

博士学位論文

論文内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

第3号（2008年度授与）

松本歯科大学大学院歯学独立研究科

は し が き

学位規則第8条の規定による公表を目的として、2008年度に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を集録したものである。

目 次

◇大学院博士課程修了によるもの

学位記番号	氏 名	論 文 題 目	頁
第29号	八丁 裕次	Inorganic Polyphosphate Stimulates Bone Formation (ポリリン酸の骨形成促進作用)	1
第30号	片芝 辰也	The aggressive chin cup protocol (14 h/day for 2 years with excellent compliance) depends on commitment to overcorrection of the skeletal Class III malocclusion (オトガイ帽装置を積極的に短期間用いた反対咬合患者の治療効果～2年(14h/day)の優れた患者協力度による～)	4
第31号	平 晃一	チタン製インプラントに絶縁効果を獲得する表面処理法	6
第32号	竹内 賢	真空練和機の練和条件と鑄造体の適合精度に関する研究	9
第33号	田中 丈也	顎関節炎モデル動物における三叉神経節細胞の遺伝子動態 (TRPチャンネル群の動態)	10
第34号	田中 匡	Autotransplantation of 28 Premolar Donor Teeth in 24 Orthodontic Patients (矯正治療患者での小臼歯自家移植について)	12
第35号	田村 郁	pHの異なるハイドロキシアパタイトをキトサンで結合させた骨形成用材料について	14
第36号	出口 雄之	酸化イットリウム安定化ジルコニアの人工歯根用材料としての可能性	16
第37号	中出 俊之	<i>in vivo</i> Micro-CTを用いたラット断髄法の連続的観察	17
第38号	沼尾 尚也	咀嚼の進行が味の広がりにも及ぼす影響	19
第39号	藤垣 佳久	Polymorphism of salivary histatin gene and periodontal disease in the Japanese population (日本人における歯周疾患のヒスタチン遺伝子の多型解析)	21
第40号	藤崎 昇	Rheumatoid Arthritis (RA) モデルラットにおける膝関節および顎関節の組織学的評価	23
第41号	松山 雄喜	有限要素法を用いたルートキーパー®の破折に関する研究	25
第42号	丸山 聡	低年齢児歯科疾患要因の統計学的分析	27
第43号	村上 由見子	日本人若年成人女子における Posed Smile の審美性について	28

第44号	五味 奈美	Postnatal changes in 5HT and NK1 receptors in rat trigeminal motor nucleus and surroundings (三叉神経核における 5HT および NK1 受容体の発現様相と生後変化)	29
第45号	大久保 裕一郎	メカニカルストレスによるラット歯肉における EMMPRIN の遺伝子発現	32

◇論文提出によるもの

学位記番号	氏名	論文題目	頁
第46号	汪 饒饒	Influences of Metal Frame Design on the Mechanical Strength of Posterior Porcelain Fused to Metal Crown (臼歯陶材焼付鑄造冠におけるメタルフレーム形態の力学的検討)	35

氏名	八丁 裕次
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第29号
学位授与の日付	2007年10月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Inorganic Polyphosphate Stimulates Bone Formation (ポリリン酸の骨形成促進作用)
指導教員	(主) 准教授 上松 隆司 (副) 教授 平岡 行博 (副) 教授 高橋 直之
論文審査委員	主査 教授 佐原 紀行 副査 教授 伊藤 充雄 副査 教授 藤村 節夫 副査 准教授 小林 泰浩

学位論文の内容の要旨

【研究の背景と目的】

ポリリン酸ナトリウム（以下ポリリン酸）は、リン酸が直鎖状に重合したリン酸ポリマーのナトリウム塩である。ポリリン酸は Ca^+ と効率よく結合すること、骨芽細胞や歯肉線維芽細胞などに高い濃度で存在していることが報告されているものの、生体における生理的役割や歯周組織構成細胞に対する作用については明らかにされていない。本研究ではマウス骨芽細胞前駆細胞（MC3T3-E1）、マウス破骨細胞ならびにラット骨欠損モデルを用いて、ポリリン酸の骨関連細胞への作用について検討した。

【研究方法】

1. 石灰化基質の同定：鎖長の異なるポリリン酸を加えたそれぞれの増殖培地で MC3T3-E1 を培養した後、von Kossa 染色を行い石灰化基質を同定した。
2. 骨関連遺伝子の発現：MC3T3-E1 を鎖長75のポリリン酸を含む増殖培地で培養した後、total RNA を抽出し、Real-time PCR 法で骨関連遺伝子の発現を検討した。
3. アルカリホスファターゼ（ALP）活性の測定：MC3T3-E1 を鎖長75のポリリン酸を含む増殖培地で培養した後、*p*-nitrophenylphosphate を用いて ALP 活性を検討した。
4. 破骨細胞の形成と pit formation assay：マウス頭蓋冠骨芽細胞と脛骨より採取した骨髓細胞をコラーゲンゲル上で6日間培養した。培養後、コラゲナーゼで処理し dentin slice 上に細胞を播種して、再び48時間培養した。dentin slice 上の細胞を除去し、ヘマトキシレン染色液で形成された吸収窩を染色した。
5. 雌 wistar 系ラット（7週齢）を用いて骨欠損モデルを作製した。カルボキシメチルセルロース（CMC）を基質とした 1 mM ポリリン酸溶液を塗布し、1週、2週、3週間経過後の病理組織

