄色ブドウ球菌、う蝕病原菌であるミュータスレンサ球菌、歯周病原菌についての基礎研究を行っています。私達は盤石な基礎研究のもとに臨床応用は成り立つという信念のもとに、歯科医療への貢献を目指し、日々基礎研究を行っています。是非、口腔微生物学分野の研究紹介を読んでいただき、少しでも心が動かされた方は、私達と共に細菌感染症研究してみませんか。

### 【私達の研究】

#### —黄色ブドウ球菌研究—

黄色ブドウ球菌は、院内感染菌としても知られており、多くの病原性因子を持つことが明らかになっている、非常に恐ろしい細菌です。歯科領域においては、蜂窩織炎や誤嚥性肺炎を惹起することでも知られており、本菌の病原性発現や口腔内への定着機構を解明することは、口腔・全身への健康に寄与することが考えられます。黄色ブドウ球菌の研究は、大きく 3 つの研究が進行中です。1 つ目は血清中の黄色ブドウ球菌の病原性発現機構の解明です。私たちは、昨年、生体内

における黄色ブドウ球菌の病原性発現が、一般的な細菌培養培地で培養した際と異なることを見出し (2011, AEM, Oogai et. al.), 現在は生体中の病原性発現の調節因子を同定するための研究を行っています。2 つ目は、黄色ブドウ球菌のバクテリオシン耐性機構の解明です。3 つ目は、細菌凝集素 gp340 を介した口腔内定着機構の解明です。2 つ目と 3 つ目に関しては、生体内常在菌でもある黄色ブドウ球菌の定着機構の解明を目的として行っている研究です。バクテリオシンとは、細菌の産生する抗菌性物質で、生体内に常在化する上で、他菌の産生するバクテリオシンに対し耐性を持つことは、共存するためには大変重要です。昨年までに、私たちは枯草菌の産生するバクテリオシン耐性に関与する因子の同定に成功し (2011, FEMS Micro., letter, Yoshida et. al., 2011, Kawada-Matsuo, virulence), 現在は枯草菌以外の細菌の産生するバクテリオシン耐性因子の同定について検証を行っています。また、歯科領域においては顎義歯への黄色ブドウ球菌の定着ならびにバイオフィーム形成が非常に問題視されており、本菌の顎義歯への定着機構を解明することで、顎義歯への定着阻害を目標に、研究を行っています。

#### —う蝕原因菌研究—

ミュータスレンサ球菌は、言わずと知れたう蝕の病原菌として知られています。本菌のう蝕病原性はバイオフィームや酸産生能、耐酸性が報告されていますが、これら以外にも本菌がう蝕病原性を発揮できるための機構については、未だ明らかになっていない部分が多いと考えられます。私たちの研究では、他菌の産生する過酸化水素耐性機構の解明と糖代謝機構の解明を行っております。過酸化水素耐性機構については、バイオフィームを成熟させていくにあたり、バイオフィ

ルム内で優勢を誇る *Streptococcus sanguinis* のような過酸化水素産生菌と共存するためのメカニズムについて明らかにしました (2012, AEM, Fujishima et. al.)。また、ミュータンスレンサ球菌は、糖を分解しバイオフィルムを形成することから、他菌に比べ、糖代謝能力が高いのではないかという着想から、他菌には見られない糖代謝機構についての研究も行い、報告しました (2012, plos one, Kawada-Matsuo et. al)。

#### —歯周病原菌研究—

歯周病原菌については、red complex のひとつである *Tannerella forsythia* の血清抵抗性機構の解明と、若年性歯周炎の病原菌として報告されている *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* の菌体表層タンパクの病原性の解明についての研究を行っています。

このように、私たちの研究室では、一見テーマがばらばらのようにも見えますが、大きな柱としては、ヒト生体への定着に重要な因子の同定が目的であり、そのために様々な角度、視点から研究を進めています。また、生体侵襲性の高い黄色ブドウ球菌と、非侵襲性細菌である口腔内細菌の研究を同時に行えることで、類似点、相違点が見えてきて、細菌が生体に侵襲するためには何が必要か、というようなことも将来的には明らかになると考えています。

#### 【最近の発表論文】

1. Kawada-Matsuo M, Mazda Y, Oogai Y, Kajiya M, Kawai T, Yamada S, Miyawaki S, Oho T, Komatsuzawa H. GlnS and NagB regulate amino sugar metabolism in opposing directions and affect *Streptococcus mutans* virulence., PLoS One. 2012; 7(3): e33382.
2. Mazda Y, Kawada-Matsuo M, Kanbara K, Oogai Y, Shibata Y, Yamashita Y, Miyawaki S, Komatsuzawa H., Association of CiaRH with resistance of *Streptococcus mutans* to antimicrobial peptides in biofilms., Mol Oral Microbiol. 2012 Apr; 27(2): 124-35.
3. Kittaka M, Shiba H, Kajiya M, Ouhara K, Takeda K, Kanbara K, Fujita T, Kawaguchi H, Komatsuzawa H, Kurihara H., Antimicrobial peptide LL37 promotes vascular endothelial growth factor-A expression in human periodontal ligament cells., J Periodontal Res., 2012 Sep 3.
4. Tang G, Kawai T, Komatsuzawa H, Mintz KP., Lipopolysaccharides mediate leukotoxin secretion in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*., Mol Oral Microbiol. 2012 Apr; 27(2): 70-82.
5. Tateishi F, Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Oogai Y, Komatsuzawa H, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K., Detection of *Fusobacterium nucleatum* in chorionic tissues of high-risk pregnant women., J Clin Periodontol. 2012 May; 39(5): 417-24.
6. Y. Oogai, M. Matsuo, M. Hashimoto, F. Kato, M. Sugai, H. Komatsuzawa, Expressions of virulence factors in *Staphylococcus aureus* grown in serum., Appl Environ Microbiol., 2011, Nov. 77(22): 8097-105.
7. M. Kawada-Matsuo, Y. Yoshida, N. Nakamura, H. Komatsuzawa, Role of two-component systems in the resistance of *Staphylococcus aureus* to antibacterial agents., Virulence., 2011, 1;2(5): 427-30.

## 歯科応用薬理学分野の教室紹介

佐藤 友昭

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻 生体機能制御学講座  
歯科応用薬理学分野

### 1) 歯科応用薬理学分野の教室紹介

歯科応用薬理学分野について、簡単にその沿革と最近の活動状況を説明致します。

歯科応用薬理学分野は、本歯学部歯科薬理学講座を前身としており、昭和55年4月に初代の清水信一郎教授、平成3年に二代の西川殷維教授を経て、平成19年9月より、佐藤友昭が教授に昇任し、現在は、佐藤の他、増原正明講師（医博）、永山知宏助教、大西佳子助教をスタッフとし、教育、研究活動を行っている。また、平成24年4月より待望の大学院生、塚原飛央が入学し、研究活動を懸命にこなし、着実に成果をあげている。

薬理学の分野は、国内外を問わず、医学系、歯学系、薬学系、農学系、獣医学系、生体工学系、理学系と出身母体の学部が異なっても研究領域に境界を強いて設けておらず（それが強味でもあり、弱味でもあるのだが）、当研究室もこの立場で、分野にこだわらず、自由な発想で研究を進めている。代々の本学歯科薬理学講座（当分野）の究極の目的は、ヒトの生活の質の向上に役立つ薬物を臨床に送り出すことであるとの考えから、老化による障害、認知症、難治性神経症、虚血性障害、骨粗鬆症、カンジダによる障害等の発症機序、およびこれら疾患に対しての従来薬物の作用機序を詳細に分析することによって、新しい薬物治療戦略を樹立したいと考え、基礎的研究中心に日夜研究活動に取り組んでいる。主に佐藤は、中枢神経障害に関する研究を担当し、塚原らと共に難治性神経症の薬物治療に関する研究を行っている。従来、神経障害と言えば、グルタミン酸作動性神経による神経障害に多くのスポットが当てられていたが、我々は、GABA 作動性神経によっても神経障害が引き起こされ、このことが神経疾患の難治性、つまり、薬物に対しての抵抗性

に関わる事を示唆する結果を得ている。また、増原は、骨を吸収する細胞である、破骨細胞の研究をメインテーマとし、破骨細胞の分化に影響を与えるもの、例えば、ケッパーなどに多く含まれるケルセチンなどについて、どのような細胞内情報伝達経路に影響を及ぼしているかの解析など、骨粗鬆症予防への応用を見据えながら研究を行っている。更に、前述の大学院生である塚原は、難しい課題にも、果敢に挑戦し、持ち前の粘り強さで、新規の発見を行い、平成24年12月15日の大学院発表会で、「ストレスが閉経モデルマウスの情動に及ぼす影響と GABA 神経系との関連に対する行動科学のおよび組織化学的検討」の演題を発表し、お陰様で、1年生ながらも上位評価を頂いて、本人は更なる努力目標ができたようである。永山は、当分野では臨床研究を行える貴重な存在で、顎顔面疾患制御学と連携して、*Candida albicans*、及び *Candida dubliniensis* の生活環を調べ、生体への進入のメカニズムを研究し、口腔カンジダ症の治療や予防方法改善に留まらず、新しい生体材料の開発を見据えた研究も行っている。

このように、当分野は地道にはあるが、着実な成果を発表しており、今後、薬物治療の新しい戦略を提示することに繋がりたいと、スタッフ一同、研究を鋭意推進中である。我々は、未だ未だ発展途上の段階で、皆様にご指導を仰がなければ成らないと考えておりますので何卒宜しくお願い致します。

### 2) 最近の業績

2012年

1. Masaaki Masuhara, Tomoaki Sato. Effects of quercetin on osteoclastogenesis and involvement in membrane estrogen receptor GPR30. *J. Pharmacological Sciences* 118 (Suppl.I), 164P, 2012.

2. Takao Tsukahara, Tomohiro Nagayama, Masaaki Masuhara, Tomoaki Sato. Effect of chronic stress induced by repeated oral administration on performances of several behavior tests in ovariectomized mice. *J. Pharmacological Sciences* 118 (Suppl. I), 192P, 2012.
  3. Koh-ichi Tanaka, Nobue Kitanaka, Junichi Kitanaka, Shyoh Yokoyama, Yuriko Kishi, Tomoaki Sato, Takashige Nishikawa, Motohiko Takemura, Akemichi Baba, Nobuyoshi Nishiyama. Mechanism of thymidine incorporation into acid insoluble fraction in oxidative stress DNA injury. *J. Pharmacological Sciences* 118 (Suppl. I), 227P, 2012.
  4. Tomohiro Nagayama, Yoshiaki Kamikawa, Daisuke Hirabayashi, Juniti Fuzisaki, Tomoaki Sato, Kazuma Sugihara. Virulence and antifungal drug sensitivity of *Candida albicans* isolated from Oral Candidiasis patients (The comparison of Erythematous and Hyperplastic Oral Candidiasis). *J. Pharmacological Sciences* 118 (Suppl. I), 250P, 2012.
- 2011年
1. Osteoclastogenesis and Increased Bone Mass in Mice Due to a Defect in Osteoclastic Cell-Cell Fusion. Okayasu M, Nakayachi M, Hayashida C, Ito J, Kaneda T, Masuhara M, Suda N, Sato T, Hakeda Y. *Journal of Biological Chemistry*, 287(23): 19229-41, 2012.
  2. Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand-dependent expression of caveolin-1 in osteoclast precursors, and high dependency of osteoclastogenesis on exogenous lipoprotein. Hada N, Okayasu M, Ito J, Nakayachi M, Hayashida C, Kaneda T, Uchida N, Muramatsu T, Koike C, Masuhara M, Sato T, Hakeda Y. *Bone*, 50 (1), 226-236, 2012.

## 心身歯科学分野の研究紹介

梶原 和美・塚田 澄代

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻  
社会・行動医学講座 心身歯科学分野

当分野では、歯科医療現場への応用を通して人間理解をめざす心理学研究と医の哲学と医療倫理の基礎となる人間の本質に関する哲学的研究を20世紀の実存と本質の関係を新しい直接的経験論によって明らかにしたガブリエル・マルセルのフランス哲学を中心に研究しています。

構成メンバー：准教授（塚田澄代，梶原和美）の2名。

### 研究紹介

#### 哲学研究

- ガブリエル・マルセルと他の哲学者とのテーマ別比較
  - ・ガブリエル・マルセルとドゥルーズとの他者への誠実と自己への誠実に関する比較研究
  - ・マルセルとハイデッガーとの実存と存在との関係についての比較研究
  - ・マルセル，カント，サルトルにおける倫理観（普遍的倫理は存在するか否かについての見解）の比較
  - ・ガブリエル・マルセルに影響を及ぼしたベルクソンとの比較：直接知に至る方法の比較研究：ベルクソンにおける直観とガブリエル・マルセルにおける第2の反省。テーマ別研究：持続と広がり[延長]（時間と空間）の比較研究。ベルクソンにおける共感と愛，ガブリエル・マルセルにおける相互主観性の比較。
  - ・マルセルとデカルトの懐疑に対する見解の相違
- マルセル思想のテーマ別解釈
  - ・マルセルの死生観と他の死生観の比較
  - ・マルセルにおける自然への愛
  - ・マルセルと日本思想
- マルセル思想の医の哲学・倫理への応用
  - ・安楽死の再検討

- ・マルセルの希望論の緩和ケアへの応用

#### 心理学研究

- チーム医療における臨床心理士の役割に関する基礎的研究
  - ・CLP患者およびその保護者との関係性に潜在する心理的問題の明確化
  - ・遺伝カウンセリングにおける心理的援助のカテゴリー化
- 歯科治療を受ける患者の体験内容と治療に伴うその変容に関する実証的研究
  - ・外科矯正患者における顔の表象様式に関する研究
  - ・歯科矯正患者の体験プロセスに関する研究
- 歯科心身症に対する臨床心理学的介入方法の開発
  - ・顎関節症患者に対する心理療法の開発と検討
- 心理学的観点の歯学教育への導入
  - ・学生の「患者観」に関する探索的研究
  - ・非言語的コミュニケーションへの気づきを活性化させる授業方法の検討

#### 共同研究中の分野

歯学系：口腔顎顔面外科学分野，予防歯科学分野

#### 主な論文（2009～2011年）

1. Soutome S, Kajiwara K, Oho T. Combined use of self-efficacy scale for oral health behaviour and oral health questionnaire: A pilot study. Health Education Journal (in press).
2. Tsukada S, L'espérance chez G. Marcel peut-elle influencer nos contemporains dans leurs conceptions de la vie et de la mort ? (発行日未定, ASPLF (XXXIII<sup>e</sup> Congrès de l'Association des Sociétés de Philosophie de Langue française) Venise 大会で発表)

- 表 2010; (原稿受理).
3. Tsukada S, Remise en question de l'euthanasie chez G. Marcel, L'UNIVERSEL ET LE DEVENIR DE L'HUMAIN, Actes du XXXII<sup>e</sup> Congrès de l'Association des Sociétés de Philosophie de Langue Française (ASPLF), l'Association Tunisienne des Etudes Philosophiques et l'Institut Français de Cooperation en Tunisie Tunis (TUNISIE), 2010; 32: 331-334.
  4. Tsukada S, La paternité comme création, Présence de Gabriel Marcel, Paris, 2010; 19: 67-69.
  5. 五月女さき子, 梶原和美, 於保孝彦, 口腔保健行動に関する自己効力感測定尺度 (SEOH) の開発 - 信頼性と妥当性の検討 -, 日本口腔衛生学会誌, Vol.59, No.5, pp.544-552, 2009.
  6. Tsukada S, Fidelité à autrui et fidélité à soi-même chez Gabriel Marcel contre Deleuze, Le même et l'autre, Identité et différence, Actes du XXXI<sup>e</sup> Congrès de l'Association des Sociétés de Philosophie de Langue française (ASPLF), Etvos Univ. Press, Budapest, 2009; 31: 523-527.
  7. 塚田澄代, ガブリエル・マルセルの希望の死生観と他の死生観との比較, VERBA 鹿児島大学言語文化論集, No.36, pp.143-152 (2012).
- 主な研究技術・研究機器・解析システム:
- ・動作解析 / ゼプリス超音波方式 3次元動作解析システム
  - ・テキスト分析 / IBM SPSS Text Analytics for Surveys, Word Miner
- 研究協力をお願いしたいテーマ:
- ・歯科心身症治療に有効な臨床心理学的介入に関する研究  
各種心身症に特有な心理的問題 (認知の歪み, コミュニケーションパターン等) を明らかにしたいと考えています。
  - ・臨床教育におけるコミュニケーション能力開発に関する研究  
歯科診療に求められるコミュニケーションの要件を, 臨床教育に携わっておられる先生方とともに検討したいと考えています。

## 研究活動報告－予防歯科学分野－

於保 孝彦<sup>1)</sup>・山口 泰平<sup>1)</sup>・佐藤 節子<sup>2)</sup>・長田 恵美<sup>1)</sup>・西山 毅<sup>2)</sup>・五月女 さき子<sup>2)</sup>  
都丸 誠<sup>1)</sup>・de Toledo Andreia<sup>1)</sup>・Zulfiqar Maria<sup>1)</sup>・金子 由佳里<sup>1)</sup>・Ramadhani Atik<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 発生発達教育学講座 予防歯科学分野  
2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 発達系歯科センター 口腔保健科

「健康日本21」, 「新健康フロンティア戦略～健康国家への挑戦～」など国民の健康寿命延伸に向けた政策が展開され, 予防を重視した健康づくり運動が進められている。予防には「もっとも費用がかからず, 逆に得られるものはとても大きい」というメリットがある。予防歯科学分野の目的は, この健康志向型の時代に積極的に貢献し, 人々の健康ライフを支援することである。

健康ライフにつながることを念頭に置いた基礎研究, 臨床研究, 疫学研究, 地域歯科保健活動の支援など様々な活動を行い「予防」が当たり前になる日を目指して努力しております。

### 口腔レンサ細菌が全身の健康に及ぼす影響

歯周病細菌と動脈硬化の関係が報告されているが, 常在菌である口腔レンサ球菌の動脈硬化発症への関与は明らかにされていない。我々は口腔バイオフィルム構成細菌の中でも量的にもっとも多くを占めるこの口腔レンサ球菌によるヒト動脈内皮細胞の炎症誘導作用について解析を行っている。様々な口腔レンサ球菌は, 内皮細胞への侵入能力をもつこと, および炎症性サイトカインの産生を誘導することが認められた。この実験では, 低い感染多重度で内皮細胞に刺激を与え, 日々のブラッシングやフロッシングで歯肉出血を生じた際に起こることが想定される低レベルの慢性的な感染モデルの再現を試みた。内皮細胞と接触し侵入した細菌が, サイトカイン産生を誘導し続けるという結果は, 慢性炎症である動脈硬化の病態と一致し, 口腔レンサ球菌の動脈硬化発症あるいは増悪への関与に新たな知見を示したと考えている。また *Streptococcus oralis* の表層多糖による血管内皮細胞の炎症誘発機序の解明および *Granulicatella adiacens* のもつフィブロネクチン

結合蛋白の同定とその機能解析などを行っている。

### 唾液タンパク質と口腔細菌の相互作用の解明

口腔内の細菌は常に唾液と相互作用をしながら存在している。口腔細菌と唾液タンパク質の相互作用には菌体付着と菌体凝集がある。菌体付着は口腔細菌の口腔内への定着を促進する。一方, 菌体凝集は, 凝集塊として歯面に付着すればバイオフィルム形成を促進するであろうが, 歯面付着前に凝集塊が嚥下されれば歯面定着を防ぎ, 生体にとっては有利な現象ともいえる。我々は様々な口腔細菌と相互作用をする唾液タンパク質を同定し, その反応機序および反応に関わる機能領域を用いた予防法の開発を目指している。現在 *Fusobacterium nucleatum* と唾液アミラーゼの反応について解析を進めている。また粘度の高い唾液は菌体の共凝集誘導能が低いことを認め, この結果は, 高齢者の唾液分泌が減少し粘稠性が増すことは, 共凝集による菌のクリアランスが十分行われないことを示唆している。

### 口腔保健行動の行動科学的分析

口腔の健康は, 生涯を通じた健康ライフの推進に不可欠の要素である。我々は人々が口腔保健の重要性を認識し, 健康を維持・増進するための行動を支援しなければならぬ。そのためには専門家側からの一方的な指導や処置だけではなく, 患者自らが生活態度や口腔清掃習慣を自覚し, 健康を保ち疾病を予防するための習慣や方法を理解し実行するようになるという, 患者側の意識と行動の変容を起こさせることが必要である。人は元来, 「変わることを嫌うものである。従って行動変容を起こさせるためには, 知識を価値観へつなく教育のプロセス, 動機づけ, 健康行動理論, コミュニケーションスタイルなどについて十分な知識をもつ

た上で、患者に対応しなければならない。このうち自己効力感、コントロールの所在に着目した口腔保健行動の分析を進め、行動変容につなげるための方策の開発を進めている。

#### 地域住民の口腔保健状態と全身状態の関係

近年、口腔保健と全身的な健康状態の関係についての研究が行われ、現在歯数と運動・視聴覚機能や社会生活能力との関係が明らかにされている。また、口腔に関連する症状は、生活機能や運動機能のみならず、閉じこもりや認知症とも関連していることが示されている。我々は、平成20年度から鹿児島県曽於郡大崎町で、特定健康診査と歯科健診を同時に実施する機会を得て、現在も活動を継続中である。歯科健診には、歯周組織検査に加えて、口腔湿度、口臭、口腔清潔度などの診査項目を加え、健診後の個別指導にも力を入れている。これらのデータを用いて口腔と全身的な健康状態や生活習慣との関係についての解析を進めている。

