

鹿児島大学歯学部紀要

Annals of Kagoshima University Dental School

Volume 38

2018

— 目 次 —

【巻頭言】

新たな歴史の始まりの予感…………… 歯学部長 宮脇 正一 … 1

【40周年を迎えて】

鹿児島大学歯学部創立40周年を迎えて…………… 歯学部長 宮脇 正一 … 3

【名誉教授の寄稿文】

東北大学と鹿児島大学における歯学部創設期の思い出…………… 名誉教授 伊藤 學而 … 5

在職当時を思い起こして…………… 名誉教授 井上勝一郎 … 6

歯学部の思い出…………… 名誉教授 植村 正憲 … 7

鹿児島大学歯学部創立40周年に寄せて…………… 名誉教授 島田 和幸 … 9

鹿児島大学に赴任した時の思い出…………… 名誉教授 末田 武 … 10

鹿児島大学歯学部創立40周年を祝し、創設に尽力された方々に感謝を…………… 名誉教授 杉原 一正 … 11

鹿児島大学に着任して以来早や20有余年…………… 名誉教授 田中 卓男 … 13

ワードプロセッサ事始…………… 名誉教授 大工原 恭 … 15

幻の歯科診療棟…………… 名誉教授 鳥居 光男 … 16

教育関係の活動の思い出…………… 名誉教授 長岡 英一 … 17

鹿児島大学歯学部創立40周年を迎えて…………… 名誉教授 西川 殷維 … 18

口腔生理学分野一員としての懐古…………… 名誉教授 原田 秀逸 … 20

鹿児島大学歯学部と歩んだ24年間の思い出…………… 名誉教授 三村 保 … 21

【新任教諭論文】

顎関節症診療の潮流に乗れ、逆らえ…………… 松本 邦史 … 23

— 顎関節症診療を通して歯科放射線科医が思うこと —

…………… 鹿児島大学病院 放射線診療センター 顎顔面放射線科 松本 邦史 … 23

侵入能を有する口腔レンサ球菌はヒト動脈内皮細胞における炎症反応を誘導する…………… 長田 恵美 … 31

…………… 鹿児島大学病院 発達系歯科センター 口腔保健科 長田 恵美 … 31

顎骨骨髓間質細胞を用いた顎骨再生に向けて…………… 末廣 史雄 … 41

…………… 鹿児島大学病院 成人系歯科センター 義歯補綴科 末廣 史雄 … 41

ナノテクノロジーを応用したユニバーサルアドヒーズの象牙質接着強さ…………… 勝俣愛一郎 … 45

…………… 鹿児島大学病院 成人系歯科センター 保存科 勝俣愛一郎 … 45

【医科歯科連携】

医科歯科連携 — 歯のチェック室のあゆみ —…………… 山口 泰平, 他 … 51

【公開講座報告】

平成29年度 鹿児島大学歯学部公開講座報告…………… 南 弘之 … 55

…………… 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 咬合機能補綴学分野 南 弘之 … 55

【学生学会報告】

平成29年度 SCRP 日本代表選抜大会参加体験記…………… 鹿児島大学歯学部4年 山下紗智子 … 57

IADR Hatton Award 2018 国内選考会体験記…………… 鹿児島大学歯学部3年 関 遙 … 61

【鹿児島大学歯学部発表論文】

2016年 SCI(または JCR) リスト雑誌に公表された業績 (IF 2015)…………… 65

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. 掲載料は無料とする。別刷の希望は受け付けるが、費用は自己負担とする。
 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(5 words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、I, II, …… さらにA, B …… さらに1, 2 …… さらにa, b …… というように分ける。
 11. 文献表の作り方
 - 1) 本文中に文献を引用するときは文中の該当する箇所または著者名の右肩の引用の順に従って、番号を付ける。3人以上連名の場合は、“ら”または“et al.”を用いる。

例1: 前田ら³⁾によれば ……
例2: Hodgkin & Huxley¹⁾によれば ……
 - 2) 末尾文献表は引用の順に整理し、本文中の番号と照合する。著者名は、et al. と略さず全員を掲げる。
 - 3) 雑誌は著者: 表題、雑誌名、巻、頁(始-終)、西暦年号の順に記す。
- 例1: 3) 前田敏宏, 渡辺 武, 水野 介, 大友信也: B型肝炎ウイルスに対するモノクローナル抗体. 細胞工学, 1, 39-42, 1982
- 例2: 1) Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. J. Physiol. (Lond.), 116, 473-496, 1952
- 4) 単行本は著者名, 書名, 版数, 編集名, 章名, 引用頁, 発行所, その所在地の順に記す。論文集などの場合は雑誌に準じるが, 著者名: 章名, 書名, 版数, 編集名, 引用頁, 発行所, 所在地, 西暦年号の順に記す。
- 例1: 金子章道: 視覚; 感覚と神経系(岩波講座現代生物化学8), 初版, 伊藤正男編, 38-57, 岩波書店, 東京, 1974
- 例2: McElligott, J. G.: Chap 13, Long-term spontaneous activity of individual cerebellar neurons in the awake and unrestrained cat., In; Brain Unit Activity during Behavior, 1st ed., M. I. Phillips, Ed., 197-223, Charles C. Thomas, 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
岩崎 智憲, 齋藤 充
嶋 香織, 南 弘之
(50音順)

巻頭言

新たな歴史の始まりの予感

鹿児島大学歯学部長 宮 脇 正 一

平素より鹿児島大学歯学部のご理解とご協力を賜り誠に有難うございます。この度、鹿児島大学歯学部紀要第38巻を皆様にお届けできることを、歯学部長として大変嬉しく思います。

さて、現在国立大学を取り巻く環境は年々厳しくなっており、IoT (Internet of Things)、ビッグデータならびにAIの活用などによる既存の産業構造や就業構造の変化に伴う第4次産業革命を見据えながら、18歳人口の減少に応じた教育システムの見直しが各大学に求められています。中でも地方大学には、総花主義や平均点主義から脱却して、特色を出すことが求められています。そのためには、産学官連携や地域連携などの国内での取り組みに加え、留学生の積極的な受け入れや優れた日本型教育システムの輸出による国際展開を含めた幅広い戦略が必要となってきます。しかし鹿児島大学では、運営費交付金の減少等に伴う業務や経営の効率化ならびに教職員の削減なども行われており、本学歯学部は社会的要請を見据えつつ同時に本学の方針に応じた改善・改革を進めなければいけません。また本邦では、急速な少子高齢化により、歯科も含め医療の在り方は健常者型から高齢者型へ移行しております。したがって、このパラダイムシフトへ対応し、国民の健康寿命の延伸に貢献し得る歯科医師を育てるための教育・研究・診療体制の改革ならびに周術期患者への対応など医科歯科連携の強化が求められています。さらに、南九州地域では近い将来、大地震や桜島・霧島山の大噴火など大規模災害の発生が懸念されることから、災害歯科医療や法歯学への取り組みも推進すべき状況にあります。

そのような中、昨年(2017年)、鹿児島大学歯学部は創立40周年を迎え各種記念事業を催すと共に、一昨年に低下した歯科医師国家試験の合格率は上昇に転じ、科学研究費新規採択率が本学の全部局間でトップとなったことに加え、卒業生が鹿児島県歯科医師会の会長に初めて就任するなど、とてもおめでたい節目の年となりました。また、平成17年度以降の卒業試験における単位認定問題がようやく解決しました。さら

に、一昨年から、歯学部の組織力の強化、財政基盤の確立、既存分野の強化、組織再編ならびに他の組織との緊密な連携を推し進めてきた結果、前述の成果に加え、歯系大学院生の大幅な増加、IR室および地域連携高齢者歯科医療学センターの設置、新たに3大学と部局間学術交流協定を締結するなどの国際交流の推進、JICA支援事業への参画、歯学部基金の創設や患者口腔内除去貴金属の寄付などによる新たな財源確保、鹿児島県歯科医師会との緊密な連携による災害歯科医療などの強化に加え、歯科学院歯科技工士学科施設貸与の検討なども行って参りました。そして現在、第3期中期目標・計画の中間評価や分野別評価に向け、準備を進めています。

さて、今年(2018年)は戌年です。「戌」には、忠犬ハチ公のように、真面目・勤勉・努力家等の意味があるとのことで、本学歯学部構成員の姿を表していると言えます。今年も昨年同様に改革を推し進め、創立40年を超えた伝統ある歯学部に対応しい新たな歴史を刻んで参りたいと思いますので、引き続きご協力を賜りますようお願い申し上げます。

鹿兒島大学歯学部創立40周年を迎えて

鹿兒島大学歯学部長 宮 脇 正 一



鹿兒島大学歯学部は、昭和52年（1977年）10月に鹿兒島のシンボルである桜島や鹿兒島市街を一望できる桜ヶ丘キャンパスに設置されました。翌年4月に歯学部学生第1回生を受け入れ、昭和55年（1980年）4月に歯学部附属病院が開院、昭和59年（1984年）3月に第1回生が卒業しました。また、同年4月に大学院歯学研究科が設置され、昭和63年（1988年）3月には博士号の学位記が初めて授与されました。その後、平成15年（2003年）4月に大学院歯学研究科が医学研究科と統合再編されて大学院歯医学総合研究科となり、10月には歯学部附属病院と医学部附属病院が統合再編されて現在の鹿兒島大学病院となりました。平成16年（2004年）4月に鹿兒島大学が独立行政法人化され、平成29年（2017年）10月に本学歯学部は創立40周年を迎えることができました。

本学歯学部は、明治維新で活躍した薩摩の先人たちの意志を受け継いで、困難な課題に果敢に挑戦する鹿兒島大学の「進取の精神」を基盤として、「歯科医療人である前に良識豊かな人間であれ」という基本理念の下、卒前教育では全国に先駆けてアウトカム基盤型教育を本格的に導入するとともに、離島巡回歯科診療同行実習や海外研修などを盛り込んだ、特色あるカリキュラムを構築してきました。研究面では、口腔と全身との関連性や口腔・顎顔面領域の再生医療など、本質的かつ先端的なテーマに積極的に取り組みつつ、診療面では口唇裂口蓋裂をはじめとする先天性疾患に対応する高度な包括的医療を提供するなど、全人的歯科医療を実践し続けてきました。このように、地域と世界で活躍できる人材の育成に努めた結果、今日までに2059名の歯科医師・研究者・教育者を輩出して参りました。現在、本学歯学部の卒業生は、本学ならびに他大学の教授として国際的に活躍するとともに、鹿兒島県歯科医師会会長をはじめ南九州地域の歯科医師会の役員を務めるなど地域医療にも大きく貢献しております。

また、最低修業年限での歯科医師国家試験合格率で全国上位を維持するとともに、今年度の科学研究費の新規採択率が学内部局間でトップになりました。そして、本学歯学部のこれまでの海外での活動について産業界からも極めて高く評価されるなど、全ての面において着実な成果を上げてきています。

現在、本邦では急速に少子高齢化が進んでおり、健康長寿を目指すための医科歯科連携が社会的に要請されています。また、南九州地域においては、地震や桜島の大噴火などの大規模災害の発生が懸念される中、災害歯科医療や法歯学へのニーズも高まってきており、南九州から沖縄までの地域で唯一の歯学部である私たちの責任は、極めて重大であります。一方、海外へ眼を転じますと、多くのアジア諸国において、高等教育機関が不足してきております。従いまして、アジア諸国の大学の参考となり得る優れた教育フィールドを有し、地理的にもアジア諸国に最も近い位置にある本学歯学部が果たすべき役割は、益々大きくなってきております。

創立40周年という節目を迎えた今、私たちはこれまでの良き伝統を守りつつ、医科歯科連携の強化や災害歯科医療・法歯学への取り組みを進めて参ります。さらに、留学生の積極的な受け入れなどを含めた歯学部の教育・研究・診療の国際展開を通じて、鹿兒島大学のグローバル化に貢献する所存でございます。このように本学歯学部は、地域に誇れるかつ世界からも注目される存在として、持続的に発展し新しい未来を創造して参りたいと思います。

創立以来、本学歯学部に賜りました数々のご指導ならびにご支援に心より感謝申し上げますとともに、本学歯学部創立40周年記念事業にご協力いただきました皆様に厚く御礼申し上げます。

東北大学と鹿児島大学における歯学部創設期の思い出

鹿児島大学名誉教授 伊藤 學 而

父が石川県小松市で歯科医院を開業していたことが切っ掛けで、私は東京医科歯科大学の歯学部へ進学しました。すると予科の2年間は千葉大学に預けられたので、オーケストラでフルートの演奏を教わったり、田沢湖にある千葉大学の学生寮でヨットを覚えたりと、それなりに充実した学生時代を過ごさせて頂きました。このフルートとヨットは、今も時々思い出して、楽しんでおります。

処で、日本が豊かになるにつけ、う蝕の蔓延が社会的な問題となり、「う蝕の洪水」と呼ばれる傍ら、それを乗り越えるための試みが広がって定着しつつある。そんな気がしております。

そして歯学部の増設が広がってきましたが、それと共に、北海道大学や東北大学、新潟大学などが次々と歯学部を新設し始めたことにより、歯科界に大きな広がりが出てきた様に思います。そのお陰で私は東京医科歯科大学から離れて東北大学へ移ることになり、その結果として大学紛争等の新たな経験を味わうとともに視野が広がり、事務官とも酒を酌み交わして彼らの生きがいを知ることも出来たりして、医科歯科大学では味わうことがなかった総合大学の生きざまを見ることも出来、それが切っ掛けとなって新たな歯学部の構築を考える手掛かりを掴むことが出来た気がしております。

こうして得た喜びは、延々として培われてきた鹿児島大学の学生気分や雰囲気だけではありません。新たに加えられた歯学部の運用経験を重ねることによって、更に発展しているのではないのでしょうか。

確か昭和50年頃だったと思いますが、当時は虫歯の洪水と言われるほどにう蝕が全国的に蔓延していて、国会でも取り上げられて歯学部が増設されていったのです。

私は東京医科歯科大学の大学院で学位を習得した後、翌年の12月中頃に東北大学の歯学部へ移籍して3年4か月を務めた頃、恩師の三浦不二夫教授のご推薦

もあって昭和53年4月から鹿児島大学歯学部、歯科矯正学講座の教授に就任し、平成14年3月の定年退官まで、アジア・太平洋の先生方とも連携して楽しく充実した日々を過ごさせて頂きました。

然しながらその一方で、大きな反省点もあります。それは、英語でのコミュニケーションの少なさでした。英語の論文を書いて外国との交流を広めること、それが手薄だったのではないかと悔やんでおります。

在職当時を思い起こして

鹿児島大学名誉教授 井上 勝一郎

鹿児島大学歯学部創立40周年おめでとうございます。心よりお祝い申し上げます。

私は、1981年9月から2000年3月までの18年6ヶ月間、鹿児島大学歯学部歯科理工学講座でお世話になりました。当時を振り返ると学部としての歴史もまだ浅く、教室作りで忙しいながらも充実した毎日でした。赴任して数年経った頃です。10名ばかりのゼミ生が集まり、私のいる宿舎で食事会を開いたことがありました。夜遅くまで大変盛り上がり、お互いの将来について熱く語り合ったこと、今となってはとても良い思い出の一つです。

歯科理工学講座の特徴は、歯科材料の物性、開発に関心のある人達は自由に出入りし、それぞれ仕事ができるような雰囲気作りに努めていたことです。歯科理工学在籍の大学院生をはじめ、臨床関係の若い先生方、誰かが毎夜遅くまで仕事をし、守衛さんに「今夜も遅いのですか」と声を掛けられることもしばしばで、よく挨拶をかわしたことを思い出します。複数の測定器が常に稼働し、実験室は活気に溢れていました。

1998年、鹿児島大学国際交流委員長として、当時学長であった田中弘允先生のお伴で、4月26日から5月2日にかけて中国各地の大学を訪問したことがありました。その中で特に印象に残ったことは、いずれの地においても、現地の大学スタッフの皆さんが、鹿児島大学に対して深く関心を寄せ、熱心に情報収集にあたる姿です。その情熱、意気込みは、今日の中国の発展を予感させる光景として鮮明に印象に残っております。

退官後は地元に戻って、生体材料に関する小さな研究所を設け、旧歯科理工学の仲間や業者の方々にも加わって頂き研究活動を続けています。学会等に出席した折、かつて研究活動を通して繋がりがあった若い先生方の歯科界におけるご活躍を耳にするたびに誇らしくもあり、嬉しい気持ちでいっぱいになります。

終わりに、鹿児島大学歯学部の今後ますますのご発展を心からお祈りし、お祝いの言葉といたします。

歯学部思い出

鹿児島大学名誉教授 植村正憲

鹿児島大学歯学部は昭和52年(1977)10月に設置されました。私と本歯学部とは妙なというか偶然な縁がありました

私は九州歯科大学を同49年に卒業後、すぐに広島大学歯学部口腔解剖学第二の助手に採用されました。私の教授(松島教授)に連れられ隣の研究室の歯科理工学(中沢教授)にご挨拶に伺いました。しばらくすると中沢先生がいなくなったことに気付き私の教授にお尋ねしたところ、鹿児島に歯学部ができるので準備室長で転出されたとのことでした。従って、本歯学部とはその頃から縁があったわけです。

その後、昭和60年(1985)4月に長崎大学歯学部助教として着任、6年くらい経った平成3年(1991)10月頃本歯学部から口腔解剖学第一(仙波教授)の公募の回覧がきました。仙波教授の定年は翌3月で、一般的には当時定年教授の後任の公募は早くなったとはいえ12末~1月ころが一般的でしたので、「えらく早いな、どうしてだろう」と思いながら、鹿児島の歯学部に関心は居ないし、内部状況が全くわからず、応募を迷ったのを覚えております(赴任後で知ったことですが、早まったのは、歯科医学教育で教授不在の教育の孔を最小限にしたかったとのことでした)。当時所属(長崎大学)しておりました六反田教授に了解を頂き私の一存で応募致しました。このことを広島の松島教授に伝えると、だいぶ経って「応募者は8名だ」とのことで、それを聞き、「ああダメだな」と思って、せっかく作った応募書類ですので、次の応募先の準備のために書類をさらに2部用意しました。応募のことをほとんど忘れた5月の連休明けに六反田教授に「ちょっときて」と言われ教授室で「あんたとおったよ。いま小片教授から電話があった。赴任は7月1日付け」と伝えられ嬉しさよりも予想もしていなかったので驚いたのが本当のところでした。

本歯学部学部長(小片教授)に挨拶に伺った6月中旬2階エレベーター前で声をかけられ振り向くと見覚えのある顔でした。私の第一声は「こんなところで何してるの」で、「僕は補綴の助手ですよ(居るのが当

たり前よ)」が返事でした。長崎大卒の迫田先生でした。それから私の前任時代の広島大・長崎大卒業者が何人もいることを知り、感激しました。また知り合いが居ないと思っていた先生方の中に、学生時代の九歯大助教授の井上教授(歯科理工学)、広島時代の講師だった西川教授(歯科薬理学)、全く知見はありませんでしたが九歯大卒の自見教授(補綴学)などご縁のある先生がおられびっくり致しました。

鹿児島在任時代の大きな出来事として思い出すのは、医歯学総合研究科設立と卒業試験不祥事です。後者は、私の学部長時代で当初驚き面食らいましたが調査を進めるうちに、調査委員会の先生方のおかげで全貌が見えてきましたので、冷静に間違いなく事後のことを考えなければ、と比較的落ち着いてバタバタした感じなく対応する事ができました。研究科設立では、歯学部長の大工原教授(生化学)から「たのむ、いってくれ(医学部との話し合いに)」と言われ、「一寸待ってください。ペーペーの教授ではダメですよ。ベテランでないと」と固辞しましたが、押し切られ遂に私が担当になりました。医学部の担当は吉田教授(病理学、元学長)でした。文科省は、「大学院化は当初は東大・京大など七帝大だけ、次に旧六医専(例外は神戸大くらいしかなかった)」で打ち止めのつもりでしたので、吉田教授は新制大医学部として最初に認められたいと、研究科移行(大学院化)にとっても張り切っておられ、もう歯学部は仲間のつもりで臨まれていました。私個人は歯学部の自由度が失われるのを恐れ反対でしたが、時代の趨勢もあり「歯学部の人事・予算はこれまで通り歯学部教授会で決定、研究科長の交代制」の三つが合意できれば歯学部教授会を説得しますと申し入れたところ、吉田教授はいとも簡単に「そんなの当たり前のことだ」とのことで合意に達し、歯学部も協力体制になりました。しかし予想通り、それからの文科省との交渉はきわめて困難を極めました。年度末3月、文科省にいった時には「もう来る必要はありません」と言われましたが、吉田教授が先頭に立ち、当時の財務部長さんのご協力もあり、粘りに

粘り遂に年度を超えた5月連休を過ぎてOKがでたし
だいです。

以上、つたない思い出文で申し訳ありませんが、文
科省との交渉など書いているうちに初代教授の学部認
可やその後の整備予算要求など創立期のご苦勞が偲ば
れ、改めて感謝の気持ちが湧き上がって参りました。
40周年を迎え、これまで歯学部を通過していった我々
OBは、歯学部の発展のため努力し、唯々これまで以
上の歯学部の発展を祈り確信する次第です。

鹿兒島大学歯学部創立40周年に寄せて

鹿兒島大学名誉教授 島田和幸

今年、鹿兒島大学歯学部が創立40周年を迎えることができたこと大変おめでとうございます。私が在職中に創立30周年記念事業が考えられていましたが、当時の諸事情により開催がやむなく中止されてからはや10年が経過し、時間のすぎるのが早いことを実感しております。

さて私が部局長を拝命中に歯学部として対外的にも大きな事業の一つとされたのが全日本歯科学学生総合体育大会（通称デンタル）の事務主管校となることでした。そのことについて少し当時の思い出を書きたいと思います。主管校の受諾のお話は以前よりあったようですがなかなか決定出来ないのが当時の現状でした。その様な状況の中でようやく第44回全日本歯科学学生総合体育大会を鹿兒島大学で受けることとなりました。サブタイトルは「いざ体感！熱き薩摩の心意気」と決まり、後援として文部科学省、鹿兒島県教育委員会にお願いし、大会会長を私に、大会副会長を中村典史教授、連盟副会長に小松澤均教授、学生代表として大会実行委員長の池田幹人君、評議委員長の井上結莉君、副評議委員の藤本けい子君、大会実行委員の飯田このみ君、大村崇維君、森久保友紀君、池水智美君らが中心になり教員、及び事務方が一致団結して大会の運営に協力していただきました。夏期開催日は2012年8月1日より13日間でした。しかし鹿兒島大学歯学部は全学部の中でも最も小規模な部局ですので当然運動系クラブも数多くありませんから鹿兒島で直接開催できるのは七部門だった様で他の多くの部門の開催は他校の部門主管にお願いする次第でした。開催日の初日の8月1日は市内のホテルにて全国各大学の代表の出席による開会式が執り行われました。実際に鹿兒島の地での競技はサッカー、ゴルフ、バスケットボール、弓道部の各クラブだったように記憶しています。参加された学生達が鹿兒島の夏は大変暑く、熱中症、脱水症や外傷事故等がないようにと大変気を使ったことが想いされます。

私も当時バスケットボール部（男女）の顧問をしておりましたので始良市で開催されていた会場に向き

ました。バスケットボール部では多くの先輩OB、OGが会場に向いてこられ北海道からも会場に応援に駆けつけたOGの先生もおられました。会場は大変蒸し暑く選手達については十分な会場環境では無かったとも思いましたが、各大学の榮譽をかけての熱戦に大変感動いたしました。鹿兒島での競技も大きな事故や問題も無く、無事に8月13日の閉会日をサンロイヤルホテルで迎えることができ次期主管校である日本大学歯学部長に大会旗引き継ぎを行い無事終了いたしました。鹿兒島大学歯学部の総合結果につきましては上位入賞にはおよびませんでした。全参加校中の19位でまずまずの結果でした。大会に参加し、全国の歯学生と同じクラブを通しての交流をもつことができたことは鹿大歯学部の学生達にとっても大変有益になったことだと思っております。また鹿兒島大学歯学部についても創立以来の全国的な大会の主管を引き受けることで歯学部の存在を学内外に広めたのではないかと考えております。なお私事ですが鹿兒島大学歯学部長として次期大学長である日本大学歯学部長である同級生の越川教授へと引き継げたのも私の大きな思い出の一つとなりました。

以上、私が在職中に経験した大きなイベントについて書いてみました。鹿兒島大学歯学部もようやく人でいえば40歳になり、人生としてはこれからが一番働き盛りの年齢です。しかし、これからの歯科医療の状況はこれまでにない大きな変革の波が押し寄せてきております。大学として社会の変革に遅れることなく学部教育理念に基づいた良き歯科医師の育成に部局が丸となって進んでいってください。以前在職した一員として貴学部のご発展を見守らせていただきます。

鹿大歯学部へ赴任した時の思い出

鹿児島大学名誉教授 末田 武

鹿児島大学に歯学部が設置されて40年が経過しました。特にこれという大事件もなく今日まで来られたのはご同慶の至りです。これは歯学部へ携わった方々のおかげだと思えます。

私は昭和55年4月に赴任いたしました。その時のことを思い出して記してみたいと思います。昭和55年4月は一回生が教養課程を修了し学部へ進級した年であり、現在の歯学部の建物が完成した年だと記憶しています。赴任する前に研究棟の割り当てられたスペースの設計図に間仕切り、コンセントの位置、給排水管の位置などを書いておきました。赴任して研究室を見て図面上で出来上がりを想像して書いたものと現実のものを目のあたりにして少し違いがあると思いました。しかし一番驚いたのは東京と鹿児島の落差でした。部屋の中には家具類が一つもなくがらんとしていました。早速机、椅子のカタログを事務よりお借りして発注をしましたが物が入るのに早くも1週間かかるということでした。理由を聞くと現物は鹿児島にはなく、福岡に問い合わせをし、物があれば取り寄せますがない場合には東京よりの取り寄せになりかなりの時間がかかるということでした。椅子もないので段ボールの箱を椅子代わりにして10日くらい過ごしました。東京にいたときには考えもしなかった事態でした。研究室の実験機の設置にも1か月以上かかったと記憶しています。このようなことは実験器具の購入でも当たり前になっていました。病院の治療室についてもあらかじめ図面をお願いしたものと現実との間に落差がありました。東京にいたときには患者さんが非常に多く鹿児島でも同様ではないかと考えて、ユニットとキャビネットを出来るだけ多く配置をしましたが、現場で見るとかなり使い勝手が悪い状態でした。実際診療が始まってみますと患者さんも少なく遊んでいるユニットがでてきました。又診療室に配置される看護婦さんも少なく、いろいろ考えさせられました。治療器具については中央滅菌室管理のものがあり、必要なものを考え、カタログを見ながらいろいろ発注をしましたがやはり揃うのに時間がかかりました。歯周治療用のプロ

トコールを作成するには横田助教授が中心になり新しいものを作り、その原型が今は日本各地で使用されるようになっていきます。このように新しい経験をしましたが、これから始まる学生教育のこと、卒業研修のこと、どのような研究を行うかということ、どのような診療体系を作るのということを考え、新しいものを作る楽しみを経験しました。

大学を退官し、現在鹿児島から離れて暮らしています。遠いところから鹿児島大学歯学部を見てみると、歯科界全体でも情報発信は少ないのですが、鹿児島大学歯学部よりの情報は少ないようです。もう少し研究成果や診療内容などが目に付いたらと思っています。鹿児島大学歯学部のこれからのますますの発展をお祈りします。

鹿児島大学歯学部創立40周年を祝し、創設に尽力された方々に感謝を

鹿児島大学名誉教授 杉原 一 正



鹿児島大学歯学部創立40周年誠におめでとうございます。私は、昭和48年（1973年）3月に大学を卒業とともに鹿児島大学医学部歯科口腔外科学講座に大学院生として入局しました。当時の医学部と附属病院は現在、黎明館と鹿児島医療センターのある城山町にありました。昭和49年7月～8月に医学部と附属病院は城山町から現在の桜ヶ丘（亀ヶ原地区）に移転しました。昭和53年4月には待望の歯学部が開学し、私の所属も歯科口腔外科学講座から歯学部口腔外科学第一講座となりました。昭和55年4月までに歯学部研究棟、学生講義実習棟、レンガ色の歯学部附属病院が完成し、新しい研究棟4階と附属病院3階および4階の病室、手術室で口腔外科の研究と診療を開始しました。数年後から歯学部学生への口腔外科学の講義や臨床実習も始まり、立派な歯科医師を育てるべく学生教育に毎日、一生懸命がんばったことが昨日のように思い出されます。今や鹿児島大学歯学部で育った卒業生が全国で活躍されておられることが私にとっての最大の喜びであります。