像を検討した。

【結果・考察】

1. MC3T3-E1 にポリリン酸を添加して培養したところ、培養25日目に von Kossa 染色陽性の石灰化 nodule の形成がみられた。
2. MC3T3-E1 にポリリン酸を添加して培養すると、osteopontin と osteocalcin の発現が誘導された。
3. ポリリン酸を添加して培養した MC3T3-E1 では、培養5日目から ALP 活性が経時的に上昇した。
4. 共存培養系で形成されたマウス破骨細胞ではポリリン酸の添加によって pit formation が、鎖長依存的に抑制された。
5. ラット骨欠損モデルを用いて、ポリリン酸の歯周組織再生効果を検討したところ、ポリリン酸処理群では、非処理群に比べて骨の形成が促進していた。また、ポリリン酸処理群では ALP 陽性細胞が多数観察された。

以上の結果から、ポリリン酸は骨関連細胞に作用して骨形成を促進することから、歯周組織再生促進薬としての有用性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

ポリリン酸ナトリウム（ポリリン酸）は Ca^{2+} と効率よく結合でき、骨芽細胞や歯肉線維芽細胞などに高い濃度で存在していることが報告されている。しかし生体における生理的役割や歯周組織構成細胞に対する作用については明らかにされていない。

本研究ではポリリン酸の骨形成におよぼす影響を骨芽細胞前駆細胞 MC3T3-E1 を用い、石灰化 nodule の形成、osteopontin と osteocalcin などの骨関連遺伝子の発現、アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の変化など多岐にわたり検討している。その結果、ポリリン酸が骨関連細胞に作用して骨形成を促進することを明らかにしている。破骨細胞に対するポリリン酸の影響については、dentin slice 上で培養した骨髄細胞を用いて pit formation assay により検討し、ポリリン酸の添加により破骨細胞の吸収能が鎖長依存的に抑制されることを明らかにしている。さらに、ポリリン酸の歯周再生効果を検討する目的で、ラット骨欠損モデルにポリリン酸溶液を塗布し、1 - 3 週間経過後の病理組織像を非処置群と比較検討している。この In vivo 実験でも、ポリリン酸処理群では非処置群に比べ骨の形成が促進され、ALP 陽性細胞が多数観察され、ポリリン酸処理が歯周組織再生を促進することを明らかにしている。

本論文の目的は明確で、研究手法も合理的かつ端的である。また、本研究で得られた結果についての考察も妥当であると評価できる。

本論文は、ポリリン酸が骨関連細胞に作用して骨形成を促進することを基礎医学的に証明した独創的で優れた研究であると評価できる。さらに臨床医学的見地からも、ポリリン酸の歯周組織再生促進薬としての有用性を示唆する画期的な研究であり、今後の臨床応用への発展が期待される。

以上の所見より、申請された本論文は学位論文に値するものと認められる。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Inorganic Polyphosphate Stimulates Bone Formation」を中心に、本研究に関する基礎知識および研究内容に関する事項について口頭試問を行い明確な回答が得られた。

質問項目は以下の通りである。

1. リン酸カルシウムの同定法にはどのような方法があるか。
2. ポリリン酸の作用機序として何が考えられるか。
3. ポリリン酸の石灰化促進作用にコラーゲンはどのように関与していると考えられるか。
4. ポリリン酸の破骨細胞への作用は主として骨吸収機能の抑制なのかアポトーシスの誘導によるものなのか。
5. ラット歯槽骨再生モデル作製時の歯槽骨削除の基準は何か。

以上より、本審査会は学位申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	片芝 辰也
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第30号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	The aggressive chin cup protocol (14 h/day for 2 years with excellent compliance) depends on commitment to overcorrection of the skeletal Class III malocclusion （オトガイ帽装置を積極的に短期間用いた反対咬合患者の治療効果～2年（14h/day）の優れた患者協力度による～）
指導教員	（主）教授 山田 一尋 （副）教授 宮沢 裕夫 （副）准教授 上松 隆司
論文審査委員	主査 准教授 小林 泰浩 副査 教授 塩島 勝 副査 教授 岡藤 範正

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究は、成長期の反対咬合患者にオトガイ帽装置を使用し、装着時間の違いつまり患者の協力度によって、顎整形効果に違いがあるかを比較検討した。

【方法】

研究に用いた患者は、女子66名である。初診時に前歯部反対咬合で、ANBが -2° より大きい値を示した。オトガイ帽装置を約14時間/日（250g-300g）使用した協力度の高いグループ（Group 1）：35名とオトガイ帽装置を約10時間/日（500g）使用したグループ（Group 2）：31名の2年間の治療効果について、セファログラムを用いて評価した。セファログラムの計測値について統計学的解析を行った。