#### 現在獲得している競争的外部資金

1. 科学研究費補助金 基盤(C)(~2013) 口腔細菌による全身性疾患に対する定着・感染機構を応用した宿主のリスク診断法の開発
2. 科学研究費補助金 基盤(C)(~2013) ミュータンスレンサ球菌による新規動脈硬化発症機序の解明 - 菌の細胞内侵入と認識応答
3. 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究(~2012) 唾液タンパク質と口腔細菌の相互作用: 菌体付着と菌体凝集を決定する因子の解明
4. 九地連研究事業助成金(~2012) 地域住民の特定健康診査と歯周疾患検診による健康状態の把握

#### 2011年以降の主な論文

1. de Toledo A, Nagata E, Yoshida Y, Oho T. *Streptococcus oralis* coaggregation receptor polysaccharides induce inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *Mol Oral Microbiol* 2012, 27(4): 295-307.
2. Kitada K, Oho T. Effect of saliva viscosity on the coaggregation between oral streptococci and *Actinomyces naeslundii*. *Gerodontology* 2012; 29: e981-987.
3. Kawada-Matsuo M, Mazda Y, Oogai Y, Kajiyama M,

- Kawai T, Yamada S, Miyawaki S, Oho T, Komatsuzawa H. GlnS and NagB regulate amino sugar metabolism in opposing directions and affect *Streptococcus mutans* virulence. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e33382(1-12).
4. Soutome S, Kajiwara K, Oho T. Combined use of self-efficacy scale for oral health behaviour and oral health questionnaire: a pilot study. *Health Educ J* 2012; 71(5): 576-589.
  5. 於保孝彦: 口臭の発生と原因物質. 天野敦雄, 岡賢二, 村上伸也編 歯周病を科学する, 東京: クインテッセンス出版; 2012, p.206-218.
  6. 於保孝彦: 鹿児島大学歯学部での教育について. 鹿児島大学歯学部紀要 2012; 32: 63-65.
  7. 西山 毅, 長田恵美, 五月女さき子, 佐藤節子, 山口泰平, 於保孝彦: 特定健康診査と歯周疾患健診の同時実施から得られた結果について. 鹿児島県歯科医師会会報 2012; 683: 8-10.
  8. Nagata E, de Toledo A, Oho, T. Invasion of human aortic endothelial cells by oral viridans group streptococci and induction of inflammatory cytokine production. *Mol Oral Microbiol* 2011; 26(1): 78-88.
  9. de Toledo A, Kitada K, Yamaguchi T, Oho T. Adherence of oral opportunistic bacteria to endotracheal tubes and cuffs. *J Dent Health* 2011; 61(1): 57-64.
  10. Takahashi Y, Yoshida A, Nagata E, Hoshino T, Oho T, Awano S, Takehara T, Ansai T. *Streptococcus anginosus* L-cysteine desulphhydrase gene expression is associated with abscess formation in BALB/c mice. *Mol Oral Microbiol* 2011; 26(3): 221-227.
  11. Yamaguchi T, Soutome S, Oho T. Identification and characterization of a fibronectin-binding protein from *Granulicatella adiacens*. *Mol Oral Microbiol* 2011; 26(6): 353-364.
  12. 北田勝浩, 西山 毅, 日野陽一, 長田恵美, 五月女さき子, 佐藤節子, 山口泰平, Toledo Andréia, 於保孝彦. 地域住民の特定健康診査と歯周疾患検診における診査項目の関連性. 口腔衛生会誌 2011; 61(3): 245-253.
  13. 於保孝彦, 杉原一正. 鹿児島大学歯学部における国際交流. 日本歯科評論 2011; 71(9): 186-188.
  14. 於保孝彦. 動脈硬化誘発因子としての口腔レンサ球菌の役割. 日本歯科評論 2011; 71(10): 9-11.



## 研究活動報告－歯科矯正学分野－

宮脇 正一<sup>1)</sup>・大牟禮 治人<sup>1)</sup>・八木 孝和<sup>2)</sup>・坂口 勝義<sup>1)</sup>・山本 芳丈<sup>1)</sup>  
友成 博<sup>1)</sup>・前田 綾<sup>1)</sup>・上村 裕希<sup>1)</sup>・永山 邦宏<sup>2)</sup>・植田 紘貴<sup>2)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 発生発達教育学講座 歯科矯正学分野  
2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 発達系歯科センター 矯正歯科

昨年制定された歯科口腔保健法に記載されているように、超高齢・少子化社会の到来に伴い、口腔の健康と全身の健康との関わりを解明する学際的な研究が急務となっている。そこで、当分野では、このような社会の要請に応えるために、これまで行ってきたブラキシズムと胃食道逆流との関連性の研究をさらに発展させた「口腔と上部消化器との関連性を解明する研究」を柱として、下記のような臨床研究と基礎研究を行っている。また、現在、歯科矯正臨床で最も注目されており、かつ私共がこれまで先進的に行ってきた「インプラント矯正に関する研究」をもう一つの柱として、下記のような矯正臨床に関する研究も行っている。以下に、その概略と最近の業績（競争的外部資金と発表論文）について記載する。

### 口腔と上部消化器との機能的な関連性を解明する臨床研究

歯科領域で様々な問題を引き起こすブラキシズムの原因究明とその根本療法の開発のための研究を行っており、これまでの研究から食道内への実験的酸刺激によって睡眠時ブラキシズムが誘発されること (Ohmure et al., 2011) を明らかにした。また、食道内への酸刺激は覚醒時の咀嚼筋活動も増大させ、覚醒時ブラキシズムの原因となっている可能性や胃酸分泌抑制剤の投与が睡眠時ブラキシズムに対して一定の治療効果を持つことなども明らかになりつつある。一方、口腔機能と消化管機能との関連を解明するための研究も行ってきており、これまでに重度不正咬合患者では胸やけなどの消化器症状が多いこと (Togawa et al., 2009) や、咀嚼刺激は自律神経を介して胃の運動機能を調整していること (Ohmure et al., 2012) などを明らかにしてきた。この他にも、MRI 撮像法の一つである MTC 法を

用いた咀嚼筋内の炎症性変化の定量評価に関する研究 (Nagayama et al., 2010) や fMRI を用いて覚醒時ブラキシズムを脳賦活部位の観点から調べる研究なども行っている。このように、当分野は歯科領域では世界的にも珍しい睡眠実験室を研究室に備え、他の講座 (分野)・病院等との連携により、消化管機能評価や fMRI 検査を行っている。今後もこれらの設備・技術等を利用して、歯科が抱える様々な問題の解決に挑戦していきたいと考えている。

### 口腔と上部消化器との関連性と歯周組織および骨代謝に関する基礎研究

ヒトを用いた研究で得られたブラキシズム発現や唾液分泌と胃・食道との生理学的な関係について、基礎的な内容について、神経生理学的に解明するために、ブラキシズム様運動に関わる胃・食道神経機構の関連性をラットおよびモルモットモデルを作製し、電気生理学的手法、神経生理学的手法および免疫生化学的手法を用いて研究している。また、中枢性にストレスを加えた場合の行動生理学的な顎運動および摂食行動についても検討している (Yagi et al., 2012)。さらに、口腔乾燥症や胃食道逆流における唾液分泌の制御機構に関してラットを用いて神経生理学的な研究を行っている (Ueda et al., 2011, 2012)。また、細胞レベルの研究として、骨の再生や骨免疫といった骨代謝の主役である骨芽細胞の機能や細胞分化における分子制御機構の解明や ES/iPS 細胞への目的遺伝子導入による再生医学への応用を目標とした細胞分化や機能活性に関する基礎的研究等も行っている。同時に、ストレス応答に対する細胞レベルでの応答について、メカニカルストレスや歯周病原因子を与えた場合の細胞応答を中心に、歯根膜線維芽細胞のシグナル伝達機構の解明や機

械的刺激、および MyD88 シグナル経路における骨芽細胞のケモカイン発現誘導の解明も行っている (Maeda et al., 2007, Yagi et al., 2010)。さらに、強い矯正力と弱い矯正力で歯を移動した時の痛みを比較する研究 (Kamimura et al., 2009) や下顎骨の成長時における下顎切歯の動態に関する動物実験を行ってきた (Taira et al., 2009)。今後、上記研究の成果を日常臨床にフィードバックできるようにしたいと考えている。

#### 矯正臨床に関する研究

矯正臨床において、治療成績の向上と治療期間の短縮を目的とし、安全かつ信頼性の高い矯正治療の開発を行っている。これまで、骨に固定源を求める歯科矯正用アンカースクリューの安全性と安定性を飛躍的に向上させた新たな矯正装置を開発中である。また、CAD/CAM 技術により、個々の患者用にオーダーメイドされたリングブラケット矯正治療による審美性の改善、治療成績の向上に関する臨床研究も行っている。さらに、咬合や顎顔面形態が口腔機能や歯周組織に与える影響を解明する研究として、開咬患者における歯冠歯根比と咬合接触との関連 (Uehara et al., 2012) や咬合力と下顎歯列の調節湾曲との関連 (Sakaguchi et al., 2012) など明らかにしてきた。矯正臨床における新しい治験例としては、歯科矯正用アンカースクリューを用いて良好な治療成績が得られた症例 (Maeda et al., 2012) や眼顔面心歯症候群の外科的治療による改善 (Sakaguchi et al., 2012) など臨床報告として発表している。今後、別の新たな矯正装置の開発や顎顔面形態と咀嚼機能の関連についてエビデンスとなり得るデータを蓄積して、機能と形態が調和した安全かつ予見性の高い矯正治療を確立したいと考えている。

#### 現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤B(～2014) 脳-腸相関を軸とした顎口腔と胃食道との間の知覚-運動制御機構と関連疾患の解明
2. 科研費基盤C(～2014) 咀嚼による胃の運動機能調整における自律神経機能と消化管ホルモンの役割の解明
3. 科研費基盤C(～2014) 脳・消化管ペプチドによる顎口腔異常機能活動の発現機序の解明
4. 科研費基盤C(～2014) コミュニケーションツールが青少年の睡眠、消化器疾患および顎発育に及ぼす影響の解明
5. 科研費基盤C(～2014) 現在考えられ得る全ての

脱落要因を排除した矯正用皮質骨インプラントシステムの開発

6. 科研費若手B(～2014) 内臓感覚賦活化による口腔生理機能の再生-脳腸相関モデルとPETイメージング解析-
7. 科研費基盤C(～2013) 食道感覚が覚醒時 Bruxism を惹起する時の脳内活性部位の特定とその発現機序の解明
8. 科研費基盤C(～2013) 食道粘膜刺激による Bruxism 誘発機構の神経生理学的解明と治療法の開発
9. 科研費基盤C(～2013) 食道粘膜感受性が顎口腔系のパラファンクションに与える影響の解明
10. 科研費基盤C(～2013) 歯周病原因子と過大な機械的刺激が歯の移動の細胞シグナリング機構に及ぼす影響の解明
11. 科研費若手B(～2013) ES/iPS 細胞への Msx2 遺伝子導入後の骨芽細胞への分化・機能活性に関する研究
12. 社団法人かごしま口腔保健協会調査助成(～2012) 矯正治療を受けている唇顎口蓋裂を伴う児童の保護者の心理状態と関心事の解明

#### 過去1年間の主な発表論文(受理を含む)

1. Uehara S, Maeda A, Tomonari H, Miyawaki S. Relationships between the root-crown ratio and the loss of occlusal contact and high mandibular plane angle in patients with open bite. *Angle Orthod.*, in press.
2. Miyawaki S, Yagi T, Nagayama K, Ohmure H, Sakoguchi Y, Kanematu K.: Sleep bruxism and esophageal sensation as a peripheral risk factor, *Sleep Disorders: New Research*, nova publishers, in press.
3. Maeda A, Sakoguchi Y, Miyawaki S. Patient with oligodontia treated with a miniscrew for unilateral mesial movement of maxillary molars and alignment of an impacted third molar. *AJO/DO*, in press.
4. Mazda Y, Kawada-Matsuo M, Kanbara K, Oogai Y, Shibata Y, Yamashita Y, Miyawaki S, Komatsuzawa H. Association of CiaRH with the resistance of *Streptococcus mutans* against antimicrobial peptides in biofilm. *Molecular Oral Microbiology* 2012.4; 27(2): 124-135
5. Kawada-Matsuo M, Mazda Y, Oogai Y, Kajiya M, Kawai T, Yamada S, Miyawaki S, Oho T, Komatsuzawa H. GlnS and NagB regulate amino

- sugar metabolism in opposing directions and affect *Streptococcus mutans* virulence. PLoS ONE 2012; 7(3): e33382.
6. Sakaguchi K, Uehara S, Yagi T, Miyawaki S. Relationship between occlusal curvatures and bite force in humans, *Orthodontic Waves* 2012, 71: 79-84.
  7. Ohmure H, Takada K, Nagayama K, Sakiyama T, Tsubouchi H, Miyawaki S. Mastication suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity. *J Dent Res* 2012; 91: 293-298.
  8. Tomonari H, Miura H, Nakayama A, Matsumura E, Ooki M, Ninomiya Y, Harada S.  $G\alpha$ -gustducin is extensively co-expressed with sweet and bitter taste receptors in both the soft palate and fungiform papillae but has a different functional significance. *Chem senses* 2012; 37(3): 241-51.
  9. Maeda A, Tomonari H, Takada H, Miyawaki S. Class II high angle case for which titanium screws were added after mandibular posterior rotation. *Orthodontic Waves* 2012, 71: 70-77.
  10. Sakaguchi K, Takakazu Y, Nagata J, Kubota T, Sugihara K, Miyawaki S. Patient with oculo-facio-cardio-dental syndrome treated with surgical orthodontics. *AJODO*, 2012, 141(4 Suppl): S159-170.
  11. Ueda H, Yagi T, Amitani T, Asakawa A, Miyawaki S, Inui A, Regulative Roles of Ghrelin in Ingestive Behavior, Upper Gastrointestinal Motility, and Secretion. *Current Nutrition & Food Sci.*, 2012. Vol. 8, No.3,
  12. Yagi T, Ueda H, Amitani H, Asakawa A, Miyawaki S, and Inui A. The Role of Ghrelin, Salivary Secretions, and Dental Care in Eating Disorders. *Nutrients* 2012; 4(8): 967-989.
  13. Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, Saito Y, Yamamoto T, Nagahama H, Tsubouchi H, and Miyawaki S. Influence of experimental esophageal acidification on sleep bruxism:a randomized trial, *J Dent Res* 2011; 90: 665-671.
  14. Koyama I, Iino S, Abe Y, Takano-Yamamoto T, Miyawaki S. Differences between sliding mechanics with implant anchorage and straight-pull headgear and intermaxillary elastics in adults with bimaxillary protrusion. *EJO* 2011; 33(2): 126-131.
  15. Ueda H, Mitoh Y, Fujita M, Kobashi M, Yamashiro T, Sugimoto T, Ichikawa H, Matsuo R. Muscarinic receptor immunoreactivity in the superior salivatory nucleus neurons innervating the salivary glands of the rat. *Neurosci Lett* 2011; 15: 499(1): 42-46.

#### 謝辞

前述の当分野の研究や臨床は、全て歯科と医科の多くの分野や診療科との連携により行われております。この場をお借りして感謝申し上げます。



## 研究活動報告—小児歯科学分野—

山崎 要一<sup>1)</sup>・岩崎 智慧<sup>2)</sup>・長谷川 大子<sup>1)</sup>・深水 篤<sup>2)</sup>・稲田 絵美<sup>2)</sup>  
佐藤 秀夫<sup>1)</sup>・武元 嘉彦<sup>1)</sup>・窪田 直子<sup>1)</sup>・伊藤 千晶<sup>1)</sup>・村上 大輔<sup>2)</sup>・森園 健<sup>2)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 発生発達教育学講座 小児歯科学分野
- 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 発達系歯科センター 小児歯科

当教室は、生後間もない乳児期から永久歯列が完成し、成人期を迎えるまでの間、総合的な小児期の口腔健康増進を目指して、臨床と教育、研究を担当しています。

小児歯科医は、子ども達と長く接することで、成長期を通して起こる歯や口の様々な異常を予見あるいは早期に発見し、対応することができます。歯や口の健全な成長と機能発育の達成に向かってともに歩み、子ども達と保護者の方々を支援していきたいと考えています。また、子ども達が成人期や高齢期を迎えた時にも、健康で豊かな人生を送るための基礎作りを行いたいと考えています。

このような背景から、当教室の研究テーマは、小児期の顎口腔機能と形態の解明、および乳歯由来の iPS 細胞を用いた再生医療研究に主眼を置き、これらの研究成果が日々の小児歯科診療の成績を向上させ、子どもたちの健康増進に役立つように努めています。

### 気道通気障害がおよぼす口腔および全身疾患に対する臨床研究

本研究の特徴は、他の研究機関では行われていない独創性の高いもので、医科臨床にも応用でき、その有用性が非常に高く、小児歯科医の診断・治療の必要性を提示するところにある。

具体的には上気道通気状態検査システム（鹿児島大学知的財産、ノウハウ取得）を確立し、これまで困難とされてきた上気道通気状態の評価を可能にした。その結果、上気道通気障害が歯列不正の原因であることを明らかにした（日本小児歯科学会優秀発表賞 2 回、日本矯正歯科学会優秀発表賞 2 回 - 論文 1, 2, 7, 8）。さらにこのシステムは閉塞性睡眠時無呼吸症候群の診断に有用で、治療成績の向上に貢献することを

示した（形成外科学会奨励賞、日本矯正歯科学会優秀発表賞、睡眠学会ベストプレゼンテーション賞 - 論文投稿中）。本研究は上気道通気障害が原因で生じるあらゆる医科的疾患に対する治療成績向上も期待され、多くの研究テーマ（漏斗胸、夜尿症等）が予定されている。その一方で、上気道通気障害の改善について小児期の咬合治療の有用性を示す研究も行っている（論文作成中）。

### 咀嚼運動機能を解明する臨床研究

小児における咀嚼運動機能の評価法を確立し、成人と比較して運動の円滑性という観点から咀嚼運動機能の発達を明らかにすることを目的とし、“Jerk cost”を用いた運動機能の評価に関する研究を、大阪大学 顎顔面口腔矯正学分野と共同で行っている。“Jerk cost”とは、ヒトの運動において確立された単一パラメータであり、運動の時間、速度、加速度などの多くの運動要素を総合的に評価し、「運動の円滑性」を表す非常に有用な指標であり、乳歯列期小児のガム自由咀嚼運動時の切歯点と臼歯点における Jerk cost の正常値を確立した（論文13）。今後、歯列咬合異常の治療による形態改善だけでなく口腔機能改善の数値評価が可能となり、診断や評価の手助けになると期待される。

### 口呼吸と口唇機能、形態との関連性に関する臨床研究

小児の口腔機能不全は、顎顔面頭蓋の成長過程において様々な形態異常の誘因になると考えられているが、口腔機能不全の原因についてはいまだ未解明な点が多い。口腔機能不全の中でも小児に頻発すると言われていた口呼吸に着目して、小児の口呼吸に関連のある各種因子の抽出と、口唇閉鎖力との関連性に関する研究を行った結果、これまで証明されていなかった口呼吸

と口唇閉鎖力の関係について、明確な関連性を示すことができた。また、アレルギー性疾患や鼻疾患の関与も示唆された(日本小児歯科学会優秀発表賞・論文作成中)。今後は、本研究で明確化された原因に対し、臨床的介入を行うことで、顎顔面軟組織の成長変化を適切に導くことができるかを検証する予定である。

#### 食事動作の定量的解析に関する臨床研究

食事の自立には「口腔機能」「と上肢機能」の二つの条件が必要となる。当科では、「口腔機能」の動態解析については多く知見を得ている(日本小児歯科学会奨励賞 論文9-11)。一方「上肢機能」は、手指を使って捕食しやすい位置に食物を運ぶ運動であり、機能が発揮されるためには、姿勢の保持や制御も必要となる複雑で繊細な統合機能であるが、解明が遅れている。当科ではモーションキャプチャを用いて、成人の食事動作を解析した結果、口腔内に取り込む食物の大きさが大きくなると、開口量が増加し、体全体はより前下方へ前傾するものの、頭部は後屈することで床に対する頭の傾きはほぼ一定を保つことが明確になった(論文4)。今後は成人の結果を基準とし、小児の食事動作時の上肢、体幹と口の協調的発達過程を解明する予定である。

#### 歯磨き動作解析に関する臨床研究

歯科医療従事者が患者に対して歯の刷掃指導をする際、患者の手技の習得段階は主観的にしか評価されていないのが現状であり、指導・評価の指標は明確にされていない。歯科医療従事者が適切な指導を行い、評価するためには、刷掃動作を定量的に評価する方法を確立し、科学的な根拠を示す必要がある。当科では工学部・機械工学科との共同研究で、モーションキャプチャを用いて、歯科衛生士の刷掃動作を計測し、定量的評価方法を確立した。さらに、刷掃動作は上肢の各関節の協調運動と肘での固有運動リズムの発生により営まれ、その動きが歯ブラシに反映されていることを明らかにした(論文6, 12)。今後、先行研究で得られた歯科衛生士の刷掃動作を指標として、小児の特徴を明らかにする。さらに、小児の刷掃動作を向上させる歯ブラシの形態を考案し、刷掃効率の変化を検討する予定である。