歯学部創設40周年を迎えるにあたり、忘れてはならないのが歯学部創設までの経緯とそこにに関わり尽力された方々のことだと思います。「鹿児島大学30周年史」によりますと昭和39年（1964年）11月の医学部教授会において医学部及び附属病院の亀ヶ原地区への移転が決議され、昭和42年8月文部省に提出された建築構想の中に歯学部と薬学部の新設の構想が記載されました。昭和44年5月20日の医学部教授会（佐藤八郎医学部長）と同年6月12日の大学評議会において昭和45年度の概算要求に歯学部設置を要求することが決定され、昭和47年9月には、鹿児島県、宮崎県、沖縄県とこの三県の歯科医師会を中心に「鹿児島大学歯学部設置期成同盟会」（会長：金丸鹿児島県知事）が結成され、会の運動方針として「南九州地区（宮崎・沖縄を含む）の深刻な歯科医師不足の解消をはかり、地区住民の健

康保持及び増進のため鹿児島大学に歯学部が早急に設置されるよう適時適切な運動を協力を展開する」と定められました。その後、県知事、副知事、県衛生部長や鹿児島県歯科医師会長（野添武二先生のちに浜田謹之助先生）等も上京の機会あるごとに三県選出国会議員や文部省など関係当局に継続的に陳情と要請、協力を繰り返されました。かくして、関係者一同の熱意がみのって、昭和49年度予算に歯学部創設調査費（5,138千円）が認められ、昭和50年10月に創設準備のための口腔基礎医学講座が設置され、11月に大阪大学より笠原泰夫教授が就任されました。昭和51年度概算で鹿児島大学は歯学部創設準備校となり、5月に正式に歯学部創設準備室（室長：岡元健一郎医学部長）と同準備委員会の設置が認められ、9月には広島大学から中澤省三教授が専任の準備室長として就任されました。

鹿児島大学30年史は、「こうして関係者一同の約10年近い熱意と努力が見事に結実して歯学部開設が現実のものとなってきたのであるが、就中、鹿児島県・鹿児島県歯科医師会・床次徳二代議士を初めとする3県選出国会議員諸氏等関係者の強い支援と協力が、設置促進に大きな成果をもたらしたことは特記すべきである。また、歴代学長（中村末男・蟹江松雄）、歴代医学部長（特に佐藤八郎・内山八郎・川路清高・大森浅吉）、歴代医学部附属病院長（特に金久卓也・久保隆一・森 一郎）や歴代事務局長を初めとする鹿児島大学事務局関係者一同の尽力もまた忘れてはならない事実である。」と述べています。

昭和52年10月1日に晴れて鹿児島大学歯学部は開学部となり歯科理工学講座と口腔外科学講座の2講座が設置され、昭和53年4月12日歯学部1期生（入学定員80名）の入学式が行われました。その後、経年的に講座の新設が行われ、昭和57年に18講座体制が完成し、昭和59年3月には第1回卒業式が行われ55名の卒業生を送り出しました。同年4月には大学院歯学研究科が設置され、さらに充実が図られましたが、平成元年には入学定員が60名に改訂され平成9年4月には教養部改組に伴い歯科基礎科学講座が設置されました。平成

15年4月には大学院重点化に伴い、大学院医学研究科と歯学研究科が統合され大学院医歯学総合研究科となり、歯学部教員の所属も全員大学院医歯学総合研究科の所属となりました。同年から歯学部学生定員も55名に改訂されるとともに歯科麻酔学（歯科麻酔全身管理学）講座が設置されました。さらに、平成22年4月には歯科医学教育実践学講座（歯科総合診療部）が設置され現在に至っています。

歯科医師不足の解消のために創設された鹿児島大学歯学部でしたが、現在は歯科医師過剰の時代を迎え平成23年度から歯学部入学定員も53名に改訂され現在に至っています。このように鹿児島大学歯学部にとって厳しい時代を迎えています。これからも南九州唯一の歯学部としての鹿児島大学歯学部の存在価値を高めるべく、教職員一丸となって研究、教育、臨床にがんばってほしいと思います。在校生や卒業生の皆様も鹿児島大学歯学部生、卒業生としての自覚と誇りを持って世界中、日本中で活躍する歯科医師となってほしいと思います。鹿児島大学歯学部の更なる発展を心より祈念しております。

鹿兒島大学に着任して以来早や20有余年

鹿兒島大学名誉教授 田中卓男

歯学部創立40周年を迎えられたことを心よりお祝い申し上げます。また私にとっても16年半を歯学部教員として過ごしたことから、ことさら感慨深いものがあります。さて、歯学部紀要への寄稿の依頼をいただき、なにを書くか大変迷いました。私が勤務した平成8年から25年までは、研究科や附属病院の統合、卒業試験判定や衛生士学科の設立をめぐるトラブルなど、歯学部部に深刻な事態が連続して大変苦労した時期です。その当時の裏話を、ニクソン大統領やサッチャー首相などの回顧録風書こうかと思いましたが、差し障りのある関係者だらけです。回顧録は諦め、私が着任した頃の歯学部について書こうと思います。

補綴学第一講座教授候補者の公募が始まったのは平成8年の春です。当時、長崎大学の助教授であった私は、中間管理職の業務に疑問を感じ、さらには50に手が届く年齢になったことから応募することにしました。ところが、応募要項を見て魂消しました。応募書類を手書きしろとあるのです。これはワープロを所持していなくても応募できるようにするための人情味に溢れたはからいかと感心したのですが、あとで知ったところでは、手書き文字を見ればその人物の性格が分かるという学部長の提案だったそうです。私は無類の悪筆です。手書きの文字で性格が分かるなら、絶対に教授になれた筈がありません。

着任した教員は何らかの委員会に所属します。私はなぜか退職間際の数年を除いてずっと、学生の福利厚生を目的とする学生委員会に属しました。私が着任した当時は新入生オリエンテーションの一環として、新入生が全員参加する学生委員会主催の合宿がありました。多くの教員や事務系職員も参加して、貸切バスで郊外の宿泊施設に出かけて親睦を図ります。夜は食事会といえは良いのですが、当時は未成年者の飲酒にも今ほどには厳しい目が向けられませんでしたから、夜が更けるまで新入生と職員が肩を組んでの楽しい懇親会が続きます。翌日は特別養護老人ホーム見学です。ところが、二日酔いで気分が悪くなり、施設の担当者の説明中に点滴処置を受ける学生が続出しました。翌



年からは施設見学を初日のスケジュールに変更しましたが、他大学での飲酒事故をきっかけに、学生の飲酒に批判が厳しくなったこともあり中止となりました。でも、飲酒なしでの合宿オリエンテーションの継続について検討されなかったのは、鹿兒島という焼酎で鍛えられた土地柄のせいではなかったかと思うところで

す。今になってみると、学生委員会のメンバーで本当に良かったと思います。ドロップアウトしかかった学生をいかに退学させずに卒業させるか、複数の委員長の元で、その真摯な努力を見ることができました。それが私の教員生活にとってどれだけ大きなメリットとなったことでしょうか。今になってみると、厄介をかけてくれた学生諸君の懐かしい顔が思い浮かびます。最後に鹿兒島大学歯学部の、そしてすべての卒業生諸君のますますの発展を祈念いたします。

現在は鹿兒島に在住して、球磨川に山女魚(ヤマメ)

釣りに出かけます。山女魚は一尺（30cm）を超えるまで成長することはまれで、生涯に一度は尺ヤマメを釣ることが溪流釣りをする人間の憧れとなっています。写真のヤマメは38cmと36cmあります。もう2回も生涯をやってしまいました。



ワードプロセッサ―事始

鹿児島大学名誉教授 大工原 恭

最近、私信の手紙でもワードプロセッサ―（以下ワープロと書かせて頂く）で書くのが普通になっているが、以前はワープロなどというものはその概念すらなく、邦文の原稿は原稿用紙に手書き、英文はタイプライターで打つのが通常であった。私が鹿児島大学歯学部部に赴任した1979（昭54）年、教室の機器として最初買ったものの一つにIBMのタイプライターがある。前任校では教室に1台しかない（むろん教授用にはもう1台あったが）タイプライターを譲り合って、時には夜の間に使っていたタイプライターを専用で使えるのが大変嬉しかった。ただ、当然のことながらミスタイプをすると打ち直しは難しく、特に用紙を外してしまった後の訂正はほとんど不可能なので、投稿用の最終原稿を仕上げるのに1週間程かかったこともある。それから何年か経って、IBMから1行だけ記憶出来る（従って、1行以内であれば用紙に打ち出す前に訂正可能）タイプライターが発売され、さらにその後1-2年の内に記憶容量が数行から1頁までと大きくなったが、お値段も数十万円と高く、私の教室では購入出来るものではなかった。しかし1980年代の中頃、教室の合田榮一助教授（現岡山大学名誉教授）が、NECのパソコンに乗るWordStarなるワープロソフトを見つけてきた。早速購入したいと思ったのだがお値段が高く（OSも含めて50万円以上したと記憶する）、他の教室と共同で買うことを提案したのだがどこも乗ってくれる教室はなくて、結局生化学教室だけで買うことになった。最初は半信半疑であったこのワープロを使ってみると、とにかく訂正が簡単でしかも何行でも追加、消去が可能（今では当たり前のことだが、当時は魔法のように思われた）という便利さに改めて驚いた。これが歯学部では最初の英文ワープロである。また、打ち出し用のタイプライターは、ブラザーマシンが開発した安いタイプライターが、IBMのタイプライターに匹敵するきれいな印字が出来ることが分かって、これを導入した。このWordStarはその後1年に1回程の頻度でversion upされたがその都度購入して、結局Macとレーザープリンターのシステムが

確立する20世紀が終わりになる頃まで、英文原稿はこれを使った。

邦文のワープロは1980年代の初め頃から事務の方で少しずつ使われ始めていたが、英単語がword wrapされないため、英単語が混在する科学論文には使えるものではなかった。しかし、これも少しずつ改良されてword wrapが出来るソフトが出来たので、やはりNECのパソコンに乗る邦文ワープロを1980年代の中頃購入した。しかしこの頃の邦文ワープロは全く馬鹿で使い難く、漢字転換するととんでもない漢字や、思わず正しい漢字と思わせるようなものが出て来て、私には使いこなせなかった。しかし、これを使いこなしたのが教室の事務官であった神之門（旧姓大川）浩美さんである。彼女はそれまでキーボードにも触れたことがなかったはずであるが、独学であのややこしい日本語ワープロを使いこなせるようになり、それまで手書き原稿の謄写版刷りだった生化学実習手引き書（約60頁）をワープロのメモリーに入れてくれた。このメモリーは、その後ワープロソフトがversion upされる度に移し替えて、私が定年退官するまで使わせてもらったのである。



幻の歯科診療棟

鹿児島大学名誉教授 鳥居光男

写真の模型を覚えておられるだろうか。実物を見たことのある方はそれほど多くはないでしょう。10年前の歯学部創立30周年の時に歯科担当副病院長として書いた一文にも載せたので、見覚えのある方もおられるかと思う。

10年前の平成20年度から始まった鹿児島大学病院の再開発で最初に文科省から認められた計画を模型にした物である（三桁万円つまり100万円以上かかったと聞いている）。今の計画とは似ても似つかない。再開発計画は二転三転（いや、もっとかな）して今の計画になっているので、こんな没になった物の話をしても仕方が無いが、こんなこともあったのだ、これからは何が起るか分かりませんよということだ。

平成16年4月の国立大学の独立行政法人化に先立ち、平成15年10月に医学部附属病院と歯学部附属病院は統合された。これの一番の目的は医学部の念願である病院再開発である。ただ、当初のツインタワーを中心とした全面建て替えの壮大な計画は国の財政が許さず、結局認められたのは3棟（写真2で黄色の印の付いた新中央診療棟、新病棟、新外来棟）の増築と既存施設の改修という写真1の計画であった。そして何を隠そう、この新外来棟こそ歯学部の外来診療棟になる予定であった。1階は下駄履き、2・3階全部が歯科になる。現在の歯科と比べると床面積はずいぶん狭いが（9,000㎡→3,600㎡）、現在の外来診療室の面積はほぼ確保されている。再開発が始まった頃、私は歯科担当副病院長を務めていた（平成17~21年度）。この頃は国立大学病院の再開発があちこちであり、いくつかの歯学部では再開発後は歯科単独の建物はなくなり医病棟の一部に統合されると言うことが起こっていた。国立大学歯学部長附属病院長会議などで、鹿児島大学病院の計画を話すと、「鹿児島大学は良いですね。でも気をつけなさいよ」、などと言われていた。

再開発の第1歩である新中央診療棟の建設が進み、次の新病棟の設計が話に上がってきていた頃かと思うが（退職後数年経つと昔の細かいことをどんどん忘れる）、新外来棟と新病棟との間を緊急車両が通れないので新外来棟は建てられない（こんな事は建築関係の



写真1



写真2

方々にとっては常識で分かっていることと思うが・・・）と言うような理由で歯科の外来診療室は現在の医病棟の中に作るということになり、歯科外来棟の新築はあえなく夢と消えた。

新病棟にしても模型にあるような中央吹き抜けの変形D型のような建物から何の変哲も無い直方体の建物に設計変更され、さらに建築後現在の医科病棟と連結しようとしたが耐震強度が違いすぎることから連結できず（これも建築関係では常識なのでは）、計画が大幅に見直され全面建て替えとなった（戦略的？）。

病院のウェブページではA棟の完成は平成35年度となっている。10年前にも移転は8~9年先と書いていた。これからもいろいろな問題が降りかかってくると思うが、頑張ってください。

教育関係の活動の思い出

鹿児島大学名誉教授 長岡英一

1982年の赴任時、新設校なのに実習室にマネキンがなく、授業時間数が少ないこと（前任校の約7割）に驚いた。1期生の基礎実習は夜遅くまでかかった。「実習も時間内に収めるべき」、「まだ専門学校みたいなことをやっているのか」といった批判が耳に入ってきた。以来、教育の質的向上が私の中で至上命令となり、その実現のための予算を粘り強く要求し続けた。十数年後にやっと概算要求（1995、1996）で基礎実習の設備（マネキン、高速切削、視聴覚）、学内予算で臨床予備実習のマネキンが入り、臨床手技のシミュレーション実習が可能となり、2002年9月第1回OSCEトライアル実施（責任者）を経て2005年共用試験本格実施に至った時、OSCE実施に円滑な対応ができた。

もう一つ、驚いたことがある。九州にこんなに歯学部は不要として、つぶされる候補に本学が入っていた。夢を膨らませて赴任してまだ間もないころである。そして、忘れることができないのは、10周年記念事業（1987年10月）における講演を依頼した当時の文部省高等教育局医学教育課長の懇談会席上（そのように記憶）での発言である。それは「鹿児島大学のようなところでは研究よりも教育をしっかりと」（複数の他大学名を挙げての比較であったがその大学名は伏す）という趣旨であった。このような見解が文部省内にあることを知るとともに、悔しい思いをした。講演内容の冊子「歯学教育の現状と将来への展望」が作成されている（1988年3月）。臨床実習の観点から患者数の少なさが指摘されるとともに、すでに10数年後の国立大学法人化や大学評価（自己評価）のことが述べられており、示唆に富むものであった。

その後、1995年に教育委員会内にカリキュラム部会・共通教育部会と共に設置された臨床教育部会の部会長として「1998年度臨床実習実施方法」について検討して、中間報告書・最終報告書を作成・提示し、新プログラムによる臨床実習開始に漕ぎ着けた。

有床義歯補綴の臨床実習では、一期生以来、愚直に続けてきた患者配当による診療参加型臨床実習（手技習得だけでなく患者の不安や喜びにも接することがで

きる）に加えて、症例発表（他の臨床例を知ることができる）・症例論文（A4版見開き2頁）を課した。

2009年度、文部科学省のヒアリングにおいて本学の診療参加型臨床実習に対する厳しい指摘を受けたことは残念であったが、個人的には新分野（歯科医学教育実践学）設置と教授選考に寄与できたことは嬉しいことであった。

現役最後の2補綴OB会会報第12号の挨拶文において、大学の機能分化について触れた。平成17年の中教審「将来像答申」では大学が有する機能は七つに大別されている。鹿児島大学に対してはどのような見解があるのだろうか？個人的には地域社会における貢献が重要な課題と考えていた。

歯学部の益々の発展を祈念申し上げます。

鹿児島大学歯学部創立40周年を迎えて

鹿児島大学名誉教授 西川 殷 維



鹿児島大学歯学部創立40周年を迎えられたこと、誠にありがとうございます。これも偏に、歯学部の創設と発展に多大のご尽力を賜りました鹿児島県歯科医師会、医学部ならびに教育・研究・診療に奮闘してこられました歯学部の諸先輩と全教職員、同窓会の皆様、また、多くの患者様やそのご家族の皆様のお蔭と心から感謝申し上げます。

歯学部と私の関わりの一部を紹介させていただきます。私は、歯学部創設に当たって、昭和55年、歯科薬理学講座の助教授として広島大学歯学部より、転任してきました。以後、平成3年に教授に就任しました。研究は化学伝達物質の遊離機構に関する研究で、細胞膜と小胞膜酵素である各種ポンプ酵素の動態と分泌機構に必須であるカルシウムイオン（大量では細胞傷害）との関係について検討しました。また、高齢化社会を迎え、抗認知症薬の開発に資する知見を提供したいと考え、佐藤友昭助教授（現教授）と共に研究を進めました。しかし、平成14年、鹿児島大学評議員に、平成15年に学部長に推挙されたことから、研究活動は佐藤助教授に任せ、専ら教育と歯学部の纏め役として、管理運営に重点を置くようになりました。私が取り組んだ項目とその概要を簡単に述べさせていただきます。

① 国立大学の独立行政法人化。平成11年4月に閣議決定されたことに始まり、平成16年、鹿児島大学も法人に改変されました。その結果、公共性、透明性、自主性、財務・会計、評価と終了時のその検討等、独立行政法人法の通則法が準用されることになり、聖域のない厳格な見直しが必要となりました。そのため ① 自己点検・評価および第三者評価の導入、② 学生に対する教育・修学、進路、健康等に対する配慮、③ 委託・共同研究の推進、④ 公開講座等の開設、⑤ 国際交流の促進、⑥ 研究成果の発展とその成果の活用促進、⑦ 中期目標・計画の策定 --- 等が義務付けられました。多くの先生方の協力を得、関係書類を提出することになりました。また、公開講座の開設に当たっては、県

内外の歯科医師会の先生方の協力を頂きました。

② 大学院重点化。研究活動を活発にするため、従来の学部を基礎とした組織から大学院を中心とした組織に改変する機運が全国にたかまり、平成15年、歯学部も医学部と重点化を進め、医歯学総合研究科として発足することになりました。以降、医学部と協調して、特徴のある教育・研究・診療組織の再編統合に努めました。

③ CBT（コンピュータを使用した学習支援システム）とOSCE（客観的臨床能力試験）の導入。これは、臨床実習開始前の学生の知識と技能を、全国的に標準化して評価する試験で、平成14年のトライアル期間を経て、平成17年、本格的に参入致しました。ワークショップへの参加、問題作成を始めその実施に多くの時間を費やしました。CBT問題の採択率は全国歯系28大学中1位でした。歯学部全教職員に深く感謝申し上げます。また、外部評価では諸先生にご協力を頂きました。

④ 歯科医師臨床研修制度の制定。平成16年、歯科医師として、歯科医学及び歯科医療に果たすべき役割を認識し、一般的な負傷、又は疾病に適切に対応できるよう、基本的な診療能力を身につけるために制定されたもので、大学間の相互乗り入れを可能にすることが義務付けられました。これに対応するため、そのプログラムの作成と実施に、臨床系の諸先生には随分とお世話になりました。

⑤ 国家試験の合格率の向上。平成14年以降の国家試験の合格率が良くなかったことから、平成17年度から卒業試験を取り入れ、国家試験合格率と学習効果の向上を図りました。学生には、臨床実習時間を学習時間に振り替えて勉強してもらうことにしました。その結果、新卒者の合格率、100%を達成しました。しかし、不運なことにパソコンの集計上のミスとその確認に怠りがあり、学生、教職員、鹿児島大学に多大なご迷惑をお掛けしました。改めてここに深くお詫び申し上げます。

⑥ 国際交流促進。学部間協定大学のタイ国プリンス・オブ・ソンクララ大学歯学部を和泉教授（現東京医

科歯科大学教授）と共に表敬訪問（平成17年）しました。

以上、歯学部創立40周年を迎え、充実した年月を送らせて頂きました鹿児島大学歯学部へ深甚の謝意を表すとともに、歯学部の益々の発展を心より祈念致します。



プリンス・オブ・ソクラー大学歯学部にて



公開講座

口腔生理学分野一員としての懐古

鹿児島大学名誉教授 原田 秀逸



1960年代には歯科医師を養成する大学が7校、国立は僅か2校しかありませんでしたが、歯科医療充実の要望を受け、1980年代前半にかけて歯学部が16校に新設・増設され、国立大学は11校になりました。鹿児島大学歯学部が1977（昭和52）年に設置された段階では、基礎系が口腔生理学、口腔生化学、歯科理工学、臨床系は歯科口腔外科学、歯科放射線学が医学部に間借りしている状態でした。翌年1978（昭和53）年、既に第一期一年生が入学し、荒田キャンパスで学んでいたのに、歯学部の建物はまだ建設中でした。現在の桜ヶ丘キャンパス前の団地がまだ森だった頃です。そして、本年、2017（平成29）年に創立40周年を迎えることになりました。私が歯学部口腔生理学講座に勤務させて頂くことになったのは1979（昭和54）年ですから、それからほぼ40年近くを歯学部と共に歩んで来たこととなります。

口腔生理学講座は、口腔機能の中で味覚を中心に研究を進めて来ました。初代教授笠原泰夫先生（故人）は大阪大学歯学部から赴任され、鹿児島大学歯学部の設置のためにご尽力され、2003（平成15）年に定年退任されました。その後、私、原田が教授を拝命し、2015（平成27）年に定年退任し、後任に齋藤 充教授が大阪大学歯学部から赴任されて現在に至っています。40年間にたった2回しか教授が交代していないことだけを見ると、活気に乏しい印象を持たれるかもしれませんが、

実際には、1984（昭和59）年からのアメリカ・ルイジアナ州立大学教授 John Caprio 博士、鹿児島大学理学部清



(1980-1983 歯学部8階から)

原貞夫教授（現副学長）との30年にわたる日米共同研究で相互に行き来し、サイエンス誌を含む多数の雑誌に論文を発表しました。その他、アメリカ・シンシナティ州立大学医学部、アメリカ・コロラド州立健康科学センター、大阪大学歯学部、九州大学歯学部、鹿児島大学医歯学総合研究科発生発達生物学講座・生体機能制御学講座・感覚器病学講座、（独）食品総合研究所、（株）アサヒビール、大浦歯科クリニックの皆様と広く共同研究を重ねて成果を発表して参りました。

このような中、2003（平成15）年に大学院医学研究科と大学院歯学研究科を統合再編して、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科が設置されました。設置前の準備段階では、設置承認のために奔走された委員の先生方のご苦勞は大変なものがあったと思います。各教員も詳細な個人資料を作成しなければなりません。大学院設置の結果、それまでの18分野であった歯学部はその3倍の80分野の中に組み込まれることになり、非常に大きな改革であったことは間違いありません。

その後、国立大学の歯科教育機関としての存在意義に留まらず、研究機関としての成果も強く求められることになりましたが、それとは裏腹に研究費は減少する一方の厳しい状況が続いています。今後の歯学部の展望が明るくなるように、功利主義に流されない有意義な議論がなされることが望まれます。次世代を担う学生諸君、先生方のご健闘を心から願う次第です。

鹿兒島大学歯学部と歩んだ24年間の思い出

鹿兒島大学名誉教授 三 村 保

鹿兒島大学歯学部は1977年10月口腔生理学と歯科理工学の2講座で発足、1978年4月第一回生80名が入学、学年進行に合わせて先ずは基礎系、次いで臨床系講座が開講、解剖・保存・補綴・口腔外科の第2講座は第1講座の1~3年後となり、1982年の小児歯科を以って全18講座が揃った。

西ドイツ・ヴェルツブルグ大学に留学していた私は1979年10月大阪大学歯学部第一口腔外科に帰学、以後鹿大医学部構内で開かれる(歯学部教授)予定者会議に参加し、1981年3月末に大枝直樹助教授、田中勉助手と竣工直後の慈眼寺官舎に着任、4月に広島大学新卒の椎原保君(故人)が加わり4人でスタートした。

5月連休明けに診療を始めたが初日の患者は0、桜ヶ丘の住民は少なく市内からのバスも不便で、これで学生教育や臨床研究ができるだろうかと暗澹となった。

折しも日本経済は好調で、診療稼働が低くても教官定員が充足されていなくても、潤沢な講座新設設備費や年間予算が削られることはなかったが、患者確保は病院にとっても当科にとっても喫緊の課題で、急遽夏休みに唇裂口蓋裂治療相談会を開催し約50名の参加を得た。更に伝手を求めて鹿兒島県産婦人科医会の柿木成也先生を訪ねたところ、当科の一貫治療を各支部で説明する機会を設けて下さり、翌年には県内で生まれた唇裂口蓋裂乳児の殆ど全てが当科に紹介されるようになって病床稼働・手術件数が急増した。

当科最初の口蓋裂手術症例となった患者のご両親が、親の会「もみじ会」を立ち上げ手術前会員の支援やミニコミ誌・新聞の定期発行を行い、年一回の総会には当科も参加した。2004年第28回日本口蓋裂学会総会では、会員の協力を得て「もみじ会総会」に替わる「もみじフォーラム」をプログラムに加え、会員と患者6名の講演は学会参加者に深い感銘を与え、我国有数の口唇口蓋裂治療センターとしての評価を更に高めた。

「もみじ会」は世代交代しても存続し、今も患者と家族の支えとなっている。

第一回生卒業までは大学院が無く、教室員や患者も少なく暇な教授達は夫婦揃って食事やお茶に集まることが多かった。文科省の補助を得て毎年県外の歯科医師会を対象に公開講座を開催し、私は宮崎県歯科医師会の後、香川県歯科医師会(高松市)、高知県歯科医師会(高知市)、愛媛県歯科医師会(松山市)と3年続けて担当、四国の3県では由緒ある格式高い料亭で歯科医師会長始め執行部の歓待を受け、歯学部長以下同行6~8名の教授連中は大いに楽しませて頂いた。これも暇で日程調整が容易だったお蔭だろう。

待ちに待った第一回卒業生は8名が当科に入局、お蔭で九州地方学会時の懇親野球大会に初めてチームを編成・参加できたのは望外の喜びで、その中の植村隆文君、丸谷和弘君は歯学部同窓会の創設と発展に尽力し現在の礎を築いた。

2003年歯学部附属病院長として愛甲孝医学部附属病院長と病院統合作業に当たった。対等合併を基本に人事・予算・病院増改築計画案等を策定、同年10月医学部歯学部附属病院が発足、私は歯科担当副院長となって2005年3月に退職したが、その後情勢が変わって当初案が形骸化した現状に忸怩たる思いが残る。

末筆乍ら、歯学部40周年を共に祝し50周年に向け一層の活躍と発展を祈念します。

顎関節症診療の潮流に乗れ、逆らえ —顎関節症診療を通して歯科放射線科医が思うこと—

松本 邦史

鹿児島大学病院 放射線診療センター 顎顔面放射線科

はじめに

私の経歴を述べさせていただく。2002年、日本大学歯学部を卒業し、研修医制度がなかったため、すぐに歯科放射線学講座の大学院に入学した。放射線学を選んだ理由は、単純に画像診断や読影が好きだったからだ。大学院卒業後、某歯科勤務を経て、2008年より母校の日本大学歯学部に戻り、8年間勤務後の2016年4月、鹿児島大学病院顎顔面放射線科に赴任した。前任地では、大学院時代を含め4+8年間、歯科放射線科医としてだけでなく、顎関節の診断・治療に関する臨床と研究に従事してきた。診断系講座に所属し、治療というのも変な話ではあるが、2011年以降は、年間1000名程度の初診患者を有する顎関節症科医長として、顎関節症を中心とした診断・治療に携わってきた。それゆえ、前任地では歯科放射線科医としてよりも、顎関節症治療医として認識されることの方が多かったかもしれない。しかし、私は紛れもなく歯科放射線科医である。

歯科界において、歯科放射線を専攻するものは非常に少ない。放射線の学会に出席しても、知らない人はほとんどいないくらいだ。国際学会ですら、顔と名前が一致する人の方が多い。その中で顎関節を専門とする者は、現在では「絶滅危惧種」と言われるほど少ない。そして、その平均年齢も・・・、と、とにかく大変だ。朱鷲の「キン」となりかねない状況にあることは否めない。そのため若き学生、研修医に、顎関節や放射線学に興味を抱いてほしいと思い、キーボードを打つが、先ほどから backspace を叩いてばかりだ。

本稿では、これから顎関節診療を行う先生方を対象に、私の経験、診療のすべてを包み隠さず、お教えしたいところである。しかし、稿数の問題だけでなく、delete キーに続き backspace キーが外れそうな状況な