#### 乳歯由来のiPS細胞を用いた再生医療研究

当教室では、鹿児島大学用ミニボタ先端医療開発研究センター・遺伝子発現制御学分野や、関連する様々

な施設・大学と共同研究を行っており、最先端研究であるiPS細胞を用いた再生医療研究を推進している(論文5)。当科では、乳歯の再生医療への応用を目指し、乳歯歯髄細胞より得られたiPS細胞から乳歯歯髄幹細胞へのin vivo分化誘導法に関する研究を行って来た。その結果、歯髄細胞から発現プラスミドを用いたreprogramming処置でiPS細胞樹立を試みた場合、iPS細胞が樹立できる乳歯歯髄細胞とそうでない細胞とが存在した(論文投稿中)。その過程で、乳歯歯髄細胞の特性とiPS細胞の置きやすさには相関性があることが明らかになり、増殖性が高いもの、OCT4やNANOGなど他の幹細胞特異的遺伝子発現が高いものがiPS細胞になりやすいという結果を得た(論文作成中)。今後、上記特性に基づき、ヒト歯髄幹細胞の同定、選択的濃縮法を確立したいと考えている。

#### 現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤B(～2012) 流体シミュレーション技法による3次元管腔気道形態の通気機能と顎咬合状態との関連評価
2. 科研費基盤B(～2012) 流体シミュレーションによる小児OSAS通気障害部位の特定と治療予測モデルの構築
3. 科研費基盤C(～2012) 仮説：歯列咬合状態から捕食動作は推察できる
4. 科研費基盤C(～2012) 独創的な手法を用いたヒトiPS細胞由来の歯形成細胞群の濃縮法の樹立
5. 科研費基盤C(～2013) 汎用性の高い特異的組織・細胞破壊システムを用いた歯形成不全マウスの作製と応用
6. 挑戦的萌芽研究(～2013) 流体・構造連成解析を用いた小児睡眠時無呼吸症候群の通気障害評価システムの構築
7. 科研費若手B(～2012) 小児の食事動作の発達を運動計測から解明する新たな試み
8. 科研費若手B(～2012) 上気道流体シミュレーションによる小児OSASの新しい診断法と歯科的対応法への展開
9. 科研費若手B(～2012) 口唇口蓋裂児における哺乳床の知られざる効果を探る
10. 科研費若手B(～2013) 呼吸様式は「食べ方」に影響するのか?
11. 富徳会(2012年度) モーションキャプチャを用いた小児の歯磨き動作解析と新しい歯ブラシ形態の考案

## 過去1年間の主な発表論文(受理を含む)

1. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kakuno E, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y: Tongue posture improvement and pharyngeal airway enlargement as secondary effects of rapid maxillary expansion: A cone-beam computed tomography study, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2012, in press.
2. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y: Improvement of nasal airway ventilation after rapid maxillary expansion evaluated with computational fluid dynamics, *American Journal of Orthodontics & Dentofacial Orthopedics*, 141(3): 269-278, 2012.
3. Inada E, Saitoh I, Hayasaki H, Iwase Y, Kubota N, Fukami A, Yamasaki Y: Comparison of Normal Permanent and Primary Dentition Sagittal Tooth-Crown Inclinations of Japanese Females, *Journal of Craniomandibular Practice*, 30(1): 41-51, 2012. (日本小児歯科学会奨励賞受賞)
4. Inada E, Saitoh I, Nakakura-Ohshima K, Maruyama T, Iwasaki T, Murakami D, Tanaka M, Hayasaki H, Yamasaki Y: Association between mouth opening and upper body movement with intake of different-size food pieces during eating, *Archives of Oral Biology*, 57(3): 307-13, 2012.
5. Saitoh I, Sato M, Iwase Y, Inada E, Nomura T, Akasaka E, Yamasaki Y, Noguchi H: Generation of mouse STO feeder cell lines that confer resistance to several types of selective drugs. *Cell Med.* 3(1): 97-102, 2012.
6. 余 永, 有村栄次郎, 稲田絵美, 齊藤一誠, 伊藤千晶, 武元嘉彦, 村上大輔, 下田平貴子, 福重雅美, 北上真由美, 山崎要一: 高精度モーションキャプチャシステムを用いた刷掃動作の解析 - 第2報: 上肢動作の定量的評価方法 -, *小児歯科学雑誌*, 50(3): 202-209, 2012.
7. Takemoto Y, Saitoh I, Iwasaki T, Inada E, Yamada C, Iwase Y, Shinkai M, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y: Pharyngeal Airway in Children with Prognathism and Normal Occlusion. *The Angle Orthodontist* 2011, 81(1): 77-82. (日本小児歯科学

## 会デンツプライ賞受賞論文)

8. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y: Evaluation of upper airway obstruction in Class II children using fluid-mechanical simulation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 139(2): e135-145, 2011.
9. Hasegawa H, Saitoh I, Shigeta K, Yoshihara T, Suenaga S, Matsumoto Y, Inada E, Yamasaki Y: Condyle Shape in Relation to Anterior Disk Displacement in young adolescence. *Journal of Craniomandibular Practice*, 29(2): 100-110, 2011.
10. Iwase Y, Saitoh I, Okamoto A, Nakakura-Ohshima K, Inada E, Yamada C, Takemoto Y, Yamasaki Y, Hayasaki H: Do Occlusal Contact Areas of Maximum Closing Position During Gum Chewing and Intercuspal Position Coincide? *Archives of Oral Biology*, 56(12): 1616-1623, 2011. (日本小児歯科学会奨励賞受賞)
11. Kuroda K, Saitoh I, Inada E, Takemoto Y, Iwasaki T, Iwase Y, Yamada C, Shinkai M, Matsumoto Y, Hasegawa H, Yamasaki Y, Hayasaki H: Head Motion May Help Mouth Opening in Children. *Archives of Oral Biology* 2011, 56(1): 102-107.
12. 余 永, 有村栄次郎, 稲田絵美, 齊藤一誠, 武元嘉彦, 村上大輔, 下田平貴子, 福重雅美, 北上真由美, 山崎要一: 高精度モーションキャプチャシステムを用いた刷掃動作の解析 - 第1報: 歯ブラシの動きを定量的に評価する方法の考案 -, *小児歯科学雑誌*, 49(5): 452-458, 2011.
13. Yamada-Ito C, Saitoh I, Yashiro K, Inada E, Maruyama T, Takada K, Iwasaki T, Hayasaki H, Yamasaki Y: Smoothness of Molar Movement during Gum Chewing in Children with Primary Dentition, *Journal of Craniomandibular Practice* (accepted).

## 謝 辞

当分野の研究と臨床は、本大学医学部、歯学部、工学部の多くの分野の先生方や歯科衛生士、そして、他大学の先生方や地域の研究協力施設のご理解、ご協力の下で、行われております。この場をお借りして感謝申し上げます。





## 研究活動報告－歯科保存学分野－

鳥居 光男<sup>1)</sup>・徳田 雅行<sup>1)</sup>・塚田 岳司<sup>2)</sup>・小山 徹<sup>1)</sup>・作田 哲也<sup>1)</sup>  
富田 浩一<sup>2)</sup>・永山 祥子<sup>2)</sup>・梶原 武弘<sup>1)</sup>・森園 克子<sup>1)</sup>・山下 陽子<sup>2)</sup>  
金丸 憲一<sup>2)</sup>・宮下 桂子<sup>2)</sup>・江本 真規子<sup>1)</sup>・藤島 慶<sup>1)</sup>・小林 加代子<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 顎顔面再建学講座 歯科保存学分野
- 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 成人系歯科センター 保存科

歯科保存学分野は、歯科補綴学と並んで臨床歯科学の基礎となる学問であり、保存修復学と歯内療法学を含む。歯の硬組織、歯髄、根尖歯周組織に生じる疾患の原因や病態の解明、診断法、治療法、予防法においてはまだ解明すべき研究テーマが多い。そこで、当分野では、これまで行ってきた細菌と生体の関連性における研究を中心とした象牙質-歯髄複合体の生体防御機構の解明および新規の歯科材料開発に関する研究を柱として、下記のような臨床研究と基礎研究を行っている。また、現在、歯科保存臨床で最も注目されており、かつ私共がこれまで先進的に行ってきた歯髄再生に関する研究も行っている。以下に、その概略と最近の業績(競争的外部資金と発表論文)について記載する。

細菌と生体の関連性を中心とした象牙質-歯髄複合体の生体防御機構の解明；歯髄生物学的研究

我々はこれまでう蝕の病原因子の遺伝子学的解明や歯周病原因子の遺伝子欠損株の作製により、これら病態の発生メカニズムや予防法について研究してきた。さらに、歯髄細胞や歯根膜細胞を用いた実験では、炎症性サイトカインの発現等を介して、歯髄炎や根尖性歯周炎の発症メカニズムを解明してきた。また、保存治療は疼痛除去という前提の上で成り立つことから、疼痛メカニズムの解明も臨床治療に反映されなければならない。この観点から、ラットの歯髄-象牙質複合体を用いて、痛覚にかかわる分子である TRP ファミリーの機能解析を行い、温度による痛覚分子の発現を確認している。さらには、歯髄炎や根尖性歯周炎の発症因子である LPS が誘導する鎮痛物質であるアナンドアミドが、細胞死や炎症因子 MMP の産生誘導を引き起こすことも報告している。

一方、う蝕や根尖性歯周炎を引き起こすバイオフィルムの形成機序に対して、分子生物学的手法を用いて個々の細菌間の耐性メカニズムも解明中である。

さらに、梅肉エキスをを用いた実験では、う蝕と歯周病細菌に対する抗菌性を有する薬剤の開発も行っている。

新規の歯科保存材料の開発

保存修復領域では、陶材、チタン、ジルコニアなどを組み合わせた傾斜機能材料の歯冠修復への応用についての研究を行っている。現在開発中の陶材とジルコニアを組合せた傾斜機能材料は、陶材の機械的強度やジルコニアの加工性が著しく改善され、また、材料として一体化されているため現行の陶材被覆冠にみられるような界面からの陶材の剥離は起こらないという特性を有している。今後は、さらに審美性や生体親和性なども兼ね備えた傾斜機能材料の開発を目的としている。歯内療法領域では、形状記憶ポリマーを根管充填材に応用した新規根管充填法についての研究を行っている。この方法は、根管充填材に備わった形状記憶機能により、根管の封鎖を根管充填材自らが行うというものであり、操作が簡単で確実性の高い根管充填法の開発が期待される。現在は、臨床研究に向けた動物実験を計画中である。

また、変色歯の審美性を回復する歯面コーティング材に漂白剤を添加することにより、即時の審美性の回復と同時に変色そのものを改善するシステムを開発した。

歯髄再生に関する研究

本研究は、従来の治療技術を高機能化し、歯の延命

化に対して画期的・革命的解決法を与えることを目的として、歯髄炎・根尖性歯周炎において、根管内に再生根管充填材（遊走因子 GCSF およびコラーゲン）および歯髄幹細胞を自家移植し、歯髄を完全に再生させる新しい歯内治療法の実用化を目指す。ヒト歯髄幹細胞は新規の膜遊走分離法を用いて分取し、安全性試験を行い、適切な品質規格、評価基準を設定する。非臨床試験による安全性・有効性を既に確認している。その後、倫理・利益相反委員会承認、ヒト臨床研究・ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会承認を得て、臨床研究を開始し、5 症例以上の成功例を得る予定である。

#### 保存科臨床分野に関する研究

ニッケルチタンファイルで拡大した根管をシングルポイント充填することにより、簡便で精度の高い根管封鎖が期待されるため、外来診療において応用すると同時に、精度の向上のための研究を行っている。

外来診療において有意義な症例や所見を得られた際に、広く知識を共有する目的で、学会において症例報告を行っている。

#### 現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 C (~2015) 象牙質知覚過敏症における知覚メカニズムの解明：浸透圧による象牙芽細胞の応答
2. 科研費基盤 C (~2013) 歯内 - 歯周疾患に対する新たな治療法の確立；補体調節因子の制御
3. 科研費基盤 C (~2015) MK615 の歯科医学への応用に向けて：抗う蝕・抗歯周病特性の解析
4. 科研費基盤 C (~2013) 軸策反射によって産生される過剰神経ペプチドの特異性歯髄炎への関与
5. 科研費若手 B (~2014) 歯髄象牙芽細胞複合体における痛覚の発症メカニズムの解析
6. 科学技術振興調整費 (~2013) 健康研究成果の実用化加速のための研究開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム「歯延命化をめざす歯髄再生実用化の隘路解消」

#### 過去 1 年間の主な発表論文（受理を含む）

1. Fujishima K, Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Tokuda M, Torii M, Komatsuzawa H; Involvement of Dpr, Sod and AhpCF in resistance to hydrogen peroxide produced by *Streptococcus sanguinis* and PerR association with their factors in *Streptococcus mutans*.

Appl. Environ. Microbiol. in press.

2. Morimoto-Yamashita Y, Ito T, Kawahara K, Kikuchi K, Tatsuyama-Nagayama S, Kawakami-Morizono Y, Fujisawa M, Miyashita K, Emoto M, Torii M, Tokuda M.; Periodontal diseases and type 2 diabetes mellitus: cap is HMGB1-RAGE axis the missing link? Medical Hypotheses 79: 452-455, 2012.
3. Miyashita K, Oyama T, Sakuta T, Tokuda M, Torii M: Anandamide induces matrix metalloproteinase-2 production through cannabinoid-1 receptor and transient receptor potential vanilloid-1 in human dental pulp cells in culture.; J Endod, 38: 786-790, 2012.
4. Fujisawa M, Tokuda M, Morimoto-Yamashita Y, Tatsuyama S, Arany S, Sugiyama T, Kitamura C, Shibukawa Y, Torii M: Hyperosmotic stress induces cell death in an odontoblast-lineage cell line.; J Endod., 38: 931-935, 2012.
5. Emoto M, Tomita K, Kanemaru N, Tokuda M, Torii M; Development of surface coating material for discolored tooth equipped with bleaching effect. Dental Materials Journal 31, 797-805, 2012.
6. Morimoto-Yamashita Y, Tokuda M, Kikuchi K, Ito T, Maruyama I, Torii M, Kawahara K: Japanese apricot (Ume): A novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis. Pathogenesis and Treatment of periodontitis. (Intec hope access publisher), 145-156, 2012.
7. Kikuchi K, Takashige N, Miura N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miyata K, Kikuchi C, Iida N, Uchikado H, Miyagi N, Shiomi N, Kuramoto T, Maruyama I, Morioka M, Kawahara K: Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (radicut) in various diseases (cap review). Experimental and Therapeutic Medicine, 3, 3-8, 2012.
8. Kikuchi K, Kawahara KI, Miura N, Ito T, Morimoto Y, Tancharoen S, Takeshige N, Uchikado H, Sakamoto R, Miyagi N, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Hirohata M, Maruyama I, Morioka M, and Tanaka E., Secondary prevention of stroke: Pleiotropic effects of optimal oral pharmacotherapy (Review)., Exp Ther Med, 4., 3-7, 2012.
9. 蟹江隆人, 富田浩一, 上川喜昭, 永山知宏, 徳田雅行, 鳥居光男, 門川昭彦: 歯科用軟質材料の臨床的使用期限を設定するための基礎的研究. 歯医学誌, 31, 79-83, 2012.

10. 梶原武弘, 徳田雅行, 小山徹, 川上克子, 鳥居光男: 嚢胞摘出後に穿孔部をMTAで封鎖した1症例. 日歯内療誌, 33(3), 180-185, 2012.
11. 徳田雅行, 川上克子, 鳥居光男: 側枝由来のために原因歯特定が困難な症例. 日歯内療誌, 32(2), 108-111, 2011.
12. 川上克子, 徳田雅行, 森元陽子, 梶原武弘, 藤澤真理, 宮下桂子, 江本真規子, 鳥居光男: エンドウェーブシステムによる彎曲根管へのポイントの適合性. 日歯保存誌, 54(5), 341-346, 2011.
13. Morimoto-Yamashita Y, Matsuo M, Komatsuzawa H, Kawahara K, Kikuchi K, Torii M, Tokuda M: MK615: A new therapeutic approach for the treatment of oral disease. *Medical Hypotheses* 77: 258-260, 2011.
14. Morimoto-Yamashita Y, Tokuda M, Kikuchi K, Maruyama I, Torii M, Kawahara K: HMGB1: A Novel Inflammatory Mediator in Chronic Periodontitis. *Periodontal Disease: Symptoms, Treatment and Prevention*. 1<sup>st</sup> quarter p273-286, 2011.
15. Yano J., Kitamura C, Nishihara T, Tokuda M, Washio A, Chen K-K, Terashita M; Apoptosis and survivability of human dental cells under exposure to Bis-GMA. *J. Appl. Oral Sci.* 19(3): 218-22, 2011.
16. Kikuchi K, Miura N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miyata K, Kikuchi C, Iida N, Takeshige N, Uchikado H, Miyagi N, Shiomi N, Kuramoto T, Hashiguchi T, Maruyama I, Morioka M, Kawahara K: Beneficial effects of the free radical scavenger edaravone (radicut) in neurologic diseases. *J Neurol Neurophysiol*, 1, 1-5, 2011.
17. Kikuchi K, Kawahara K, Uchikado H, Miyagi N, Kuramoto T, Miyagi T, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Takenouchi K, Oyama Y, Shrestha B, Matsuda F, Yoshida Y, Arimura S, Mera K, Tada K, Yoshinaga N, Maenosono R, Ohno Y, Hashiguchi T, Maruyama I, Shigemori M: Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases tant do not involve cerebral intarction (Review)., *Exp Ther Med*, 2, 771-775, 2011.
18. Kikuchi K, Uchikado H, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Miyata K, Sakamoto R, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Miyagi N, Kawahara K: HMGB1 as a therapeutic target in spinal cord injury:A hypothesis for novel therapy development (Review)., *Exp Ther Med*, 2, 767-770, 2011.
19. Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, Morimoto Y, Kawahara K: Beyond neurological disease: New targets for edaravone (Review). *Int J Mol Med*, 28, 899-906, 2011.
20. 森元陽子, 徳田雅行, 鳥居光男: 梅肉抽出エキスMK615は歯周病抑制に効果あり. 鹿児島県歯科医師会会報 6・7月号, 8-10, 2011.



## 歯周病学分野での研究について

野口 和行<sup>1)</sup>・松山 孝司<sup>1)</sup>・町頭 三保<sup>2)</sup>・白方 良典<sup>2)</sup>・中村 利明<sup>1)</sup>・  
長谷川 梢<sup>1)</sup>・吉元 剛彦<sup>2)</sup>・迫田 賢二<sup>1)</sup>・武内 博信<sup>1)</sup>・立石 ふみ<sup>1)</sup>・  
瀬名 浩太郎<sup>2)</sup>・谷山 勝義<sup>2)</sup>・下田平 直大<sup>2)</sup>

- 1) 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 歯周病学分野  
2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 成人系歯科センター 歯周病科

歯周病はバイオフィルムである細菌性プラークによって惹起され、歯の支持組織を喪失する炎症性疾患である。口腔内の機能を維持するためには、健康な歯周組織を有する歯の保存が重要であることから、当研究室では喪失した歯周組織を再生させる「新規歯周組織再生療法の開発」に関する研究を進めており、その基礎的および臨床的研究を行っている。また口腔内疾患の中でも、歯周病は心・血管系疾患、糖尿病や産科系疾患などの全身疾患との関連性が示唆されていることから、特に「歯周病と早産・低体重児出産との関連性」について研究を進めている。口臭は歯周病の主要な症状の一つであるが、現代社会において、清潔志向の高まりから口臭を気にしている人が多くなっている。そのため、歯周病患者の口臭について解析を行っている。以下に、その概略と最近の業績（競争的外部資金と発表論文）について記載する。

### ●「新規歯周組織再生療法の開発」に関する研究

#### 1) 成長因子を用いた歯周組織再生

現在、成長因子としてエナメルマトリックスデリバティブ（エムドゲイン<sup>®</sup>ゲル）あるいは血小板由来成長因子（PDGF）を用いた歯周組織再生療法が臨床において行われている。日本では、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）による歯周組織再生療法が開発され、第 相の臨床試験段階に入っている。これらの成長因子によって再生された歯周組織の治癒像をイヌにおいて組織学的に調べたところ、それぞれ特徴的な組織像を呈することが示された。さらに、新規の歯周組織再生を促進させる成長因子としてある種の骨形成タンパク（BMP）に着目し、研究を進めているが、ラット由来細胞においては、BMP-2 と比べて著しい石灰化

亢進作用があることが明らかとなっている。また、成長因子を用いた再生療法には適切な scaffold の使用がきわめて重要である。そのため、 $\beta$ -TCP、 $\beta$ -TCP/CM chitin などの scaffold の検討も行っている。

#### 2) 細胞移植療法を用いた歯周組織再生

細胞移植療法のソースとして iPS 細胞や、脂肪組織に由来する脱分化脂肪細胞（De-differentiated fat cells: DFAT）に着目し、歯周組織および顎骨再生への細胞移植療法の基盤を確立することを目的として研究を進めている。iPS 細胞については、骨分化誘導したマウス iPS 細胞をラット歯周組織欠損部へ移植し組織学的評価を行った結果、ラット歯周組織欠損モデルにおいて、iPS 細胞移植は皮質骨上の骨形成を増加させるのみならず、一部セメント質の形成を伴った組織像が観察された。このことから、歯周組織再生における細胞ソースとして iPS 細胞の可能性が示唆された。また、当研究室ではヒト歯肉線維芽細胞から iPS 細胞を作製しており、今後はこのヒト歯肉線維芽細胞由来 iPS 細胞を用いて歯周組織再生に関する更なる研究を推進していく予定である。DFAT は高い増殖能と多分化能を有しており、純度の高い細胞が入手可能で、細胞移植療法の有力なソースの一つとして考えられている。我々は DFAT は骨分化培地で培養することで骨芽細胞様細胞へ分化することを確認しており、その細胞をラット頭蓋骨欠損モデルへ移植することで新生骨の再生に有効である可能性が示されている。

### ●「歯周病と早産・低体重児出産との関連性」についての研究

産科領域と離れた口腔内疾患である歯周病が早産・

低体重児出産に影響を及ぼすことが報告されてきているが、そのメカニズムはまだ十分解明されていない。当研究室では、これまでに切迫早産妊婦は正常妊娠妊婦と比較し、歯周組織の状態が悪化し、血中の炎症性物質 (IL-8, IL-1 $\beta$ ) 濃度が高かったこと、そして早産妊婦は正常産妊婦と比較し歯肉縁下プラーク中の歯周病原細菌 (*Tannerella forsythia*) の割合が上昇していることを明らかにし、口腔内局所の炎症性物質が早産・低体重児出産に影響を及ぼす可能性について報告してきた。さらに、切迫早産妊婦の卵膜組織からは歯周病原細菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) が検出され、それらの細菌が卵膜組織の細胞に対し炎症性物質の産生を促している可能性を示した。

#### ●「口臭」についての研究

口臭は歯周病と深く関わっており、歯周病原細菌は、口臭原因物質である揮発性硫黄化合物の産生が非常に高いといわれている。現在、口臭および歯周病と歯周病原細菌との関係を明らかにする研究を行っており、歯周病患者の唾液中の *Treponema denticola* および *Tannerella forsythia* は口臭の程度と関連し、*Porphyromonas gingivalis* は歯周病態と関連することが明らかになった。

#### ●現在獲得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 B (~2014年度) 脱分化脂肪細胞 DFAT を用いた歯周・顎骨組織欠損に対する新規再生治療法の基盤開発
2. 科研費基盤 C (~2014年度) 光殺菌法と進化型多血小板血漿 / 細胞複合体注入によるインプラント周囲炎治療法の確立
3. 科研費基盤 C (~2014年度) iPS 細胞由来の高純度間葉系幹細胞を用いた新規歯周組織再生療法に関する研究
4. 科研費若手 B (~2013年度) ヒト成熟脂肪細胞由来脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いた歯周組織再生に関する研究
5. 科研費若手 B (~2012年度) 歯周組織再生に向けた mTOR を軸とした分子生物学的基盤の確立に関する研究
6. 科研費若手 B (~2012年度) 子宮内感染源としての歯周病原細菌の可能性とメカニズムの解明
7. 科研費挑戦的萌芽 (~2012年度) iPS 細胞を用いた歯周組織再生型インプラントの開発

#### ●2011年以降の主な発表論文・著書 (発行日順, 受理を含む)

1. Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofuji T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Sibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Ioroi K, Arai T, Nakagawa T, Ito K, Oda S, Izumi Y, Murakami S, et al. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res*, 2011; 90: 35-40.
2. Arikawa H, Takahashi H, Minesaki Y, Muraguchi K, Matsuyama T, Kanie T, Ban S. A method for improving the light intensity distribution in dental light-curing units. *Dent Mater J*. 2011; 30: 151-157.
3. 松山孝司. 歯周炎患者における歯肉上皮細胞の生物学的役割. 鹿歯紀, 2011 : 31 : 47-57.
4. 野口和行. 女性のライフステージと歯周病 - 体の健康との関係 - . 日本女性医学学会誌2011 ; 19 : 111-114.
5. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*, 2011; 46: 497-504.
6. 永田睦, 迫田賢二. 実践歯学ライブラリー 暫間ミニインプラント - 困難な治療を成功に導く新次元の治療法. DENTAL DIAMOND. デンタルダイヤモンド社. 2011, P19-P46.
7. Takeuchi N, Machigashira M, Yamashita D, Shirakata Y, Kasuga T, Noguchi K, Ban S. Cellular compatibility of a gamma-irradiated modified siloxane-poly (lactic acid)-calcium carbonate hybrid membrane for guided bone regeneration. *Dent Mater J*, 2011; 30: 730-738.
8. Toshiaki Nakamura, Kozue Hasegawa-Nakamura, Kenji Sakoda, Takashi Matsuyama, Kazuyuki Noguchi. Involvement of angiotensin II type 1 receptors in interleukin-1 $\beta$ -induced interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*, 2011; 119: 345-351.
9. 松山孝司, 丸山浩美, 上村裕希, 松井竜太郎, 長岡英一. フレアアウトを呈した歯周炎患者の動的治療開始前にインプラント埋入を計画した症例. 日口腔インプラント誌, 2011 : 24 : 596-602.
10. Shirakata Y, Takeuchi N, Yoshimoto T, Taniyama K,

- Noguchi K. Effects of enamel matrix derivative and basic fibroblast growth factor with  $\beta$ -tricalcium phosphate on periodontal regeneration in 1-wall intrabony defects: An experimental study in dogs. *Int J Periodont Res Dent.* in press.
11. Shirakata Y, Taniyama K, Yoshimoto T, Takeuchi N, Noguchi K. Effect of bone swaging with calcium phosphate bone cement on periodontal regeneration in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114: 35-42.
  12. Daisuke Yamashita, Makoto Noda, Miho Machigashira, Motoharu Miyamoto, Hironobu Takeuchi, Naoshi Takeuchi, Hiroshi Kono, Kazuyuki Noguchi, Seiji Ban. In Vitro Evaluation of Hydroxyapatite-Containing Glass Coating on Zirconia. *Key Engineering Materials,* 2012: 493-494. 7-10.
  13. Tateishi F, Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Oogai Y, Komatsuzawa H, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in chorionic tissues of high-risk pregnant women. *J Clin Periodontol,* 2012: 39: 417-424.
  14. Taniyama K, Shirakata Y, Yoshimoto T, Takeuchi N, Yoshihara Y, Noguchi K. Bone formation using  $\beta$ -tricalcium phosphate/carboxymethyl-chitin composite scaffold in rat calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 2012 Aug 15. [Epub ahead of print].
  15. Sakoda K, Nakajima Y, Noguchi K. Enamel matrix derivative induces production of vascular endothelial cell growth factor in human gingival fibroblasts. *Eur Oral J Sci,* 2012: 120: 513-519.
  16. Shirakata Y, Yoshimoto T, Takeuchi N, Taniyama K, Noguchi K. Effects of EMD in combination with bone swaging and calcium phosphate bone cement on periodontal regeneration in one-wall intrabony defects in dogs. *J Periodont Res,* 2013: 48: 37-43.
  17. Shimotahira N, Oogai Y, Kawada-Matsuo M, Yamada S, Fukutsuji K, Nagano K, Yoshimura F, Noguchi K, Komatsuzawa H. The S-layer of *Tannerella forsythia* contributes to serum resistance and oral bacterial co-aggregation. *Infect Immun.* 2013 Jan 28 [Epub ahead of print].
  18. 野口和行, 松山孝司. 歯周病の分類. 臨床歯周病学 第2版, 吉江弘正ほか編, 医歯薬出版社, 2013.





## 研究活動報告－咬合機能補綴学分野－

田中 卓男<sup>1)</sup>・嶺崎 良人<sup>2)</sup>・南 弘之<sup>2)</sup>・門川 明彦<sup>1)</sup>・村口 浩一<sup>2)</sup>  
柳田 廣明<sup>1)</sup>・大橋 博文<sup>2)</sup>・村原 貞昭<sup>1)</sup>・迫口 賢二<sup>1)</sup>・塩向 大作<sup>1)</sup>

- 1) 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 咬合機能補綴学分野
- 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 成人系歯科センター 冠・ブリッジ科

当分野では、歯の実質欠損や少数歯欠損などに起因する顎口腔系の形態・機能及び審美障害などに対して、形態、機能及び外観の回復・改善を図るため、主に歯質および歯科用材料に対する有効な接着システムの開発を通じての治療法の実践的研究を行っている。

### 最近の基礎的研究内容

歯質との接着に関する研究では、仮着セメントなどの接着阻害因子や新規歯質プライマーが接着材と歯質との接着性に及ぼす影響を調べて、接着性レジンと臨床的メリットすなわち維持力の増強、二次う蝕の抑制や歯根破折防止効果などを確実に得ることのできる歯面清掃法や表面処理法の改良、開発を行っている。

歯科用金属に関しては、従来、接着が困難とされてきた陶材焼付用貴金属合金やチタン合金に有効な金属接着プライマーや表面処理法の開発や、最近、価格が急騰している貴金属合金の代替合金として注目されているコバルトクロム合金と歯科用陶材との焼付け強度を向上させる新規プライマーについての研究を行っている。

歯科用高分子材料については、接着が困難な硬質レジン（ハイブリッドセラミックス）や軟性裏装材等に有効な接着システムの開発や義歯床用レジンと補修用レジンとの接着性を向上させる接着システムに関する研究を行っている。

歯科用セラミックス材料に関しては、陶材、ジルコニア、アルミナと良好な接着性を有する接着レジンや有効なプライマー処理法やサンドブラスト処理法について検討を行っている。

接着性セメントに関しては、デュアルキュア型のコンポジットレジン系セメントについて、光照射が届きにくい修復部位におけるセメントの重合度などの物性

ならびに接着性を調べている。また、接着前の表面処理を必要としないコンポジットレジン系セメントの接着強さや操作性についての評価も行っている。

### 最近の臨床的研究内容

臨床的な研究では、基礎的研究で良好な結果が得られた接着システムを、接着ブリッジやダイレクトボンディングブリッジ、ハイブリッドセラミックスクラウン、ジルコニアクラウン・ブリッジ、ファイバーポスト併用型レジン築造等の歯冠補綴治療に応用して、接着システムの有効性について評価を行っている。

最近では、歯を削らないブリッジ外来と審美歯科外来において、メタルリテーナーの代わりにジルコニアリテーナーを用いる接着ブリッジや硬質レジン歯ボンティックの代わりにジルコニアボンティックを用いるダイレクトボンディングブリッジの臨床応用と臨床評価を進めており、これらは、歯質や歯髄の保存・保護を重視するミニマムインタベーションの流れに合うばかりでなく審美性回復の面でも優れた欠損補綴治療になるものと期待している。また、接着を応用した義歯の補強方法や修理後の義歯の耐用期間を延長させるための接着補修方法は、県内離島の巡回歯科診療でも活用してその臨床評価を行っており、今後、在宅歯科診療に大いに役立つものと思われる。

臨床研究としては、長崎大学と共同で接着ブリッジの長期予後観察、ファイバーポスト併用型レジン支台築造と鋳造支台築造の予後に関する比較試験、各種軟性裏装材の物性が義歯装着者の口腔感覚に関する比較試験を行っており、これらの研究から得られたデータは、それぞれの診療ガイドラインの確立にとって有益なものになると考えている。

## 現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 C (~2014) 機能材料化した酸化チタンナノファイバーの審美材料への応用
2. 科研費基盤 C (~2014) 歯質との自己審美整合機能を有する高審美性修復用コンポジットレジンの開発
3. 科研費基盤 C (~2013) 機能性に優れたウレタン系軟性裏装材の開発と臨床応用に関する研究
4. 科研費基盤 C (~2013) ポリマーブレンドを応用したウレタン系義歯床用材料の開発研究
5. 科研費若手 B (~2013) 超熱伝導グラファイトファイラーによる義歯床用レジンコンポジット化
6. 科研費若手 B (~2013) 金属修復物直下のデュアルキュアレジンセメントの機械的性質に及ぼす光照射の影響

## 最近の学会発表

## 平成24年度

- ・第31回日本接着歯学会学術大会, 平成24年12月, 東京 (発表: 6 題)
- ・日本補綴歯科学会中国四国九州支部合同学術大会, 平成24年9月, 広島 (発表: 3 題)
- ・日本補綴歯科学会第121回学術大会, 平成24年5月, 横浜 (発表: 4 題)
- ・第59回日本歯科理工学会学術講演会, 平成24年4月, 東京 (発表: 1 題)

## 平成23年度

- ・第30回日本接着歯学会学術大会, 平成24年1月, 函館 (発表: 6 題)
- ・日本補綴歯科学会九州支部学術大会, 平成23年11月, 長崎 (発表: 4 題)
- ・日本補綴歯科学会第120回記念学術大会, 平成23年5月, 広島 (発表: 5 題)

## 平成22年度

- ・第29回日本接着歯学会学術大会, 平成23年2月, 岡山 (発表: 4 題)
- ・日本補綴歯科学会九州支部学術大会, 平成22年11月, 熊本 (発表: 4 題)
- ・88th IADR meeting, July, 2010, Barcelona, Spain. (発表: 1 題)
- ・日本補綴歯科学会第119回学術大会, 平成22年6月, 東京 (発表: 4 題)
- ・第55回日本歯科理工学会学術講演会, 平成22年4月, 東京 (発表: 1 題)

## 最近の発表論文

1. Minami H, Minesaki Y, Suzuki S, Tanaka T. TWELVE-YEAR RESULTS OF A DIRECT-BONDED PARTIAL PROSTHESIS IN A PATIENT WITH ADVANCED PERIODONTITIS: A CLINICAL REPORT. J Prosthet Dent 2012; 108 (2): 69-73.
2. 蟹江隆人, 富田浩一, 上川善昭, 永山知宏, 徳田雅行, 鳥居光男, 門川明彦. 歯科用軟質材料の臨床的使用期限を設定するための基礎的研究. 日歯医会誌 2012; 31: 79-83.
3. Arikawa H, Takahashi H, Minesaki Y, Muraguchi K, Matsuyama T, Kanie T, Ban S. A method for improving the light intensity distribution in dental light-curing units. Dent Mater J 2011; 30(2): 151-157.
4. Muraguchi K, Minami H, Minesaki Y, Suzuki S, Tanaka T. A study of self-adhesive cements for bonding to silver-palladium-copper gold alloy -Effect of including primer components in cement base-. Dent Mater J 2011; 30(2): 199-205.
5. Minami H, Murahara S, Suzuki S, Tanaka T. Effects of metal primers on the bonding of an adhesive resin cement to noble metal ceramic alloys after thermal cycling. J Prosthet Dent 2011; 106(6): 378-385.
6. 福島俊士, 三浦宏之, 新谷明喜, 田中卓男, 坪田有史, 駒田 亘, 新谷明一, 嶺崎良人. ファイバーポスト併用レジン支台築造に関する臨床研究. 日歯医会誌 2011; 30: 55-59.
7. Noda M, Okuda Y, Tsuruki J, Minesaki Y, Takenouchi Y, Ban S. Surface damages of zirconia by Nd:YAG dental laser irradiation. Dent Mater J 2010; 29(5), 536-541.
8. 門川明彦, 蟹江隆人, 竹之内泰己, 嶺崎良人, 田中卓男. 軟性裏装材の物性が総義歯装着者の口腔感覚に及ぼす影響. 鹿歯会報 2011; 99: 9-11.
9. Okuya N, Minami H, Kurashige H, Murahara S, Suzuki S, Tanaka T. Effects of metal primers on bonding of adhesive resin cement to noble alloys for porcelain fusing. Dent Mater J 2010; 29: 177-187.
10. 南 弘之, 迫口賢二, 村原貞昭, 村口浩一, 塩向大作, 嶺崎良人, 鬼塚 雅, 田中卓男. 非貴金属・貴金属両用プライマーが非貴金属合金と補修用常温重合レジンに及ぼす影響. 接着歯学 2010 ; 28(3): 139-144.

## 口腔顎顔面補綴学分野の研究紹介

西 恭宏

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  
口腔顎顔面補綴学分野

当分野では、新材料開発と最適補綴設計のための理工学的ならびに生体力学的解析、高齢者における摂食・嚥下機能に関する研究、補綴装置の支持組織である顎骨と全身疾患との関連についての研究、歯科補綴治療によるアウトカムの評価とその改善のための研究、補綴装置の管理・指導に関する研究を行っています。

### 研究内容

#### 新材料開発と生体力学的解析による補綴設計の最適化

- ・ガラス繊維補強型高分子材料を義歯に応用する研究：審美性や金属アレルギーの対策ならびにレアメタルの代替材料として、従来は金属が使用されてきた構成要素にグラスファイバー補強型コンポジットレジンを用いる理工学的研究と臨床応用研究
- ・補綴装置の設計やインプラント治療に関する生体力学的解析：義歯構成要素ならびにインプラントと顎口腔諸組織との間の力学的現象を新規モデリングおよび解析手法を導入した有限要素法により解析し、適切な義歯の設計や安全なインプラント治療の実現に貢献する研究

#### 高齢者における摂食・嚥下機能に関する研究

- ・有床義歯と嚥下関連筋の活動：義歯装着の有無による口唇、頬、舌の活動と下顎位を検討する研究
- ・有床義歯と誤嚥に係る嚥下時呼吸との関連：義歯装着の有無により嚥下時無呼吸や呼吸パターン（嚥下前後の呼息・吸息）との関連を解明する研究
- ・高齢者における摂食嚥下機能低下の予防：誤嚥や窒息につながる兆候をピックアップし、機能低下を避けるための方法を検討する研究

#### 顎骨の代謝や顎骨と全身疾患が補綴装置に及ぼす影

#### 響を検討する研究

- ・糖尿病がインプラントのオッセオインテグレーションにおよぼす影響：インプラント体と骨との機械的・組織学的結合状態に対する糖尿病の影響を動物実験により検討する研究
- ・骨芽細胞の分化伝達シグナルとメカニカルストレス応答性：生化学的手法により骨形成に影響する因子や機序の解明を行う研究

#### 歯科補綴治療によるアウトカムの評価とその改善のための研究

- ・顔貌と補綴装置の関連：3次元顔貌計測によって、有床義歯やインプラントなどの補綴装置の影響を検討し審美的改善に役立てる研究
- ・患者の主観評価と補綴装置との関連：オリジナルなスケール評価等の確立をもとに義歯や口腔関連QOLの評価を行い補綴装置の設計や管理に貢献するための研究

#### 補綴治療後の管理・指導に関する研究

- ・適切な義歯の清掃方法の標準化：義歯洗浄剤やブラシでの効果的な清掃方法を検討し、高齢者の自立度や介護状態に対応した清掃方法を標準化するための研究
- ・頭頸部腫瘍術後患者における口腔乾燥とその対処：口腔乾燥の評価方法を確立し、口腔乾燥に対する治療方法や保湿剤による対処方法について研究し、口腔組織状態の改善につなげるとともに、口腔乾燥と口腔細菌叢との関連を検討する研究

#### 主な論文（2009～2012年）

1. Hashiguchi M, Sato H, Nishi Y, Ban S, Krmel K, Kocjan A, Kosmac T. Effect of surface treatments on bonding strength of zirconia to dental cements, Key

- Engineering Materials 2009; 396-398: 575-578.
2. Hashiguchi M, Nishi Y, Kanie T, Ban S, Nagaoka E. Bactericidal efficacy of glycine-type amphoteric surfactant as a denture cleaner and its influence on properties of denture base resins, Dental Material Journal 2009; 28(3): 307-314.
  3. Murakami M, Nishi Y, Kamashita Y, Nagaoka E. Relationship between Medical Treatment and Oral Dryness diagnosed by Oral Moisture-checking Device in Patients with Maxillofacial Prosthesis, Journal of Prosthodontic Research 2009; 53(3): 67-71.
  4. Kawamoto S, Hamamura S, Kawahara H, Nishi Y, Nagaoka E. Use of a Magnetic Attachment to Retain an Obturator Prosthesis for an Osseous Defect, Journal of Prosthodontics 2009; 26(3): 359-362.
  5. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity, Journal of Cellular Physiology 2009; 221(3): 740-749.
  6. Imaizaki T, Nishi Y, Kaji A, Nagaoka E. Roles of the artificial tooth arch during swallowing in edentates, Journal of Prosthodontic Research 2010; 54: 14-23.
  7. Murakami M, Nishi Y, Kamashita Y, Nagaoka E. Relationship between symptoms of dryness and moisture levels in patients with maxillofacial prostheses, Journal of Prosthodontic Research 2010; 54(2): 65-69.
  8. Maruyama H, Nishi Y, Tsuru K, Nagaoka E. Optimum design for glass fiber-reinforced composite clasps using nonlinear finite element analysis, Dental Materials Journal 2011; 30 (5): 626-634.
  9. Nishi Y, Seto K, Kamashita Y, Take C, Kurono A, Nagaoka E. Examination of denture cleaning methods based on the quantity of microorganisms adhering to a denture, Gerodontology 2012; 29(2): e259-e266.
  10. Nishi Y, Seto K, Kamashita Y, Kaji A, Kurono A, Nagaoka E. Survival of microorganisms on complete dentures following ultrasonic cleaning combined with immersion in peroxide-based cleanser solution. Gerodontology Article first published online: 5 DEC 2012 | DOI: 10.1111/ger.12027
- 科学研究費等の外部資金 (2012年度)
1. 若手 B (~2013年度) イメージ連成バイオメカニクスを応用したインプラント治療における力学的安全性の保証
  2. 若手 B (~2012年度) 無歯顎者の義歯装着による嚥下時の呼吸パターンの時間的検討
  3. 若手 B (~2012年度) 骨芽細胞の分化およびメカニカルストレス応答性における AMPK の役割
  4. 研スタ (~2012年度) 無歯顎者におけるむせと嚥下時呼吸の関連に着目した視覚化システム開発と訓練への応用
  5. 萌芽 (~2013年度) ムセ防止のための呼吸音と呼吸パターンとの関係究明
  6. 基盤 C (~2014年度) 効果的な保湿が口腔乾燥患者の口腔および咽頭の細菌叢を正常化する
  7. 基盤 C (~2014年度) 食事栄養指導ツール開発のための咀嚼・嚥下機能と食事・栄養状態の関連の検討
- 主な研究技術・研究機器・解析システム
- ・嚥下解析システム (筋活動, 舌圧, 喉頭運動, 声門閉鎖, 呼吸の同時計測)
  - ・舌圧計測検査 (スワロースキャン)
  - ・3次元顔貌分析システム
  - ・患者の主観評価
  - ・有限要素解析(解析ソフトウェア:MSC Marc/ Mentat, MSC Patran, 形状作成ソフトウェア: Solid Works)
  - ・骨強度評価システム(専用ソフトウェア Mechanical Finder (計算力学センター))
  - ・骨の形態計測方法ならびに分子生物学的解析方法