ので、今回は顎関節症の診断・治療に関わってきた中での重要なポイント、顎関節診療に関わる私見をできるだけ平易に述べたいと思う。そして、最後に小生が、これまで行ってきた顎関節に関する研究の一部を提示し、自己紹介としたい。

若者が歯科放射線学、顎関節治療学に少しでも興味を持ってくれれば本望である。

1. 顎関節症の分類・診断基準

近年、顎関節症 (Temporomandibular Disorders:TMD) の有病率は、増加傾向を示しているといわれ、平成28年歯科疾患実態調査によると、顎関節に何らかの自覚症状を有するものが約15%であった。すなわち、現代人にとって、顎関節症は非常に身近な顎口腔疾患の一つであるといえる。日本顎関節学会によると、顎関節症とは、①顎関節や咀嚼筋などの疼痛、②関節雑音、③開口障害ないし顎運動異常の主要兆候のうち、少なくとも1つ以上を有する状態と定義される¹⁾。腫瘍、炎症などの疾患を除外した包括的診断名で、咀嚼筋痛障害 (I型)、顎関節痛障害 (II型)、関節円板障害 (III型:顎関節内障)、変形性顎関節症 (IV型) の4病態に分類される。このうち、前2者は、疼痛の存在と位置による分類である。一方、後2者は、顎関節に器質的な異常を有する病態である。以前は、V型 (精神疾患に関連するもの) まで存在する 症型分類 であったが、2013年の改定で削除され、IからIV型までの 病態分類 と変更された。また、旧分類は、複数の病態が存在する場合でも、一つの症型しか選択されなかったが (変形性顎関節症と関節円板障害の両病態を有していても変形性顎関節症 (顎関節症IV型) となる)、新分類ではこの2者が併記される。初心者にとっても、顎関節症学会病態分類が使いやすいので、本稿ではこれを採用して説明する。

一方、国際的には2014年、DC/TMD (Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) が発表され、注目を集めた。これは研究用プロトコルであった RDC/TMD (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) から改変されたものである (参考 URL: <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/>)。改変にあたっては、各検査における標準化、妥当性検討が行われている^{3,4)}。簡単に言えば、世界中誰にでも (マスターした者であれば)、どの患者でも同じように診断できるプロトコルといえる^{3,4)}。問診表や質問内容、筋触診等のやり方、さらには問いかける言葉も決められている。DC/TMDでは、医療面接、口腔内外検査 (開口量・筋触診など) で評価を行う身体的評価 (I 軸評価)、疼痛や機能制限による障害度の評価や心理検査などの心理社会的評価 (II 軸評価) の 2 軸診断システムを採用している。これらの検査に使われる質問票、プロトコルは、日本語を含めた各国の言語に翻訳され、発行されることになっている。実際の診断では、I 軸診断では、収集した臨床データをもとに、診断樹から咀嚼筋痛、局所咀嚼筋痛、拡散型筋筋膜疼痛、関連痛を伴う筋筋膜疼痛、復位性関節円板前方転位、開口障害を伴う／伴わない非復位性関節円板前方転位などの顎関節内障、変形性顎関節症などに分類する。システムチックに診断できるため、慣れてしまえば大変な作業ではない。以上のとおり、DC/TMD は、多角的かつ再現性の高いすばらしい診断プロトコルである。

しかし、歯科放射線科医としては、DC/TMD に一つ納得のいかないことがある。DC/TMD の I 軸診断は、顎関節円板障害と変形性顎関節症の場合にのみ、必要に応じて画像検査にて確認する、としている。画像検査で、DC/TMD の診断結果が否定されたとしても、当初の診断結果は変更されることはない。つまり、DC/TMD の基準で陰性であれば、画像診断が陽性であったとしても、最終的診断は陰性と判断されるという。[画像検査の意味ないじゃん] と、これに強い憤りを覚えた。そして、私が考えだしたのは、Image-based diagnosis for TMD : IBD/TMD (この後、略語を使う予定はないが、initialism にするとそれなりにみえる) である。世界の潮流に逆行しているといわれてもしょうがないが、私達のような顎関節治療を行う歯科放射線科医の未来はそこにあるのではないかと考えている。

2. 顎関節症の原因

古くは、咬合、習癖など、様々な事象が原因として考えられてきた。現在では、多要因によって発症すると考えられている。その中には、生まれ持った解剖的な要因や咬合、習癖、ストレスなどが含まれている。近年では、歯列接触癖 (tooth contacting habit: TCH) が要因となると注目を浴びており、その専門書まで発刊されている。私は、顎関節症の疾患モデルをコップに例えてみた^{5,6)} (図1)。糖尿病やメタボの疾患モデルのオマージュとかインスパイアなわけであるが、この疾患モデルにより、顎関節症の発症・治療概念について、ほぼ完全に説明できると考えている。顎関節症は、さまざまな要因の影響を受け、コップに「水 (要因)」が貯まると、そのうち「水」があふれ、臨床症状が出現する。コップの大きさは、人によって様々で、加齢とともにコップの大きさは縮小する。コップの口の大きい人であれば、「水」は蒸発しやすい=疾患が自然緩解しやすい。

この疾患モデルで示したように、顎関節症が多要因性疾患 (multifactorial disease) かつ self-limiting disease であることは疑う余地はなく、これは様々な治療方法が選択できる理由でもある。また、顎関節治療が、ただ一つの要因を改善すればよい、というわけではないという根拠でもあると言えよう⁶⁾。

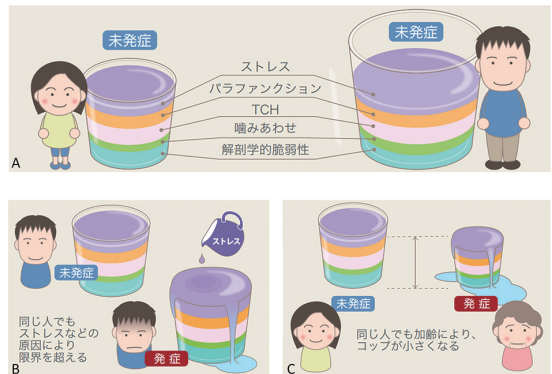


図1. 顎関節症疾患モデル

(文献6:顎関節症診療ハンドブック (メディア株式会社) より許可を得て出典)

- A: 人によって、顎関節症の耐久力を現すコップの大きさは異なる。コップの中に顎関節症の要因 (水) が貯まっており、コップから水が溢れると顎関節症が発症する。コップの形は様々で、水が蒸発しやすい人として、くい人がある。
- B: 同じ人でもなんらかの要因が増えることで発症する。
- C: 加齢によりコップの大きさは小さくなるので、同じ水の量でも水が溢れる可能性がある。

3. 顎関節症の診査・診断

画像検査に入る前に、医療面接や口腔内外診査が行われる。これについては、顎関節症の専門書が多数あるので、本稿では割愛させていただく。ただ1つ、いや、2つだけ言わせていただきたい。1つ目は、医療面接前（待合室）や医療面接中に、患者の癖（クレンジング、頬杖、首の傾斜など）や動作（時計を見る、携帯電話を操作する、足を組むなど）をよく観察すること（聴取ではない）は非常に役に立つ。頬杖をしながら「頬杖はしません。」という患者は多い。顎関節症は“癖者”がなりやすい。当然、私も左側顎関節症Ⅲ a型だ。

2つ目は、顎関節症を診断するうえで、顎関節症を診断しようとしてはいけない。これは医療面接、口腔内外検査だけでなく、画像診断において、非常に重要と考えている。顎関節症は、顎関節周囲に疼痛、雑音、顎機能障害の主要兆候を有し、その他の顎口腔疾患、あるいは神経疾患などを除外したものであるから、顎関節症だけを考えると、様々な疾患を見逃す。恥ずかしながら、腫瘍、腫瘍類似疾患、炎症を顎関節症と診断してしまったことがある。「口が開かないから、顎関節症」、「顎が痛いから、顎関節症」という思い込みはいけない。私はそんな痛い思いを沢山、いや少しだけしているので、顎関節症が疑われて、来院した患者については（口腔内外診査だけでなく、生業の画像診断だけで関わる患者についても）、まず顎関節症以外の疾患の可能性から探っていくようにしている。

画像検査は、DC/TMDでは軽んじられている？が、私にとってはメインディッシュというか主食である。まず、どういう検査を行うかであるが、上述のとおり、顎関節症以外の疾患をしっかりと除外することが必要である⁷⁾。これには、パノラマX線検査が有用である。いわずもがなパノラマX線検査は、歯科放射線科医の最も重要な画像検査である。私にとって、思い出深いパノラマX線写真を示す⁸⁾（図2）。これは「口が開かない」とだけ聞いた上で、画像診断した患者である。パノラマ4分割X線写真では、回転運動はみられたが前方滑走が制限されていた。若かりし私は、「関節形態異常なし」→「関節円板の問題なのでMRI」と担当医に説明した。その後、確かにMRIにて関節円板の転位が確認された。そのため、保存的な治療から始めたものの、患者の開口量はさらに減少していき、数か月後には関節円板に起因するレベルの開口量ではなくなった。その後、担当医より改めて相談

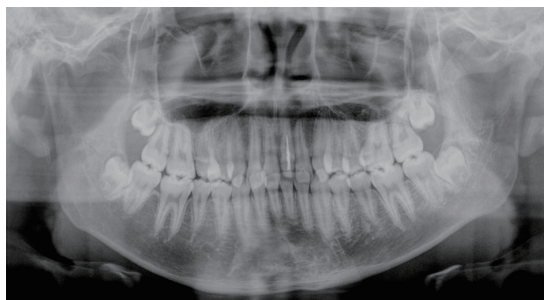


図2. 思い出のパノラマX線写真

を受け、パノラマX線写真を見てみると、見えた。左筋突起が長い！実際は、良性腫瘍であった。そう、初診時は顎関節症を探していたから見つけられず、数か月後には顎関節症以外を探していたから見えたのだ。これ以降、顎関節症疑いの患者では、顎関節症を探さないと決めている。

顎関節症に対するCTやMRIなどの精密検査は、その必要性がたびたび議論される⁹⁾。米国顎顔面放射線学会による position paper では、顎関節疾患、とくに顎関節症において、治療方針に影響を与えない限り、画像検査の必要性は乏しいとしている¹⁰⁾。臨床的な検査の必要性、疑われる疾患、各モダリティーの特性と評価項目を踏まえた上で、検査種を選択する必要がある⁹⁾。この position paper は、日本国内とは保険制度、医療制度が大きく異なるアメリカにおけるものであり、必ずしも、日本でこれを準拠する必要はないと考えている。国内ではMRIがおおよそ10割負担で25000円前後、アメリカではその10倍以上である。また、皆保険制度の国内では、窓口でその一部負担を支払う。アメリカでは約16%が保険未加入である。また、設置数は、CTでアメリカの2倍、MRIで1.5倍程度である¹¹⁾。金銭負担が少ないから、あるいは検査を受けやすい環境であるから、その検査が正当化されるわけではないが、医療環境の異なる地域を同列で考えるのは間違いである。DC/TMDで、画像検査がどのように扱われるのも、地域ごとの格差、とくに医療先進国と途上国の医療格差を考慮したことに起因するはずである。あえてここで、現在の日本では、顎関節症診療においても、画像検査の役割は極めて大きいと断言しておく。

図3に、私自身の右側顎関節の矢状断CT、MRI検査画像を示す。検査によって、これだけ見えるものが違うわけであるので、疑うべき疾患（病態）を除外す

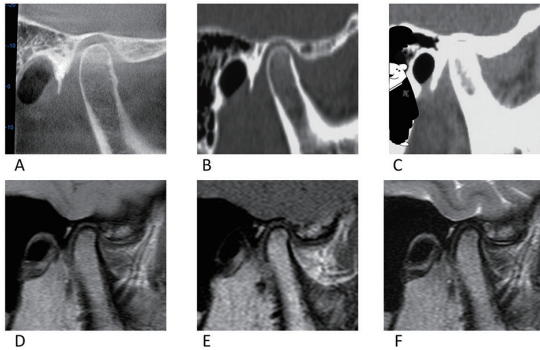


図3. 同一患者（著者）の右側顎関節のCT, MRI
 A：歯科用コーンビームCT,
 B：CT（硬組織条件表示）,
 C：CT（軟組織条件表示）
 D：MRI（プロトン密度強調画像）, E：MRI（T1強調画）,
 F：MRI（T2強調画）
 CTでは軟組織条件でも、関節円板や筋の評価は難しい。
 MRIでは、シーケンスにより信号強度が随分違う。これら
 を考慮し、適正な画像検査を選択する必要がある。

るためには、複数の検査が積極的に行われていいと思う。ただし、こういった特殊検査の診断に関しても、自ら画像診断するのは当然であるが、自らの診断の後に、画像診断医の所見を見てほしい。先入観をもって見るとたくさん見落としを生む可能性があるからである。

ところで、図3の中に鹿児島大学マスコット「さつつん」を見つけられた方はいただろうか。この図の第2の目的は、先入観を試すである。すぐに気づかなかった方は、CT写真の中に、あのさつつんがいるはずがない、という先入観があったはずだ。先入観は診断を変える、顎関節症・放射線診療における私の座右の銘だ。

4. 顎関節症の治療

顎関節症の治療にはブームがある。かつて全顎的な咬合療法や顎関節外科療法のように、侵襲性が高い治療が第一選択となることもあったようだ。現在では、AADR（American academy of dental research）より発表されている顎関節症治療ポリシーに基づく、治療選択が推奨されている¹²⁾（以下に一部を示す）。「これまでの多くの臨床研究から、顎関節症の natural history は、予後良好であり、自然に改善することがある。それゆえ、初期治療では、特別な徴候がない限り、保存的・可逆的かつ医学的根拠に基づいた治療を選択することを強く推奨する。特定の治療法がすべての患者に一樣

に有効である evidence はないが、保存療法の多くは、ほとんど侵襲的治療法と、顎関節症の症状緩和に同等に有効であることが証明されている。これらの保存療法は、不可逆的变化をもたらさないため、患者に対するリスクは侵襲的治療法よりはるかに少ない。これに加え、患者自身に顎関節症の管理とマネージメントを行わせることで、治療効果を向上することができる。」この考え方は、現在の顎関節症治療における治療法選択の基本的考え方として広く浸透している。

同様に重要なことは、治療を行なう前に、まずゴールを決め、治療目標を患者と相談することである。顎関節症Ⅲ・Ⅳ型では、円板転位や顎関節の形態変化という不可逆的な変化に起因するわけであるが、それらを元に戻すことは困難である。すなわち、これらに病態では、円板や顎関節形態はそのままに、疼痛、開口障害の改善などが治療のゴールとなる。よって、関節雑音のみでは治療の対象にはならない。一方、顎関節症Ⅰ・Ⅱ型では、生活改善や理学療法などの侵襲性のない治療法で、症状をほぼ改善することが可能である。

画像検査などで、高度の器質的異常があった場合には、段階的に高侵襲の治療を選択せざるを得ない場合があるが、そういった介入的治療の前に、悪習癖の是正や生活習慣改善がなされていなければ効果はほとんどない⁶⁾。大学病院の顎関節症科で診療にあたると、スプリント治療や筋機能訓練などを行ったが、治癒に至らず紹介される患者が多い。その多くが顎関節症の原因への対処が十分にされていない。先ほどの疾患概念（図1）を改めてみてほしい。水を溢れさせないようにするには、どうすべきかで考えてみると、入ってくる水を少なくする、あるいはコップを大きくする以外方法はない。TCHなどの悪習癖の是正、日常生活習慣改善は、前者の顎関節症の原因療法であるからこそ、まず、これを行わなければ、いつまでも症状は続く。水が入らないようにすれば、溢れないわけである。スプリント治療、筋・顎機能訓練・筋マッサージ・ストレッチだけでは、コップに入る水は一向に変わらない。恒久的に症状の発現を防ごうと思えばこそ、原因を除くことに力を入れて頂きたい。実際に、悪習癖の是正、生活習慣改善だけでも、症状改善することは多い。まず、私はこれらを患者に徹底させ、筋マッサージ・ストレッチ、機能訓練を併用してなお症状が残るようであれば、介入的治療を行うようにしている。スプリント治療、筋マッサージ・ストレッチ、機能訓練の適応や方法については、それぞれについて、専門書が

多数でているので、参考頂ければと思う。

以下、持論であるが、顎を動かすと痛い（顎関節症と診断された患者において）から、安静にすべき、ということをよく聞く。はたしてそうであろうか。「痛いから安静に」、骨折や炎症などではそうであろう。しかし、顎関節症においては、これは誤りである。腰痛治療でも、以前は湿布を張って安静が第一選択であったが、近年では運動療法が第一選択となっている。「痛いから動かさない」ではなく、「動かさないから痛い」という発想である。顎関節症の治療の目標は、痛みなく食事をとれるようにすることであるため、筋や関節を退行させかねない「安静」は、顎関節症を長期化させる可能性すらある。

最後に私が、力を入れてきた治療について紹介したい。大学病院という環境上、重症例が多く、保存的治療だけでは、症状の緩解に至らない症例も多数経験しており、私は専門が歯科放射線学ゆえに、顎関節小外科処置（MITMJS：minimal invasive TMJ surgery）を多数行ってきた。パンピングマニピュレーション、顎関節腔洗浄術、内視鏡下関節腔洗浄術など、いわゆる歯科における Interventional Radiology（IVR）である。解放手術とは異なり、低侵襲、外来でも施行できる。適応は比較的限られるが、急性ロック、重度の顎関節痛症例では、早期に高い治療効果を発揮する。また、Honda らの考案した image guided puncture technique（IGPT）は、歯科用コーンビーム CT（CBCT）画像をもとに、術前シミュレーションを行う方法で、従来法よりも安全確実に顎関節腔に穿刺が行えるようになった（詳細は後述する）¹³⁾。同法で行ったパンピングマニピュレーションの症例の臨床経過を示す。

24歳、女性 主訴：口が開かない

現病歴：以前から、開口時に両側顎関節のクリックを自覚していたが、痛みがないため放置。その後、2か月前から開口制限が出現し、他院にてマニピュレーション、スプリント治療、生活指導をうけるが、症状が改善せず、さらに開口時痛が出てきたため当院に来院。

現症：初診時最大開口量20mm。開口時左側顎関節にクリック、右側顎関節の顕著な運動制限がみられた。開口時痛は、右側顎関節部に限局し、VAS 値は23/100。

診断：臨床、MRI（図4A-C）から、右側顎関節痛障害＋非復位性顎関節円板障害（クローズド

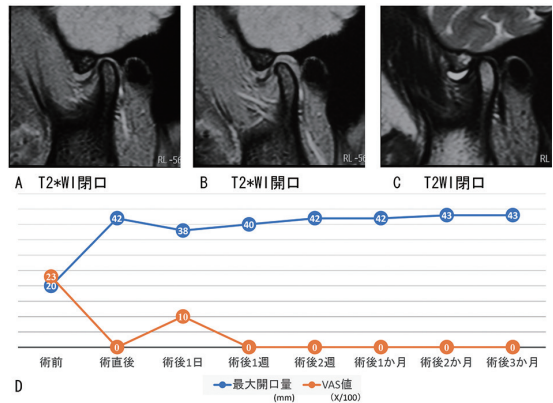


図4. パンピングマニピュレーション症例

A - C：術前 MRI（T2*WI は T2-star 強調画像を表す）
D：開口量と開口時疼痛（VAS）の推移

ロック）と診断した。

治療経過：初診時には、TCH を含む悪習癖の是正、日常生活習慣指導を行った。その後、患者が早期回復を望んだため、悪習癖の是正が十分できていると判断したうえで、パンピングマニピュレーション、関節腔内ヒアルロン酸注入を行った。術中にアンロックし、術後に顎機能訓練、筋ストレッチ・マッサージ（一時的に開口制限があったため、顎関節に問題がある本例でも、咀嚼筋への対処が必要）を追加した。術直後から開口量は著明に改善、開口時疼痛は、術後1週間で消失した（図4D）。

本症例は、理想的な経過ではあるが、比較的早期のクローズドロック症例では、多くの例で復位を獲得し、十分な開口量を得ることができる。長期的に見れば、非侵襲的治療でも、同程度の臨床症状までもっていくことは可能であったかもしれないが、この即効性は MITMJS の大きな強みである¹⁴⁾。また、早期に回復できることは、患者の治療への参加のモチベーションを上げ、その後の再発や症状悪化を予防するための生活指導や機能訓練などにもプラスに働く。しかし、以前より行われる機会が減っているのは事実で、私自身も2010年の50例から、2015年には年間10例程度まで減った。時代の流れともいえるが、潜在的に MITMJS の技術を必要とする症例は多く存在^{15,16)}、顎関節症以外の顎関節疾患でも活躍の場があると信じている。顎関節症の治療法は、多種多様であるが、AADR ポリシーで言われているとおり、すべての患者に一樣に

効くただ一つ治療法はない。そのため、顎関節症においては、侵襲性の高い治療方法が必要かつ著効する患者もいる。そんな患者のために、このような治療技術を洗練し、後世に伝えていくのも我々の役目と思っている。

5. これまでの行ってきた研究について

私の顎関節分野における目標は、image-based diagnosis, image-assisted therapeutic decisionそしてimage-guided therapyを確立することである。

image-based diagnosis for TMD, image-assisted therapeutic decision for TMD に向けて

変形性顎関節症（顎関節症Ⅳ型）では、下顎頭の骨変形に伴う反応として、下顎窩最菲薄部の骨厚径が肥厚することが知られている。顎関節内障（顎関節症Ⅲ型）によって、同様の変化が起こると考え、患者の画像データを用い、両者の関連性を検討した。その結果、関節円板の転位や復位の有無、変形と骨厚径に相関はない一方で、joint effusion量と間に相関がみられた¹⁷⁾。また、後の研究により、下顎窩最菲薄部の厚径は、人種や残存歯数による変化を受けない顎関節症の進行に関わる指標であると報告した¹⁸⁾。2008年頃より、高磁場MRIが広く用いられるようになり、より細かい組織の観察に用いることが可能となった。そこで、CBCTと3.0T MRIによる下顎窩最菲薄部の計測値を比較した。その結果、MRIでは有意に計測値が高くなった。その理由として、MRIでは関節軟骨の厚みも同時に測定しているため、CBCTとMRIで同じ部位を測定しながらも、臨床的な意義は違うと考えられた。この肥厚は、関節円板転位群で高値を示し、顎関節内障において、軟骨層の肥厚は、早期に起こる反応性変化であると結論づけた¹⁹⁾。また、前額断MRIを用いた研究では、形態学的な特性を調査した。この結果、前額断面における下顎頭および下顎窩の形態は、多くが対照的である一方、前方転位例では、両者の形態が非対称的である例が有意に多くなった。よって、下顎頭および下顎窩の形態の非対称性が円板転位の寄与因子の一つであると考えられた²⁰⁾。さらに、このころより顎関節症における転位の寄与する因子が他にないか、画像的に評価を行い、水平断面における下顎頭の軸と外側翼突筋の線維束の傾きが、前方転位に寄与する normal variation である可能性を示した²¹⁾。

image-guided therapy for TMD に向けて

顎関節腔穿刺は、顎関節腔造影や関節小手術に必ず行われる基本的手技であり、顎関節を専門とする歯科放射線科医や口腔外科医に必須なスキルと考えられている。この手技をより安全かつ効果的に行う必要があると考え、Honda らのIGPT¹³⁾の臨床的な効果について評価を行った。この方法は、穿刺予定部位の皮膚面にガイドマーカーを貼付し、術前CBCT画像をもとにマーカーからの関節腔相当部への距離、角度を計算し、分度器や刺入マーカーを用いるものである。ロック患者に対するパンピングマニピュレーション療法に際して、IGPTまたは解剖学的な指標を利用した従来法で穿刺を行い、術中の所見および術後の回復について差があるかを検討した。その結果、従来法に比べ、術後1週間で疼痛や開口量が有意に改善した。また、施術時間や刺入方向の調整のための再穿刺の頻度も少なかった。以上のことから、IGPTは安全性および治療効果が従来法よりも高いことを立証した²²⁾。また、CBCTデータを用いて作成した顎関節3次元造形モデルを利用した術前シミュレーションを紹介し、この有効性と下顎窩の側面形態が、顎関節腔穿刺の難易度に影響する可能性を示した²³⁾。

MRIにおけるJoint effusion量と滑液サイトカインの種類や量、顎関節症状に相関があると考え、顎関節内障（顎関節症Ⅲ型）患者の治療の際に回収した関節腔滑液を利用し、joint effusion量と滑液中サイトカインのスクリーニング結果、サイトカインの相対的な発現量の比較を行った。その結果、顎関節で報告のなかった9種のサイトカインの検出と、joint effusion量と血管新生に関わる数種のサイトカインや骨・軟骨の破壊と補修に関わるサイトカインの発現量に相関があることを示した。そして、joint effusionという画像所見が、顎関節症の悪化や進行において、滑液成分を予測する重要な判断材料となることと結論づけた²⁴⁾。

顎関節腔への薬剤注入療法は、関節腔造影や小手術後に行われる処置として、現在ヒアルロン酸やステロイド製剤が広く応用されている。その他の薬剤として、関節リウマチ等で用いられる生物学的製剤などが開発、臨床応用されている。前述の通り、顎関節内障においても多くのサイトカインが関与していることから、関節性顎関節症の治療に応用できる薬剤の開発が期待される。この一助とすべく、動物実験を開始したが、顎関節が小さいだけでなく構造が異なるため、まずはCTによる評価法や狭小な顎関節腔へのアクセス法を確立した^{25, 26)}。

今後の展望

診断分野として、関節性顎関節症の危険因子を画像所見から抽出し、円板転位に寄与する構造物や形態、位置などを縦断的に調査し、関節性顎関節症の予防に役立つ画像診断を構築したいと考えている。また、筋組織評価あるいは痛みという事象への画像診断的アプローチを考えている。治療分野では、臨床研究では自動穿刺装置の開発、プロジェクションマッピングや real-time image fusion 超音波診断下の穿刺技術の基礎的検討、基礎研究では、関節性顎関節症治療の注射薬剤の開発とそのための実験方法の確立を今後の目標としたいと考えている。

謝辞

稿を終えるにあたり、歯科放射線学、顎関節症診査・治療学の師である日本大学歯学部長本田和也教授をはじめ、支えてくれた同歯科放射線学講座、同附属歯科病院顎関節症科・ペインクリニック科医局員、いつも厳しくも優しく指導してくださる馬嶋秀行教授をはじめとする鹿児島大学病院顎顔面放射線科の先生方、ご協力いただいたメディア株式会社小久保崇史氏、田代順子氏、このような機会を与えていただいた鹿児島大学歯学部の諸先生方に心より感謝します。

参考文献

1. 矢谷博文：顎関節症の病態分類：新編顎関節症。初版、日本顎関節学会編、永末書店、東京、4-12、2013
2. Sanders AE, Slade GD: Gender modifies effect of perceived stress on orofacial pain symptoms: National Survey of Adult Oral Health. *J Orofac Pain.*, 25, 317-326, 2011
3. 有馬太郎：DC/TMD (Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) をマスターするための手順。日顎誌., 27, 87-92, 2015
4. Ohrbach R, Dworkin SF: The Evolution of TMD Diagnosis: Past, Present, Future. *J Dent Res.*, 95, 1093-1101, 2016
5. 松本邦史, 野間昇, 今村佳樹, 本田和也：TCHへのアプローチを考える：日常診療における「噛み合わせ日記」活用の誘い。ザ・クインテッセンス8月号, クインテッセンス出版、東京、35-37, 2013
6. 松本邦史：疾患概念, 治療概念, 顎関節症診療ハンドブック, 本田和也, 松本邦史, 新井嘉則, 小林馨編。メディア株式会社、東京、28-29, 91-92, 2016
7. 松本邦史, 本田和也：口腔外科・歯科領域の画像診断 顎関節症の診断①単純, パノラマ X 線および CT. 臨床画像, メジカルビュー、東京、72-81, 2015
8. Sawada K, Schulze D, Matsumoto K, Hirai S, Hashimoto K, Honda K: Osteochondroma of the coronoid process of the mandible. *J Oral Sci.*, 57, 389-392, 2015
9. 松本邦史, 本田和也：顎関節の画像診断。顎口腔の CT・MRI. 酒井修・金田隆編。メディカルサイエンスインターナショナル、東京、197-222, 2015
10. Brooks SL, Brand JW, Gibbs SJ, Hollender L, Lurie AG, Omnell KA, Westesson PL, White SC: Imaging of the temporomandibular joint: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 83, 609-618, 1997
11. Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD Health Statistics 2017. (2018, January 13). Retrieved from <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-statistics.htm>
12. American Academy of Dental Research: Science Policy for Temporomandibular disorders. (2018, January 13). Retrieved from <http://www.iadr.org/AADR/About-Us/Policy-Statements/Science-Policy>
13. Honda K and Bjørnland T: Image-guided puncture technique for the superior temporomandibular joint space: value of cone beam computed tomography (CBCT). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 102, 281-286, 2006
14. 松本邦史, 本田和也, 今村佳樹：【神経ブロックを極める】歯科の神経ブロック。ペインクリニック, 32巻別冊春, 77-87, 2010
15. González-García R: The Current Role and the Future of Minimally Invasive Temporomandibular Joint Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*, 27, 69-84, 2015
16. Rajapakse S, Ahmed N, Sidebottom AJ: Current thinking about the management of dysfunction of the temporomandibular joint: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.*, 55, 351-356, 2017
17. Matsumoto K, Honda K, Sawada K, Tomita T, Araki M,

- Takehashi Y: The thickness of the roof of the glenoid fossa in the temporomandibular joint: Relationship to the MRI findings. *Dentomaxillofac Radiol.*, 35, 357-364, 2006
18. Ejima K, Schulze D, Stippig A, Matsumoto K, Rottke D, Honda K: Relationship between the thickness of the roof of glenoid fossa, condyle morphology and remaining teeth in asymptomatic European patients based on cone beam CT data sets. *Dentomaxillofac Radiol.*, 42, 90929410, 2013
 19. Kai Y, Matsumoto K, Ejima K, Araki M, Yonehara Y, Honda K: Evaluation of the usefulness of magnetic resonance imaging in the assessment of the thickness of the roof of the glenoid fossa of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 112, 508-514, 2012
 20. Matsumoto K, Kameoka S, Amemiya T, Yamada H, Araki M, Iwai K, Hashimoto K, Honda K: Discrepancy of coronal morphology between mandibular condyle and fossa is related to pathogenesis of anterior disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*, 116, 626-632, 2013
 21. Kohinata K, Matsumoto K, Suzuki T, Tsunoda M, Hayashi Y, Araki M, Hashimoto K, Honda K: Retrospective magnetic resonance imaging study of risk factors associated with sideways disk displacement of the temporomandibular joint. *J Oral Sci.*, 58, 29-34, 2016
 22. Matsumoto K, Bjørnland T, Kai Y, Honda M, Yonehara Y, Honda K: An image-guided technique for puncture of the superior temporomandibular joint cavity: clinical comparison with the conventional puncture technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 111, 941-948, 2012
 23. Matsumoto K, Ishizuka T, Yamada H, Yonehara Y, Arai Y, Honda K: Clinical use of three-dimensional models of the temporomandibular joint established by rapid prototyping based on cone-beam computed tomography imaging data. *Oral Radiol.*, 30, 38-45, 2014
 24. Matsumoto K, Honda K, Ohshima M, Yamaguchi Y, Nakajima I, Micke P, Otsuka K: Cytokine profile in synovial fluid from patients with internal derangement of the temporomandibular joint: a preliminary study. *Dentomaxillofac Radiol.*, 35, 432-441, 2006
 25. Kameoka S, Kuroki Y, Honda K, Kijima N, Matsumoto K, Asano M, Arai Y, Shirakawa T: Diagnostic accuracy of microcomputed tomography for osseous abnormalities in the rat temporomandibular joint condyle. *Dentomaxillofac Radiol.*, 38, 465-469, 2009
 26. Kameoka S, Matsumoto K, Kai Y, Yonehara Y, Arai Y, Honda K: Establishment of temporomandibular joint puncture technique in rats using in vivo micro-computed tomography (R_mCT[®]). *Dentomaxillofac Radiol.*, 39, 441-445, 2010

侵入能を有する口腔レンサ球菌はヒト動脈内皮細胞における炎症反応を誘導する

長田 恵美

鹿児島大学病院 発達系歯科センター 口腔保健科

Invasive oral streptococci induce inflammatory response in human aortic endothelial cells

Emi Nagata

Preventive Dentistry, Developmental Dentistry Center, Kagoshima University Hospital,
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8520, Japan

ABSTRACT

Oral streptococci including *Streptococcus mutans* can gain access to the bloodstream and have been associated with cardiovascular disease. However, the roles of oral streptococci in inflammation in cardiovascular disease remain unclear. We examined the invasion of human aortic endothelial cells (HAECs) by oral streptococci and the subsequent cytokine production by viable invaded HAECs. Furthermore, we evaluated the participation of Toll-like receptors (TLRs) and cytoplasmic nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors in invaded HAECs. The oral streptococci tested were capable of invading HAECs. The number of invasive bacteria increased with the length of the co-culture period. After a certain co-culture period, some organisms were cytotoxic to the HAECs. Catalase and cytochalasin D inhibited the invasion of HAECs by the organism. HAECs invaded by *S. mutans* Xc, *Streptococcus gordonii* DL1 (Challis), *Streptococcus gordonii* ATCC 10558, and *Streptococcus salivarius* ATCC 13419 produced more cytokine (s) (interleukin-6, interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1) than non-invaded HAECs, and *S. mutans* Xc induced the largest amounts of cytokines. All *S. mutans* strains of various serotypes upregulated TLR2 and NOD2 mRNA levels in HAECs. *S. mutans* Xc upregulated the intracellular TLR2 and NOD2 protein levels in HAECs. Silencing of the TLR2 and NOD2 genes in HAECs invaded by *S. mutans* Xc led to a reduction in cytokine production. These results suggest that oral streptococci may participate in the pathogenesis of cardiovascular disease and cytokine production induced by invasive *S. mutans* via intracellular TLR2 and NOD2 in HAECs may be associated with inflammation in cardiovascular disease.

Key words: oral streptococci, endothelial cells, cytokine, toll-like receptor 2, nucleotide-binding oligomerization domain 2

はじめに

口腔レンサ球菌は歯肉縁上プラークの大部分を占める口腔常在菌であり、う蝕原因菌として知られる *Streptococcus mutans* はこれに属している。多くの臨床

細菌学的研究において、口腔レンサ球菌が口腔領域以外の炎症病巣から検出されることが報告されており、口腔レンサ球菌とこれらの疾患との関係が注目されている。例えば *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*

表1 口腔レンサ球菌のヒト動脈内皮細胞への侵入能

菌 株	各共培養時間 (h) における侵入菌数 (CFU/ウェル)		
	4	8	24
<i>S. anginosus</i> ATCC 33397	8 ± 6 ^a	274 ± 18	細胞死
<i>S. gordonii</i> ATCC 10558	2 ± 2	126 ± 26	細胞死
<i>S. gordonii</i> DL1 (Challis)	134 ± 30	細胞死	細胞死
<i>S. intermedius</i> ATCC 31412	0	30 ± 8	細胞死
<i>S. mitis</i> ATCC 6249	6 ± 2	144 ± 38	24416 ± 2754
<i>S. mutans</i> Xc	22 ± 6	2776 ± 164	12084 ± 4184
<i>S. oralis</i> ATCC 35037	8 ± 4	154 ± 18	27166 ± 4720
<i>S. parasanguinis</i> ATCC 15911	6 ± 2	194 ± 48	40916 ± 4784
<i>S. salivarius</i> ATCC 13419	1004 ± 142	8266 ± 270	細胞死
<i>S. sanguinis</i> ATCC 10556	4 ± 4	50 ± 14	17416 ± 2362

^a 平均値 ± 標準偏差 (n=3) (Nagata et al., 2011¹⁷⁾ より)

および *S. mutans* は感染性心内膜炎¹⁻³⁾ から、*Streptococcus anginosus* group は肝や脳膿瘍⁴⁻⁵⁾ から、*Streptococcus mitis/pneumoniae*, *S. oralis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus cristatus* および *S. anginosus* group は肺炎⁶⁾ 患者から検出されている。動脈硬化は心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症などの日本人の死亡原因の多くを占める疾病の原因となる血管の変化であるが、動脈硬化病巣からは *S. sanguinis*, *S. mitis*, *Streptococcus salivarius* group および *S. mutans*⁷⁻¹⁰⁾ が検出されている。

我々はこれまで口腔細菌と口腔領域以外の疾病との関係を明らかにするために、動物実験においてヒト菌垢が感染性心内膜炎¹¹⁾ や膿瘍¹²⁾ の誘発能を持つことや、感染性心内膜炎を誘発する *S. mutans* の病原因子¹³⁾ ならびに *S. oralis* の菌体表層多糖の炎症誘発メカニズム¹⁴⁾ について明らかにしてきた。*S. mutans* をはじめとする口腔レンサ球菌は、歯科診療のみならず日常の口腔清掃によって生じる一時的な菌血症において、ヒトの血液中からもっとも頻繁に検出される細菌である¹⁵⁻¹⁶⁾。したがって血管の内壁や心臓弁の表面を覆う内皮細胞は、口腔レンサ球菌によって頻繁にかつ長期間、攻撃を受けている可能性がある。本稿では、口腔レンサ球菌による心血管疾患の誘発、増悪のメカニズムを解明するために、口腔レンサ球菌とヒト動脈内皮細胞を用いて行った研究について紹介する。まず10種類の口腔レンサ球菌のヒト動脈内皮細胞への侵入能とサイトカイン産生誘導能を検討し¹⁷⁾、次にもっともサイトカイン産生誘導能が高かった *S. mutans* を用いてヒト動脈内皮細胞におけるパターン認識受容体の

発現およびサイトカイン産生への関与を評価した¹⁸⁾。

I. 口腔レンサ球菌とヒト動脈内皮細胞

A. 口腔レンサ球菌の侵入能

10種類の口腔レンサ球菌を用いて、それぞれのヒト動脈内皮細胞への侵入能を調べた。まずヒト動脈内皮細胞と口腔レンサ球菌を同数ずつ (MOI=1)、37°C、5% CO₂下で4、8、24共培養し、antibiotic protection assayによって内皮細胞に侵入した口腔レンサ球菌の数 (CFU) を計測した (表1)。共培養時間4時間では、*S. salivarius* ATCC 13419 がもっとも高い侵入能を示した。次に *S. gordonii* DL1 (Challis) と *S. mutans* Xc が高い侵入能を示し、他の口腔レンサ球菌の侵入能は低かった。*Streptococcus intermedius* ATCC 31412 の侵入は、認められなかった。共培養時間が長くなるにつれて、侵入する口腔レンサ球菌の数は増加したが、*S. gordonii* DL1 (Challis) は共培養時間8時間で、*S. gordonii* ATCC 10558, *S. salivarius* ATCC 13419, および *S. intermedius* ATCC 31412は24時間で、ヒト動脈内皮細胞を殺傷した。*S. mutans* Xc, *Streptococcus parasanguinis* ATCC15911, *S. sanguinis* ATCC10556, *S. mitis* ATCC 6249, および *S. oralis* ATCC 35037は、共培養時間24時間でヒト動脈内皮細胞を殺傷することなく、高い侵入能を示した。この菌の侵入を確認するために、侵入している菌としていない菌を区別することができる二重蛍光免疫染色法を用いて、共焦点レーザー顕微鏡で観察した (図1)。図に示すように、赤色に染色された菌が内皮細胞に侵入している様子が確

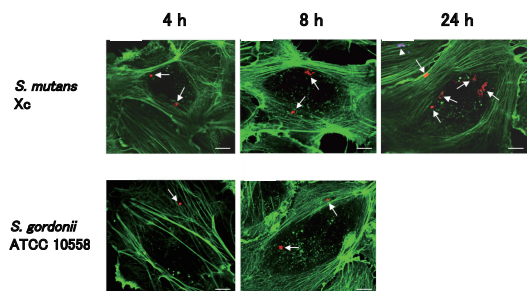


図1 ヒト動脈内皮細胞に侵入した口腔レンサ球菌
矢印, 内皮細胞に侵入した菌(赤色); 矢頭, 細胞外に存在する菌(紫色). スケールバー: 10μm(Nagata et al. 2011¹⁷より)

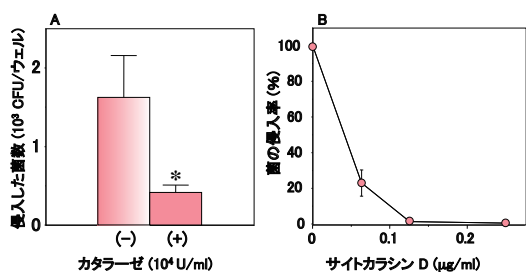


図2 カタラーゼ(A)およびサイトカラシン D(B)による菌の侵入抑制
菌の侵入率(%) = サイトカラシン D 添加時の侵入した菌数 / サイトカラシン D 非添加時の侵入した菌数 × 100 (%)
*P < 0.05 (B は Nagata et al. 2011¹⁷より)

認できる。次に過酸化水素を分解する子牛肝カタラーゼを培地に添加すると, *S. gordonii* DL1 (Challis) のヒト動脈内皮細胞への侵入能は低下した (図2A)。またアクチンマイクロフィラメントの重合を阻害するサイトカラシン D を培地に添加した場合も, *S. gordonii* DL1 (Challis) の侵入能は低下した (図2B)。

我々はヒト動脈内皮細胞と口腔レンサ球菌の数が同数 (MOI=1) という感染条件を用いた。これは生体内で起きていることが予想される, 少量の口腔レンサ球菌が長期間内皮細胞に作用し続けるという状況を再現したかったからである。今回用いた口腔レンサ球菌のうち, 5 菌株は共培養によってヒト動脈内皮細胞を殺傷し, もっとも強い傷害作用を示したのは *S. gordonii* DL1 (Challis) であった。Stinson ら¹⁹⁾ は, *S. gordonii* DL1 (Challis) が産生する過酸化水素がヒト臍帯静脈内皮細胞を殺傷することを報告している。また今回, 子牛肝カタラーゼにより *S. gordonii* DL1 (Challis) のヒト動脈内皮細胞への侵入能が低下したことより, *S.*

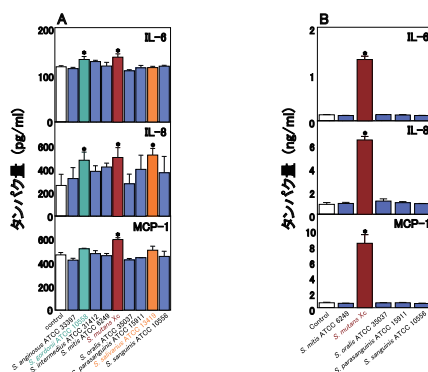


図3 口腔レンサ球菌が侵入したヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生
A, 8時間共培養後に抗生物質処理してその後24時間培養;
B, 24時間共培養後に抗生物質処理してその後24時間培養
*P < 0.05 (Nagata et al. 2011¹⁷より)

gordonii の産生する過酸化水素は, 菌の内皮細胞への傷害や侵入に関与している可能性がある。さらにサイトカラシン D によって菌の侵入がほぼ完全に抑制されたことから, 菌の侵入には内皮細胞によるエンドサイトーシスが関与していることが推察される。

B. 口腔レンサ球菌のサイトカイン産生誘導能

口腔レンサ球菌がヒト動脈内皮細胞を殺傷しない, つまり口腔レンサ球菌と内皮細胞が共存している条件下でのヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生を, リアルタイム PCR 法と ELISA 法で検討した。前記の実験 (図1) で判明した内皮細胞を殺傷しない条件下で口腔レンサ球菌とヒト動脈内皮細胞を8時間あるいは24時間共培養した場合, 内皮細胞における IL-6, IL-8, および MCP-1 の産生誘導は認められなかった。しかしながら, 8時間あるいは24時間共培養後に, 抗生物質によって内皮細胞に侵入していない菌を死滅させ, 侵入した菌のみ生存できる状態にして内皮細胞からのサイトカインの産生を調べると, 8時間共培養後に抗生物質処理してさらに24時間培養した場合は, *S. mutans* Xc, *S. gordonii* ATCC 10558, および *S. salivarius* ATCC 13419 が (図3A), 24時間共培養後に抗生物質処理してさらに24時間培養した場合は *S. mutans* Xc が (図3B), 内皮細胞からサイトカインの産生を誘導した。24時間共培養後に抗生物質処理してさらに24時間培養した場合の *S. mutans* Xc のサイトカイン産生誘導能は著しく, 内皮細胞における IL-6, IL-8, MCP-1 の mRNA 発現 (図4A) およびタンパク産生 (図4B) は経時的に

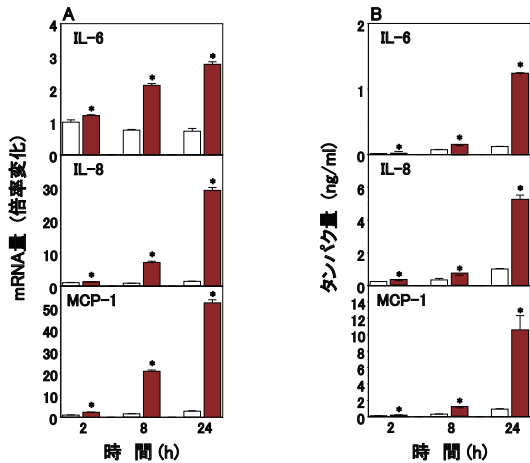


図4 *S. mutans* Xcが侵入したヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生の経時的変化
A, mRNA量の変化; B, タンパク量の変化。白, 非刺激内皮細胞; 赤, *S. mutans* Xcが侵入した内皮細胞。* $P < 0.05$ (Nagata et al. 2011¹⁷) より)

増加していた。*S. gordonii* DL1 (Challis) は, MOI=1000で1時間共培養後に抗生剤処理してさらに24時間培養した場合に, 内皮細胞からサイトカインの産生を誘導した。

IL-8とMCP-1はそれぞれ好中球および単球の遊走因子であり²⁰⁻²¹), IL-6はacute inflammatory phase proteinsを刺激して内皮細胞の機能不全を招く²²)。内皮細胞において侵入した口腔レンサ球菌によって産生誘導されたサイトカインは, 心血管疾患の発症, 増悪に関与している可能性がある。注目すべきは, これらのサイトカインが, 侵入した口腔レンサ球菌によって産生誘導された点である。サイトカインの産生を誘導する口腔レンサ球菌に関しては, 侵入細菌数が多い方が多くのサイトカインを産生誘導したことから, 内皮細胞への菌の侵入はサイトカイン産生と密接に関わっていることが推測される。また持続してサイトカインが産生され続けるためには, 菌の刺激は内皮細胞が殺傷されないレベルが保たれる必要があることは興味深い。

II. *S. mutans* とヒト動脈内皮細胞

A. *S. mutans* の侵入能とサイトカイン産生誘導能

S. mutans Xcは検討した口腔レンサ球菌の中で, ヒト動脈内皮細胞においてもっとも高いIL-6, IL-8, MCP-1産生誘導能を持つことが明らかになったが, これがXc株特有のものであるかは不明である。*S.*

表2 *S. mutans* のヒト動脈内皮細胞への侵入能

菌株 (血清型)	侵入能 (%) ^a
MT8148 (c)	0.05 ± 0.003 ^b
Xc (c)	1.3 ± 0.4
B14 (e)	5.3 ± 1.2
P4 (e)	29.2 ± 4.6
MT3940 (f)	21.2 ± 4.4

^a 侵入能 = 侵入菌数 / 内皮細胞非存在下での総菌数 × 100 (%)

^b 平均値 ± 標準偏差 (n = 3) (Nagata et al., 2017¹⁸) より)

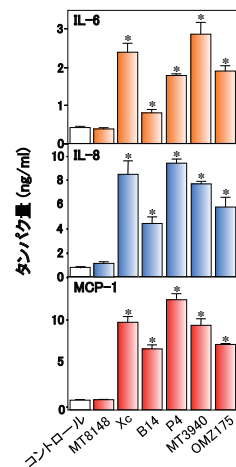


図5 *S. mutans* で刺激したヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生

* $P < 0.05$ (Nagata et al. 2017¹⁸) より)

mutans は菌体表面に有する血清型特異的多糖抗原の化学構造の違いによって, 4つの血清型 (c, e, f, k) に分類される。そこでさまざまな *S. mutans* の菌株, すなわちc型 (MT8148, Xc), e型 (B14, P4), およびf型 (MT3940, OMZ175) の菌株を用いて, ヒト動脈内皮細胞への侵入能およびサイトカイン産生誘導能を検討した。用いた *S. mutans* の菌株は全てヒト動脈内皮細胞に侵入したが, このうちMT8148はもっとも低い侵入能を示した (表2)。6菌株中, 5菌株はヒト動脈内皮細胞においてIL-6, IL-8, およびMCP-1産生を誘導したが, 侵入能が最も低かったMT8148はサイトカイン産生を誘導しなかった (図5)。

口腔内で最も高頻度に検出される *S. mutans* はc型 (64.5-89.3%) であり, 以下e型 (7.0-26.1%), f型とk型 (それぞれ5%以下) と続く²³)。感染性心内膜炎患者の血液から分離される *S. mutans* の血清型の頻

度に関しては、検体数の少なさゆえにまだ一定の評価は得られていない。Vernier ら²⁴⁾ は、*S. mutans* OMZ175 (f型) の血清型特異的多糖抗原および *S. mutans* の菌体表面に存在する線毛様タンパクである antigen I/II が、ヒト臍帯静脈内皮細胞から IL-6 および IL-8 の産生を誘導することを報告していることから、*S. mutans* のヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生には、これらの菌体成分が関与している可能性がある。興味深いことに、*S. mutans* MT8148 は *S. mutans* Xc と同じ c 型であり、また antigen I/II を有するにもかかわらず、内皮細胞からサイトカイン産生を誘導しなかった。*S. mutans* MT8148 の侵入能は極めて低かったこと、および *S. mutans* Xc によるサイトカイン産生誘導は侵入した細菌数に依存したことを合わせ考えると、菌体成分のみならず、菌の内皮細胞への侵入能もサイトカイン産生誘導に関係しているかもしれない。

B. *S. mutans* を認識するヒト動脈内皮細胞のパターン認識受容体

微生物の侵襲を最初に認識するパターン認識受容体は、内皮細胞を含む宿主の多くの細胞に存在している²⁵⁾。Toll-like receptors (TLRs) と cytoplasmic nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors は、自然免疫において中心的役割を果たしているパターン認識受容体である²⁶⁾。TLR1, TLR2, TLR4²⁷⁾、および NOD2²⁸⁾ は動脈硬化病巣において発現が増加すること、また動脈硬化部位から分離した細胞において TLR2 が IL-6, IL-8, および MCP-1 産生に重要な役割を果たしていること²⁹⁾ が報告されている。そこで我々は、*S. mutans* とヒト動脈内皮細胞を共培養した時の、ヒト動脈内皮細胞における TLR1, TLR2, TLR4, NOD1, および NOD2 の mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で検討した。非刺激のヒト動脈内皮細胞と比べて、*S. mutans* で刺激したヒト動脈内皮細胞では、TLR2 および NOD2 mRNA の発現が増加した (図 6)。このうち *S. mutans* Xc, P4, MT3940 および OMZ175 の刺激による増加量は著しく (TLR2 mRNA は 272-408 倍, NOD2 mRNA は 227-377 倍), *S. mutans* B14 による刺激では、TLR2 mRNA の発現は 108 倍, NOD2 mRNA の発現は 106 倍であった。一方、侵入能の低かった *S. mutans* MT8148 による刺激では、TLR2 mRNA の発現は 3 倍, NOD2 の発現は 5 倍であった。*S. mutans* の菌株による TLR2 ならびに NOD2 mRNA の発現の違いは、*S. mutans* 刺激によるヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生 (図 5) の傾向

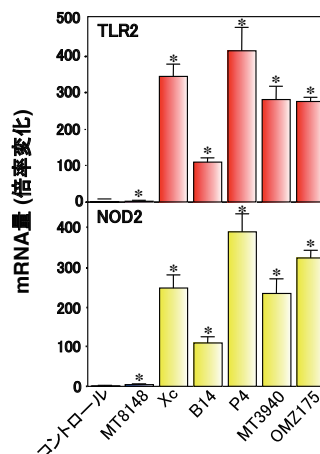


図 6 *S. mutans* Xc で刺激したヒト動脈内皮細胞におけるパターン認識受容体 mRNA 発現
* $P < 0.05$ (Nagata et al. 2017¹⁸⁾ より)

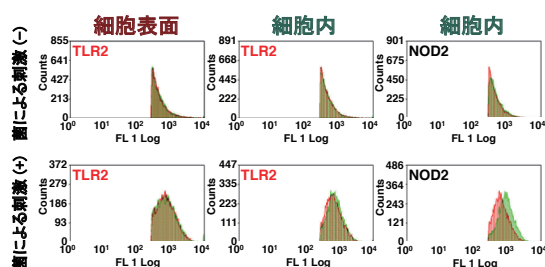


図 7 *S. mutans* Xc で刺激したヒト動脈内皮細胞におけるパターン認識受容体タンパク発現
(Nagata et al. 2017¹⁸⁾ より)

と類似していた。TLR1 mRNA の発現は、*S. mutans* P4 あるいは OMZ175 で刺激した場合に 3 倍増加した。いずれの菌株においても TLR4 および NOD1 mRNA の発現増加は認められなかった。次に *S. mutans* Xc で刺激したヒト動脈内皮細胞表面あるいは細胞内 TLR2 タンパクと細胞内 NOD2 タンパクの発現を、フローサイトメトリーで検討した。非刺激内皮細胞ではいずれの受容体もほとんど発現していなかったが、*S. mutans* Xc で刺激した内皮細胞では、細胞内の TLR2 と NOD2 タンパクの発現が有意に増加していた (図 7)。この細胞内 TLR2 タンパクは、免疫染色後、共焦点レーザー顕微鏡によっても確認された (図 8)。

TLR2 の内皮細胞における局在については、非刺激あるいは刺激時ともに細胞表面あるいは細胞内と 2 つの異なる局在の報告がある³⁰⁻³⁴⁾。これらの違いは、用

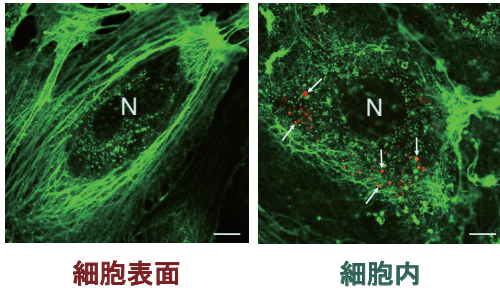


図8 *S. mutans* Xcで刺激したヒト動脈内皮細胞におけるTLR2タンパクの局在
矢印, TLR2タンパク (赤色); N, 内皮細胞の核. スケールバー: 10 μ m (Nagata et al. 2017¹⁸⁾ より)

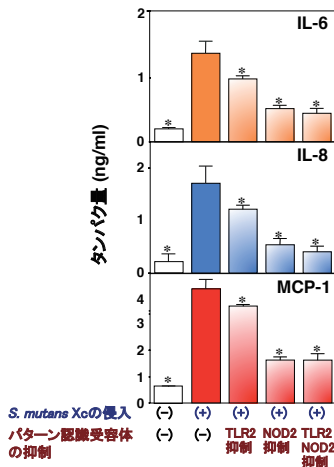


図9 侵入した*S. mutans* XcによるTLR2やNOD2の発現が抑制されたヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生誘導
* $P < 0.05$ (Nagata et al. 2017¹⁸⁾ より)

いた内皮細胞や刺激物質, 実験条件の違いによるものかもしれない。我々の研究では, 侵入能を持つ*S. mutans*の刺激により, ヒト動脈内皮細胞の細胞内においてTLR2およびNOD2の発現が増加していた。これまでに細胞表面に存在するTLR2が活性化されると, エンドサイトーシスの経路により細胞内に移行していくことが示されている³⁵⁻³⁶⁾。*S. mutans*を認識して活性化された細胞表面のTLR2は, *S. mutans*とともにエンドサイトーシスの経路により細胞内のエンドソームに移行している可能性がある。一方, 内皮細胞におけるNOD2の細胞内局在についてはこれまでの報告と一致していた³⁷⁻⁴⁰⁾。

III. *S. mutans*によるヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生誘導へのTLR2, NOD2の関与

侵入能を持つ*S. mutans*の刺激により, ヒト動脈内皮細胞におけるIL-6, IL-8, およびMCP-1産生ならびにTLR2, NOD2の発現増加を認めたことから, *S. mutans* Xcによるヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生誘導へのTLR2, NOD2の関与を, RNA干渉によって検討した。RNA干渉によりTLR2あるいはNOD2の発現を抑制した場合, また同時に両方の発現を抑制した場合, いずれにおいても*S. mutans*刺激時の内皮細胞におけるIL-6, IL-8, およびMCP-1産生は, TLR2やNOD2の発現が抑制されていない内皮細胞と比べて減少していた(図9)。減少率がもっとも高いのは同時にTLR2およびNOD2の発現を抑制した場合であり, 次にNOD2の発現を抑制した場合であった。以上のことから, 侵入能を持つ*S. mutans* Xcによるヒト動脈内皮細胞におけるサイトカイン産生誘導には, TLR2およびNOD2が関与していることが明らかとなった。NOD2の発現抑制によるサイトカイン産生減少率がTLR2の発現抑制の場合より大きかったことから, NOD2の関与がTLR2よりも大きい可能性がある。