## 研究活動報告－顎顔面疾患制御学分野－

杉原 一正<sup>1)</sup>・向井 洋<sup>1)</sup>・川島 清美<sup>1)</sup>・上川 善昭<sup>1)</sup>  
浜田 倫史<sup>1)</sup>・永山 知宏<sup>2)</sup>・平林 大典<sup>1)</sup>・藤崎 順一<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野
- 2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体機能制御学講座 歯科応用薬理学分野

口腔ケアにより要介護者の呼吸器疾患罹患率が減少したとの報告以来、要介護者や周術期患者の口腔ケアが重要視されるようになった。2012年の保険診療報酬改定により周術期における医科歯科連携の重要性が指摘され、周術期の口腔機能管理は歯科が担当すると明記され、診療報酬も算定可能となった。周術期では日和見感染症、特に真菌感染症が不帰の予後をもたらす疾患となり得るので、口腔機能管理では口腔カンジダ症の治療と予防が重要である。当教室では口腔ケアにおいて口腔カンジダが臨床の重要課題となることを早くから提唱、啓蒙しており<sup>1,2)</sup>、口腔カンジダに関する臨床的、基礎的研究を積極的に行っている。また、従来から当教室の研究の中心と位置づけている口腔癌に関する研究に関しては、「口腔癌の予後予測因子および治療ターゲットとなる新規分子の発見」および「早期発見および将来の発癌ハイリスク群のスクリーニングのための口腔癌検診の確立」を二つの大きな目標とし、基礎的および臨床的な研究を行っている。以下に、その概略と最近の業績（競争的外部資金と発表論文）について記載する。

### 口腔カンジダに関する基礎的研究

口腔カンジダに対する各種抗真菌薬の効果に関する研究として、カンジダ臨床分離株の最小発育阻止濃度(MIC)や抗真菌薬後治療効果(PAFE)を検索するとともに各種抗真菌薬剤がカンジダに及ぼす影響を超微細形態学的（電子顕微鏡学的）に検索し、抗真菌薬の作用機序の解明とカンジダの薬剤耐性の獲得機序を解明するべく鋭意、邁進している。

口腔カンジダ症の診断、治療と予防に関する臨床的研究  
口腔カンジダ症の診断は培養法が主流であるが、判

定には24時間以上の長時間と熟練した技術を要するのでカンジダ症の初期治療は経験に頼った見込み治療が行われている。このことは治療開始の遷延による予後不良や、抗真菌薬の濫用をもたらしている。そこで、迅速、確実に安易な診断法を開発するべく、カンジダ卵黄抗体と蛍光色素を利用した迅速検査法を開発している。その成果は培養法の10倍の感度をもつ新しいカンジダ検査法としてマスコミにも取り上げられている(蛍光標識によりカンジダ菌を簡便に検出する方法 Medical Tribune Japan, May 06, 2010, 鶏卵抗体を利用した深在性カンジダ症の簡易診断技術, 日経 BP, 2010. April-04)。要介護者や周術期患者の口腔機能管理には義歯の管理が不可欠であるので義歯とカンジダの関連、義歯材料からのカンジダの除菌に関する研究を行っている(川崎清嗣, 上川善昭, 杉原一正: 有床義歯使用者の口腔カンジダ菌種に関する研究, 口腔ケア学会雑誌, 2009; 3(1), 44-47)。中でも、ナノ銀粒子を応用した義歯性カンジダ症の予防に関する研究とカンジダ卵黄抗体を利用した研究は企業との産学連携研究でありその成果はピカパワー、オバルゲン CA として商品化されている。

口腔癌の予後予測因子および治療ターゲットとなる新規分子の検索

口腔顎顔面領域の悪性腫瘍はしばしば自覚症状が乏しく、大きくなるまで放置される傾向があり、早期発見・治療という点では必ずしも満足できる現状にあるとは言えない。また口腔癌は、比較的早い時期から顎骨などの隣接組織に浸潤拡大しリンパ節転移をきたすことがあり、これらは予後不良の原因となる。このような背景から、口腔癌の病態に直接関与し、早期発見や治療方針の決定に有用であり、かつ治療のターゲッ

トとなる強力な分子マーカーの登場が待たれている。われわれはいわゆる「粘液」といわれるムチン抗原に着目し、口腔癌症例の組織を用いてムチン発現を検索し、臨床病理学的事項との関連性を検討することで、これらが口腔扁平上皮癌の予後予測因子になりうるか200例以上の切除組織を用いて検討した。その結果、膜型ムチンである MUC1 (Hamada et. al. Int J Cancer. 2012.) および MUC4 (Hamada et. al. Cancer. 2012.) の過剰発現は、口腔扁平上皮癌の新しい有意な予後予測因子であることを初めて明らかにした。また国内外の研究室と連携し、これらムチン抗原の発現制御メカニズムであるスプライシング機構や DNA メチル化の異常に関しても臨床検体を用いて検討を行っている。今後は上記結果を日常診療にフィードバックし、症例の予後予測や治療法の決定に役立てたいと考えている。

早期発見および将来の発癌ハイリスク群のスクリーニングのための口腔癌検査法の確立

これまで口腔癌において、多くの癌抑制遺伝子の異常メチル化が報告されている。しかし、これらを包括的に検討した報告は少なく、複数を組み合わせる口腔癌診断法の構築を目指した報告はほとんどない。口腔含嗽液から異常メチル化を検出することが可能であることは、すでに証明されている (Kusumoto et. al. 2012)。口腔含嗽液は他の検査と比べ、非侵襲的、無痛、簡便、安価にかつ何度も採取可能であり、口腔癌の早期発見や発癌リスク評価のため大規模スクリーニング検査に用いる検体としては理想的である。そこでわれわれは、含嗽液を用いて口腔癌症例における癌関連遺伝子の異常 DNA メチル化を包括的に検討し、早期診断や発癌ハイリスク群のスクリーニングに有用な新しい非侵襲的診断法の確立を目指している。口腔癌症例および健康者から口腔含嗽液を採取し、癌関連遺伝子の異常メチル化を検出しその診断学的有用性を検討したところ、特定の遺伝子の異常メチル化を組み合わせた診断法が、口腔癌を大変良好な感度と特異度で検出することができた (Nagata et. al. 2012)。本法は前癌病変をも高感度に検出することが可能であり、発癌ハイリスク群をスクリーニングできる可能性が示唆された。今後は大規模な検討を行い、口腔癌の早期発見や予防につながるより簡便かつ確実な診断法を検討する予定である。

現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 C (~2014) 研究課題番号: 22592217  
口腔カンジダ菌の病原性獲得に関わる因子の検討

ならびに抗菌ペプチドによるその制御

2. 科研費基盤 B (~2013) 研究課題番号: 23390466  
口腔癌における膜型ムチン発現の臨床病理学的意義の解明と診断への応用
3. 科研費基盤 C (~2015) 研究課題番号: 24792239  
MUC1 遺伝子スプライシング異常が口腔癌に及ぼす影響

過去1年間の主な発表論文

1. Kawasaki K, Kamikawa Y, Hamada T, Hirabayashi D, Fujisaki J, Nagayama T, Sakamoto R, Nitta T, Mukai H and Sugihara K, A clinical study on the relationship between dentures and oral Candida species Oral Therap. Pharmacol. 30, (1), 29-34, 7-15, 2011
2. 中川洋一, 上川善昭, 他, 口腔カンジダ症に対する抗真菌薬の臨床効果の適切な判定方法に関する研究~抗真菌薬の効果判定基準作成委員会 報告~, 歯科薬物療法; 40(3), 29-40, 2011
3. 蟹江隆人, 富田浩一, 上川善昭, 永山 知宏, 徳田雅行, 鳥居光男, 門川昭彦. 歯科用軟質材料の臨床的使用期限を設定するための基礎的研究 日本歯科医学会雑誌, 32, 123-28, 2011
4. 杉原一正, 上川泰子, 上川善昭. 前癌病変, 口腔癌 病気の分子形態学 -6, 274-6, 学祭企画, 東京, 2011
5. 上川善昭, 永山知宏, 坂本亮一, 川崎清嗣, 新田哲也, 杉原一正. 口腔カンジダ症 病気の分子形態学 -8, 280-3, 学祭企画, 2011
6. 上川善昭, 杉原一正. 繰り返す口角炎の原因と治療 日本医事新報, No.4566, 98-9, 2011
7. 上川善昭. 口腔カンジダ症とはどのような症状がある病気でしょうか? あなたの健康百科, おくちの健康百科, メディカルトリビューン
8. 上川善昭. 入れ歯の手入れを怠ると口腔カンジダ症になると聞きましたが, 本当ですか? あなたの健康百科, おくちの健康百科, メディカルトリビューン
9. Tomofumi Hamada, Tsunenobu Wakamatsu, Mayumi Miyahara, Satoshi Nagata, Masahiro Nomura, Yoshiaki Kamikawa, Norishige Yamada, Surinder K. Batra, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara. MUC4: a novel prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. International Journal of Cancer. 5; 130(8): 1768-76, 2012.
10. Tomofumi Hamada, Masahiro Nomura, Yoshiaki

- Kamikawa, Norishige Yamada, Surinder K. Batra, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara. DF3 epitope expression on MUC1 Mucin is Associated with Tumor Aggressiveness, Subsequent Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer* 2012. 118(21): 5251-64.
11. Satoshi Nagata, Tomofumi Hamada, Norishige Yamada, Seiya Yokoyama, Sho Kitamoto, Yuji Kanmura, Masahiro Nomura, Yoshiaki Kamikawa, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara Aberrant DNA methylation of tumor-related genes in oral rinse: A noninvasive method for detection of oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2012. 118(17): 4298-308.
12. Takanobu Kusumoto, Tomofumi Hamada, Norishige Yamada, Satoshi Nagata, Yuji Kanmura, Izumi Houjou, Yoshiaki Kamikawa, Suguru Yonezawa, Kazumasa Sugihara Comprehensive Epigenetic Analysis Using Oral Rinse Samples: A Pilot Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012. 70(6): 1486-94.
13. Tomofumi Hamada, Masato Hirano, Ichiro Semba, Yoshiaki Kamikawa, Kazumasa Sugihara. Myofibroblastoma of the tongue: a case report with immunohistochemical findings. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 2012 Aug 24(3): 180-183.

#### 謝辞

前述の当分野の研究や臨床は、全て歯科と医科の多くの分野や診療科との連携により行われております。この場をお借りして感謝申し上げます。





## 研究活動報告－口腔顎顔面外科学分野－

中村 典史<sup>1)</sup>・野添 悦郎<sup>1)</sup>・西原 一秀<sup>2)</sup>・比地岡 浩志<sup>2)</sup>・中村 康典<sup>1)</sup>  
緒方 祐子<sup>1)</sup>・大河内 孝子<sup>1)</sup>・松永 和秀<sup>1)</sup>・石畑 清秀<sup>2)</sup>・石田 喬之<sup>2)</sup>

- 1) 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 口腔顎顔面外科学分野
- 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 口腔顎顔面センター 口腔顎顔面外科

### 研究理念

当分野では口腔顎顔面領域の先天性・後天性疾患の病態解明と治療戦略の確立を目的として、基礎ならびに臨床研究を行っています。自由な発想のもとに自らの行動決定の基準となる論理的背景（エビデンス）を、基礎的・臨床的見地から作り出すことを研究理念としています。

### 構成メンバー

上記教員 9 名，医員 2 名および博士課程大学院生 10 名

### 研究紹介

研究内容は口唇口蓋裂，顎変形症，口腔腫瘍，口腔機能およびインプラントの 5 つの専門チームがあり，他分野の協力も得ながら以下の研究を行っています。

#### ●口唇口蓋裂

- ・口唇裂における口唇外鼻三次元形態評価と外科的治療戦略の確立
- ・創傷治癒における瘢痕拘縮を抑制する創傷被覆材に関する基礎的研究
- ・口蓋裂術後の言語障害の病態解明と病態に則した言語訓練法の確立
- ・口唇口蓋裂の顎顔面骨発育に関する臨床的研究

#### ●顎変形症

- ・顎変形症の顎顔面骨形態の三次元的診断法の開発
- ・顎変形症の顔面軟組織形状の三次元的評価
- ・口腔顎顔面疾患の口唇知覚異常に関する臨床的研究

#### ●口腔腫瘍

- ・口腔癌の浸潤・転移機序に関する基礎的研究

- ・口腔癌の新規分子標的治療に関する基礎的研究
- ・口腔癌の原発巣再発および頸部リンパ節転移に関する臨床的研究
- ・歯原性腫瘍の発育分化機序に関する分子生物学的研究
- ・歯原性嚢胞上皮細胞の抗菌メカニズムに関する基礎的研究

#### ●口腔機能・心身医療

- ・摂食，嚥下，言語障害における口腔機能評価に関する臨床的研究
- ・音声視覚化システムを用いた音声解析と言語療法への応用
- ・口腔顎顔面痛の心因的要因とバイオマーカー発現に関する研究

#### ●インプラント

- ・骨造成術における骨成長因子・骨補填剤の役割に関する基礎的研究

#### 共同研究の分野

医学系：心身内科学，整形外科，医化学，生化学・分子生物学，薬物動態制御学分野

歯学系：人体構造解剖学，口腔微生物学，口腔生化学，歯科矯正学，口腔顎顔面補綴学，顎顔面放射線学

学 外：熊本大学工学部，岩手医科大学歯学部口腔解剖学，独立行政法人物質・材料研究機構

#### 主な論文(2010～2012年：当科医局員 **First Author**)

1. Nakamura N, et al.: Surgical procedure for secondary correction of unilateral cleft lip nose deformity. J Oral

- Maxillofac Surg; 68 (9): 2248-2257. 2010
2. Miyawaki A, et al.: UV max of FDG-PET correlates with the effects of neoadjuvant chemoradiotherapy for oral squamous carcinoma. *Oncology Rep*; 23: 1205-1212. 2010
  3. Hijioka H, et al.: Upregulation of Notch pathway molecules in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*; 36: 817-822. 2010
  4. Okawachi T, et al.: Three-dimensional analyses of nasal forms following secondary correction of unilateral cleft lip nose deformity. *J Oral Maxillofac Surg*; 69 (2): 322-332. 2011
  5. Nakamura N, et al.: Secondary correction of bilateral cleft lip nose deformity. *J Cranio-Maxillofac Surg*; 39 (5): 305-312. 2011
  6. Kibe T, et al.: Immortalization and characterization of MOE1 cells, normal oral epithelial cell lines without using HPV and SV40 genes-. *Oral Science Int*; 8(1): 20-28. 2011
  7. Yoshida Y, et al.: Bacitracin resistants TCSs and transporters in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Micro Biol Lett*; 320(1): 33-39. 2011
  8. Matsunaga K, et al.: Association between preoperative inferior rectus muscles swelling and outcomes in orbital blowout fracture. *J Cranio-Maxillofac Surg*; 39(7): 509-514. 2011
  9. Nakamura N, et al.: Three-dimensional analyses of nasal forms after secondary treatment of bilateral cleft lip-nose deformity in comparison to those of young adults. *J Oral Maxillofac Surg*; 69(11): 469-481. 2011
  10. Suzuki H, et al.: Zinc as an appetite stimulator - the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia *Recent Pat Food Nutr Agric.*; 3(3): 226-231. 2011
  11. Miyawaki A, et al.: Analysis of the outcome of concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy with S-1 compared to super-selective intra-arterial infusion for oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*; 3: 995-1001. 2012
  12. Shimomatsu K, et al.: Three-dimensional analyses of facial soft tissue configuration of Japanese females with jaw deformity - A trial of polygonal view of facial soft tissue deformity in orthognathic patients. *J Cranio-Maxillofac Surg*; *J Cranio-Maxillofac Surg* 40(7): 559-567. 2012
  13. Yoshimine S, et al.: Topographic analysis of maxillary premolars and molars and maxillary sinus using cone beam computed tomography. *Implant Dentistry*; 21(6): 528-535. 2012
  14. Matsunaga K, et al.: Initial swallowing function in those undergoing subtotal mobile tongue component resection and reconstruction with a myocutaneous pectoralis major flap; *J Acta Medica*: in press 2012
  15. Nishihara K, et al.: Outcome following secondary autogenous bone grafting before and after canine eruption in patients with unilateral cleft lip and palate.; *Cleft Palate-Craniofac J*: in press 2012
  16. Kume K, et al.: The transcription factor Snail enhanced the degradation of E-cadherin and desmoglein 2 in oral squamous cell carcinoma cells. 2012; *Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)*: in press 2012
  17. Ishihata K, et al.: Newly developed endotoxin measurement method (Endotoxin Activity Assay) may reflect the severity of sepsis.; *Open Journal Pathology*: in press 2012
  18. Yanagihashi K, et al.: Sclerosing fibroma formed in the chin in a patients with tuberous sclerosis complex: a ten-year followed-up case after the operation.; *J Oral Macillofac Surg Medicine, Pathol*: e-published 2012
  19. Suzuki H, et al.: Cachexia and herbal medicine: Perspective. *Current Pharmaceutical Design* 18: 4865-4888. 2012
- その他, 和文14編 (口腔外科学会雑誌, 口腔科学会雑誌, 外科系連合雑誌など)
- 科学研究費等の外部資金 (2012年度)
1. 若手 B (~2012年度) 音声視覚化システムを用いた音声解析と言語療法応用への試み
  2. 基盤 C (~2012年度) Notch シグナルを標的とした新規口腔扁平上皮癌治療に関する研究
  3. 基盤 C (~2012年度) 口蓋裂術後の口蓋化構音病態解明に関する空気力学的研究
  4. 基盤 C (~2012年度) 歯原性上皮細胞の感染防御メカニズム解明に関する研究
  5. 基盤 C (~2012年度) 舌運動圧を用いた構音時舌運動解析の試みと口蓋裂異常構音識別への応用
  6. 基盤 C (~2013年度) 口腔扁平上皮癌の低酸素環境における EMT の解明と治療標的としての意義

7. 基盤 C (~2013年度) エナメル上皮腫による骨破壊浸潤に関わる細胞間シグナルの解明と治療戦略への展開
8. 基盤 C (~2013年度) 高齢者における誤嚥および窒息に関する潜在的危険要因の分析
9. 基盤 C (~2014年度) 骨成長因子・骨補填材を用いた骨造成術における三次元的・病理組織学的検討
10. 基盤 C (~2014年度) 低酸素環境における口腔癌細胞の代謝と悪性化に関する研究
11. 萌芽 (~2012年度) in vitro モデルを利用した歯根吸収の分子メカニズムの解明

#### 最近5年間の主な受賞

- 2008年度：口腔科学会賞優秀発表賞  
 2009年度：口腔外科学会ゴールドリボン賞  
 口腔科学会学会賞優秀発表賞  
 摂食嚥下リハ学会最優秀ポスター発表賞  
 2010年度：TEFPRS Best Oral Presentation Award  
 口腔科学会学会賞奨励賞  
 日本細菌学会優秀ポスター賞  
 2011年度：口腔外科学会優秀ポスター発表賞  
 口腔外科学会優秀口演発表賞  
 2012年度：口腔科学会学会賞奨励賞  
 口腔外科学会優秀口演発表賞

#### 最近5年間の主な学位取得テーマ

##### ●基礎系

- ・新規正常口腔粘膜およびエナメル上皮腫細胞株の樹立と同腫瘍の浸潤における Wnt シグナルの解析
- ・黄色ブドウ球菌における抗菌薬感受性と二成分制御系-ABC トランスポーターとの関連性
- ・CRF ファミリーペプチドにおける摂食抑制作用の比較に関する研究
- ・口腔癌における転写因子 Snail および接着分子 E-cadherin, desmoglein 2 に関する研究

##### ●臨床系

- ・顎変形症を有する日本人女性における顔面難組織形態の三次元分析 - 顔面形態ポリゴン表作成の試み -
- ・口腔癌における FDG-PET SUV<sub>max</sub> と放射線化学療法の効果との関連
- ・口蓋化構音が発現した片側性唇顎口蓋裂患者の口蓋形態三次元分析
- ・多血小板血漿 (PRP) を併用した顎裂部腸骨移植術の放射線学的定量評価
- ・コーンビーム CT を用いた上顎臼歯部および上顎洞の解剖学的分析



## 顎顔面放射線学分野における研究活動報告

馬嶋秀行<sup>1)3)</sup>・佐藤強志<sup>1)</sup>・末永重明<sup>2)</sup>・犬童寛子<sup>1)</sup>・河野一典<sup>2)</sup>・川畑義裕<sup>2)</sup>・富田和男<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 腫瘍学講座 顎顔面放射線学分野
- 2) 鹿児島大学病院 放射線診療センター 顎顔面放射線科
- 3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 宇宙環境医学講座 宇宙環境医学分野

当分野では、顎顔面領域の様々な疾患の診断向上のための研究、また活性酸素、ミトコンドリアをターゲットとし、癌および様々な疾患の原因解明に関する研究、そのほか放射線の人体に対する影響、放射線被曝測定についての研究なども行っております。

### 研究紹介

放射線の人体に対する影響の研究：我々は宇宙で一定期間哺乳細胞を培養し、その細胞を用い宇宙放射線による哺乳細胞に対する影響を調べる研究を行っております。また培養細胞に放射線を照射してその影響について、分子生物学的なアプローチにより機序解明を行っております。

被曝線量測定法の確立に関する研究：放射線被曝測定の中でも、内部被曝線量を測定するのは難しいのですが、歯のハイドロキシアパタイト結晶中に含まれる不純物の炭酸イオンは放射線により  $\text{CO}_2\cdot$  というラジカルを生成することが知られています。このラジカルを測定し、ラジカル信号強度と線量の間には相関関係があることから、被曝線量を推定することが可能であり、我々は歯牙を用いた放射線線量測定の研究を行っております。

活性酸素およびミトコンドリアが関連する疾病の発生機序の解明研究：歯周病をはじめとする生活習慣病、癌、関節リウマチ、難病の原因の多くは活性酸素が関係しており、その活性酸素の発生源であるミトコンドリアに着目し、我々は様々な疾病の発生機序解明の研究を行っております。

顎顔面領域の核医学診断学的研究：放射性医薬品の腫瘍集積は細胞の活性を反映しており、核医学診断では  $^{201}\text{Tl}$  や  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$  などの放射性医薬品を用いた腫瘍の質的診断、 $^{18}\text{F-FDG}$  を用いた PET 腫

瘍診断など、腫瘍診断向上を目指した研究を行っております。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc-Re}$  や  $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA-D}$  などの放射性医薬品を用いたリンパ節転移の検索も行っております。基礎的な研究としては、放射性医薬品の腫瘍集積と輸送蛋白との関係性について、そのメカニズムの解明を行っております。

顎関節症の画像診断学的研究：顎関節症の疼痛発生メカニズムの解明を目指し、Gd 造影 MRI による顎関節滑膜炎の定量的評価や Magnetization Transfer Contrast 法を応用し、顎関節症における咀嚼筋部の浮腫性変化の評価、また 3 次元 functional MRI を用いた咀嚼機能時の脳活動解析といった研究を行っております。基礎的な研究としては、顎関節症の病態の分子機構に関する研究を行っております。

### 主な論文 (2010~2012年) :

1. Nagayama K, Suenaga S, Nagata J, Takada H, Majima HJ, Miyawaki S: Clinical significance of magnetization transfer contrast imaging for edematous changes in masticatory muscle. J Comput Assist Tomogr, 34(2): 233-241, 2010.
2. Majima HJ, Indo HP, Suenaga S, Kaneko T, Matsui H, Yen H-C, Ozawa T: Mitochondria as Source of Free Radicals. Naito Y, Suematsu M, Yoshikawa T (eds): Free Radical Biology in Digestive Diseases, Front Gastrointest Res. Basel, Karger, vol 29, pp12-22, 2011.
3. Yen HC, Li SH, Majima HJ, Huang YH, Chen CP, Liu CC, Tu YC, Chen CW: Upregulation of antioxidant enzymes and coenzyme Q10 in a human oral cancer cell line with acquired bleomycin resistance. Free Radical Research, Jun; 45(6): 707-716, 2011. Epub

- 2011 Apr 12.
4. Majima, HJ, Indo, HP, Suenaga, S, Matsui, H, Yen, H-C and Toshihiko Ozawa, T: Mitochondria as Possible Pharmaceutical Targets for the Effects of Vitamin E and its Homologues in Oxidative Stress-Related Diseases. *Curr Pharm Des*, Jul 21, 2011. Epub ahead of print.
  5. Rai K, Matsui H, Kaneko T, Nagano Y, Shimokawa O, Udo J, Hirayama A, Hyodo I, Indo HP, Majima HJ: Lansoprazole inhibits mitochondrial superoxide production and cellular lipid peroxidation induced by indomethacin in RGM1 cells. *J Clin Biochem Nutr*. Jul; 49(1): 25-30, 2011. Epub 2011 Jun 17.
  6. Matsui H, Nagano Y, Shimokawa O, Kaneko T, Rai K, Udo J, Hirayama A, Nakamura Y, Indo HP, Majima HJ, Hyodo I: Gastric acid induces mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation in gastric epithelial cells. *J Gastroenterol*. Jul 26, 2011. Epub ahead of print.
  7. Hasegawa H, Saitoh I, Nakakura-Ohshima K, Shigeta K, Yoshihara T, Suenaga S, Inada E, Iwasaki T, Matsumoto Y, Yamasaki Y: Condylar shape in relation to anterior disk displacement in juvenile females, *Cranio*, 29(2): 100-110, 2011.
  8. Sato T, Morita Y, Kawabata Y, Majima H, Sugihara K: Making the best use of our previous results as a clue for interpreting kinetics of scintigraphic agents. *Japanese Dental Science Review* 47, 131-140, 2011.
  9. Nagano Y, Matsui H, Shimokawa O, Hirayama A, Tamura M, Nakamura Y, Kaneko T, Rai K, Indo HP, Majima HJ, Hyodo I: Rebamipide attenuates nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) induced lipid peroxidation by the manganese superoxide dismutase (MnSOD) overexpression in gastrointestinal epithelial cells. *J Physiol Pharmacol*. 63(2) 137-142. April 2012.
  10. Indo HP, Inanami O, Koumura T, Suenaga S, Yen HC, Kakinuma S, Matsumoto K, Nakanishi I, St Clair W, St Clair DK, Matsui H, Cornette R, Gusev O, Okuda T, Nakagawa Y, Ozawa T, Majima HJ: Roles of mitochondria-generated reactive oxygen species on X-ray-induced apoptosis in a human hepatocellular carcinoma cell line, HLE. *Free Radical Research*, Vol. 46, No. 8: 1029-1043, August 2012.
  11. Yano S, Masuda D, Kasahara H, Omori K, Higashibata A, Asashima A, Ohnishi T, Yatagai F, Kamisaka S, Furusawa T, Higashitani A, Majima HJ, Nikawa T, Wakabayashi K, Takahashi H, Suzuki H, Shimazu T, Fukui K, Hattori A, Tanigaki F, Shirakawa M, Nakamura T, Yoshimura Y, Suzuki N, Ishioka N: Excellent Thermal Control Ability of Cell Biology Experiment Facility (CBEF) for Ground-Based Experiments and Experiments onboard the Kibo Japanese Experiment Module of International Space Station. *Biological Sciences in Space*. 26: 2012. 12-20.
- 主な研究技術・研究機器・解析システム：
- ・培養細胞系におけるシグナル発現に関する蛍光染色，タンパク質検出および遺伝子解析技術
  - ・生細胞における活性酸素の可視評価
  - ・腫瘍細胞の放射性医薬品輸送蛋白発現に関する免疫組織化学染色
  - ・MTC 法による咀嚼筋浮腫性変化の診断技術
  - ・3次元 functional MRI による顎機能時の脳活動解析技術
- 科学研究費等の外部資金（2012年度）：
1. 基盤 C (~2012年度) 頭頸部癌治療による口腔粘膜障害低減を目指した内因性酸化ストレス抑制療法の確立
  2. 基盤 C (~2012年度) エストロゲン依存性疾患の活性酸素種産生に対するエストロゲンレセプター量の役割
  3. 基盤 C (~2013年度) 28日間宇宙環境に暴露された細胞は細胞死に対して抵抗性を獲得するか？
- 共同研究中の機関
- 医学系：筑波大学医学部，東京大学医学部，放射線医学総合研究所，JAXA，農業生物資源研究所乾燥耐性研究ユニット，九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点，オーストラリア心臓研究所 (Heart Research Institute)，ケンタッキー大学マーカー癌研究所，Chang Gung University (台湾)，西北工業大学 (中国) 等
- 歯学系：日本大学松戸歯学部，日本大学歯学部，鹿児島大学歯科矯正学分野 等

## 研究活動報告－歯科麻酔全身管理学分野－

梶谷 淳<sup>1)</sup>・大野 幸<sup>2)</sup>・遠矢明菜<sup>2)</sup>・岩瀬陽子<sup>2)</sup>・眞鍋庸三<sup>2)</sup>・槇山加綱<sup>1)</sup>

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 歯科麻酔全身管理学分野  
2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 歯科麻酔科・全身管理歯科治療部

当分野では、臨床研究では口腔外科手術時の気道管理に関する総合的な研究、口唇・口蓋裂児の挿管困難症の予測に関する研究、脈波解析を応用した全身麻酔導入時の循環動態の予測に関する研究を、基礎研究では単一細胞標識法による視床後核群ニューロンの軸索分岐に関する研究、学習・記憶増強酵素スルフォトランスフェラーゼの発現調節に関する研究を中心に行っている。

●口腔外科手術時の気道管理に関する総合的な研究  
口唇・口蓋裂の形成手術においては、気管チューブが開口器によって押し込まれたり、頭位により引き抜かれたりするなど、気管チューブの位置異常が発生しやすくなる。これらを予防して手術時の安全性を向上させるため、われわれは年齢、体位、気管チューブの種類などさまざまな観点から検討を行ってきた。口唇・口蓋形成術児において気管チューブを盲目的にプレフォーム位置で固定すると片肺挿管になる可能性があること (Sugiyama K. *et al*, 2009; Kohjitani A. *et al*, 2008)、口唇・口蓋裂児の気管チューブサイズおよび固定長は、健康児の予測基準を用いてさしつかえないこと (Kohjitani A. *et al*, 2008)、マフィー孔を有する気管チューブを用いるときに両肺の呼吸音が聴取できても片肺挿管になることがあること (Sugiyama K. *et al*, 2012) を報告した。また経鼻気管挿管においては、気管チューブが鼻腔を通過する際、チューブ先端が咽頭後壁を傷つけることにより鼻出血をきたすことが多い。鼻出血を予防するために先端が屈曲する EndoFlex チューブが有用であること (Sugiyama K. *et al*, 2009)、EndoFlex チューブと気管支ファイバースコープを併用することで挿管困難症に対応できること (Sugiyama K. *et al*, 2009) などを報告した。

●口唇・口蓋裂児の挿管困難症の予測に関する研究  
口唇・口蓋裂児では Treacher Collins 症候群、Goldenhar 症候群など小顎症を呈する症候群では気管挿管が著しく困難となることがある。われわれは小児の側方セファログラムを分析し、低年齢児の挿管困難例では、下顎の劣成長だけでなく、上顎の劣成長も加わって相対的に大きな舌が口腔内に収まりにくくなり、喉頭低位となることにより挿管困難になりやすいことを明らかにした (Kohjitani A. *et al*, 2013; 梶谷, 2012)。側方セファログラムを術前に評価することにより、挿管困難を高い精度で予測することが可能となった。本研究は、本学歯科矯正学分野、口腔顎顔面外科学分野と共同で行われた。

●脈波解析を応用した全身麻酔導入時の循環動態の予測に関する研究  
超高齢化社会を反映し、高齢者だけでなく超高齢者が歯科を受診する機会が増加している。加速度脈波は光電式指尖容積脈波を 2 回微分して得られる波形であり、大血管壁の器質的硬化、末梢血管抵抗、血管年齢指数などを短時間で非侵襲的に評価することができる。われわれは、気管挿管後の収縮期血圧が術前の加速度脈波パラメータ群にきわめて良く相関することを高血圧専門誌に報告した (Kohjitani A. *et al*, 2012)。これにより異常高血圧を呈しやすい患者を術前に予測することを可能となり、周術期の安全性をさらに向上させることを目指している。本研究は、本学医学部循環器・呼吸器・代謝内科学分野、血管病態解析学分野と共同で行われた。

●単一細胞標識法による視床後核群ニューロンの軸索分岐に関する研究  
視床後核群は体性感覚情報の伝達において重要な核であり、主に脊髄と三叉神経核から入力を受け、大脳

皮質体性感覚野, 聴覚野, 運動野, 視覚野など広範囲に投射している。しかし個々のニューロンが大脳皮質のどの領域(層)に投射するかはわかっていない。大野らはウイルストレーサーを単一細胞に感染させ軸索を可視化することにより, 単一ニューロンの軸索分岐を再構築し, 視床後核群の投射様式を明らかにした(Ohno S *et al*, 2012)。本研究は, 京都大学高次脳形態学教室, 本学歯科機能形態学分野と共同で行われた。

#### ●その他の臨床研究

顎変形症手術において, 術前の貯血式および希釈式自己血輸血が術中出血量に及ぼす影響を検討し, 術前の自己血準備量(貯血式と希釈式の合計)が多いほど手術中の出血量も多くなることを明らかにし, 輸血学専門誌に報告した(Iwase Y. *et al*, 2012)。これには血液希釈による血漿フィブリノゲン濃度の低下が関連すると考えられた。笑気吸入鎮静法において, 心拍変動解析による自律神経機能との関連を検討した。健康成人において低濃度笑気吸入は循環器系の変動を生じることなく, 相対的に副交感神経優位となることを明らかにした(Okushima K. *et al*, 2008)。

#### ●学習・記憶増強酵素スルフォトランスフェラーゼの発現調節に関する研究

スルフォトランスフェラーゼ(SULT)は, 学習・記憶障害の改善や海馬における長期増強現象(LTP)の増強作用を有する硫酸プレグネノロンの産生を触媒する酵素である。硫酸プレグネノロンはグリア細胞で産生される。一方長時間の悪性腫瘍手術では, 高齢者で手術後に認知機能の低下(POCD)が観察されることがあり, 術後のQOLを損なうことが問題になっている。POCDは手術部位で産生されたサイトカインが血液脳関門を通過し, グリア細胞の活性化によりneuroinflammationを生じて発症する。われわれは, SULTの発現調節機構を明らかにすることにより, POCDの発症メカニズムの一端を解明することができると考えている。グリア細胞において実験的に誘発した炎症は, AMPA受容体を介したNO産生によりSULT発現を低下させることを明らかにした(Kohjitani A. *et al*, 2008)。

主な論文(2008~2012年):

1. Kohjitani A, Miyawaki T, Miyawaki S, Nakamura N, Iwase Y, Nishihara K, Ohno S, Shimada M, Sugiyama K. Features of lateral cephalograms associated with difficult laryngoscopy in Japanese children undergoing oral and maxillofacial surgery. *Pediatric Anesthesia* (2013) (in press).
2. Sugiyama K, Manabe Y, Kohjitani A, Anderson B. Unrecognized bronchial intubation associated with the uncuffed pediatric tracheal tube with bilateral Murphy eyes. *Pediatric Anesthesia* (2012) 22: 1191-6.
3. Sugiyama K, Manabe Y, Kohjitani A. The Parker Flex-Tip tube prevents subglottic impingement on the tracheal wall during nasotracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia* (2012) 115: 212-3.
4. 梶谷 淳: 歯科領域における小児麻酔の臨床的研究 鎮静・気道管理・挿管困難の観点から. 日本歯科麻酔学会雑誌 (2012) 40:276-83.
5. Hanyu O, Nakae H, Miida T, Higashi Y, Fuda H, Endo M, Kohjitani A, Sone H, Strott CA. Cholesterol sulfate induces expression of the skin barrier protein filaggrin in normal human epidermal keratinocytes through induction of ROR. *Biochemical and Biophysical Research Communications* (2012) 428: 99-104.
6. Ohno S, Kuramoto E, Furuta T, Hioki H, Tanaka YR, Fujiyama F, Sonomura T, Uemura M, Sugiyama K, Kaneko T. A morphological analysis of thalamocortical axon fibers of rat posterior thalamic nuclei: a single neuron tracing study with viral vectors. *Cerebral Cortex* (2012) 22: 2840-57.
7. Iwase Y, Kohjitani A, Tohya A, Sugiyama K. Preoperative autologous blood donation and acute normovolemic hemodilution affect intraoperative blood loss during sagittal split ramus osteotomy. *Transfusion and Apheresis Science* (2012) 46: 245-51.
8. Kohjitani A, Miyata M, Iwase Y, Sugiyama K. Responses of the second derivative of the finger photoplethysmogram indices and hemodynamic parameters to anesthesia induction. *Hypertension Research* (2012) 35: 166-72.
9. Sugiyama K, Shimomatsu K, Kohjitani A. Lengths of preformed pediatric orotracheal tubes for children with cleft palate. *Pediatric Anesthesia* (2009) 19: 640-1.
10. Sugiyama K, Takahashi N, Kohjitani A. Combining the EndoFlex tube with fiberoptic bronchoscopy in difficult intubation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (2009) 57: 960-3.
11. Sugiyama K, Takahashi N, Kohjitani A. The EndoFlex tube enhances navigability through the nasal cavity during nasotracheal intubation. *Anesthesia & Analgesia*



- (2009) 108: 1358-9.
12. Okushima K, Kohjitani A, Asano Y, Sugiyama K. Inhalational conscious sedation with nitrous oxide enhances the cardiac parasympathetic component of heart rate variability. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* (2008) 106: e1-5.
  13. Kohjitani A, Iwase Y, Sugiyama K. Sizes and depths of endotracheal tubes for cleft lip and palate children undergoing primary cheiloplasty and palatoplasty. *Pediatric Anesthesia* (2008) 18: 845-51.
  14. Kohjitani A, Fuda H, Hanyu O, Strott CA. Regulation of SULT2B1a (pregnenolone sulfotransferase) expression in rat C6 glioma cells: relevance of AMPA receptor-mediated NO signaling. *Neuroscience Letters* (2008) 430: 75-80.



## 研究活動報告－歯科医学教育実践学分野－

田口 則宏<sup>1)</sup>・吉田 礼子<sup>2)</sup>・岩下 洋一朗<sup>1)</sup>・諏訪 素子<sup>2)</sup>  
 松本 祐子<sup>2)</sup>・志野 久美子<sup>2)</sup>・河野 博史<sup>2)</sup>

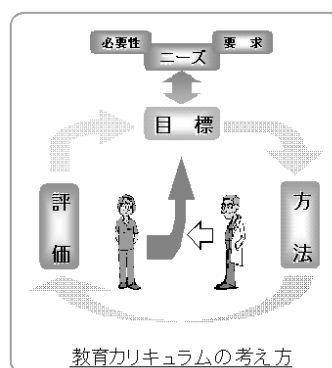
- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 社会・行動医学講座 歯科医学教育実践学分野  
 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 歯科総合診療部

当分野は、歯学部卒前教育、卒直後の歯科医師臨床研修、卒後および生涯にわたる研修など、歯科医師のキャリアパスすべての過程に対する教育的支援とともにその根拠となるエビデンスの構築を行っている。特に卒直後の歯科医師臨床研修は、医療者としての第一歩を歩みだす非常に大切な時期であり、平成18年度からの法制化にも対応する必要があるため、その管理運営、より良い臨床教育の提供へ向けたカリキュラム開発、教育方法および評価方法の開発などを行っている。また、全人的歯科医療の実践は、患者 - 医療者間の強固な信頼関係の上に成り立つものである。その基盤の一つである「ヘルスコミュニケーション能力」について、当分野では他施設と共同で質的・量的研究を行うとともに、その結果を実際の医療現場へフィードバックし、研修歯科医教育または学部教育にも活用している。

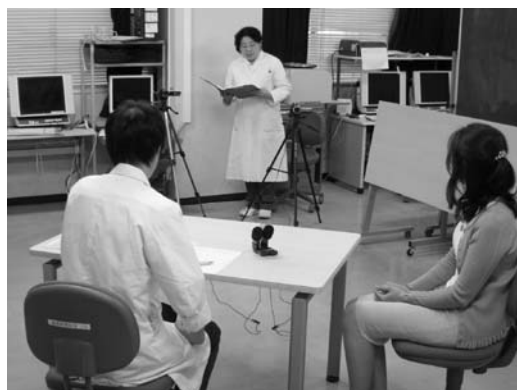
医歯学教育のグローバルスタンダードと教育の質保証、そして臨床実習に関する議論の行われている中、実践研究を通して歯学教育の向上に貢献できるような成果を提供できればと考えている。

### 1. 「歯科医学教育」に関する研究

- ・ ニーズ分析に基づくカリキュラムデザイン（卒前、卒直後、卒後）とその評価
- ・ 新たな教育方法、ツールの開発（振り返り記録、シミュレータ開発、Moodle、e-Portfolio）
- ・ 新たな臨床能力評価法（観察記録法、「振り返り記録」分析法等の開発）
- ・ 教育（学習）環境評価
- ・ 教育効果の分析（アウトカムの分析）
- ・ 学習者個々の個性に応じた指導方法に関する研究（学習スタイル分析）



- ・ メンタリング、学生支援に関する研究
  - ・ キャリアサポート、進路相談（女性歯科医師のキャリア支援等）
  - ・ 指導者の教育業績評価に関する研究
- ### 2. 「ヘルスコミュニケーション」に関する研究
- ・ 効果的なヘルスコミュニケーション教育の方法論に関する研究





- ・患者と医療者間の言語・非言語・コミュニケーションに関する研究
- ・ヘルスコミュニケーション能力の適正な評価法の開発
- ・模擬患者の養成
- ・多職種間のコミュニケーションに関する研究
- ・ヘルスコミュニケーションとプロフェッショナルリズムに関する研究

#### 【関連研究施設】

広島大学病院 口腔総合診療科  
 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯学教育開発学分野  
 東京大学 医学教育国際協力研究センター  
 京都大学 医学教育推進センター  
 鹿児島大学 歯学教育開発センター

#### 【関連学会】

日本歯科医学教育学会  
 日本総合歯科協議会  
 日本医学教育学会  
 ヨーロッパ歯科医学教育学会  
 ヨーロッパ医学教育学会 など

#### 直近の研究・活動業績

- ・論文・著書
  - ・田口則宏, 佐藤友昭, 松口徹也, 宮脇正一: 鹿児島大学歯学部 FD 委員会, 教員の教育能力開発 - 鹿児島大学歯学部の取り組み -, 鹿歯紀, 32: 71-75, 2012.
  - ・岩下洋一朗: 平成23年度鹿児島大学病院歯科医師

臨床研修指導歯科医講習会報告, 鹿歯紀, 32: 95-102, 2012.