今までに, 胎児肝細胞transfectantにおいて*S. mutans* 109cがTLR2およびNOD2を介してnuclear factor- κ Bを活性化することが報告されている⁴¹⁾。また単球ではTLR2を介したサイトカイン産生において, TLR2とNOD2の相互作用が存在することが明らかとなっている⁴²⁾。今後, 侵入能を持つ*S. mutans*によるヒト動脈内皮細胞からのサイトカイン産生誘導におけるTLR2およびNOD2を介したシグナル伝達系の解明が必要と思われる。

IV. おわりに

*S. mutans*をはじめとする口腔レンサ球菌は, 日常の口腔清掃によって生じる一時的な菌血症において血液中からもっとも頻繁に検出される。我々は, 本研究の成果は, 全身の健康の保持, 増進のために, 日頃からの口腔衛生, 口腔疾患の予防, 治療, 管理が重要であることを社会にアピールする基礎的知見になるものと考え。今後も予防歯科医として「かかりつけ歯科医は万病に効く」ことの実績を積み上げることを目標に, 教育, 研究, 臨床に取り組んでいきたい。

謝 辞

本研究の遂行にあたりご指導くださった鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 於保孝彦教授、共に職務に励む教室の皆様、共焦点レーザー顕微鏡使用に関して親切にご指導いただいた鹿児島大学病院歯科総合診療部 中山 歩先生に深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Douglas, C.W., Heath, J., Hampton, K.K., and Preston, F.E.: Identity of viridans streptococci isolated from cases of infective endocarditis. *J. Med. Microbiol.*, 39, 179-182, 1993.
- 2) Fujiwara, T., Nakano, K., Kawaguchi, M., Ooshima, T., Sobue, S., Kawabata, S., Nakagawa, I., and Hamada, S.: Biochemical and genetic characterization of serologically untypable *Streptococcus mutans* strains isolated from patients with bacteremia. *Eur. J. Oral Sci.*, 109, 330-334, 2001.
- 3) Nomura, R., Nakano, K., Nemoto, H., Fujita, K., Inagaki, S., Takahashi, T., Taniguchi, K., Takeda, M., Yoshioka, H., Amano, A., and Ooshima, T.: Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* in heart valve and dental plaque specimens from a patient with infective endocarditis. *J. Med. Microbiol.*, 55, 1135-1140, 2006.
- 4) Wagner, K.W., Schon, R., Schumacher, M., Schmelzeisen, R., and Schulze, D.: Case report: brain and liver abscesses caused by oral infection with *Streptococcus intermedius*. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 102, e21-23, 2006.
- 5) Ulivieri, S., Oliveri, G., and Fillosomi, G.: Brain abscess following dental procedures. Case report. *Minerva Stomatol.*, 56, 303-305, 2007.
- 6) Bahrani-Mougeot, F.K., Paster, B.J., Coleman, S., Barbuto, S., Brennan, M.T., Noll, J., Kennedy, T., Fox, P.C., and Lockhart, P.B.: Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 45, 1588-1593, 2007.
- 7) Chiu, B.: Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am. Heart J.*, 138, S534-S536, 1999.
- 8) Lehtiniemi, J., Karhunen, P.J., Goebeler, S., Nikkari, S., and Nikkari, S.T.: Identification of different bacterial DNAs in human coronary arteries. *Eur. J. Clin. Invest.*, 35, 13-16, 2005.
- 9) Kozarov, E., Sweier, D., Shelburne, C., Progulske-Fox, A., and Lopatin, D.: Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect.*, 8, 687-693, 2006.
- 10) Nakano, K., Inaba, H., Nomura, R., Nemoto, H., Takeda, M., Yoshioka, H., Matsue, H., Takahashi, T., Taniguchi, K., Amano, A., and Ooshima, T.: Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 44, 3313-3317, 2006.
- 11) Nagata, E., Okayama, H., Ito, H.O., Semba, I., Inoue, M., and Oho, T.: Experimental infective endocarditis induced by human supragingival dental plaque in rats. *Eur. J. Oral Sci.*, 113, 499-504, 2005.
- 12) Okayama, H., Nagata, E., Ito, H.O., Oho, T., and Inoue, M.: Experimental abscess formation caused by human dental plaque. *Microbiol. Immunol.*, 49, 399-405, 2005.
- 13) Nagata, E., Okayama, H., Ito, H.O., Yamashita, Y., Inoue, M., and Oho, T.: Serotype-specific polysaccharide of *Streptococcus mutans* contributes to infectivity in endocarditis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 21, 420-423, 2006.
- 14) de Toledo, A., Nagata, E., Yoshida, Y., and Oho, T.: *Streptococcus oralis* coaggregation receptor polysaccharides induce inflammatory responses in human aortic endothelial cells. *Mol. Oral Microbiol.*, 27, 295-307, 2012.
- 15) Roberts, G.J., Holzel, H.S., Sury, M.R., Simmons, N.A., Gardner, P., and Longhurst, P.: Dental bacteremia in children. *Pediatr. Cardiol.*, 18, 24-27, 1997.
- 16) Lockhart, P.B., Brennan, M.T., Sasser, H.C., Fox, P.C., Paster, B.J., and Bahrani-Mougeot, F.K.: Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, 117, 3118-3125, 2008.
- 17) Nagata, E., de Toledo, A., and Oho, T.: Invasion of human aortic endothelial cells by oral viridans group streptococci and induction of inflammatory cytokine production. *Mol. Oral Microbiol.*, 26, 78-88, 2011.
- 18) Nagata, E., and Oho, T.: Invasive *Streptococcus mutans* induces inflammatory cytokine production in human aortic endothelial cells via regulation of intracellular toll-like receptor 2 and nucleotide-binding oligomerization domain 2. *Mol. Oral Microbiol.*, 32,

- 131-141, 2017.
- 19) Stinson, M.W., Alder, S., and Kumar, S.: Invasion and killing of human endothelial cells by viridans group streptococci. *Infect. Immun.*, 71, 2365-2372, 2003.
 - 20) Gu, L., Okada, Y., Clinton, S.K., Gerard, C., Sukhova, G.K., Libby, P., and Rollins, B.J.: Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell*, 2, 275-281, 1998.
 - 21) Gerard, C., and Rollins, B.J.: Chemokines and disease. *Nat. Immunol.*, 2, 108-115, 2001.
 - 22) Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., and Mohamed-Ali, V.: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 148, 209-214, 2000.
 - 23) Nakano, K., and Ooshima, T.: Serotype classification of *Streptococcus mutans* and its detection outside the oral cavity. *Future Microbiol.*, 4, 891-902, 2009.
 - 24) Vernier, A., Diab, M., Soell, M., Haan-Archipoff, G., Beretz, A., Wachsmann, D., and Klein, J.P.: Cytokine production by human epithelial and endothelial cells following exposure to oral viridans streptococci involves lectin interactions between bacteria and cell surface receptors. *Infect. Immun.*, 64, 3016-3022, 1996.
 - 25) Opitz, B., Eitel, J., Meixenberger, K., and Suttorp, N.: Role of Toll-like receptors, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors in endothelial cells and systemic infections. *Thromb. Haemost.*, 102, 1103-1109, 2009.
 - 26) Kawai, T., and Akira, S.: Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34, 637-650, 2011.
 - 27) Edfeldt, K., Swedenborg, J., Hansson, G.K., and Yan, Z.Q.: Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation*, 105, 1158-1161, 2002.
 - 28) Liu, H.Q., Zhang, X.Y., Edfeldt, K., Nijhuis, M.O., Idborg, H., Back, M., Roy, J., Hedin, U., Jakobsson, P.J., Laman, J.D., de Kleijn, D.P., Pasterkamp, G., Hansson, G.K., and Yan, Z.Q.: NOD2-mediated innate immune signaling regulates the eicosanoids in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 33, 2193-2201, 2013.
 - 29) Monaco, C., Gregan, S.M., Navin, T.J., Foxwell, B.M., Davies, A.H., and Feldmann, M.: Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis. *Circulation*, 120, 2462-2469, 2009.
 - 30) Dunzendorfer, S., Lee, H.K., Soldau, K., and Tobias, P.S.: Toll-like receptor 4 functions intracellularly in human coronary artery endothelial cells: roles of LBP and sCD14 in mediating LPS responses. *FASEB J.*, 18, 1117-1119, 2004.
 - 31) Yumoto, H., Chou, H.H., Takahashi, Y., Davey, M., Gibson, F.C., 3rd, and Genco, C.A.: Sensitization of human aortic endothelial cells to lipopolysaccharide via regulation of Toll-like receptor 4 by bacterial fimbria-dependent invasion. *Infect. Immun.*, 73, 8050-8059, 2005.
 - 32) Davey, M., Liu, X., Ukai, T., Jain, V., Gudino, C., Gibson, F.C., 3rd, Golenbock, D., Visintin, A., and Genco, C.A.: Bacterial fimbriae stimulate proinflammatory activation in the endothelium through distinct TLRs. *J. Immunol.*, 180, 2187-2195, 2008.
 - 33) Satta, N., Kruithof, E.K., Reber, G., and de Moerloose, P.: Induction of TLR2 expression by inflammatory stimuli is required for endothelial cell responses to lipopeptides. *Mol. Immunol.*, 46, 145-157, 2008.
 - 34) Shin, H.S., Xu, F., Bagchi, A., Herrup, E., Prakash, A., Valentine, C., Kulkarni, H., Wilhelmsen, K., Warren, S., and Hellman, J.: Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J. Immunol.*, 186, 1119-1130, 2011.
 - 35) Underhill, D.M., Ozinsky, A., Hajjar, A.M., Stevens, A., Wilson, C.B., Bassetti, M., and Aderem, A.: The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature*, 401, 811-815, 1999.
 - 36) Brandt, K.J., Fickentscher, C., Kruithof, E.K., and de Moerloose, P.: TLR2 ligands induce NF-kappaB activation from endosomal compartments of human monocytes. *PLoS One*, 8, e80743, 2013.
 - 37) Oh, H.M., Lee, H.J., Seo, G.S., Choi, E.Y., Kweon, S.H., Chun, C.H., Han, W.C., Lee, K.M., Lee, M.S., Choi, S.C., and Jun, C.D.: Induction and localization of NOD2 protein in human endothelial cells. *Cell. Immunol.*, 237, 37-44, 2005.
 - 38) Davey, M.P., Martin, T.M., Planck, S.R., Lee, J., Zamora, D., and Rosenbaum, J.T.: Human endothelial

- cells express NOD2/CARD15 and increase IL-6 secretion in response to muramyl dipeptide. *Microvasc. Res.*, 71, 103-107, 2006.
- 39) Lv, Q., Yang, M., Liu, X., Zhou, L., Xiao, Z., Chen, X., Chen, M., Xie, X., and Hu, J.: MDP up-regulates the gene expression of type I interferons in human aortic endothelial cells. *Molecules*, 17, 3599-3608, 2012.
- 40) Wan, M., Liu, J.R., Wu, D., Chi, X.P., and Ouyang, X.Y.: E-selectin expression induced by *Porphyromonas gingivalis* in human endothelial cells via nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and Toll-like receptors. *Mol. Oral Microbiol.*, 30, 399-410, 2015.
- 41) Segawa, T., Saeki, A., Hasebe, A., Arimoto, T., Kataoka, H., Yokoyama, A., Kawanami, M., and Shibata, K.: Differences in recognition of wild-type and lipoprotein-deficient strains of oral *Streptococci* in vitro and in vivo. *Pathog. Dis.*, 68, 65-77, 2013.
- 42) Borm, M.E., van Bodegraven, A.A., Mulder, C.J., Kraal, G., and Bouma, G.: The effect of NOD2 activation on TLR2-mediated cytokine responses is dependent on activation dose and NOD2 genotype. *Genes Immun.*, 9, 274-278, 2008.

顎骨骨髓間質細胞を用いた顎骨再生に向けて

末廣 史雄

鹿児島大学病院 成人系歯科センター 義歯補綴科

Prospects for alveolar ridge augmentation using transplanted maxillary/mandibular bone marrow stromal cells

Fumio Suchiro

Department of Denture Prosthodontic Restoration, Kagoshima University Hospital

ABSTRACT

The transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) originating from the iliac crest, promotes bone regeneration; this method has already proven useful in clinical studies. We have conducted research aimed at the development of alveolar ridge augmentation, via transplantation of maxillary/mandibular bone marrow stromal cells (MBMSCs). In this article, I report methods for use in cell culture and subsequent evaluation of cells, in the context of alveolar ridge augmentation.

Low-serum STK2 culture conditions might be useful in promoting MBMSC proliferation and osteogenic differentiation. This method requires a lower volume of autologous blood collection for cell expansion, relative to conventional methods, thus reducing the burden on patients.

Eleven transcription factors were identified that were specifically induced during early stages of osteogenic differentiation; subsequently, 11 respective siRNAs for these transcription factors were transfected into MSCs and further examined. Analysis showed that several of the transcription factors suppressed osteogenic differentiation of MSCs; thus, interaction of these factors might promote osteogenic differentiation in MSCs. In particular, factors that suppress osteogenic differentiation might provide negative feedback during attempts to promote osteogenic differentiation. We suspect that ZHX3 may act later than RUNX2 and may be located upstream of Osterix in the MSC osteogenic process. Thus, ZHX3 may be useful as an early osteogenic differentiation marker.

As our research is translational in nature, further research is necessary to bring our research to clinical settings. Therefore, we aim to rapidly perform clinical research and deliver regenerative medicine to patients in need of bone restoration.

Key words: regenerative medicine, maxillary/mandibular bone marrow stromal cells, alveolar ridge augmentation

I. はじめに

1993年に Langer や Vacanti によって提唱された Tissue engineering (組織工学) において、組織再生には細胞・足場・成長因子の3要素が必要であるとされる¹⁾。再生医療は組織工学と同義として用いられることがあるが、上記5要素の中でも特に幹細胞や前駆細胞

を用いた組織再生・機能回復を目指すことに重点が置かれている。

間葉系幹細胞 (Mesenchymal stem cells : MSC) をはじめとした組織幹細胞は生体のあらゆる組織に存在するとされる。ヒト胚性幹細胞 (embryonic stem cells : ES細胞) や人工多能性幹細胞 (induced pluripotent

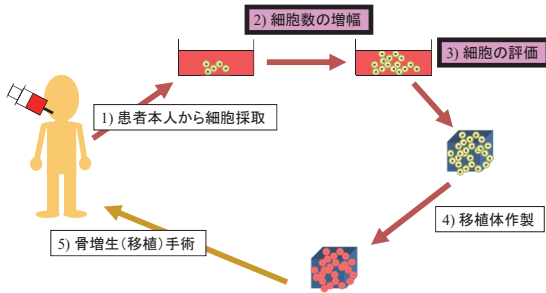


図1. 顎骨増生治療研究のスキーム

本稿では 2) 細胞数の増幅, 3) 細胞の評価について述べるが, 我々の研究グループでは各ステップにおける様々な基礎的研究を実施している。

stem cells: iPS 細胞) と比較して分化が進んでいるため再生対象は限定的であるものの, 腫瘍化のリスクは無く安全であると考えられており, 歯科領域においても既に臨床応用が始まっている^{2,3)}。骨髄 MSC (Bone marrow derived MSC: BMSC) を用いた骨再生研究の歴史は古く数多くの報告が行われており^{4,5)}, 我々の研究グループでも顎骨骨髄間質細胞 (maxillary/mandibular bone marrow stromal cells: MBMSC) を用いた顎骨増生治療の開発を目的とした研究を行っている。図1に我々の研究グループにおける顎骨増生治療のスキームを示す。本稿では私がこれまでにやってきた顎骨増生治療に関する研究, 具体的には細胞数の増幅と移植細胞の評価に関する研究について報告する。

II. 低血清培地での MBMSC 培養方法の開発

細胞移植治療において, 免疫反応や感染等の危険性が少ない自己細胞移植の有効性は高い。また, 細胞の培養には血清の添加が一般的であるが, 安全性確保の観点から動物由来血清の使用は困難である。自己血清を用いれば安全性は確保されるものの, 大量の自己血が必要であり, 健康な成人であれば問題なくとも老人や若年者にとっては大きな侵襲となる。さらに, 血清中には未知の成分を含む数多くのたんぱく質が存在するため, 使用する血清のロットにより細胞に及ぼす影響が異なり, 細胞の品質管理が困難となる。これらの課題を克服するために無血清培地の開発が行われ, 異種由来成分を含まない製品が多数販売されている。

我々は無血清培地 STK[®] シリーズを用いて MBMSC の培養方法を検討し報告した⁶⁾。STK 培地は腸骨骨髄あるいは滑膜由来の MSC を対象として開発されており, STK 培地を用いて MBMSC を通常の培養皿上で培養すると, 細胞の接着はみられるものの, 培養を続

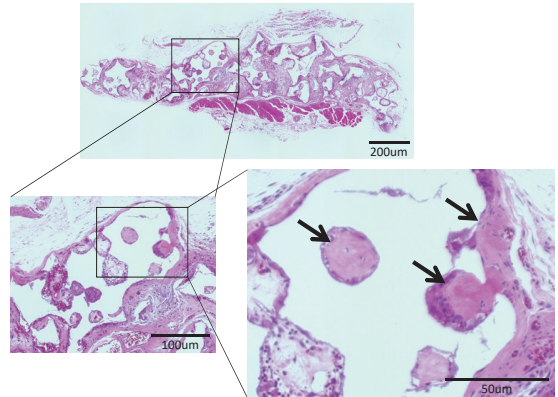


図2. *in vivo* における骨形成能

低血清法で培養した MBMSC を SCID マウス背部皮下に移植し, 11週後の組織切片。矢印の部位に骨形成が認められる。

けるに従い細胞が凝集・剥離してしまい, 細胞数を増幅させることが困難であった。幹細胞用, あるいは無血清培地用等の様々なコーティングが施された培養皿上でも同様の結果を示したが, 血清を1%添加して低血清培養とすることで, 10%血清含有 α -MEM (従来法) と同等の結果を得ることができた。この低血清培養法で培養した MBMSC の細胞表面抗原を flow cytometry にて解析したところ, MSC のポジティブマーカーとされる CD73, CD90, CD105 は陽性であり, ネガティブマーカーとされる CD14, CD34, CD45, HLA-DR は陰性であった。この結果は従来法で培養した MBMSC でも同様の傾向を示し, 培養法の違いによる細胞表面抗原への影響はみられなかった。一方で, 低血清培養法は従来法と比較して有意に MBMSC の増殖能を促進した。細胞株間によって差はあるが, 最終的に得られた細胞数は8倍から262倍に及んだ。低血清培養法は MBMSC の骨分化に関しても促進し, Alkaline phosphatase (ALP) 活性や骨分化関連遺伝子発現の亢進, alizarin-red による染色の増強を示した。Western blot 法にて, 低血清培養法による MBMSC の骨分化促進は ERK のリン酸化が関わっていることも示唆された。また, 低血清培養した MBMSC を SCID マウスの背部皮下に移植し, *in vivo* においても骨形成能を持つことを確認した (図2)。以上より, 低血清培養法を用いる事で患者からの採血量を減らすだけでなく, 細胞培養期間を短縮でき, 骨分化能を促進できることが示唆された。

Ⅲ. BMSC の骨分化能評価方法の開発

MSC の多分化能を確認するには、骨・軟骨・脂肪への分化誘導を行った後に各種染色や酵素活性を測定する方法が主流であるが、2～4週間程度の期間が必要となる。我々はより早期にMSCの骨分化能を確認するために、MSCの骨分化予知マーカーとして骨分化誘導開始直後に発現が上昇する転写因子11種類を、DNAマイクロアレイを用いて選定した。各転写因子に対するsiRNAが細胞増殖、Alkaline phosphatase (ALP) の mRNA 発現および ALP 活性、Alizarin-red 染色、細胞層中のカルシウム量に及ぼした影響の一覧を図3に示す。

転写因子	各転写因子に対するsiRNAの作用				
	細胞増殖	ALP mRNA 発現レベル	ALP 活性	Alizarin-red 染色	細胞層中のカルシウム量
BARD1	↓	↓	↓	↓	↓
RAD51	↓	↓	↓	↓	↓
TCEB2	↓	↓	↓	↓	↓
ZHX3	↓	↓	↓	↓	↓
KLF5	↓	↓	↓	↓	↓
PRRX2	↓	↓	↓	↓	↓
ATBF1	→	↓	↓	↓	↓
SP110	→	↓	↓	→	→
KLF6	↓	↑	↑	→	→
ZBTB7A	→	↑	↑	↑	↑
SSBP3	→	↑	↑	↑	↑
RUNX2	↓	↓	↓	↓	↓

図3. siRNA の作用

各転写因子に対する siRNA を作用させることで細胞に及ぼした影響の一覧を示す。下向き矢印は抑制的に、上向き矢印は促進的に作用した。RUNX2は既知の転写因子でありコントロールとして示す。

骨分化初期に誘導される転写因子には骨分化に促進的に作用するものと抑制的に作用するものが存在し、抑制的に作用する転写因子が存在することにより、骨分化の初期からネガティブフィードバック機構が作動していることが示唆された。その中でも zinc fingers and homeoboxes 3 (ZHX3) は骨分化誘導24時間後に発現亢進のピークを迎え、48時間後には発現量が低下し、その後28日後まで大きな変化は示さなかった。一方で脂肪分化誘導や軟骨分化誘導では発現の変化はみられなかった。ZHX3に対する siRNA を作用させることで細胞増殖に対する若干の抑制効果がみられたが、細胞の生存に必須の転写因子ではない事が明らかとなった。ZHX3に対する siRNA は既知の骨分化関連転写因子 RUNX2の発現には影響を及ぼさなかった一方で Osterix の発現を抑制し、ALP 活性や細胞層中のカルシウム沈着を抑制した。このことから ZHX3は RUNX2の下流および Osterix の上流で MSC の骨分化

に影響を与えており、骨分化能評価マーカーとして有用であることが示唆された⁷⁾。

Ⅳ. 今後の展望

ES 細胞や iPS 細胞が発見されたことで再生医学は飛躍的な発展を遂げ、再生医療が現実のものとなることに多くの期待が寄せられるようになった。再生医療を広く国民に普及させるためには費用対効果の検証や、安全性、再生医療製品としての品質の均質化など依然として多くの課題が残されていたが、再生医療製品がより早く実用化され、再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようになることを目的として、2014年11月25日に「再生医療等安全性確保法」と「薬事法改正法」が施行された。本法律の施行前は施設内に細胞培養加工設備が必要であったが、法律施行後は細胞の培養・加工は基準を満たした細胞培養加工施設に外部委託が可能となり、施設の問題は解決されたと思われる。

本稿では我々のグループが行ってきた研究の中で移植細胞の増幅法と骨分化能評価法（品質評価法）について抜粋して述べてきたが、これらを臨床に用いるためにはさらなる研究が必要である。顎骨骨髄は腸骨骨髄と比較して採取量が限られ、部位特異性が高いため、一定の性能を持つ MBMSC を採取するためには、より最適化された採取法あるいは評価法を見出さなければならない。骨髄中にはヘテロな細胞集団が存在するため、骨分化能の高い細胞だけでなく、骨分化能の低い細胞も採取される。骨分化能の高い細胞はⅢで述べたように一部の転写因子発現を調べることで選別できるかもしれない。一方で、in vitro では骨分化能の低い株を用いても in vivo では骨がよく形成されることも分かっており⁸⁾、in vivo で骨が形成されやすい状況が何によるものなのかは今後研究を進めていく予定である。

我々が行っている研究は正に translational research であり、基礎的研究の結果を組み合わせ、再生医療等安全性確保法のもと臨床研究を実施し、一日でも早く国民に再生医療を届けることを目標としている。最終的には、高度な設備の整った医療機関のみで実施可能な治療法ではなく、一般的な開業医においても細胞培養・加工施設で製作した、品質の保証された移植体をデリバリーすることで実施可能な骨再生医療を目標に研究を推進していく予定である。

謝辞

本研究は鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔顎顔面補綴学分野西村正宏教授のご指導の下に遂行できたことを厚くお礼申し上げます。

- 1) Langer R, Vacanti JP. : Tissue engineering, Science, 260, 920-926, 1993.
- 2) Kaigler D, Pagni G, Park CH, Braun TM, Holman LA, Yi E, Tarle SA, Bartel RL, Giannobile WV. : Stem cell therapy for craniofacial bone regeneration: a randomized, controlled feasibility trial, Cell transplantation, 22, 767-777, 2013.
- 3) Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Umemura E, Hara K, Nagasaka T, Abe A, Baba S, Furuichi Y, Izumi Y, Klein OD, Wakabayashi T. : Injectable bone tissue engineering using expanded mesenchymal stem cells, Stem cells, 31, 572-580, 2013.
- 4) Friedenstein AJ, Piatetzky S, II, Petrakova KV. : Osteogenesis in transplants of bone marrow cells, Journal of embryology and experimental morphology, 16, 381-390, 1966.
- 5) Deans RJ, Moseley AB. : Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses, Experimental hematology, 28, 875-884, 2000.
- 6) Suehiro F, Ishii M, Asahina I, Murata H, Nishimura M. : Low-serum culture with novel medium promotes maxillary/mandibular bone marrow stromal cell proliferation and osteogenic differentiation ability, Clinical oral investigations, 21, 2709-2719, 2017.
- 7) Suehiro F, Nishimura M, Kawamoto T, Kanawa M, Yoshizawa Y, Murata H, Kato Y. : Impact of zinc fingers and homeoboxes 3 on the regulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation, Stem cells and development, 20, 1539-1547, 2011.
- 8) 西村正宏, 末廣史雄, 黒木唯文, 坂井裕大, 朝比奈泉 : 骨増生に向けた顎骨骨髓液採取と間質細胞培養法, 日本口腔インプラント学会誌, 26, 668-675, 2013.

ナノテクノロジーを応用したユニバーサル アドヒーズブの象牙質接着強さ

勝俣 愛一郎

鹿児島大学病院 成人系歯科センター 保存科

Dentin bond strength of the universal adhesives with nanotechnology

Aiichiro Katsumata

Department of Restorative Dentistry and Endodontology
Kagoshima University Hospital
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8544, Japan

ABSTRACT

With the recent advent of many 1-step adhesive systems, clinicians' preference have also been shifting to these systems in the clinics. Most of the 1-step adhesives are universal adhesives usable either in a self-etching mode or in a total-etching mode with a prior phosphoric acid etching step.

And, the application of dental adhesion materials is extremely useful in promoting regenerative medicine of dentistry for hard tissues. In late years, nanotechnology is one of the technology attracting attention most.

Amongst the synthesized nanomaterials are the colloidal platinum nanoparticles, a colloidal suspension of nanosized platinum particles in water and with sodium citrate as a protectant.

Colloidal platinum nanoparticles has strong removal ability of the active oxygen, and an antioxidant action is expected. Colloidal platinum nanoparticles is added in a health food or cosmetics as a next-generation antioxidant material and is used generally. Besides, the study to apply it to the treatment of cerebral infarction and the oral mucosa disease advances. On the possible use of nanotechnology to improve dentin bond strength, previous study showed that the bond strength nearly doubled when 4-META-MMA/ TBB resin was used in combination with colloidal platinum nanoparticles. But there are few studies that used together universal adhesives with colloidal platinum nanoparticles.

The purpose of this report was to investigate the effect of colloidal platinum nanoparticles on dentin bond strength.

This report is the brief explanation of our research: dentin bond strength of the universal adhesives with nanotechnology.