- ・吉田礼子: 三部局 (医学部 FD 委員会・歯学部 FD 委員会・医歯学総合研究科 FD 委員会) 合同企画: 医療者のコミュニケーション教育に関する講習会報告, 鹿歯紀, 32: 109-111, 2012.
- ・河野博史: 日本医学教育学会主催 医学教育専門家養成を目指したパイロットコース報告, 鹿歯紀, 32: 113-118, 2012.
- ・田口則宏, 諏訪素子, 吉田礼子, 松本祐子, 志野久美子, 河野博史, 岩下洋一朗: 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院歯科医師臨床研修プログラムの評価, 鹿児島県歯科医師会会報, 101: 8-10, 2012.
- ・松本祐子: WS - 3 参加体験レポート, 新しい医学教育の流れ, 45: 64-67, 2012.
- ・田口則宏: 臨床歯科医学教育 - 診療参加型臨床実習を推進するために -, 鹿歯紀, 31: 41-46, 2011.
- ・諏訪素子: 医学教育ワークショップに参加して, 新しい医学教育の流れ, 40: 146-147, 2011.
- ・志野久美子: 教育プログラム評価を行うためには, 新しい医学教育の流れ, 40: 132-133, 2011.
- ・諏訪素子: 医学教育ワークショップに参加して, 新しい医学教育の流れ, 39: 211-212, 2011.
- ・志野久美子: 講習会を通して得られたこと, 新しい医学教育の流れ, 39: 94-96, 2011.
- ・学会発表
  - ・吉田礼子: 臨床研修における模擬患者シミュレーション, 第15回日本コミュニケーション学会中国四国支部大会・医療コミュニケーション教育研究セミナー (第7回), 2012年12月, 広島.
  - ・諏訪素子, 志野久美子, 松本祐子, 吉田礼子, 岩下洋一朗, 田口則宏: 鹿児島大学病院歯科医師臨床研修の研修修了者による評価, 第5回日本総合歯科協議会, 2012年12月, 大阪.
  - ・松本祐子, 吉田礼子, 諏訪素子, 志野久美子, 岩下洋一朗, 田口則宏: 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院歯科医師臨床研修における鹿児島大学学生歯科検診導入の試み, 第5回日本総合歯科協議会, 2012年12月, 大阪.
  - ・志野久美子, 諏訪素子, 吉田礼子, 松本祐子, 岩下洋一朗, 田口則宏: 鹿児島大学病院における離島診療研修の現状分析, 第5回日本総合歯科協議会, 2012年12月, 大阪.

- ・ 岩下洋一朗, 河野博史, 志野久美子, 諏訪素子, 松本祐子, 吉田礼子, 田口則宏: 鹿児島大学病院 歯科医師臨床研修における e-learning システム導入の試み, 第31回日本歯科医学教育学会, 2012年7月, 岡山.
- ・ 吉田礼子, 松本祐子, 諏訪素子, 志野久美子, 河野博史, 岩下洋一朗, 田口則宏: 歯科医師臨床研修における Significant Event Analysis を用いた振り返り, 第31回日本歯科医学教育学会, 2012年7月, 岡山.
- ・ 田口則宏, 中村典史, 杉原一正, 門川明彦, 今村晴幸, 西原一秀, 岩崎智恵, 梶谷 淳: 鹿児島大学歯学部における臨床能力評価の取り組み, 臨床実習終了時 OSCE, 第31回日本歯科医学教育学会, 2012年7月, 岡山.
- ・ 吉田礼子, 松本祐子, 諏訪素子, 志野久美子, 河野博史, 田口則宏: 患者説明研修におけるフィードバックに関する研究, 第30回日本歯科医学教育学会, 2011年7月, 東京.
- ・ 田口則宏, 田松裕一, 鎌下祐次, 諏訪素子, 河野博史, 佐藤友昭, 松口徹也, 宮脇正一, 杉原一正: 鹿児島大学歯学部教員の教育活動に関するリフレクション FD ワークショップの結果から, 第30回日本歯科医学教育学会, 2011年7月, 東京.
- ・ 講演・シンポジスト等
  - ・ 田口則宏: 「Best Evidence for Dental Education 歯科医学におけるベストエビデンスとは?」, 基調講演, 第1回歯科医学教育研究を議論する研究集会, 日本歯科医学教育学会, 2012年7月, 岡山.
  - ・ 田口則宏: 「学習者はどのように学ぶのか」, 基調講演, 平成24年度鹿児島大学歯学部教員 FD ワークショップ, 2012年6月.
  - ・ 田口則宏: 「学習者中心の教育と指導上のティップス」, 基調講演, 平成23年度九州大学歯学部カリキュラムプランニング講習会, 2011年8月.
  - ・ 田口則宏: 「歯科医師臨床研修制度について」, 基調講演, 第10回鹿児島大学歯学部同窓会進路相談会, 2011年5月.
- ・ 田口則宏: 「学習者中心の歯科医学教育」, 基調講演, 平成23年度鹿児島大学歯学部 FD ワークショップ, 2011年1月.
- ・ 講習会・ワークショップ等主催
  - ・ 平成24年度鹿児島大学歯学部 FD ワークショップ, 2012年6月23日
  - ・ 平成24年度歯科医師臨床研修ワークショップ, 2012年4月
  - ・ 平成23年度鹿児島大学医学部・歯学部附属病院歯科医師臨床研修指導歯科医講習会, 2011年12月3 - 4日
- ・ 講習会・ワークショップ世話係・タスクフォース
  - ・ 第14回中国四国地区歯科医師臨床研修指導歯科医講習会, 広島県歯科医師会・広島大学病院, 2012年12月22 - 23日, タスクフォース: 田口則宏.
  - ・ 第3回歯科医学教育者のためのワークショップ (富士研), 日本歯科医学教育学会, 2012年12月13 - 16日, タスクフォース: 田口則宏.
  - ・ 平成24年度鹿児島大学歯学部 FD ワークショップ, 鹿児島大学, 2012年6月23日, ディレクター: 田口則宏, タスクフォース: 吉田礼子, 岩下洋一朗.
  - ・ 第2回歯科医学教育者のためのワークショップ (富士研), 日本歯科医学教育学会, 2011年12月8 - 11日, タスクフォース: 田口則宏.
  - ・ 平成23年度鹿児島大学医学部・歯学部附属病院歯科医師臨床研修指導歯科医講習会, 2011年12月3 - 4日, ディレクター: 田口則宏, タスクフォース: 諏訪素子, 吉田礼子, 松本祐子, 河野博史, 志野久美子.
  - ・ 平成23年度第1回鹿児島大学新任教員 FD 研修会, 鹿児島大学, 2011年10月25日, 鹿児島大学稲盛アカデミー, ディレクター: 田口則宏.
  - ・ 平成23年度九州大学歯学部カリキュラムプランニング講習会, 九州大学歯学部, 2011年8月6 - 7日, タスクフォース: 田口則宏.
  - ・ 第13回中国四国地区歯科医師臨床研修指導歯科医講習会, 広島県歯科医師会・広島大学病院, 2011年6月11 - 12日, タスクフォース: 田口則宏.



## 《鹿兒島大学歯学部公開講座「宇宙生物医学研究の最前線」》

馬嶋 秀行<sup>1)</sup>・石岡 憲明<sup>1,2)</sup>・東端 晃<sup>1,3)</sup>・寺田 昌弘<sup>1,3)</sup>

- 1) 鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科 宇宙環境医学講座
- 2) 宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所学際科学研究系宇宙生命科学
- 3) 宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS 科学プロジェクト室

平成25年1月10日(木)に鹿兒島歯科医師会館小ホールにて、『宇宙生物医学研究の最前線』というテーマで、鹿兒島大学歯学部公開講座が開催された。

これまで、様々な分野において様々な宇宙研究がなされているが、まだまだ未知の部分も多く、それゆえ『宇宙研究』は人類にとって永遠のテーマであると言える。今回は私の他、3名の講師(うち3名はJAXA)の先生方に、宇宙生物医学分野における最先端の研究についての講演を行なっていただいた。

日 時：平成25年1月10日(木) 18:00~20:00

場 所：鹿兒島県歯科医師会 5階小ホール

講 演：

1. はじめに 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行
2. ISSでの宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 石岡憲昭
3. 線虫を用いた宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 東端 晃
4. 哺乳類を用いた宇宙生物医学研究 宇宙航空研究開発機構 寺田 昌弘
5. ヒト神経細胞「Neuro Rad」実験 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行
6. まとめ 鹿兒島大学大学院 馬嶋秀行

### ●宇宙生物医学研究の最前線

#### ーISSでの宇宙生物医学研究ー

宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所学際科学研究系宇宙生命科学

鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

石岡憲昭

宇宙環境を利用する生物医学研究は、「無重力環境」、「放射線環境」、「宇宙空間と閉鎖環境」の三つの宇宙環境の特質を踏まえ、「重力感受に関する生物現象の解析」、「宇宙放射線の生物影響の解析(細胞から個体)」、「宇宙環境への適応と利用」の三つの研究領域を設定した基礎研究である。重力の変化や宇宙放射線によって変化する遺伝子やタンパク質の役割を解明して、宇宙環境の生物への影響を体系的に明らかにしながら、生物機能の新たな知見を得ること。ヒトに限らず生物

個体が重力環境に適応していく過程での生理、代謝、生体機能の変化を解析して、適応性、多様性の知見を得ていくこと。さらに、宇宙環境が中枢神経系や神経系情報伝達過程を経て筋骨格系に及ぼす影響の生理的メカニズムの解明を目指し、宇宙酔い、筋萎縮や骨量減少など、宇宙環境特有の医学的に重要な現象を基礎生物学的に明らかにすること。また、閉鎖生態系と見なせるISS環境を利用して、宇宙環境下での長期間にわたる生態系の変化と生物適応をシステム生物学的に明らかにしていこうということである。

国際宇宙ステーション(ISS)に日本の実験棟JEM「きぼう」が完成し、本格的に運用が開始されて早5年である(図1)。日本の開発した細胞生物実験装置CBEF(Cell Biology Experiment Facility)を使用する初めての本格的な宇宙実験として、ヒトの培養細胞を用いた放射線生物影響に関する実験(Rad Gene, LOH)が2008年11月に打ち上がり、軌道上培養実験終了後

2009年3月に回収されたのを皮切りに、同年3月にはまた、アフリカツメガエルの腎臓細胞を打ち上げ腎臓細胞のドーム形成に関する実験 DomeGene が実施され、続いて、8月にはカイコの卵を用いて、宇宙放射線の生物個体への影響を研究する実験 RadSilk を実施、11月に回収して、回収卵の遺伝子変化や卵を孵化させて個体での影響を解析した。さらに11月には線虫 (*C. elegans*) を用いて、宇宙での RNA 干渉という遺伝子工学技術の有効性や筋肉への影響を研究する実験 CERISE が実施され、2010年2月に試料を回収、その後の解析で宇宙でも RAN 干渉が起こることを明らかにしている。こうして生物医学の宇宙実験は1次選定の2テーマ (Dome Gene, Neuro Rad)、国際公募選定の4テーマ (Rad Gene, LOH, Rad Silk, CERISE) が ISS/JEM「きぼう」内での実験を既に終了している。2011年には2期利用テーマである金魚のウロコを骨のモデルとした骨代謝に関する研究 (Fish Scales) も STS-132 で打ち上がり、軌道上の実験も終了した。我々はこの間2009年にイタリアの宇宙機関 ASI が開発したマウス飼育装置 (MDS) を用いた実験と2011年最後のスペースシャトルミッション (STS-135) での NASA

の小動物飼育装置 (AEM) を用いたマウス実験のサンプルシェア研究に参加し、マウスの体毛および皮膚の遺伝子解析 (Hair) を実施している (図2)。2012年は JAXA の開発した水棲生物実験装置 (AQH) での破骨細胞への微小重力影響とメダカの重力感受に関する研究が実施され、2012年末に無事軌道上実験が終了している。今後の解析を通しての成果が大いに期待されている。今年度 (2013年) は、マウス胚性幹細胞 (ES 細胞) を用いる実験 (Stem Cells)、マウスの凍結乾燥精子の宇宙環境影響と生殖作用への影響 (Space Pup)、骨格筋細胞を用いる重力感受メカニズムの解明 (Cell Mechanosensing) や宇宙での骨量減少における骨組織タンパク質の一つであるオステオポンチンの役割 (OSTEOPONTIN) などが計画されている。2013年以降の宇宙生物医学研究は2期利用から3期利用への段階に入り様々な宇宙生物医学実験が計画されている。さらに、JAXA はマウスやラットなどげっ歯類を用いる宇宙実験装置の開発検討を始めており、げっ歯類を用いる医学生物研究が参加になるものと期待される。

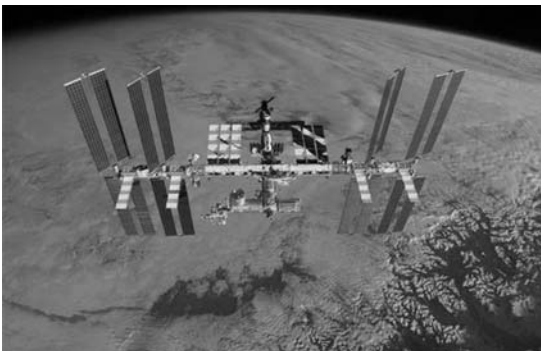


図1. 地球を背景にした ISS。  
黄線で囲った部位が日本の実験棟 JEM「きぼう」である。



図2. マウスのサンプルシェア研究。  
KSC での作業風景 (中央の赤矢印が私である)。

### ●線虫を用いた宇宙生物医学研究

宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS  
科学プロジェクト室  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

東端 晃

*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) は線虫の一種で、生命科学の研究材料として様々な長所を持っている。

線虫の体長は1mm程度と小さく、卵から孵化し成虫となって産卵するまで約3.5日とライフサイクルが非常に短い。また、全ゲノムが解読されており研究の基盤もしっかりしていることから、ヒト、マウスなどと並び「モデル生物」の一つと捉えられている。過去には、細胞系譜の解明や RNA 干渉の発見によってノーベル生理学賞の授賞対象となるなど、研究の分野で幅広く使用されている。

宇宙環境における実験では、実験空間や飛行士によ



る操作時間などに様々な制限があり、地上の一般的な研究室で行われているような規模の実験をそのまま宇宙で展開することは非常に難しい。このように制限の多い宇宙実験においては、線虫は格好の実験材料であり、過去にも何度か線虫を対象とした宇宙実験が実施されている。

2004年4月には、国際宇宙ステーション参加国が国際協力のもとに研究チームを構成し、第1回線虫国際宇宙実験 (International *C. elegans* Experiment-1<sup>st</sup> (通称 ICE-1st)) が実施され、日本の研究者もチームを構成して参画した。

線虫は通常では大腸菌を餌として成長するが、この宇宙実験では実験系をより簡素化するために、人工的に合成した栄養素を含む培地を使用して線虫を生育させた。線虫のサンプルは、ロシアの宇宙船ソユーズでカザフスタンのバイコヌールから打ち上げられ、ISSに到着後約10日間培養した。培養終了後、線虫のサンプルは凍結あるいは化学薬品によって処理され、ソユーズで地上に帰還した (図2)。帰還した線虫から、RNAやタンパク質などを抽出し、宇宙における遺伝子やタンパク質の発現の様子が地上で生育した場合とどのように異なるかを詳細に比較した。これに加え、顕微鏡での観察によって、地上で観察されるようなアポトーシスが正常に起こるかどうか、また、老化の進み方はどのように異なるかを調べた。その結果、線虫の筋肉を構成しているミオシンや筋肉線維の収縮に重要な役割を果たすトロポニンなどの分子に関する遺伝子の発現が、宇宙飛行をした線虫では地上で生育した

線虫と比べて大きく減少していることが明らかとなった。宇宙飛行士が宇宙に滞在したときに、筋肉が弱くなることは良く知られているが、異なる生物種である線虫においても宇宙飛行によって筋肉分子の構成が変化することによって弱く (脆く) なる可能性が示唆された。生物が成長する過程で必須なアポトーシスについて、宇宙飛行をした線虫においてもアポトーシスが正常に進んでいることが確認できた。

さらに、線虫の老化の指標となるポリグルタミン凝集体を調べたところ、老化が遅くなる可能性が示唆された。さらに宇宙飛行した線虫で発現が不活発になっている遺伝子を選択し、地上においてそれらの遺伝子を不活化したところ、線虫の寿命が通常よりも長くなることが示された。

2009年10月に打ち上げられた STS-129 では東北大学東谷篤志教授を代表研究者とする線虫を用いた実験 “CERISE” が実施された。遺伝子の働きを抑える RNA 干渉 (RNAi) が、宇宙でも地上と同じように有効性を示すかどうか明らかにすることを目的としたが、解析の結果、宇宙環境の無重力下においても RNAi 効果が生じることを確認した。また、遺伝子およびタンパク質の網羅的な発現解析を行ったところ、ICE-1<sup>st</sup> で見られた筋肉構成分子の発現低下が見られ、実験結果の再現性が確認された。

このように、数回の線虫を用いた宇宙実験の結果を積み重ねることにより、見えにくかった生物への宇宙環境の影響が徐々に明らかになりつつあり、今後さらに宇宙での「線虫」の活躍が期待される。



図1：線虫 (*Caenorhabditis elegans*)  
大きさは大人の線虫で1mm程度。



図2：宇宙飛行した線虫が入った容器

## ●哺乳類を用いた宇宙生物医学研究

宇宙航空研究開発機構・宇宙科学研究所・ISS  
科学プロジェクト室

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科宇宙環境医学講座

寺田 昌弘

現在、宇宙飛行士が長期宇宙滞在を実施している場所である国際宇宙ステーション (International Space Station; ISS) は、地上から約400kmの軌道を周回している。わずか400kmしか離れていない環境であるが、微小重力や宇宙放射線、日照時間など地上とは極めて異なる環境である。特に、微小重力環境によって宇宙飛行士はISS滞在中に著しい生理的変化を生じることになる。我々の体には、地上では重力のため自重がかかっており、下肢や背側の骨格筋は常に負荷がかかっている状態となる。しかし、軌道上滞在中の微小重力環境により、これら自重が消失し、骨格筋が萎縮することが知られている。この骨格筋の萎縮は、特定の筋肉に生じる。これまでの宇宙飛行士を対象とした研究により、抗重力筋 (ヒラメ筋等) が顕著に萎縮することが分かっている。そのため、宇宙飛行士は軌道上に長期滞在している間、週6日間1日2.5時間程度の運動を実施している (図1)。これら運動を行っても、完全に骨格筋の萎縮が防げるわけではなく、軌道上から帰還直後は十分な歩行ができない飛行士も多く



図1：古川飛行士の軌道上での運動の様子 ©JAXA

いる (図2)。

骨格筋の萎縮のメカニズムは、これまで多くの実験によって研究されてきた。今回は、その一例としてげっ歯類であるラットを用いた実験を中心にそのメカニズムを紹介させていただきたい。

骨格筋への影響を調べる手法の一つとして、地上における模擬微小重力モデルである後肢懸垂実験を行った (注：後肢懸垂とは、ラットのしっぽを吊り下げて、長期間後肢に負荷がかからないようにする実験手法である)。その結果、ラットの骨格筋、特に抗重力筋であるヒラメ筋が顕著に萎縮した。その際、ヒラメ筋の筋電図波形も顕著に減少した。しかし、後肢懸垂を14日間続けると減少した筋電図波形は増加していくが萎縮自体は進行するという現象が観察された。この結果は、筋活動のみが骨格筋の萎縮に影響する因子ではなく、ほかの要因も萎縮には大きく関係していることを示している。そこで、骨格筋を構成している筋線維に着目し、その構造を調べてみた。筋線維は、サルコメアが多数連続した構造をしており、通常一本の筋線維に含まれるサルコメアの数是一定であり、同一な張力状態ではサルコメアの長さも一定である。しかし、長期間の後肢懸垂を行うと、機械的負荷の減少によりラットのヒラメ筋の筋線維の長さは短縮し、サルコメアの数や大きさも減少した。このように、筋線維では構造的な変化を生じているため、骨格筋の筋電図波形が発生しても、萎縮は進行するものと思われる。

人を用いた実験では、被験者数の制限や侵襲的な手法を行えないなど様々な理由で、詳しいメカニズムを解明することは不可能である。しかし、上記ラットの実験結果のように、宇宙環境のような骨格筋に機械的負荷がかかっていない環境では、おそらく人においても同様のメカニズムが存在しているものと予想できる。現在、多くの宇宙飛行士が軌道上に滞在しているため、



図2：野口飛行士の帰還直後の様子 ©JAXA

このような生理的变化に対する対処方法（カウンターメジャー）を開発することは非常に重要である。また、宇宙環境において骨格筋に生じる現象は、地上での高齢者は長期臥床患者の下肢に生じている減少と極めて類似している。そのため、宇宙実験によって解明された現象は、地上へも大いに還元できるはずである。今後はこれまで以上に我々も、宇宙だけでなく、地上への貢献も見据えた取り組みを行っていきたいと考える。

#### 文献

1. Ohira Y, Jiang B, Roy RR, Oganov V, Ilyina-Kakueva E, Marini JF, Edgerton VR. Rat soleus muscle fiber

responses to 14 days of spaceflight and hindlimb suspension. *J Appl Physiol*. 1992; 51S-57S.

2. Kawano F, Nomura T, Ishihara A, Nonaka I, Ohira Y. Afferent input-associated reduction of muscle activity in microgravity environment. *Neuroscience*. 2002; 114(4): 1133-8.
3. Kawano F, Ishihara A, Stevens JL, Wang XD, Ohshima S, Horisaka M, Maeda Y, Nonaka I, Ohira Y. Tension- and afferent input-associated responses of neuromuscular system of rats to hindlimb unloading and/or tenotomy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287(1): R76-86.

#### ●ヒト神経細胞「Neuro Rad」実験

鹿兒島大学大学院歯学総合研究科宇宙環境医学講座

馬嶋 秀行

我が国は、ISS に対し、全体の12.4%の支援を行なっている。そのほとんどは、JEM (Japan Experimental Module, 別名「きぼう」) の建設による。JEM は2020年までの運用が行なわれる予定である。また、ISS に物資を輸送する H-II Transfer Vehicle (HTV) 開発により貢献を果たしている (<http://www.youtube.com/watch?v=rW0ZRxiGyoE>)。ISS における我が国のライフサイエンス研究では、2010年6月現在完了したテーマとして、大阪市立大学、東北大学、奈良県立医大、理化学研究所、東京大学、富山大学、京都工業繊維大学、鹿兒島大学、徳島大学および金沢大学による12の研究プロジェクトが採択された。ヒト細胞を用い、長期宇宙放射線の影響を調べる研究は、鹿兒島大学の我々の研究プロジェクトだけとなっている。先に述べたように、我々の宇宙研究プロジェクト課題名は「宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響」で、コードネームは Neuro Rad である。同インターネットサイトに我々の研究内容のレジメが示されてある (宇宙放射線と微小重力の哺乳類細胞への影響 (Neuro Rad) ([http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/first/neurorad/kaisetsu\\_2.html](http://iss.jaxa.jp/kiboexp/theme/first/neurorad/kaisetsu_2.html)))。我々の実験プロジェクトは、ヒト神経由来細胞 SK-N-SH を ISS に2週間および4週間、37℃にてカルチャーさせる搭載実験である。宇宙実験の日程を表に示す。NASA における打ち上げ直前のサンプルの準備の様子を図に示す。サンプルの打ち上げは、山崎直子宇宙飛行士が搭乗し、2010年4月5日に打ち上げられた STS 131/19A ミッション、シャトル Discover にて行なわれ、

次のシャトル STS 132/ULF4 ミッション、シャトル Atlantis にて帰還した。

ヒトが宇宙に行くかどうかという影響があるのか？リスクとは細胞とか個体の死ということである。放射線生物学研究においては、これらの低線量放射線被曝の影響は大きな問題となっている。線量効果関係を低線量側に延長しても、それらの効果が直線上に載ってくるという仮説、Linear Non-threshold 仮説 (LNT 仮説) がある。しかしながら、この仮説は未だ決着がつかない<sup>1)</sup>。従って、それらの線量で結果を得るには異なるエンドポイントを用いる必要がある。また、最近、宇宙環境における細胞死に関する遺伝子の機序について解明が進み、ミトコンドリアの関与が明らかにされつつある<sup>2)</sup>。細胞は、回収後、マイクロ DNA アレイおよび real time RT-PCR にて特に酸化ストレス関連の遺伝子発現変化を調べ、また、ミトコンドリア DNA 障害、酸化ストレス等を調べている。これらの研究成果は、人類が長期宇宙滞在を行なうにあたってのリスクを理解することに役立つと考え現在解析に取り組んでいる。我々の実験は JAXA の動画ニュースで野口宇宙飛行士が解説を交えながら紹介しているので参照されたい (SPACE@NAVI-Kibo WEEKLY NEWS 第103号: [http://iss.jaxa.jp/library/video/spacenavi\\_wn100519.html](http://iss.jaxa.jp/library/video/spacenavi_wn100519.html))。Neuro Rad 宇宙研究プロジェクトを今まで支えてくださった関係各位に感謝いたします。

#### 文献

1. Valentin, J. (ed.) ICRP99: Low-dose extrapolation of radiation related cancer. *Annals of the ICRP*, 35, 1-142, 2005.
2. Majima, H. J., Indo, H. P., Tomita, K, Iwashita, Y., Suzuki, H., Masuda, D., Shimazu, T., Tanigaki, F.,

Umemura, S., Yano, S., Fukui, K., Higashibata, A., Yamazaki, T. Q., Kameyama, M., Suenaga, S., Sato, T., Yen, H.-C., Gusev, O., Okuda, T., Matsui, H., Ozawa, T. & Ishioka, N.: Bio-assessment of risk in long-term manned space exploration - cell death factors in space radiation and/or microgravity: a review - *Biol. Sci. Space*, 23, 43-53, 2009.

#### Neuro Rad 宇宙実験日程

2010年 4月5日	Neuro Rad サンプル搭載スペースシャトル STS131/19A 「ディスカバリー」号(山崎直子宇宙飛行士搭乗)打ち上げ
4月8日	ISS「きぼう」実験棟にて実験開始(TJ Creamer 宇宙飛行士実施)「きぼう」の細胞実験装置で14日間(短期)および28日間(長期)培養(それぞれ重力実験群と微小重力実験群の2群において実施)
4月22日	短期実験用サンプル凍結(野口聡一宇宙飛行士実施)
5月6日	長期実験用サンプル凍結(野口聡一宇宙飛行士実施)
5月26日	スペースシャトル STS132/ULF4「アトランティス」号がケネディ宇宙センターに帰還。
5月27日	ケネディ宇宙センターにて凍結サンプル発送
5月31日	凍結サンプル, つくば宇宙センター着
6月1日	凍結サンプル, 鹿児島大学大学院歯学総合研究科宇宙環境医学講座着



図：打ち上げ直前の様子

鹿児島大学歯学部発表論文 [2011年 SCI (または JCR) リスト雑誌に公表された業績(IF 2011)]

1. Tanaka YR, Tanaka YH, Konno M, Fujiyama F, Sonomura T, Okamoto-Furuta K, Kameda H, Hioki H, Furuta T, Nakamura KC and Kaneko T. Local connections of excitatory neurons to corticothalamic neurons in the rat barrel cortex. *J Neurosci* 2011; 31: 18223-18236. (7.115)
2. Ishikawa Y, Kawawa Y, Kohda E, Shimada K, Ishii T. Significance of the anatomical properties of a myocardial bridge in coronary heart disease. *Circ J* 2011; 75: 1559-1566. (3.766)
3. Tsukahara K, Tamatsu Y, Sugawara Y, Shimada K. The relationship between wrinkle depth and dermal thickness in the forehead and lateral canthal region. *Arch Dermatol* 2011; 147: 822-828. (3.881)
4. Shindo Y, Morishita K, Kotake E, Miura H, Carnichi P, Kawai J, Hayashizaki Y, Hino A, Kanda T, Kusakabe Y. FXVD6, a Na, K-ATPase regulator is expressed in Type II taste cells. *Biosci Biothechnol Biochem* 2011; 75:1061-1066. (1.276)
5. Musikacharoen T, Bandow K, Kakimoto K, Kusuyama J, Onishi T, Yoshikai Y, Matsuguchi T. Functional involvement of dual specificity phosphatase 16 (DUSP16), a c-Jun N-terminal kinase-specific phosphatase, in the regulation of T helper cell differentiation. *J Biol Chem* 2011; 286: 24896-24905. (4.773)
6. Shima K, Morikawa T, Baba Y, Noshio K, Suzuki M, Yamauchi M, Hayashi M, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. MGMT promoter methylation, loss of expression and prognosis in 855 colorectal cancers. *Cancer Cause Control* 2011; 22: 301-309. (2.877)
7. Shima K, Noshio K, Baba Y, Cantor M, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. Prognostic significance of CDKN2A (p16) promoter methylation and loss of expression in 902 colorectal cancers: Cohort study and literature review. *Int J Cancer* 2011; 128: 1080-1094. (5.444)
8. Morikawa T, Baba Y, Yamauchi M, Kuchiba A, Noshio K, Shima K, Tanaka N, Huttenhower C, Frank DA, Fuchs CS, Ogino S. STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1452-1462. (7.742)
9. Baba Y, Noshio K, Shima K, Hayashi M, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Phosphorylated AKT expression is associated with PIK3CA mutation, low stage, and favorable outcome in 717 colorectal cancers. *Cancer* 2011; 117: 1399-1408. (4.771)
10. Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Meyerhardt JA, Shima K, Noshio K, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs CS, Ogino S. Association of CTNBN1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *JAMA* 2011; 305: 1685-1694. (30.026)
11. Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S. *TGFBR2* and *BAX* Mononucleotide Tract Mutations, Microsatellite Instability, and Prognosis in 1072 Colorectal Cancers. *PLoS One*, 2011; 6: e25062. (4.09)
12. Oogai Y, Matsuo M, Hashimoto M, Kato F, Sugai M, Komatsuzawa H. Expressions of virulence factors in *Staphylococcus aureus* grown in serum. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77: 8097-8105. (3.829)
13. Kawada-Matsuo M, Yoshida Y, Nakamura N, Komatsuzawa H. Role of two-component systems in the resistance of *Staphylococcus aureus* to antibacterial agents., *Virulence.* 2011; 2: 427-430. (2.264)
14. Yoshida Y, Matsuo M, Oogai Y, Kato F, Nakamura N, Sugai M, Komatsuzawa H. Bacitracin sensing and resistance in *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 320: 33-39. (2.044)
15. Matsuo M, Oogai Y, Kato F, Kawai T, Sugai M, Komatsuzawa H. Growth-phase dependence of susceptibility to antimicrobial peptides in *Staphylococcus aureus*. *Microbiology-SGM.* 2011; 157: 1786-1797. (3.061)
16. Kato F, Kadomoto N, Iwamoto Y, Bunai K, Komatsuzawa H, Sugai M., Regulatory mechanism for exfoliative toxin production in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2011; 79: 1660-1670. (4.165)
17. Kajiyama M, Komatsuzawa H, Papantonakis A, Seki M, Makihira S, Ouhara K, Kusumoto Y, Murakami S, Taubman MA, Kawai T. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Omp29 is associated with bacterial entry to gingival epithelial

- cells by F-actin rearrangement. PLoS One. 2011; 6: e18287. (4.092)
18. Ohta K, Kajiya M, Zhu T, Nishi H, Mawardi H, Shin J, Elbadawi L, Kamata N, Komatsuzawa H, Kawai T., Additive effects of orexin B and vasoactive intestinal polypeptide on LL-37-mediated antimicrobial activities. J Neuroimmunol 2011; 233: 37-45. (2.959)
  19. Shibata Y, Kawada-Matsuo M, Shirai Y, Saito N, Li D, Yamashita Y. *Streptococcus mutans* diacylglycerol kinase homologue: a potential target for anti-caries chemotherapy. J Med Microbiol 2011; 60: 625-630. (2.502)
  20. Arikawa H, Takahashi H, Minesaki Y, Muraguchi K, Matsuyama T, Kanie T, Ban S. A method for improving the light intensity distribution in dental light-curing units. Dent Mater J 2011; 30: 151-157. (1.137)
  21. Nagata E, de Toledo A, Oho T. Invasion of human aortic endothelial cells by oral viridans group streptococci and induction of inflammatory cytokine production. Mol Oral Microbiol 2011; 26: 78-88. (2.641)
  22. Takahashi Y, Yoshida A, Nagata E, Hoshino T, Oho T, Awano S, Takehara T, Ansai T. *Streptococcus anginosus* L-cysteine desulphydrase gene expression is associated with abscess formation in BALB/c mice. Mol Oral Microbiol 2011; 26: 221-227. (2.641)
  23. Yamaguchi T, Soutome S, Oho T. Identification and characterization of a fibronectin-binding protein from *Granulicatella adiacens*. Mol Oral Microbiol 2011; 26: 353-364. (2.641)
  24. Morimoto-Yamashita Y, Matsuo M, Komatsuzawa H, Kawahara K, Kikuchi K, Torii M, Tokuda M: MK615: A new therapeutic approach for the treatment of oral disease. Medical Hypotheses 2011; 77: 258-260. (1.150)
  25. Yano J., Kitamura C, Nishihara T, Tokuda M, Washio A, Chen K-K, Terashita M; Apoptosis and survivability of human dental cells under exposure to Bis-GMA. J Appl Oral Sci 2011; 19: 218-22. (0.575)
  26. Kikuchi K, Kawahara K, Uchikado H, Miyagi N, Kuramoto T, Miyagi T, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Takenouchi K, Oyama Y, Shrestha B, Matsuda F, Yoshida Y, Arimura S, Mera K, Tada K, Yoshinaga N, Maenosono R, Ohno Y, Hashiguchi T, Maruyama I, Shigemori M: Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases tant do not involve cerebral intarction (Review). Exp Ther Med 2011; 2: 771-775. (0.206)
  27. Kikuchi K, Uchikado H, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Miyata K, Sakamoto R, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Miyagi N, Kawahara K: HMGB1 as a therapeutic target in spinal cord injury: A hypothesis for novel therapy development (Review). Exp Ther Med 2011; 2: 767-770. (0.206)
  28. Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, Morimoto Y, Kawahara K. Beyond neurological disease: New targets for edaravone (Review). Int J Mol Med 2011; 28: 899-906. (1.573)
  29. Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofuji T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Sibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Irooi K, Arai T, Nakagawa T, Ito K, Oda S, Izumi Y, Murakami S, et al. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. J Dent Res 2011; 90: 35-40. (3.486)
  30. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. J Periodontal Res 2011; 46: 497-504. (1.686)
  31. Takeuchi N, Machigashira M, Yamashita D, Shirakata Y, Kasuga T, Noguchi K, Ban S. Cellular compatibility of a gamma-irradiated modified siloxane-poly (lactic acid )-calcium carbonate hybrid membrane for guided bone regeneration. Dent Mater J 2011; 30: 730-738. (1.137)
  32. Nakamura T, Hasegawa-Nakamura K, Sakoda K, Matsuyama T, Noguchi K. Involvement of angiotensin II type I receptors in interleukin-1 $\beta$ -induced interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. Eur J Oral Sci 2011; 119: 345-351. (1.878)
  33. Muraguchi K, Minami H, Minesaki Y, Suzuki S, Tanaka T. A study of self-adhesive cements for bonding to silver-palladium-copper gold alloy -Effect of including primer components in cement base-. Dent Mater J 2011; 30: 199-205. (1.137)
  34. Minami H, Murahara S, Suzuki S, Tanaka T. Effects of metal primers on the bonding of an adhesive resin cement to

- noble metal ceramic alloys after thermal cycling. *J Prosthet Dent* 2011; 106: 378-385. (1.324)
35. Maruyama H, Nishi Y, Tsuru K, Nagaoka E. Optimum design for glass fiber-reinforced composite clasps using nonlinear finite element analysis. *Dent Mater J* 2011; 30: 626-634. (1.137)
  36. Okawachi T, Nozoe E, Nishihara K, Hirahara N, Nakamura N. Three dimensional analyses of nasal forms following secondary correction of unilateral cleft lip nose deformity. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 322-332. (1.640)
  37. Nakamura N, Sasaguri M, Okawachi T, Nishihara K, Nozoe E. Secondary correction of bilateral cleft lip nose deformity -clinical and three-dimensional observations on pre- and postoperative outcomes-. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2011; 39: 305-312. (1.643)
  38. Nakamura N, Okawachi T, Nozoe E, Nishihara K, Matsunaga K. Three dimensional analyses of nasal forms after secondary treatment of bilateral cleft lip-nose deformity in comparison to those of young adults. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: e469-e481. (1.640)
  39. Matsunaga K, Asamura S, Tadaaki M, Wada M, Wada Y, Nakamura N, Isogai N. Association between preoperative inferior rectus muscles swelling and outcomes in orbital blowout fracture. 2011; *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2011; 39: 509-514. (1.643)
  40. Asamura S, Matsunaga K, Mori K, Morotomi T, Isogai N. The frontal-zygomatic approach vs. the anterior approach for orbital tumor surgery: a retrospective review of the indications and outcome. *Oral Med Pathol* 2011; 15: 89-94. (1.628)
  41. Koyama I, Iino S, Abe Y, Takano-Yamamoto T, Miyawaki S. Differences between sliding mechanics with implant anchorage and straight-pull headgear and intermaxillary elastics in adults with bimaxillary protrusion. *Eur J Orthod* 2011; 33: 126-131. (0.893)
  42. Ohmure H, Oikawa K, Kanematsu K, Saito Y, Yamamoto T, Nagahama H, Tsubouchi H, Miyawaki S. Influence of Experimental Esophageal Acidification on Sleep Bruxism: A randomized trial. *J Dent Res* 2011; 90: 665-671. (3.486)
  43. Ueda H, Mitoh Y, Fujita M, Kobashi M, Yamashiro T, Sugimoto T, Ichikawa H, Matsuo R. Muscarinic receptor immunoreactivity in the superior salivatory nucleus neurons innervating the salivary glands of the rat. *Neurosci Lett* 2011; 499: 42-46. (2.105)
  44. Takemoto Y, Saitoh I, Iwasaki T, Inada E, Yamada C, Iwase Y, Shinkai M, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y. Pharyngeal Airway in Children with Prognathism and Normal Occlusion. *The Angle Orthodontist* 2011; 81: 77-82. (1.207)
  45. Kuroda K, Saitoh I, Inada E, Takemoto Y, Iwasaki T, Iwase Y, Yamada C, Shinkai M, Matsumoto Y, Hasegawa H, Yamasaki Y, Hayasak H. Head Motion May Help Mouth Opening in Children. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 102-107. (1.603)
  46. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kanomi R, Hayasaki H, Yamasaki Y. Evaluation of upper airway obstruction in Class II children using fluid-mechanical simulation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 139: e135-e145. (1.381)
  47. Hasegawa H, Saitoh I, Nakakura-Ohshima K, Shigeta K, Yoshihara T, Suenaga S, Inada E, Iwasaki T, Matsumoto Y, Yamasaki Y. Condyle Shape in Relation to Anterior Disk Displacement in young adolescence. *Cranio* 2011; 29: 100-110. (0.656)
  48. Iwase Y, Saitoh I, Okamoto A, Nakakura-Ohshima K, Inada E, Yamada C, Takemoto Y, Yamasaki Y, Hayasaki H. Do Occlusal Contact Areas of Maximum Closing Position During Gum Chewing and Intercuspal Position Coincide? *Arch Oral Biol* 2011; 56: 1616-1623. (1.603)
  49. Rai K, Matsui H, Kaneko T, Nagano Y, Shimokawa O, Udo J, Hirayama A, Hyodo I, Indo HP, Majima HJ: Lansoprazole inhibits mitochondrial superoxide production and cellular lipid peroxidation induced by indomethacin in RGM1 cells. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49: 25-30. (1.975)
  50. Yen HC, Li SH, Majima HJ, Huang YH, Chen CP, Liu CC, Tu YC, Chen CW. Upregulation of antioxidant enzymes and coenzyme Q10 in a human oral cancer cell line with acquired bleomycin resistance. *Free Radical Research* 2011;

45: 707-716. (2.878)

51. Majima, HJ, Indo, HP, Suenaga, S, Matsui, H, Yen, H-C and Ozawa, T. Mitochondria as Possible Pharmaceutical Targets for the Effects of Vitamin E and its Homologues in Oxidative Stress-Related Diseases. *Curr Pharm Des* 2011; 17; 2190-2195. (3.870)
52. Matsui H, Nagano Y, Shimokawa O, Kaneko T, Rai K, Udo J, Hirayama A, Nakamura Y, Indo HP, Majima HJ, Hyodo I. Gastric acid induces mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation in gastric epithelial cells. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1167-1176. (4.160)
53. Manabe Y, Seto M, Iwamoto S, Tominaga S, Taniguchi S. The success Rate of Nasotracheal Intubation Using Lightwand Does Not Depend on the Laryngoscopic View. *J Anesth* 2011; 25: 350-355. (0.831)
54. Sugiyama K, Kohjitani A, Iwase Y, Manabe Y. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone found by preoperative electrolyte analysis. *Anesth Analg*. 2011; 112: 486. (3.286)
55. Ohmori J, Maeda S, Higuchi H, Ishii M, Arai Y, Tomoyasu Y, Kohjitani A, Shimada M, Miyawaki T. Propofol increases the rate of albumin-unbound free midazolam in serum albumin solution. *J. Anesth.* 2011; 25: 618-620. (0.831)



## 編 集 後 記

鹿児島大学歯学部紀要，第33巻をお届け致します。今回は，平成24年度より学部長に就任された島田教授にご挨拶を，本年度に退職される植村，田中両教授と塚田准教授から総説論文をご寄稿頂きました。ご多忙中にも関わらず，ご執筆頂き有り難う御座いました。

さて，より一層，難しい時代になりました。大学は，グローバル化という一斉号令のもとに，国内外の大学と全方位的に自大学の成果について自由競争をして，勝たなければ，生き残れない時代に突入させられました。最早，好むと好まざるとに関わらず，本学部も，このサバイバル競争に巻き込まれ，勝ち残るための新体制構築を行うことになるでしょう。今巻は，そういった意味で，特集として「鹿児島大学歯学部の研究活動報告」を取り上げ，本学部の研究活動分野のより一層の督励となれば考えた次第です。投稿して頂いた各分野の先生方に感謝申し上げます。

(文責 佐藤友昭)

平成 25 年 3 月 15 日 印刷

平成 25 年 3 月 26 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 島田 和幸  
鹿児島市桜ヶ丘八丁目35-1

印刷所

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