Key words: dentin adhesive, bond strength, colloidal platinum nanoparticles

I. はじめに

近年歯科接着領域、なかでも象牙質への接着は3ステップによる接着システムが開発されたことで発展した¹⁾。この3ステップ接着システムとはリン酸エッチング、プライミング、ボンディングからなる。その後、操作性の単純化とチェアタイムの減少が求められ2ス

テップ接着システムが開発された。2ステップ接着システムは2種類のシステムに分類され、一つは、リン酸エッチング後にプライミングとボンディングを同時に行うトータルエッチでもう一つはエッチングとプライミングを同時に行い、その後ボンディングを行うセルフエッチである^{2, 3)}。そして現在、3つの歯面処理

を同時に行う1ステップ接着システムが開発された⁴⁾。この1ステップ接着システムの多くはセルフエッチモードでも、リン酸エッチングと併用するトータルエッチモードでも使用できるユニバーサルボンドであり、臨床の場で広く普及してきている^{5,6)}。

ユニバーサルボンドを接着性能に関して2ステップや3ステップと比較した場合、同等であるという報告⁷⁻⁹⁾もあれば、劣るという報告¹⁰⁻¹²⁾もあり、評価が定まっていない。また、リン酸エッチングにより象牙質は脱灰されコラーゲン線維が露出し、ボンディング処理を行うことでレジンが浸透しコラーゲン線維を包み込む。脱灰象牙質へのレジンの浸透が不十分であると露出したコラーゲン線維が接着界面に残存してしまい、長期的に加水分解することで経時的に接着強さを低下させることが危惧されている¹³⁻¹⁶⁾。

II. ナノテクノロジーと歯科について

ナノテクノロジーは材料、情報技術、生物工学など幅広い分野における根幹技術となり、応用範囲は多岐にわたっている¹⁷⁾。ナノテクノロジーとはナノメートル (10^{-9}m) のオーダーで原子、分子を操作、制御することによりナノサイズ特有の物質特性等を利用して全く新しい機能を発現させ、科学技術の新たな領域を切り拓き、幅広い産業の技術革新を先導するものである¹⁸⁾。歯科領域においてもナノテクノロジーは応用され、レジン¹⁹⁻²⁵⁾、口腔内インプラント²⁶⁾、歯磨材²⁷⁾などに応用されている。他にも、カーボンナノチューブ^{28, 29)}を歯科に応用する研究も盛んに行われ、期待

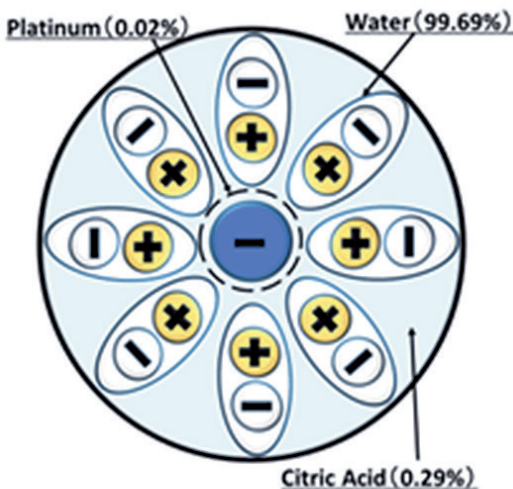
を集めている。白金ナノコロイド (Colloidal Platinum Nanoparticles ; CPN) は宮本らによって開発された³⁰⁾。白金ナノコロイドは粒径2nmのプラチナナノ粒子の全周をクエン酸ナトリウムでコーティングすることでコロイド化したもので、活性酸素種 (ROS) の強い除去能があり、抗酸化作用が期待されている^{30, 31)}。白金ナノコロイドは次世代の抗酸化物質として、健康食品や化粧品などに添加され一般に使用されている。さらには、脳梗塞³²⁾や口腔粘膜疾患の治療に応用するための研究も進んでおり、最新の研究では抗菌タンパクの誘導能が認められている。

本稿では、私と共同研究者のこれまで行ってきた研究成果を略説する。

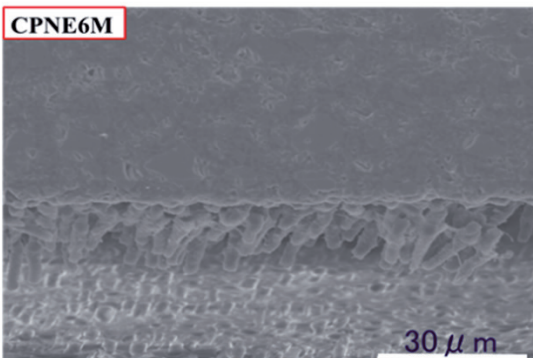
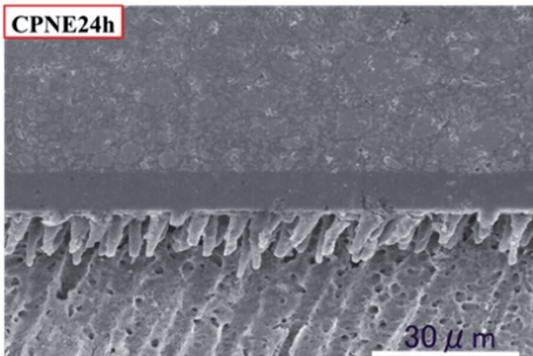
III. 白金ナノコロイドと新規ボンディング材の象牙質接着に関する研究

本研究の特徴としては歯質接着分野にナノテクノロジーを応用し、歯質接着性の改善と、最新の歯科材料への臨床運用を目標とすることである。使用するCPNによる抗菌タンパクの発現は、歯周組織での抗菌効果も期待できる。これまでの結果においてCPNの触媒作用によるレジンの重合促進が認められ、現在のところ4-META/MMA-TBBレジンに対しては健全象牙質面に酸エッチングした後に10% CPN溶液を30秒間塗布後20秒間水洗する条件が最も高い接着強さを示すことが明らかになっている³³⁾。ただし、他の接着システムに関しては不明な点が多い。そこで本研究では白金ナノコロイドが臨床で広く普及しているユニバーサルボンドの象牙質の接着性能に与える影響を明らかにするためにユニバーサルボンドであるCLEARFIL Universal Bondを用いた1ステップセルフエッチモードNE群と、2ステップトータルエッチモード (リン酸エッチングと併用したE群または、白金ナノコロイドとリン酸混合溶液を併用したCPNE群) の計3通りの象牙質接着性能について比較検討した。

各試料を37℃の水中に24時間あるいは6ヶ月保管後に微小引張試験による接着強さの測定を行った。24時間後では全ての群において有意差を認めなかった。すなわち、セルフエッチモードで用いた群とトータルエッチモードで用いた群との間に有意差は認めなかった。6ヶ月後においては、白金ナノコロイドを使用したCPNE群が最も高い接着強さを示したものの24時間後と同様に他群と有意差は認めなかった。各群の24時間後と6ヶ月後との接着強さを比較すると、有意差を認めなかったのは白金ナノコロイドを使用した



CPN模式図



CPNE 群のみであった。

また、接着界面の走査電子顕微鏡観察を行ったところ CPNE 群は24時間後と6ヶ月後のいずれの像にも太いレジクタグを認めた。

以上の結果から、白金ナノコロイドによりユニバーサルボンドは象牙質に高い接着耐久性をもたらす可能性が示唆された。この結果より白金ナノコロイドがボンディングレジンの象牙細管内への浸透を助長することや CPN に含まれる白金の触媒作用によって重合が向上する、あるいはその両方の機能を持つことが予想される³⁴⁾。

IV. 今後の研究の展開

現在超高齢社会を迎え、歯科の疾患構造も変化している。初発う蝕の減少に対し、咬耗歯や根面う蝕、歯根破折等の増加傾向を認めるが、治療法の確立はなされていない。理由の一つとして歯根象牙質に対する不十分な接着があげられる。ナノテクノロジーの応用でこの問題に対応することが可能であると考えている。現在歯科接着領域の課題である歯質長期耐久性の獲得に向け CPN の至適処理方法を検討することで、今後の歯科医学にナノテクノロジーという新たな学問分野の

導入と、歯科治療の発展並びに国民の健康増進の獲得を目指す所存である。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたっては、鹿児島大学大学院歯学総合研究科西谷佳浩先生ならびに北海道大学大学院歯学研究科口腔健康科学講座歯科保存学教室佐野英彦先生の御指導・御協力を賜りました。厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Van Meerbeek B, Vargas M, Inoue S, Yoshida Y, Peumans M, Lambrechts P, Vanherle G. : Adhesives and cements to promote preservation dentistry. *Oper Dent (supplement)*, 6, 119-144, 2001
- 2) Van Meerbeek B, De Munck J, Yoshida Y, Inoue S, Vargas M, Vijay P, Van Landuyt K, Lambrechts P, Vanherle G. : Buonocore memorial lecture. Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges. *Oper Dent*, 28, 215-235, 2003
- 3) Van Meerbeek B, Yoshihara K, Yoshida Y, Mine A, De Munck J, Van Landuyt K. : State of the art of self-etch adhesives. *Dent Mater*, 27, 17-28, 2011
- 4) Van Meerbeek B, Van Landuyt K, De Munck J, Hashimoto M, Peumans M, Lambrechts P, Yoshida Y, Inoue S, Suzuki K. : Technique-sensitivity of contemporary adhesives. *Dent Mater*, 24, 1-13, 2005
- 5) Munoz M, Luque-Martinez I, Malaquias P, Hass V, Reis A, Campanha NH, Loguercio AD. : In vitro longevity of bonding properties of universal adhesives to dentin. *Oper Dent*, 40, 282-292, 2015
- 6) Katsumata A, Saikaew P, Ting S, Katsumata T, Hoshika T, Sano H, Nishitani Y. : Microtensile Bond Strength Bonded to Dentin of a Newly Universal Adhesive. *Journal of Oral Tissue Engineering*, 15, 18-24, 2017
- 7) 川本千春, 福岡杏理, 星加修平, 田中 享, 佐野英彦 : 各種ワンボトルワンステップ接着システム材の接着性能. *接着歯学*, 26, 52-57, 2008
- 8) Goracci C, Rengo C, Eusepi L, Juloski J, Vichi A, Ferrari M. : Influence of selective enamel etching on the bonding effectiveness of a new "all-in-one" adhesive. *Am J Dent*, 26, 99-104, 2013
- 9) 勝俣愛一郎, 門脇佳孝, 川野晋平, 丁 世俊, 角田晋一, 星加修平, 池田考積, 田中 享, 佐野英彦

- 彦：象牙質湿潤状態がユニバーサルボンドの接着性能に及ぼす影響. 日歯保存誌, 59, 32-39, 2016
- 10) De Munck J, Van Meerbeek B, Satoshi I, Vargas M, Yoshida Y, Armstrong S, Lambrechts P, Vanherle G. : Microtensile bond strengths of one- and two-step self-etch adhesives to bur-cut enamel and dentin. *Am J Dent*, 16, 414-420, 2003
 - 11) Goracci C, Sadek FT, Monticelli F, Cardoso PE, Ferrari M. : Microtensile bond strength of self-etching adhesives to enamel and dentin. *J Adhes Dent*, 6, 313-318, 2004
 - 12) Sadek FT, Goracci C, Cardoso PE, Tay FR, Ferrari M. : Microtensile bond strength of current dentin adhesives measured immediately and 24 hours after application. *J Adhes Dent*, 7, 297-302, 2005
 - 13) 清村正弥：4-META/MMA-TBB系レジンのウシ象牙質への接着. 歯材器, 6, 860-872, 1987
 - 14) 秋本尚武, 横山 元, 桃井保子, 河野 篤：樹脂未含浸脱灰象牙質の接着に及ぼす影響. 接着歯学, 19, 16-25, 2001
 - 15) 田中久美子, 土居潤一, 高畑安光, 西谷佳浩, 山路公造, 糸田俊之, 吉山昌宏：セルフエッチング接着システムの脱灰および再石灰化象牙質に対する接着性. 接着歯学, 25, 12-18, 2007
 - 16) 田村ゆきえ, 島村 稔, 柴崎 翔, 松吉佐季, 植田宏幸, 金澤智恵, 平井一孝, 辻本暁正, 宮崎真至, 日野浦 光：ユニバーサルシステムへのリン酸エッチングの応用が歯質接着性に及ぼす影響. 接着歯学, 33, 75-82, 2015
 - 17) Roco MC, Bainbridge WS. : Societal implications of nanoscience and nanotechnology : Maximizing human benefit. *J Nanoparticle Res*, 7, 1-13, 2005
 - 18) 文部科学省：第2期科学技術基本計画. 第2章 1 - 2, 2001
 - 19) Mitra SB, Wu D, Holmes BN. : An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc*, 134, 1382-1390, 2003
 - 20) Ernst CP, Brandenbusch M, Meyer G, Canbek K, Gottschalk F, Willershausen B. : Two-year clinical performance of a nanofiller vs a fine-particle hybrid resin composite. *Clin Oral Investig*, 10, 119-125, 2006
 - 21) 五十嵐 豊, 付 佳楽, 角田晋一, 田中 享, 中沖靖子, 佐野英彦：プラチナナノコロイド象牙質処理が4-META/MMATBBレジン of サーマルサイクリング負荷前後の接着に与える影響. 北海道歯誌, 32, 177-192, 2012
 - 22) Hoshika S, Nagano F, Tanaka T, Koshiro K, Selimovic D, Miyamoto Y, Sano H. : Expansion of nanotechnology for dentin adhesion using Colloidal Platinum Nanoparticles. 87th General Session of the IADR 2009, <http://iadr.confex.com/iadr/2009miami/webprogram/Paper115406.html>
 - 23) Hoshika S, Nagano F, Tanaka T, Ikeda T, Wada T, Asakura K, Koshiro K, Selimovic D, Miyamoto Y, Sidhu SK, Sano H. : Effect of application time of colloidal platinum nanoparticles on the microtensile bond strength to dentin. *Dent Mater J*, 26, 682-689, 2010
 - 24) Hoshika S, Nagano F, Tanaka T, Wada T, Asakura K, Koshiro K, Selimovic D, Miyamoto Y, Sidhu SK, Sano H. : Expansion of Nanotechnology for Dentistry : Effect of Colloidal Platinum Nanoparticles on Dentin Adhesion mediated by 4-META/MMA-TBB. *J Adhes Dent*, 13, 411-416, 2011
 - 25) Nagano F, Selimovic D, Noda M, Ikeda T, Miyamoto Y, Koshiro K, Sano H. : Improved bond performance of a dental adhesive system using nano-technology. *Biomed Mater Eng*, 19, 249-257, 2009
 - 26) Mendonça G, Mendonça DB, Aragão FJ, Cooper LF. : Advancing dental implant surface technology –from micron- to nanotopography. *Biomaterials*, 29, 3822-35, 2008
 - 27) Tschoppe P, Zandim DL, Martus P, Kielbassa AM. : Enamel and dentine remineralization by nanohydroxyapatite toothpastes. *J Dent*, 39, 430-437, 2011
 - 28) Hirata E, Uo M, Nodasaka Y, Takita H, Ushijima N, Akasaka T, Watari F, Yokoyama A. : 3D collagen scaffolds coated with multiwalled carbon nanotubes: initial cell attachment to internal surface. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 93, 544-550, 2010
 - 29) Hirata E, Uo M, Nodasaka Y, Takita H, Akasaka T, Watari F, Yokoyama A. : Multiwalled carbon nanotube-coating of 3D collagen scaffolds for bone tissue engineering. *Carbon*, 49, 3284-3291, 2011
 - 30) Kajita M, Hikosaka K, Iitsuka M, Kanayama A, Toshima N, Miyamoto Y. : Platinum nanoparticle is a useful scavenger of superoxide anion and hydrogen peroxide. *Free Radic Res*, 615-626, 2007
 - 31) Watanabe A, Kajita M, Kim J, Kanayama A, Takahashi

- K, Mashino T, Miyamoto Y. : In vitro free radical scavenging activity of platinum nanoparticles. *Nanotechnology*, 20, 455105, 2009
- 32) Takamiya M, Miyamoto Y, Yamashita T, Deguchi K, Ohta Y, Ikeda Y, Matsuura T, Abe K. : Neurological and pathological improvements of cerebral infarction in mice with platinum nanoparticles. *J Neurosci Res*, 89, 1125-1133, 2011
- 33) 星加修平, 安本 恵, 長野二三, 田中 享, 佐野英彦 : ナノテクノロジーを用いた Total etching system の接着性能改良の試み : 白金ナノコロイド処理による象牙質接着への影響. *接着歯学*, 27, 84-88, 2009
- 34) Katsumata A, Katsumata T, Hoshika S, Hoshika T, Nishitani T, Yajima T, Sato T, Ichikawa H, Sano H, Nishitani Y. : Dentin Bond Strength of the Universal Adhesives using the Colloidal Platinum Nanoparticles. *Journal of Oral Tissue Engineering*, 15, 11-17, 2017

医科歯科連携 一歯のチェック室のあゆみ

山口 泰平¹⁾, 五月女 さき子²⁾, 西山 毅¹⁾, 長田 恵美¹⁾, 小幡 純子¹⁾, 中野 由¹⁾, 濱田 佳菜子³⁾, 橋口 千琴⁴⁾, 峰元 里子⁵⁾, 田中 謙光⁶⁾, 上川 義昭⁷⁾, 久米 健一⁸⁾, 山本 芳丈⁹⁾, 稲田 絵美¹⁰⁾, 是枝 清孝¹¹⁾, 吉田 礼子¹²⁾, 森 和代¹³⁾, 堀之内 美帆¹³⁾, 福重 雅美¹³⁾, 下田平 貴子¹³⁾, 於保 孝彦¹⁾

鹿児島大学病院 ¹⁾ 口腔保健科・歯科口腔ケアセンター；³⁾ 保存科；⁴⁾ 歯周病治療科；
⁵⁾ 冠ブリッジ科；⁶⁾ 義歯補綴科；⁷⁾ 口腔外科；⁸⁾ 顎顔面外科；⁹⁾ 矯正歯科；¹⁰⁾ 小児歯科；
¹¹⁾ 歯科麻酔科；¹²⁾ 歯科総合診療部；¹³⁾ 臨床技術部・歯科衛生部門
²⁾ 長崎大学病院 周術期口腔管理センター

はじめに

少子高齢化社会を迎え、多職種連携など医療介護システムの改革が進められている。医科歯科の連携も例外ではなく各種の試みがされてきたが、その中の一つとして平成24年に周術期口腔機能管理が保険収載されたことにより現在では多くの施設でシステム作りが進められている。

本管理の目的は医科的疾患の治療に際し、適切な口腔管理を行うことにより口腔に関連した有害事象を予防、軽減することで、質の高い医療の提供を可能とし、かつ治療全体の効率化をはかることにある。周術期口腔機能管理は医科歯科連携を推進する上で、従来の歯科疾患病名がない状態で予防を目的としているということから、新しい保険診療体系の試みであるといえる。保険給付対象の医科的疾患は悪性腫瘍、心臓血管疾患、臓器移植等の全身麻酔下での手術、骨髄（造血細胞）移植、がん等に関わる放射線治療、化学療法、さらに緩和医療があげられている。

歯周病が糖尿病、動脈硬化、心臓病、低体重出産などに影響することは一般に知られるようになってきているが、同様に全身麻酔による手術や、化学療法、頭頸部の放射線療法などの高度医療に際しては口腔内の状態が予後に影響してくることが明らかになってきている。重度のう蝕、歯周病はそれ自体が感染症であり、さらには清掃状態が悪いことだけでも細菌の棲み処になっている。これらの感染源を残したまま手術を実施した場合、術後に手術部位感染や、肺炎、発熱の原因になることがある。また、化学療法、放射線療法では口内炎などの有害事象が重篤化することがある。近年、これらは術前術後の歯科処置により改善することが分かっている。



写真

鹿児島大学病院では平成18年度から、NST 下部組織として口腔ケアチームが組織され、口腔保健科、口腔顎顔面センター、補綴2科、歯科衛生士部門を中心に医科の病室を訪問して、治療や口腔ケア管理を行ってきた。また、不定期ではあるが、外来化学療法室を巡回して、問診、検診を行うことによって、歯科受診の必要性のある患者の歯科予約に結び付けてきた。こうした中で、平成24年に医科歯科連携が正式に保険適応となったことを受け、体系的に取り組むために新たなシステム作りが必要になった。まず平成25年10月に歯科口腔ケアセンターを設立して医科の各診療科に対して、歯科管理依頼の窓口を一本化することで積極的

な歯科紹介を依頼した。次に平成26年1月に医科入院が決まった際の説明を行う入院支援室内に「歯のチェック室」を併設して口腔機能評価を実施して、必要なら入院前の歯科治療を勧告することで、入院後の手術などに支障が出ないようにした(写真)。同時に入院後の歯科予約を取ることで入院直後からの管理が可能になった。

また、平成26年7月には呼吸器外科と直接連携を組むことで、同科の周術期口腔機能管理対象症例はもらさず歯科管理に入れる体制を構築した。この方法は連携を実施するのに高い実績を上げたため、平成28年4月から血液膠原病内科、同年8月から消化器内科と直接連携を組むことで現在に至っている。これらにより毎月約120件の医科患者を新規に受け入れてきた。

歯のチェック室の運用状況

歯のチェック室は当初、口腔保健科のスタッフだけで月火水曜日の11時から13時だけの形でスタートしたが、徐々に稼働時間を拡大し、平成26年12月からは歯科の各診療科に依頼して全科支援体制で3時間ずつの交替により毎日10時から16時まで運用を行うことができるようになった。一方で開始から2年を経過した段階で実績をあげると同時に課題も見えてきた。入院支援室の入院前説明は全入院患者の約半数が受診されている。しかし入院支援室の受診者の約4分の3が歯のチェック室の受診を拒否されていた。その理由は「かかりつけ歯科医院での受診中、受診直後でそれ以上は必要ない」「必要性を理解されない」というものが約半数を占めており、周術期管理の必要性をご理解いただけていないことが明らかになった。また、医科の検査日に受診して頂くため、空腹のまま長時間の検査の後になり、疲れている実態も明らかになった(図1)。また、受診はお昼時に集中する傾向があり、歯のチェック室の許容能を超えてしまうことで、対象の患者さんに十分対応できず、相当数の対象患者さんを受診に結びつけられなかった(図2)。曜日別の分析で

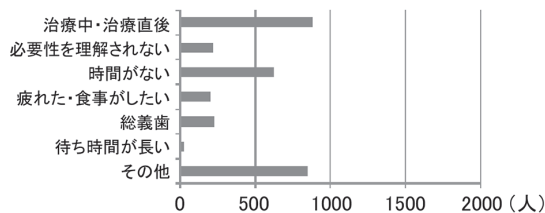


図1 歯のチェック室受診を拒否された理由の内訳 (平成27年度)

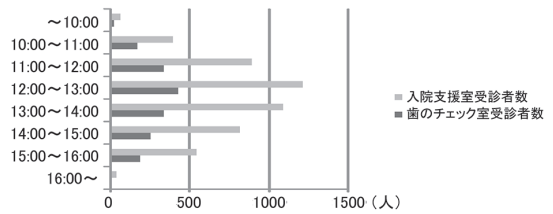


図2 時間帯別の入院支援室、歯のチェック室受診状況 (平成27年度)

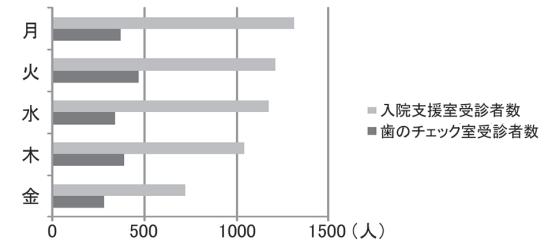


図3 曜日別の入院支援室、歯のチェック室受診状況 (平成27年度)

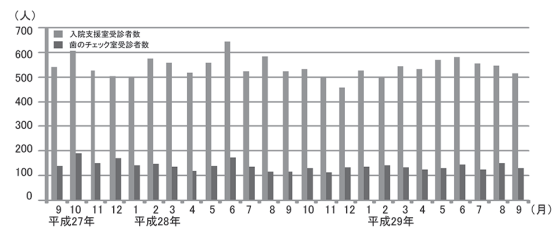


図4 入院支援室受診者数と歯のチェック室受診者数の推移

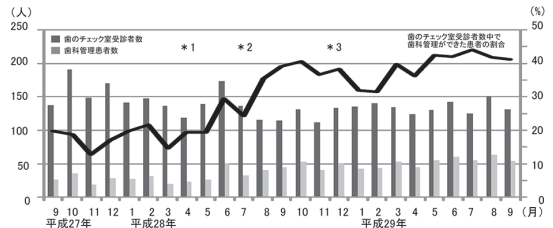


図5 歯のチェック室受診者数と歯科管理件数の推移

は受診者が週の初めに集中して金曜日は最も少ないことが明らかになった(図3)。さらに、歯のチェック室への出向歯科医師は全科支援体制で実施していたため、コンセンサスが取り難いこと、受診時に入院日が決まっていなかったという理由で歯科予約が取れず、歯科管理に結び付いていなかった。

そこで平成28年度から毎月歯のチェック室担当者会議を開始して周術期口腔機能管理対象症例を最大限、歯科管理に結び付けることを徹底するように試みた(図4, 5 *1)。同年7月には受診当日に歯科予約が取れなかった症例、あるいは入院日が未定だった症例

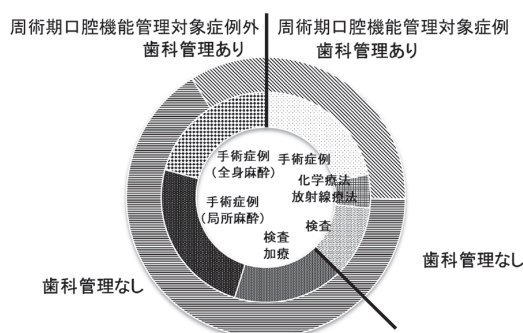


図6 歯のチェック室受診者の症例別内訳と歯科管理割合（平成29年9月）

を、後日予約確定するシステムを構築することで飛躍的な歯科管理症例の増加を図ることができ、結果として歯のチェック室受診者のなかで、周術期管理対象症例は70%近く歯科管理に入れることができるようになった（図5 *2）。12月には各医科医局に対して、対象症例に歯のチェック室受診指示を出していただくよう要請したが、その後、わずかに増加しただけで余り効果は上がらなかった（図5 *3）。しかし定期的にご案内することで増加することを期待したものであった。

一方で歯のチェック室では、歯科一般の症例の取り込みも目的のひとつに入れていたため、周術期口腔機能管理対象症例以外の患者も同様に受診していただいた。しかし、実際には「かかりつけ歯科医がある」、「定期的に歯科受診している」という患者が大半を占め、本院の歯科管理には結びついていなかった（図6）。

結果として歯のチェック室受診総数の4割程度が歯科管理に結びつき、歯科口腔ケアセンターの新患者の中で歯のチェック室を経由して受診される患者は5割弱を占めた。しかし、逆に6割前後の患者が口腔内診察だけで帰宅している実態も明らかになった。また、医科入院患者で周術期口腔機能管理の対象症例は、全体の3分の1程度しか受け入れられていなかった。これらのことから、歯のチェック室の運用の限界もまた、明らかとなり、一層の飛躍のために平成29年9月末で一旦、この形態での運用を停止することとなった。

当初、歯のチェック室の目的のひとつは「入院前に患者さんの口腔機能を評価して、必要と判断した歯科処置を事前に実施した後で入院して頂くことで、安心

して手術などの処置を受けられる」という前方支援の役割が期待されていた。しかし入院支援室の併設を停止したことで、この機能が失われてしまった。このため、入院後に歯科受診していただいた時点でう蝕、歯周病、他の感染巣が見つかり、手術が延期になった例も少数ながら発生している。それ以降、一部の医科診療科の外来から、入院前の時点で歯科口腔ケアセンター外来に直接紹介がくるようになり、対応している。そういう点ではこれまでの「歯のチェック室」を残したままで新システム導入という方法もあったが、人的資源の関係でかなわなかったのは残念である。この点を難しくしている大きな問題のひとつが立地である。現在では入院患者が歯科受診するのに、車いすが列をなして長距離を移動している光景が日常的になっている。医科外来、病棟と歯科診療棟が700から800メートルも離れており、医科外来を受診した患者が歯科を受診しづらく、医科外来患者の歯科管理への受け入れが進まない現状がある。この点では医科歯科外来のアクセスの容易な他施設（病院）とは状況を大きく異にしている。

歯のチェック室は、これまでの形では一旦終息し、歯科診療棟内の口腔保健科、歯科口腔ケアセンター外来に取り込む形となるが、現在、鹿児島大学病院は再開発中であり、歯科診療室は平成35年竣工予定のA棟に移転することが決まっている。A棟では医科と歯科の外来診療室は直結となるため、患者の移動の不便さは解消される。また歯科口腔ケアセンターの資材的、人的許容能力が向上すれば、入院前の前方支援という歯のチェック室本来の役割を十分に発揮できる環境が整うことになる。最終の到達目標をこの時点として、準備を進めているところである。

新たな医科歯科連携システム作りについて

周術期口腔機能管理対象症例の最大限の受け入れは本院の重点化目標の1つであり、推進に向けて抜本的な対策が求められてきた。患者受け入れ方法のうちで、上述の医科診療科と直接連携を組む方法は最も効率のかつ確実な方法であることがこれまでの実績から明らかになっていった。そこで、対象を全医科診療科に広げることで対象症例の内の全身麻酔下で実施する手術症例を全例受け入れる体制を平成29年10月から開始した。10月1日に、それまでの呼吸器外科、血液膠原病内科、消化器内科に加えて消化器外科、心臓血管外

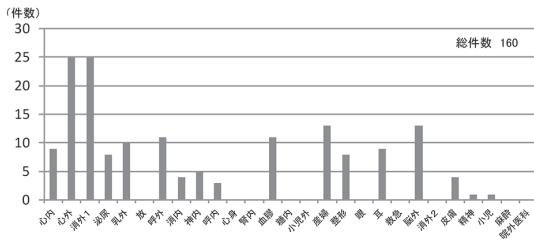


図7 歯科口腔ケアセンターにおける医科診療科別新患者数（平成29年12月）

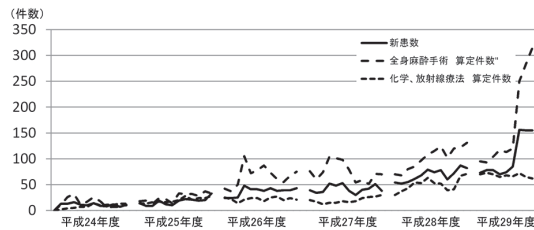


図8 周術期口腔機能管理の新患者数と管理料算定件数の推移

科、乳腺・甲状腺外科から開始し、順次拡大を進め、平成30年1月15日の眼科、皮膚科、小児外科を最後に100%確保することができた。実施に当たっては、月あたりの新患者数が大幅に増加するため、マンパワー的にそれまでの歯科口腔ケアセンターの能力では不足したため、10歯科診療科からの援助を頂いている。歯科口腔ケアセンターの新患者数は当初試算通り月あたり150件を超え、平成30年1月17日現在まで大きなトラブルは起こっていない。手術症例以外のものを含めると受け入れ元は、多くの医科診療科にわたり、医科の側でも歯科との連携が日常の医療行為の一環として定着してきていることが伺える（図7）。

一方で化学療法、放射線療法の患者は現在、3分の1から4分の1程度の管理に留まっている（図8）。手術症例は手術というイベントを把握することでフォローできるが、化学療法は実施を把握する方法に限られ、また、長期にわたって管理する必要があるため一段難しいシステムの構築が必要になる。それでも上述の血液膠原病内科、消化器内科の化学療法症例は全数、歯科管理に入れることができています。また最近の事例では、耳鼻咽喉科は口腔との関連が深く、化学療法、放射線療法でも口腔有害事象が出やすいことから、医局と相談の上、平成30年1月から周術期口腔機能管理の全症例について提携、管理を開始している。最終的には全ての周術期口腔機能管理対象症例をフォローできなければならないのは明らかであり、今後の

課題である。

周術期口腔機能管理の効果についてはこれまでに多数の報告があるが、研究デザインの問題から、十分に信頼できる報告は少ないのが現状である。周術期口腔機能管理は十分な検証がされないまま実施された関係で、方法論も、その効果も十分に確立されていない。しかし関係学会、研究会の拡大、盛況ぶりは目を見張るものがあり、関心の高さが伺える。当センターは日本口腔ケア学会の「共同研究委員会」の会員になっている関係で、全国の多施設共同研究、調査に参加させていただいている。症例数の確保も重要だが、管理方法が各施設（病院）に一任されている現状では多施設での比較、解析が必須である。ここ5年から10年くらいで多数の報告が集まることで整理、体系化されるものと思われる。日常的に医科患者の口腔管理に携わっていると、周術期に限らず、医科的治療に際して、これまで見過ごされていたと思われる口腔状態に直面するだけでなく、新たに歯科的、あるいは顎顔面領域の疾患が見つかることもあり、患者のためにも管理に入って良かったと感じることを頻回に経験する。新しい時代の高度医療の提供、医科歯科連携の形として今後、より一層の推進が期待されるところである。

おわりに

医科歯科連携事業の創設から医科病室への往診、歯のチェック室、平成29年10月からの新体制導入に至るまで鹿児島大学病院執行部、医科歯科各診療科、看護部、臨床技術部、入院支援室、他関係各位には人的資源をはじめとして多大なるご理解、ご協力を頂くことで、ここまですることができました。本事業は、この先も、新外来棟竣工を睨んで、すべきことは山積みであり、病院、歯科全体として取り組んでいかねばなりません。本紙面を借りて感謝申し上げますとともに、今後ご支援、ご助力を頂きますよう、お願い申し上げます。

平成29年度 鹿児島大学歯学部公開講座報告

南 弘之

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 咬合機能補綴学分野

講座名：在宅での歯科治療を行うにあたって知っておきたいこと
開催地：鹿児島県歯科医師会館
開催日時：平成29年12月2日(土) 17:30~20:00
主催：鹿児島大学歯学部
鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 地域連携高齢者歯科医学センター
共催：鹿児島県歯科医師会
鹿児島市歯科医師会
(在宅療養支援歯科診療所の施設基準研修会を兼ねる)
後援：鹿児島大学 かごしまCOCセンター

講座の趣旨・内容：

超高齢社会を迎えて、歯科医師の活躍の場は診療所だけでなくとどまらず、施設や個人の居宅への訪問診療の機会も増えている。高齢者や、基礎疾患や障害を抱えた方たちが対象となることから、多職種連携による対応や、患者のコンディションへのいっそうの配慮が必要とされる。本講座では、高齢者や有病者に安全で有効な歯科医療を提供するために必要な知識を、基礎的および臨床的に解説することを目的とした。

受講対象者：

在宅歯科診療を必要とする方、介護を行なっている方、訪問歯科診療に携わる方

プログラム

- 挨拶、導入 司会進行 南 弘之
- 開会の辞・挨拶
鹿児島県歯科医師会 伊地知 博史 会長
- 加齢と歯の喪失に伴う顎骨の形態変化と注意すべき血管など
解剖法歯学分野 田松 裕一 教授



- 臨床の現場における緊急時の対応(モニタリング)
歯科麻酔全身管理学分野 杉村 光隆 教授
- 摂食嚥下機能の評価と対応
口腔顎顔面補綴学分野 西 恭宏 准教授
- 大学における医科歯科連携と地域包括ケアとの関わり
予防歯科学分野 山口 泰平 准教授
- 閉会の辞
鹿児島市歯科医師会 下田平 幸一 会長

本年度の歯学部公開講座は、平成29年12月2日(土)に、鹿児島県歯科医師会館にて、鹿児島県歯科医師会



山口先生



杉村先生



西先生



田松先生

および鹿児島市歯科医師会の共催、鹿児島大学ごしまCOCセンターの後援のもと、在宅療養支援歯科診療所の施設基準研修会を兼ねて開催された。今回は有料の講座としたが、総勢64名の出席を得た。

講演は、鹿児島県歯科医師会の伊地知 博史 会長の開会の辞で始まった。

まず田松教授が、加齢に伴う口腔領域の変化について、歯の喪失と顎骨の形態の関係や、それによって露出する血管を、解剖画像を用いて示された。続いて杉村教授は、安全な有病高齢者の歯科診療を実行するための呼吸器系や循環器系への配慮や、外来診療および在宅診療の現場における緊急事の対応について、モニターに用いる機器の解説をまじえて紹介された。3題目の西准教授は、現在の超高齢社会を迎えて注目を集めている摂食嚥下機能の評価と、それに基づいた食事・栄養摂取の指導について説明された。最後に、山口准教授は、現在の鹿児島大学病院における医科歯科連携の現状を紹介され、地域包括ケアを推進するための多職種連携の重要性やその中の歯科の役割を解説された。

最後に、鹿児島市歯科医師会の下田平 幸一 会長より閉会の辞を頂き、講座を終了した。

各演題とも熱のこもった講演となり、十分な質疑応答の時間が確保できなかったが、講演終了後に講師に直接質問する参加者もおられた。また、各講演について、もっと詳細に話を聞きたいとの声も多数寄せられたため、今後の開催に向けて構成の参考にしたいと感じた。

講座終了後には懇親会に招いていただいた。会には鹿児島県歯科医師会および鹿児島市歯科医師会の役員の多数の先生がたが参加者された。現在の役員には伊地知会長をはじめ、鹿児島大学の卒業生や、鹿児島大学のいずれかの講座に在籍しておられた先生が多数お

られ、非常に活発な交流の機会ともなった。大学と歯科医師会の関係強化、また大学と地域の橋渡しの役目を十分に果たすことができたと考えている。

最後に、本公開講座の開催にあたりご尽力いただきました、鹿児島県歯科医師会の黒木 敦朗 会員部会担当常務理事、鹿児島県歯科医師会の前田 裕一 学術担当理事、鹿児島市歯科医師会の橋木 裕 学術担当理事、鹿児島県歯科医師会の事務局の方々をはじめ、実務に携わられた先生がたに厚くお礼申し上げます。また、公開講座の準備・実施にご助言、ご尽力いただいた、鹿児島大学大学院医歯学総合研究科総務課庶務係の山下 樹 係長ならびに山口 浩史 氏を始めとする関係諸氏に、心から感謝いたします。

平成29年度 SCRP 日本代表選抜大会参加体験記

山下 紗智子

鹿児島大学歯学部4年

私は、昨年2017年8月18日、東京・市ヶ谷の歯科医師会館にて行われた日本歯科医師会／デンツプライ・シロナ共催 SCRP (スチューデント・クリニシャン・リサーチ・プログラム／Student Clinician Research Program) 日本代表選抜大会に出場いたしました。この大会では、毎年夏季に全国の大学から選出された歯科学学生1名ずつが集い、基礎あるいは臨床分野での研究発表を行います。各発表者は、審査員を前にして研究内容を英語でプレゼンテーションし、その評価を競います。私は、選択科目として行っている口腔生化学分野の研究について、基礎部門での発表を行いました。今回は惜しくも上位入賞を逃しましたが、とても貴重な体験をさせていただき、多くのことを学ぶことができました。そこで、この場をお借りし、今回の研究発表について体験記という形で報告させていただきます。

私は3年生の時に、研究活動に加え、将来必要とされる医学英語の学習もできるという点に魅力を感じ、生化学分野のゼミに入りました。その時は自分がSCRPに出場することになるとは微塵も思っていませんでした。3年生の間は、Western blotting や PCR などの基本的な実験をさせていただき、研究の際に必要な手技を学びました。4年生になって、生化学分野の教授でおられる松口先生から SCRP への参加を勧められました。これに対して、過去に出場された先輩方の輝かしい成績を見てきたのでプレッシャーを感じ、数日ほど悩みました。しかし、上手くいかなくても貴重な体験をさせてもらえるせっかくのチャンスであり、時間的に余裕のある今のうちにやってみようと思い、出場することになりました。

SCRP 出場にあたり、まず研究内容を決めました。私は、以前から興味があり、この講座で解析されている内容でもある、骨再生のメカニズムについて取り組むことにしました。そして、今回「骨形成タンパク質

9 (BMP9) は骨芽細胞における Notch エフェクター分子 Hes1 の発現を誘導する：その分子機構および機能的意義についての解析 (英語演題：Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) induces the expression of Hes1, an effector molecule of Notch signaling, in osteoblasts : Analysis of its molecular mechanisms and functional roles) という演題で発表を行いました。骨形成タンパク質 (BMP) は、その名の通り骨形成能を有する一群のサイトカインです。その中でも特に BMP9 は、強い骨芽細胞分化促進能を有し、歯周病による歯槽骨吸収や顎骨欠損などの口腔疾患における骨再生療法への応用が期待されています。結果としてまず、骨芽細胞内での BMP9 による Hes1 発現誘導は Notch 非依存性であることが明らかになりました。さらに、BMP9 による骨芽細胞分化誘導における Hes1 の機能的役割を調べるために、siRNA によって Hes1 をノックダウンした骨芽細胞を BMP9 で刺激し、細胞内シグナル伝達に対する影響を調べました。すると、Runx2 や Osx などの骨形成マーカーの発現上昇、BMP シグナルのメディエーターである MAP キナーゼのリン酸化促進、ネガティブフィードバックとして MAP キナーゼを不活性化する DUSP の発現上昇抑制が見られました。つまり、Hes1 がノックダウンされた骨芽細胞では DUSP の発現上昇が抑制されているため、BMP9 で刺激すると MAP キナーゼのリン酸化が促進され、骨形成マーカーの発現が増加したと考えられます。以上のことにより、Hes1 は BMP9 シグナルのオートフィードバック阻害機構の1つとして成立していることが考えられます。したがって、Hes1 の阻害を行うことで、BMP9 による骨誘導作用を増強できる可能性が考えられ、臨床応用も可能になるかもしれません。この研究はまだ進行中であり、現在 Hes1 発現誘導プラスミドを作り、それを骨芽細胞に導入して Hes1 を強制発現させようとしているところです。この細胞を BMP9 で刺激し、骨芽細胞機能に対する Hes1 強制発現の影響を調べたいと考えています。

大会に向けて、研究テーマに沿った勉強や英語の学習を続けながら、抄録や SCRP 小冊子印刷用の発表内容の要旨、ポスター、スクリプトの製作も行いました。抄録および要旨は、研究内容の概要を日本語と英語の両方で書かなければなりません。研究内容に関する知識を整理しながら日本語で書くのさえも難しく、先生方に何度も助けていただきました。さらに、完成した和文を英文にするのにも、かなり時間がかかりました。この2つの書類は、大会約1か月前の7月初旬までに主催側に提出しなければいけないのですが、直前にやっと完成しました。しかし、その後のポスター製作はそれより何倍も大変で、作業の中で一番難航しました。ポスターのサイズには規定があり、その限られたスペースで内容を効果的に伝えるためにとっても苦戦しました。配置をだまかに決めた後も、内容を盛り込んでいくうちにスペースの過不足が生じ、その都度情報量を調節したり、構成を再検討したりしました。配色や文字の大きさなどの細部にまでこだわり、何度も何度も修正を繰り返して、最終的には自分の納得のいくものに仕上げることができました。ポスターが8割ほど完成したころにスクリプトを作り始めました。英語においてもやはり書き言葉と話し言葉は異なり、戸惑う部分もありましたが、ポスター制作に比べるとスムーズに進んだように思います。先生方にはしつこいほど質問をしたり、修正をお願いしたりして協力していただき、出発する前日の夜に何とかポスターとスクリプトを完成させることができました。

大会前日の8月17日の朝、SCRPに2回出場経験のある成先生（現鹿児島大学病院研修医）に同行していただき、東京へ向かいました。連日長時間の作業が続き寝不足でしたが、飛行機の中では緊張のために一睡もできず、頭の中でスクリプトを反復しながら発表の練習をしました。現地に着いてからは、集合時刻までの時間を使って成先生に練習を手伝っていただきました。その後、市ヶ谷の歯科医師会館へ向かうと、同じくSCRPに参加する他大学の学生が続々と集まっているところでした。皆の面持ちを見て、緊張しているのは私だけではないのだと感じ、少し不安が和らぎました。今回のSCRP日本代表選抜大会には、全国29あるうちの28校の歯学部から、下は2年生から上は6年生まで幅広い学年の学生クリニシャンが集いました。全員が受付を済ませた後、地下階の本番会場となるホールに移動し、1から28のクリニシャン番号順に並べられたボードに各々のポスターを貼って、発表のシミュ

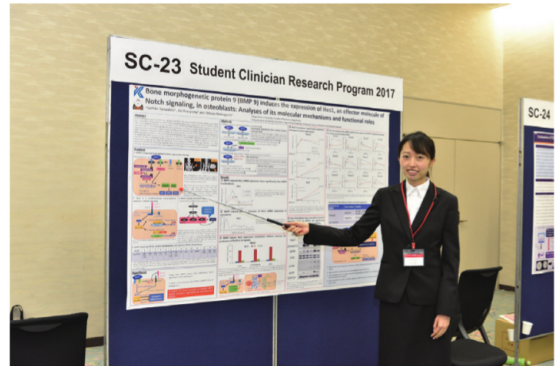


写真1



写真2

レーション等を行いました。夕方になって解散が告げられるとすぐ、私は足早にホテルへ戻り、何度も発表の練習をしました。

そして、いよいよ本番当日を迎えました。不安と期待を胸に1人で歯科医師会館に向かいました。携帯電話の電源を切らされ、入学試験のようなピリピリとした雰囲気の中、クリニシャン番号1、11、21番より発表および審査が始められました。6名の審査員が2名ずつ3組に分かれ、一組一学生ずつ順番に回って審査が行われました。クリニシャンは各自のボードの横に座って順番を待ち、自分の番になると立って発表を行いました。5～7分の発表時間の後に、3分の質疑応答の時間があり、全て英語にて行われました。3回発表を行いました。自分の審査以外の待ち時間は他のクリニシャンの発表を耳にしながら、何度もイメージトレーニングを行いました。1回目の発表は緊張で所々詰まってしまいましたが、2回目、3回目と重ねるごとにスムーズにできるようになりました。質疑応



写真3

答では、審査員の質問の意味が分からず、英語力の低さや研究分野の知識不足を痛感させられる場面もありました。それでも、出せる限りの力を出し切れたので、最後の発表を終えると言葉では表せないほどの達成感がこみ上げてきました。審査がすべて終了した後、ポスターが一般向けに公開されました。その際、当時助教をされていた楠山先生や成先生がいらして労いの言葉を掛けてくださり、安堵したのを覚えています。また、父と妹も駆けつけ、苦勞して作ったポスターを見て、その努力を称えてくれました。その後、上位入賞者の表彰が行われましたが、そのうち何名かは持ち場が近く、発表の様子を見ていたので、あれほどの高いクオリティなら必然的な評価だと納得し、感服しました。(写真1：鹿児島大学代表として発表を行いました) (写真2：ポスターの一般公開の様子)

今回偶然にも、楠山先生がSCRPに参加したOBとして講演を行われましたが、そこで「勉強は苦い薬である」とおっしゃっていたのが印象に残っています。確かに、今回の経験を振り返ってみますと、頑張っても思うようにいかず苦しいことも多々ありました。しかし、このSCRPを通して、様々な知識を深められただけでなく、研究に対する熱意や根性が試され、精神的にも少なからず成長できたのではないかと思います。また、他大学の学生と親睦を深めることもでき、彼らから刺激を受け、今後も様々なことにチャレンジし続けようと奮起させられました。彼らは、それまで競ってきたライバルであると同時に、同じ経験を共有した仲間であり、この繋がりは大事にしていきたいと思っています。SCRPを経て、このように様々な収穫があり、やり遂げて本当に良かったです。これほど貴重な経験ができたのは、先生方のサポートを受けながら興

味のあることを突き詰められる環境、すなわちゼミという場があったからこそだと思います。私だけでなく多くの学生に、ゼミを通して学ぶ楽しさを感じ、新たなチャンスを掴んでほしいと願っています。(写真3：懇親会での他大学のクリニシャンとの歓談)

この度、鹿児島大学歯学部紀要での執筆の機会を与えてくださった先生方、SCRP関係者の方々、データのやり取りを仲介してくださった事務の方々、そして大変お忙しい中で発表の準備を支援してくださった口腔生化学講座の松口徹也教授、楠山譲二先生(先日渡米されました)、成昌ファン先生に、心から感謝と御礼を申し上げます。

IADR Hatton Award 2018 国内選考会体験記

関 遥

鹿児島大学歯学部3年

「今度 IADR の Hatton 賞っていう賞の国内選考会があって、英語で発表なんだけど出てみない？」と、所属している歯科機能形態学分野の後藤教授から唐突にメールが送られてきたのは、8月の半ば、初めて上陸した中部地方で耐ハイ片手にフライドチキンを頬張っているところであった。そもそもの始まりは昨年度、学部2年次脳解剖実習中に「アルツハイマー病とか興味あるんですね〜。」という無責任な発言をしたところにある。この未来の雑用候補の発言を後藤教授が聞き逃すはずもなく、授業の度に、「それならウチでアルツハイマー病の研究を始めたからやってみるといいよ。」と優しくお声をかけてくださった。それからなんとなくお菓子の常備してある研究室に足を運んでいるうち、研究に参加させていただく運びとなっていたのである。それから1年、歯科機能形態学分野で、誰に頼まれもせずアルツハイマー病に関する研究をお手伝いさせていただいていたのであるが、敬愛する助教、倉本先生にくつつき岡崎市の生理学研究所に赴きデータ解析をしていた矢先、唐突に上記のようなお話をいただいた。「(よくわからないんで) 出ます〜。」というこれまた無責任な発言をした結果、気付けば Hatton 賞の最終選考会に JADR から日本支部代表として参加することになっていたのである。そのわけもわからず参加した Hatton 賞の国内選考会までの軌跡と選考会後について、体験記としてここに示したい。

先にも述べた通り、アルツハイマー病に関してなんとなく興味があるだけであった。脳研究などというものを出来たら格好よかろう、という浮ついた気持ちもあったかもしれない。だが、アルツハイマー病に関して勉強をしたいと思っていたことは確かである。歯科の分野で脳研究を本格的に行っていたとはついぞ知らず、あのとき何気なく後藤教授に囚らずも心意を吐露したのは何かの縁であったのであろう。歯科機能形態学分野では脳の研究を本格的に行なってはいたが、ア



写真1

ルツハイマー病に関する研究については全く新しいテーマであったため、教室の先生方も実験に関しては手探りであった。このアルツハイマー病に関する研究は、当分野の助教である倉本先生が中心となり進められており、研究室に足を運び始めた当初は、医学部の免疫学分野から譲渡していただいたアルツハイマーモデルの triple transgenic (3xTg) マウスの飼育と繁殖を行っていた(写真1: 筋電図測定用の電極をつけたアルツハイマーモデルマウス)。通常、マウスは生後2ヶ月ぐらいで成年とみなされるが、アルツハイマー病の症状を見るには6ヶ月もしくは1年ほど飼育した後でやっと実験可能となる。実験自体も然り、繁殖させて長期間飼育というのなかなか骨の折れる作業である。歯科機能形態学分野の研究テーマは『歯の喪失がアルツハイマー病の進行にどのように関わるか』というものが主であるが、これにはまずマウスの歯を抜去することが必須となる。昨年半ば、後藤教授と、手先が器用でありかつ理系女子の鑑である倉本先生が、顕微鏡を使用し1匹2時間程度かけ上顎両側臼歯6本、数匹の抜歯を行なった。見学をさせていただいた

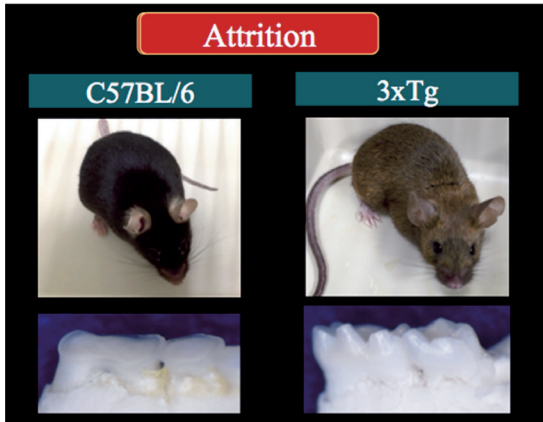


写真2

が、歯科医師（であるらしい）の後藤教授と研究の鬼である倉本先生が四苦八苦しながら作業を進めていらっしゃる。これはかなり厳しい戦いなのであろうと横目で見ながら肝を冷やしたことを鮮明に覚えている。実際、後にマウス1匹のみ、上顎左側の臼歯を3本抜歯させていただいたが、長時間の手術に心身ともに疲弊した。つたない手術で痛めつけてしまったマウスに申し訳ないと思いつつも、人間の抜歯をする前にマウスの歯を抜いたぞと奇妙な感覚に陥ったものである。実験は、アルツハイマー病モデルである3xTgマウスと、野生型のBL/6マウスを抜歯し、1ヶ月後にアルツハイマー病に関係のある認知機能に影響があるかどうかを調べるというものであった。マウスの行動を調べるオープンフィールド試験を行い、ビデオで撮影したマウスの行動をMacの画面上でトレースするという、事情を知らない人が見たら挙動不審でしかないであろうことをひたすら行なった。その他、アルツハイマー病に関係するアミロイド β とリン酸化タウという物質が、神経系のどこに多く発現するのかについての実験も行なった。実のところ、今回のHatton賞に関しての自身の研究テーマは、偶然の産物である。それは、マウスの抜歯の際、倉本先生の、「3xTgマウスと野生型マウスを比較すると野生型の方が歯がすり減っているよね。」という発言に依る。つまり、若いマウスの萌出して間もない歯には咬耗の差がみられないのに対し、6ヶ月や1年経った成年マウスでは、特に臼歯の咬耗が野生型のものに強く見られたということである（写真2：臼歯の咬耗状態の違い。右：アルツハイマー病モデルマウス、左：野生型マウス）。これは、アルツハイマー病と咀嚼力に関連性があるのではないか、ということを示唆している。今までにアル

ツハイマー病と咀嚼力に関する実験はそれほど多くはなされておらず、特にアルツハイマー病における三叉神経系の組織学的研究は新しいものではないかと我々は考えた。そこからこの仮説を確かなものにするべく、臼歯の歯冠長を計測し、咀嚼筋の運動に関わる三叉神経中脳路核と運動核について組織学的に調べたのである。このアルツハイマー病と咀嚼力に関する実験において、マウスの咀嚼力を測定することが可能であれば万々歳であったのだが、最適な方法を未だ模索中であるがために、通常臨床で用いられる咀嚼力測定の代替案として筋電図を図ることとした。一口に筋電図を図ると言っても、実際には用意された筋を生理学の実習でちらっと図ったのみであったため、マウスではどのように測って良いのか皆目見当もつかなかった。そのためなんととも卑怯な手ではあるが、筋電図の測定は、研究の鬼である我らが倉本先生に大部分をお願いする運びとなった。こうして得られた3つのデータが、今回のHatton賞の国内選考の発表に使用したものである。

ここで少しHatton賞について説明したい。この賞は、毎年開催されるInternational Association for Dental Research (IADR: 国際歯科研究会) で表彰される賞の1つであり、第10代IADR会長のEdward Hatton博士の功績を称えて設けられた若手研究者を表彰するための賞である。この賞は3つのカテゴリー、Junior部門、SeniorのBasic Research部門、SeniorのClinical/Pre-clinical research部門に分かれる。Juniorは学部学生を対象とし、Seniorは大学院生もしくは博士号を取得して3年以内の者を対象とする。最終選考はその年のIADR総会の開会式の前日に行われ、開会式の中で各部門の1位、2位が発表される。IADRの総会では数多くの賞が発表されるが、ほとんどはすでに受賞者が決まっている（らしい）。その中で、Hatton賞は、開会式で発表されるまで受賞者はわからず、世界中の各支部の推薦を受けたものから選ばれるため、開会式でもHatton賞の発表は特に盛り上がるようである。Hatton賞最終選考会の候補者の数はIADRの支部、日本であれば日本支部であるJADRの中から選ばれるのだが、各支部が推薦できる候補者は会員数によって決められており、今年の場合には3部門の中から3人であった。その、日本における選考会というものが、今回私が参加した国内選考会である。国内選考は2段階で行われた。1次選考は、8月31日締め切りの、Abstract, Biosketch等による書面審査である。10月、この1次審査の結果を受け取った。受け取ったメール

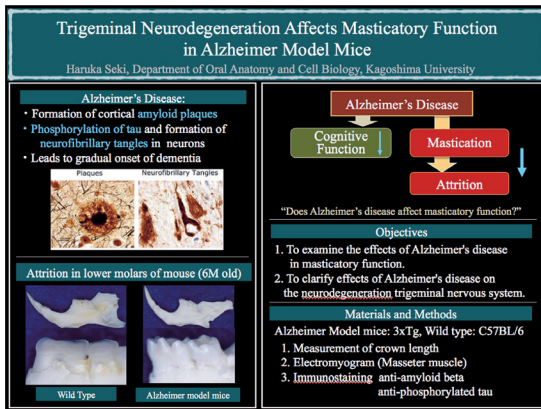


写真3

には、1次審査は無事通過したとの通知とともに、2次審査のプレゼンテーションのスケジュール表が添付されていた。このプレゼンテーションのスケジュール表を見たとき、驚くとともに内心ラッキーと思った。1次審査の通過者は10人だったのだが、9人のSenior部門のなかJunior部門はひとり。最終的にはこの中から3人が選ばれるわけだが、素晴らしいことに2次審査が最終順位となっており、これは立派にトリを飾れるじゃないかとほくそ笑んだわけである。しかし、その後2次審査が開催されるまでの1ヶ月あまりは、その軽忽な態度をわすれるほどの、阿鼻叫喚の様であった。なにせ時間がない。あれもせにやこれもせにやと、宿痾の逆流性食道炎を悩みつつ、発表できる実験結果をパワーポイントのわずかに4枚にまとめ、規定の10分以内の英語でのプレゼンテーション、それから想定される質疑応答についても後藤教授の神経をすり減らし、倉本先生はもちろん、多くの先生のお手を煩わせながら、やっとなんとか発表まで漕ぎ付けたのである(写真3：発表用のタイトルページ)。

国内2次選考会は11月17日金曜日、今年のJADR総会が開催される前日、東京のホテルオークラで行なわれた。前日の16日、「学校休める、やったぜ」とばかり東京に飛び、付き添いの後藤教授と17日の昼にホテルオークラで合流した。とりあえず12階の控え室と発表会場を見学、その後1階に降り田舎者には目の飛び出るほど値の張る普通の味の昼食をいただき、最後の練習を1階のロビーの片隅でコソコソとする。少し早く会場の12階控え室に行くと、Senior部門の発表が行なわれていた。これ幸いと盗み見するべくドアの間から審査の様子を伺ったところ、予想に反し多い、10人以上の厳しい顔をした方々が並んで座っている。こ

れはどうしようと半ば狼狽えたが、いや今更どうしようもないわと開き直り、初めて見る東京ビジネス街のビルを森を、お上りさんらしく写真に収め、億万長者になった自分に思いを馳せることに専念した。そうこうしているうちに名前が呼ばれ、否が応にもあふれ出る引きつった笑顔とともに発表会場に入る。好奇の目にさらされた自分を感じ背に嫌な汗が流れた。自身にとっては初めての公式な研究発表であり、全く知らない人々の視線に緊張は増すばかりである。正直どこに立てば良いかもわからず、どうぞと差し出されたポインターもなぜか断ってしまった。“Miss Seki, Are you ready?”の声に、緊張よりも湧き上がってくるものがあることに気付いた。どうせ期待されていないであろうからそれなら楽しもう、という高揚感と、審査員の先生方に漂う疲労と失望がどれほどまで覆されるか挑戦しよう、という若干底意地の悪い情懷である。これらの感情のおかげで10分以内の発表は恙無く終わり、これで一息と思ったのも束の間、流石は伝統ある選考会、その後の質疑応答は散々であった。おそらく先生方は私の深層にあった不遜な態度を見抜いていらっしゃるのだろう。想定内の質問は飛ばず、仏のような笑顔を湛えた先生方から多くのカウンターパンチを食らい、一度勝利を確信したがエンダムに判定負けした村田の如く、精神的にポロポロになり発表会場を退出した。矢張りあのにやにやした態度は好ましくなかったよな・・・と、灰になりそうな自分を堪えつつ、東京歯科大学にある後藤教授の奥様の研究室にお邪魔し、反省。疲れ切って半目になりながら電話での選考結果発表を待つこと2時間、日本代表の3人に選ばれたという連絡をいただいた。

次の日、あまり前日の実感がなまま向かった昭和



写真4

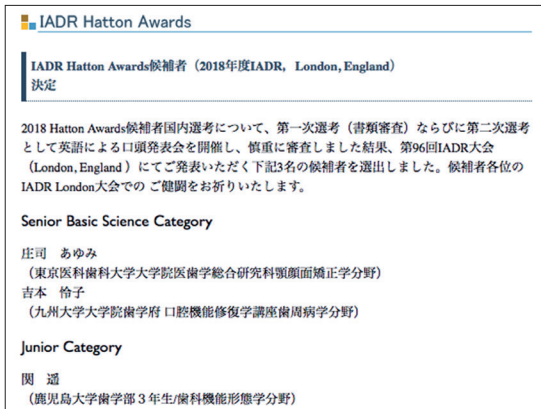


写真5

大学歯学部での JADR にて、選抜された3人のお披露目プレゼンテーションなるものがあり、再度舞台に立つ。そのすぐ後に開かれた JADR の懇親会にも参加し、そこで JADR 会長のみならず、IADR 会長にも直々に色々なお話を伺うことができた（写真4：Hatton 賞日本代表：左から2番目が筆者、右端が IADR 会長）。また、Hatton 賞国内選考の選考委員の先生はほとんどが JADR の役員の方でいらしかったため、プレゼンテーションに関する多くのアドバイスをいただくことができた。特に、選考委員長をされていた東北大学の江草教授からは、御自身も Hatton 賞の最終選考会に参加され、日本人では数少ない Hatton 賞1位になられた方であることもあり、細かいところまでたくさんのアドバイスをいただくことができた。それにより、己を過信せず謙虚に人の話を聞くことが目下の目標となったが、これは私が今までの人生の中で一等得意としていないところである。それはさておき、この昭和大学歯学部での JADR は、この賞の重み、そして審査員の先生方からの期待を改めて強く感じた貴重な時間であった。果たして、未だあまり代表という実感のわからない平成30年7月にロンドン（英国）で行われる Hatton 賞の最終選考会に JADR から日本支部代表として参加することになったのである（写真5：JADR ホームページでの報告、<http://jadr.umin.jp> より）。

実のところ、今回私はあまりなにも成し遂げていない心持ちであり、未だ代表であるという実感が無いのも其の為であろう。研究のお手伝いはさせていただいているが、後藤教授と倉本先生の厄介にばかりなっていただけで、功績は私にあらず諸先生方のものであると今でも思っている。この度、鹿児島大学歯学部紀要への執筆の機会を与えてくださった先生方、そして今

回 Hatton 賞候補者の二次選考会に参加するために授業の欠席を快諾してくださった先生方、そして今回の発表に関して実験ならびに発表の指導をしてくださった歯科機能形態学分野の後藤哲哉教授、倉本恵梨子助教を始め分野の皆様方に心から感謝とお礼を申し上げる所存である。

鹿児島大学歯学部発表論文 (2016年 SCI(または JCR) リスト雑誌に公表された業績 (IF2015))

1. Goto T, Oh SB, Takeda M, Shinoda M, Sato T, Gunjigake KK, Iwata K. Recent advances in the basic research on trigeminal ganglion. *J Physiol Sci* 2016; 66: 381-386. (2.075)
2. Ikeda E, Goto T, Gunjigake KK, Kuroishi KN, Ueda M, Kataoka S, Toyono T, Nakatomi M, Seta Y, Kitamura C, Nishihara T, Kawamoto T. Expression of vesicular nucleotide transporter in rat odontoblasts. *Acta Histochem Cytochem* 2016; 49: 21-28. (0.912)
3. Ueda M, Goto T, Kuroishi KN, Gunjigake KK, Ikeda E, Kataoka S, Nakatomi M, Toyono T, Seta Y, Kawaoto T. Asporin in compressed periodontal ligament cells inhibits bone formation. *Arch of Oral Biol* 2016; 62: 86-92. (1.733)
4. Yamaguchi K, Ono K, Hitomi S, Ito M, Nodai T, Goto T, Harano N, Watanabe S, Inoue H, Miyano K, Uezono Y, Matoba M, Inenaga K. Distinct TRPV1- and TRPA1-based mechanisms underlying exaggerated oral ulcerative mucositis-induced pain by 5-fluorouracil. *Pain* 2016; 157: 1004-1020. (5.557)
5. Kang Y, Sato H, Saito M, Yin DX, Park SK, Oh SB, Bae YC, Toyoda H. A role of CB1R in inducing θ -rhythm coordination between the gustatory and gastrointestinal insula. *Sci Rep* 2016; 6: 32529. (5.228)
6. Kawakami S, Sato H, Sasaki AT, Tanabe HC, Yoshida Y, Saito M, Toyoda H, Sadato N, Kang Y. The brain mechanisms underlying the perception of pungent taste of capsaicin and the subsequent autonomic responses. *Front Hum Neurosci* 2016; 9: 720. (3.634)
7. Hisadome M, Ohnishi T, Kakimoto K, Kusuyama J, Bandow K, Kanekura T, Matsuguchi T. Hepatocyte growth Factor reduces CXCL10 expression in keratinocytes. *FEBS Lett* 2016; 590(20): 3595-3605. (3.519)
8. Kusuyama J, Komorizono A, Bandow K, Ohnishi T, Matsuguchi T. CXCL3 positively regulates adipogenic differentiation. *J Lipid Res* 2016; 57(10): 1806-1820. (4.368)
9. Ray S, Chiba N, Yao C, Guan X, McConnell AM, Brockway B, Que L, McQualter JM, Stripp BR. Rare SOX2+ airway progenitor cells generate KRT5+ cells that repopulate damaged alveolar parenchyma following influenza virus infection. *Stem Cell Reports* 2016; 7(5): 817-825. (7.023)
10. Kondo T, Tsunematsu T, Yamada A, Arakaki R, Saito M, Otsuka K, Kujiraoka S, Ushio A, Kurosawa M, Kudo Y, Ishimaru N. Acceleration of tumor growth due to dysfunction in M1 macrophages and enhanced angiogenesis in an animal model of autoimmune disease. *Lab Invest* 2016; 96(4): 468-480. (4.202)
11. Tsunematsu T, Fujiwara N, Yoshida M, Takayama Y, Kujiraoka S, Qi G, Kitagawa M, Kondo T, Yamada A, Arakaki R, Miyauchi M, Ogawa I, Abiko Y, Nikawa H, Murakami S, Takata T, Ishimaru N, Kudo Y. Human odontogenic epithelial cells derived from epithelial rests of Malassez possess stem cell properties. *Lab Invest* 2016; 96 (10): 1063-1075. (4.202)
12. Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Komatsuzawa H. Sugar allocation to metabolic pathways is tightly regulated and affects the virulence of *Streptococcus mutans*. *Genes (Basel)* 2016; 8(1): pii: E11. (3.242)
13. Kawada-Matsuo M, Tatsuno I, Arii K, Zendo T, Oogai Y, Noguchi K, Hasegawa T, Sonomoto K, Komatsuzawa H. Two-Component systems involved in susceptibility to Nisin A in *Streptococcus pyogenes*. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82(19): 5930-5939. (3.823)
14. Kawada-Matsuo M, Shammi F, Oogai Y, Nakamura N, Sugai M, Komatsuzawa H. C55 bacteriocin produced by ETB-plasmid positive *Staphylococcus aureus* strains is a key factor for competition with *S. aureus* strains. *Microbiol Immunol* 2016; 60(3): 139-147. (1.428)
15. Oogai Y, Yamaguchi M, Kawada-Matsuo M, Sumitomo T, Kawabata S, Komatsuzawa H. Lysine and threonine biosynthesis from aspartate contributes to *Staphylococcus aureus* growth in calf serum. *Appl Environ Microbiol* 2016; 82(20): 6150-6157. (3.823)
16. Oogai Y, Kawada-Matsuo M, Komatsuzawa H. *Staphylococcus aureus* SrrAB affects susceptibility to hydrogen peroxide and co-existence with *Streptococcus sanguinis*. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159768. (3.057)
17. Oyama K, Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Hayashi T, Nakamura N, Komatsuzawa H. Antibacterial effects of glycyrrhetic acid and its derivatives on *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165831. (3.057)

18. Yoshimoto T, Fujita T, Kajiya M, Ouhara K, Matsuda S, Komatsuzawa H, Shiba H, Kurihara H. Aggregatibacter actinomycetemcomitans outer membrane protein 29 (Omp29) induces TGF- β -regulated apoptosis signal in human gingival epithelial cells via fibronectin/integrin β 1/FAK cascade. *Cell Microbiol* 2016; 18(12): 1723-1738. (4.460)
19. Takahashi M, Kikuchi M, Takada Y. Mechanical properties and microstructures of dental cast Ti-6Nb-4Cu, Ti-18Nb-2Cu, and Ti-24Nb-1Cu alloys. *Dent Mater J* 2016; 35: 564-570. (1.087)
20. Soutome S, Yanamoto S, Funahara M, Hasegawa T, Komori T, Oho T, Umeda M. The preventive effect of oral health care on postoperative pneumonia among patients who undergo esophageal resection: a multicenter retrospective study. *Surg Infect* 2016; 17(4): 479-484. (1.316)
21. Ueda H, Suga M, Yagi T, Kusumoto-Yoshida I, Kashiwadani H, Kuwaki T, Miyawaki S. Vagal afferent activation induces salivation and swallowing-like events in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 311(5): 964-970. (3.168)
22. Ohmure H, Kanematsu-Hashimoto K, Nagayama K, Taguchi H, Ido A, Tominaga K, Arakawa T, Miyawaki S. Evaluation of a Proton Pump Inhibitor for Sleep Bruxism: A Randomized Clinical Trial. *J Dent Res* 2016; 95(13): 1479-1486. (4.602)
23. Sato M, Maeda K, Koriyama M, Inada E, Saitoh I, Miura H, Ohtsuka M, Nakamura S, Sakurai T, Watanabe S, Miyoshi K. The piggyBac-Based Gene Delivery System Can Confer Successful Production of Cloned Porcine Blastocysts with Multigene Constructs. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1424. (3.257)
24. Saitoh I, Sato M, Inada E, Iwase Y, Murakami T, Soda M, Ohshima H, Hayasaki H, Noguchi H. Tissue-Specific Stem Cells Obtained by Reprogramming of Non-Obese Diabetic (NOD) Mouse-Derived Pancreatic Cells Confer Insulin Production in Response to Glucose. *PLoS One* 2016; 11: e0163580. (3.057)
25. Liu SY, Huon LK, Iwasaki T, Yoon A, Riley R, Powell N, Torre C, Capasso R. Efficacy of Maxillomandibular Advancement Examined with Drug-induced Sleep Endoscopy and Computational Fluid Dynamics Airflow Modeling. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154(1): 189-195. (2.020)
26. Kadowaki Y, Kakuda S, Kawano S, Katsumata A, Ting S, Hoshika S, Ikeda T, Tanaka T, Carvalho RM, Sano H. Bond performance of "Touch and Cure" adhesives on resin core systems. *Dent Mater J* 2016; 35(3): 386-391. (1.087)
27. Chen KK, Wang CH, Ting CC, Du JK. Bonding performance of a temporary tooth coating material to enamel. *Journal of Adhesion Science and Technology* 2016; 30: 2277-2288. (1.073)
28. Chen KK, Wang CH, Ting CC, Wei SI, DU JK. Effect of different acidities of electrolyzed water on dentin surface roughness, decalcification and microhardness -a preliminary study. *Dent Mater J* 2016; 35(5): 803-809. (1.087)
29. Shirakata Y, Sculean A, Shinohara Y, Sena K, Takeuchi N, Bosshardt D, Noguchi K. Healing of localized gingival recessions treated with coronally advanced flap alone or combined with an enamel matrix derivative and a porcine acellular dermal matrix. A preclinical study. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 1791-1800. (2.207)
30. Shinohara Y, Nakamura T, Shirakata Y, Noguchi K. Bone healing capabilities of recombinant human bone morphogenetic protein-9 (rhBMP-9) with chitosan or collagen carrier in rat calvarial defects. A pilot study. *Dent Mater J* 2016; 35: 454-460. (1.087)
31. Fuchigami S, Nakamura T, Furue K, Sena K, Shinohara Y, Noguchi K. Recombinant human bone morphogenetic protein-9 potentially induces osteogenic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts. *Eur J Oral Sci* 2016; 124: 151-157. (1.607)
32. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, Donos N, Lyngstadaas SP, Deschner J, Dard M, Stavropoulos A, Zhang Y, Trombelli L, Kasaj A, Shirakata Y, Cortellini P, Tonetti M, Rasperini G, Jepsen S, Bosshardt DD. 20 years of Enamel Matrix Derivative. The past, the present and the future. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 668-683. (3.495)
33. Morozumi T, Nakagawa T, Nomura Y, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F, Takahashi K, Abe Y, Sato S, Makino-Oi A, Saito A, Takano S, Minabe M, Nakayama Y, Ogata Y, Kobayashi H, Izumi Y, Sugano N, Ito K, Sekino S, Numabe Y, Fukaya C, Yoshinari N, Fukuda M, Noguchi T, Kono T, Umeda M, Fujise O, Nishimura F, Yoshimura A, Hara Y,

- Nakamura T, Noguchi K, Kakuta E, Hanada N, Takashiba S, Yoshie H. Salivary pathogen and serum antibody to assess the progression of chronic periodontitis: a 24-month prospective multicenter cohort study. *J Periodontol Res* 2016; 51: 768-778. (2.474)
34. Miron RJ, Zhang Q, Sculean A, Buser D, Pippenger BE, Dard M, Shirakata Y, Chandad F, Zhang Y. Osteoinductive potential of 4 commonly employed bone grafts. *Clin Oral Investig* 2016; 20: 2259-2265. (2.207)
 35. Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, Furuichi Y, Fujii T, Mori M, Kunimatsu K, Shimauchi H, Ogata Y, Yamamoto M, Nakagawa T, Sato S, Ito K, Ogasawara T, Izumi Y, Gomi K, Yamazaki K, Yoshie H, Fukuda M, Noguchi T, Takashiba S, Kurihara H, Nagata T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Sakagami R, Hara Y, Noguchi K, Furuuchi T, Sasano T, Imai E, Ohmae M, Koizumi H, Watanuki M, Murakami S. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. *J Bone Miner Res* 2016; 31(4): 806-814. (5.622)
 36. Minesaki Y, Murahara S, Kajihara Y, Takenouchi Y, Tanaka T, Suzuki S, Minami H. Effect of metal conditioner on bond strength of porcelain to cobalt-chromium alloy. *J Adv Prosthodont* 2016; 8: 1-8. (0.640)
 37. Yanagida H, Minesaki Y, Matsumura K, Tanoue N, Muraguchi K. Bonding Durability between Acrylic Resin Adhesives and Titanium with Surface Preparations. *Dent Mater J* 2016; 36: 69-75. (1.087)
 38. Murakami M, Nishi Y, Fujishima K, Nishio M, Minemoto Y, Kanie T, Nishimura M. Impact of Types of Moisturizer and Humidity on the Residual Weight and Viscosity of Liquid and Gel Oral Moisturizers. *J Prosthodont* 2016; 25(7): 570-575. (1.133)
 39. Harada-Hada K, Hong G, Abekura H, Murata H. Evaluation of the efficiency of denture cleaners for removing denture adhesives. *Gerodontology* 2016; 33: 453-460. (1.396)
 40. Morishita K, Tatsukawa E, Shibata Y, Suehiro F, Kamitakahara M, Yokoi T, Ioku K, Ueda M, Nishimura M, Ikeda T. Diversity of multinucleated giant cells by microstructures of hydroxyapatite and plasma components in extraskeletal implantation model. *Acta Biomater* 2016; 39: 180-191. (6.008)
 41. Ahmed GJ, Tatsukawa E, Morishita K, Shibata Y, Suehiro F, Kamitakahara M, Yokoi T, Koji T, Umeda M, Nishimura M, Ikeda T. Regulation and Biological Significance of Formation of Osteoclasts and Foreign Body Giant Cells in an Extracellular Implantation Model. *Acta Histochem Cytochem* 2016; 49: 97-107. (0.912)
 42. Kimoto S, Kawai Y, Gunji A, Kondo H, Nomura T, Murakami T, Tsuboi A, Hong G, Minakuchi S, Sato Y, Ohwada G, Suzuki T, Kimoto K, Hoshi Nm Saita M, Yoneyama Y, Sato Y, Morokuma M, Hosoi T, Okazaki J, Maeda T, Nakai K, Ichikawa T, Nagao K, Fujimoto K, Murata H, Kurogi T, Yoshida K, Nishimura M, Murakami M, Nishi Y, Hamada T. Study protocol for a multi-center, randomized controlled trial to develop Japanese denture adhesive guidelines for patients with complete dentures: the Denture Adhesive Guideline trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 506. (1.859)
 43. Hayashi K, Ikari T, Sugiyama G, Sugiura T, Ohyama Y, Kumamaru W, Shirasuna K, Mori Y. Involvement of the T-box transcription factor Brachyury in early-stage embryonic mouse salivary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477: 814-819. (2.371)
 44. Kawano S, Zheng Y, Oobu K, Matsubara R, Goto Y, Chikui T, Yoshitake T, Kiyoshima T, Jinno T, Maruse Y, Mitate E, Kitamura R, Tanaka H, Toyoshima R, Sugiura T, Nakamura S. Clinicopathological evaluation of pre-operative chemoradiotherapy with S-1 as a treatment for locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 11: 3369-3376. (1.482)
 45. Shibuya M, Ikari T, Sugiyama G, Ohyama Y, Kumamaru W, Nagano K, Sugiura T, Shirasuna K, Mori Y. Efficient regulation of branching morphogenesis via fibroblast growth factor receptor 2c in early-stage embryonic mouse salivary glands. *Differentiation* 2016; 92 (4): 216-224. (2.461)
 46. Yoshihama R, Yamaguchi K, Imajyo I, Mine M, Hiyake N, Akimoto N, Kobayashi Y, Chigita S, Kumamaru W, Kiyoshima T, Mori Y, Sugiura T. Expression levels of SOX2, KLF4 and brachyury transcription factors are associated with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 11: 1435-1446. (1.482)

47. Kaneko N, Kawano S, Matsubara R, Goto Y, Jinno T, Maruse Y, Sakamoto T, Hashiguchi Y, Iida M, Nakamura S. Tongue squamous cell carcinoma producing both parathyroid hormone-related protein and granulocyte colony-stimulating factor: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2016; 14(1): 161. (1.286)
48. Miura K, Yoshida M, Yamaguchi K, Yoshida R, Asahina I. Sonographic Evaluation of Bone Formation after Sagittal Split Ramus Osteotomy. *J Ultrasound Med* 2016; 35: 117-122. (1.544)
49. Yokoyama S, Higashi M, Kitamoto S, Oeldorf M, Knippschild U, Kornmann M, Maemura K, Kurahara H, Wiest E, Hamada T, Kitazono I, Goto Y, Tasaki T, Hiraki T, Hatanaka K, Mataka Y, Taguchi H, Hashimoto S, Batra SK, Tanimoto A, Yonezawa S, Hollingsworth MA. Aberrant methylation of MUC1 and MUC4 promoters are potential prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinomas. *Oncotarget* 2016; 7(27): 42553-42565. (5.008)
50. Oyama K, Nishihara K, Matsunaga K, Miura N, Kibe T, Nakamura N. Perceptual-speech, nasometric, and cephalometric results after modified V-Y palatoplasties with or without mucosal graft. *Cleft Palate-Craniofac J* 2016; 53(4): 469-80. (1.050)
51. Nakamura N, Okawachi T, Matsumoto K, Kimura N, Kibe T, Fuchigami T. Clinical and 3-dimensional analyses of nasal forms after secondary correction of cleft lip-nose deformities using extended spreader cartilage graft with a cross-lap joint technique. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(7): e1-1465.e21. (1.631)
52. Matsumoto K, Nozoe E, Okawachi T, Ishihata K, Nakamura N. Preliminary analysis of the 3-dimensional morphology of the upper lip configuration at the completion of facial expressions in healthy Japanese young adults and patients with cleft lip. *J Oral Maxillofac Surg* 2016; 74(9): 1834-1846. (1.631)
53. Yoshimura T, Hamada T, Hijioka H, Souda M, Hatanaka K, Yoshioka T, Yamada S, Tsutsui M, Umekita Y, Nakamura N, Tanimoto A. PCP4/PEP19 promotes migration, invasion and adhesion in human breast cancer MCF-7 and T47D cells. *Oncotarget* 2016; 7(31): 49065-49074. (5.008)
54. Yoshinaga A, Kajiya N, Oishi K, Kamada Y, Ikeda A, Chigwechokha PK, Komatsu M, Kibe T, Kishida M, Kishida S, Shiozaki K. NEU3 inhibitory effect of naringin suppresses cancer cell growth by attenuation of EGFR signaling through GM3 ganglioside accumulation. *Eur J Pharmacol* 2016; 782: 21-29. (2.896)
55. Harada Y, Izumi H, Noguchi H, Kuma A, Kawatsu Y, Kimura T, Kitada S, Uramoto H, Ke-Yong Wang, Sasaguri Y, Hijioka H, Miyawaki A, Oya R, Nakayama T, Kohno K, Yamada S. Strong expression of polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 independently predicts shortened disease-free survival in patients with early stage oral squamous cell carcinoma. *Tumor Biology* 2016; 37(1): 1357-1368. (2.926)
56. Matsunaga K, Sasaguri M, Mitsuyasu T, Ohishi M, Nakamura N. Upward advancement of the nasolabial components at unilateral cleft lip repair prevents postoperative long lip. *Cleft Palate-Craniofac J* 2016; 53(3): e71-80. (1.050)
57. Yamagata K, Sugimura M, Yoshida M, Sekine S, Kawano A, Niwa H. Estrogens Exacerbate Nociceptive Pain via Up-Regulation of TRPV1 and ANO1 in Trigeminal Primary Neurons of Female Rats. *Endocrinology* 2016; 157(11): 4309-4317. (4.286)
58. Hanamoto H, Boku A, Sugimura M, Oyamaguchi A, Inoue M, Niwa H. Premedication with midazolam in intellectually disabled dental patients: intramuscular or oral administration? A retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 2: e470-476. (1.156)
59. Majima HJ, Indo HP, Nakanishi I, Suenaga S, Matsumoto K, Matsui H, Minamiyama Y, Ichikawa H, Yen H-C, Hawkins CL, Davies MJ, Ozawa T, St Clair DK. Chasing Great Paths of Helmut Sies "Oxidative Stress". *Arch Biochem Biophys* 2016; 595: 54-60. (2.807)
60. Suenaga S, Nagayama K, Nagasawa T, Kawabata Y, Indo H, Majima HJ. Evaluation of the relationship between contrast-enhanced magnetic resonance characteristics and joint pain in patients with temporomandibular disorders. *Oral Radiol* 2016; 32: 87-97. (0.449)
61. Indo HP, Majima HJ, Terada M, Suenaga S, Tomita K, Yamada S, Higashibata A, Ishioka N, Kanekura T, Nonaka I, Hawkins CL, Davies MJ, St Clair DK, Mukai C. Changes in mitochondrial homeostasis and redox status in astronauts following long stays in space. *Sci Rep* 2016; 6: 39015. (5.228)

62. Ito H, Matsui H, Hirayama A, Indo HP, Majima HJ, Hyodo I. Reactive oxygen species induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs enhance the effects of photodynamic therapy in gastric cancer cells. *J Clin Biochem Nutr* 2016; 58: 180-185. (1.694)
63. Yonenaga K, Majima HJ, Oyama S, Ishibashi K, Tanno H. Diagnosis and evaluation of 100 dysphagia patients using videoendoscopy at a core hospital of a local city in Japan. *Odontology* 2016; 105: 222-228. (1.538)
64. Terada M, Seki M, Takahashi R, Yamada S, Higashibata A, Majima HJ, Sudoh M, Mukai C, Ishioka, N. Effects of a Closed Space Environment on Gene Expression in Hair Follicles of Astronauts in the International Space Station. *PLoS ONE* 2016; 11(3): e0150801. (3.057)
65. Maeda, K, Kawai H, Sanada M, Terashima T, Ogawa N, Idehara, R, Makiishi T, Yasuda H, Sato S, Hoshi K, Yahikozawa H, Nishi K, Itoh Y, Ogasawara K, Tomita T, Indo HP, Majima HJ. Similar clinical phenotype and segregation of mitochondrial 3243A>G mutation in two pairs of monozygotic twins. *JAMA Neurology* 2016; 73 (8): 990-993. (7.419)
66. Kohinata K, Matsumoto K, Suzuki T, Tsunoda M, Hayashi Y, Araki M, Hashimoto K, Honda K. Retrospective magnetic resonance imaging study of risk factors associated with sideways disk displacement of the temporomandibular joint. *J Oral Sci* 2016; 58(4): 29-34. (0.804)
67. Araki M, Namaki S, Amemiya T, Matsumoto K, Honda K, Yonehara Y, Matsumoto N, Asano M. Ameloblastic fibro-odontoma shows diverse calcification patterns on radiographic examination. *J Oral Sci* 2016; 58(4): 533-537. (0.804)

編 集 後 記

鹿児島大学歯学部紀要の第38号をお届けします。今年度、鹿児島大学歯学部は創立40周年を迎え、それに合わせたイベントが企画されました。今号では、宮脇歯学部長の巻頭言をはじめ、歯学部創立40周年式典の小冊子に寄稿いただいた歴代退官教授からの寄稿文を掲載しました。歯学部の創立当時からの足跡や、法人化にあたっての背景も窺い知ることができる貴重な資料を是非ご覧下さい。新任教員の総説論文を、末廣講師（義歯補綴科）、長田講師（口腔保健科）、松本講師（顎顔面放射線科）、勝俣講師（保存科）にお引き受けいただきました。また口腔保健科の山口准教授は、本院の医科歯科連携のこれまでの歩みをまとめて下さいました。さらに、SCRP（スチューデント・クリニシャン・リサーチ・プログラム）日本代表選抜大会に参加した4年次生の山下紗智子さん（指導：口腔生化学、松口教授）、IADR Hatton Award 2018 国内選考大会に参加した3年次生の関 遥さん（指導：歯科機能形態学、後藤教授）の体験報告も掲載しました。学生が研究発表に毎年確実に参加することは、学部にとって大変心強いことでしょう。以上、ご多用中にも関わらずご執筆いただきました皆様に感謝申し上げます。

鹿児島大学歯学部紀要は、すでに電子版の配信のみとなっています。執筆いただいた皆様が別刷を希望される場合は自己負担していただくことになっています。印刷媒体が必要な場合には、鹿児島大学リポジトリよりダウンロードしてご利用下さい。

さて、創立40周年の節目を過ぎた鹿児島大学歯学部は、次の10年をどのように進歩していくのでしょうか？ 学部の変化に合わせて、歯学部紀要も自ずと変わっていくことでしょう。今後も皆様のご協力を宜しくお願い致します。

（編集委員長 南 弘之）

平成 30 年 3 月 25 日 印刷
平成 30 年 3 月 25 日 発行

発行所

鹿児島大学歯学部 代表 宮脇 正一
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