【結果】

Group 2と比較して、Group 1では、下顎角（Ar-Go-Me）が有意に減少した。Group 1の下顎体の長さを示す項目（Ar-Me、Go-Me、Gn-Cd）もGroup 2と比較して、有意に減少していた。この結果は、オトガイ帽装置を約14時間/日（250g-300g）使用することによって、オトガイ帽装置の顎整形力を充分得ることができることを示唆する。一方、Group 1の下顎骨の下方への回転を示す項目（FMA）は、治療の前後で平均 0.03° 減少し、Group 2のFMAは、平均 0.51° 増加した。しかし、両群で有意差を認めなかった。

【考察および結論】

以上の結果より、1）Group 1の下顎骨への整形的効果はGroup 2より顕著であった。2）特に下

顎骨骨体長の成長抑制、下顎角の減少が著明であった。3) 患者の協力度が十分(14時間以上/日、2年間)であれば、2年間のチンキャップ使用で十分な下顎骨の成長抑制効果が得られることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究論文は、オトガイ帽装置の治療効果について、患者の協力度(装置の使用時間)によって、その効果に違いが認められることを明らかにした。1日の使用時間が14時間に及ぶ群では、顎整形力が通常の約半分の大きさにも関わらず、2年間の使用で十分な効果が得られることを明らかにした。さらに、1日の使用時間が14時間に及ぶ群では、使用時間の短い群に比較して、下顎角の減少、下顎体長の抑制が、有意に認められた。

目的、方法および解析結果も明確に示されており、文献的考察も適切に行われている。本論文は、下顎前突症の治療におけるオトガイ帽装置の使用方法について新たな治療指針を示している。したがって、学位論文として優れたものであると評価する。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「The aggressive chin cup protocol (14 h/day for 2 years with excellent compliance) depends on commitment to overcorrection of the skeletal Class III malocclusion (オトガイ帽装置を積極的に短期間用いた反対咬合患者の治療効果～2年(14h/day)の優れた患者協力度による～)」を中心に、本研究に関する基礎的知識、論文の内容に関する事項について口答による試験を行い、明確な回答が得られた。

質問事項は次のとおりである。

1. Group 1 と Group 2 治療開始前の資料で、セファログラムの計測項目に有意差はあったのか?
2. チンキャップの装着時間をどのように評価したのか?
3. 臨床サンプルの抽出方法について
4. プロフィログラムの作製方法について
5. チンキャップの下顎前歯に対する効果について
6. チンキャップを使用することによる顎関節への影響について

以上の結果から、本審査会は学位申請者が博士(歯学)としての知識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	平 晃一
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第31号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	チタン製インプラントに絶縁効果を獲得する表面処理法
指導教員	(主) 教授 伊藤 充雄 (副) 教授 王 宝禮 (副) 准教授 永澤 栄
論文審査委員	主査 教授 山下 秀一郎 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 倉澤 郁文

学位論文の内容の要旨

【目的】

インプラント体には生体親和性と耐食性に優れ、骨とオッセオインテグレーションするチタンあるいはチタン合金が使用されている。これに対して、インプラント体の上部構造には鑄造精度の良好な貴金属合金が使用されることが多いため、異種金属が口腔内で接触した場合には、チタンの溶出が危惧される。一方、チタンは容易に酸化し、酸化膜の存在により耐食性が向上することが知られている。そこで、本研究では各種の処理方法を用いてチタンの表面に酸化膜を形成した後、酸化膜の状態と耐食性との関係を調べた。さらに、チタンのインプラント体に組み合わせる上部構造の金属について最も電気化学的に安定した条件を検討した。

【方法】

インプラント体を想定した試験片に対する表面処理法として、過酸化水素中への浸漬処理（10、30、60、120分）、加熱処理、陽極酸化処理の条件を設定した。各処理を行った試験片について、分光側色計測、硬さ試験、X線回析、グロー放電発光分析、分光エリプソメトリー測定、電気化学的測定を行った。

また、上部構造として6種類の金属を設定し、インプラント体とのそれぞれの組み合わせに対して浸漬試験を行った。

【結果および考察】

各種表面処理の中で、加熱処理の場合に酸素の拡散が多く認められ、同時に酸化膜が最も厚くなった。また、この処理の酸化膜にはルチルを多く含んでおり、さらに、腐食電位が最も高く、耐食性にすぐれた処理であることが判明した。

上部構造との組み合わせについては、チタンの上部構造の場合にTiの溶出量が多くなる傾向にあり、他の金属を用いた上部構造体の間には差は認められなかった。また、各種表面処理との関係につ

いては、いずれの金属の上部構造を用いた条件においても、加熱処理を施すことにより Ti の溶出量が最も少なくなる傾向にあった。

以上より、チタンインプラント体に上部構造として異種金属合金を合着する場合、加熱処理による厚く緻密構造を有する酸化膜の形成が有用であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

日常臨床において、チタンは生体内不活性を示す金属であるという理由から、インプラント体に用いられている。しかし、近年ではチタンに対するアレルギーの報告がいくつか認められるようになり、その原因の一つとして上部構造が異種金属合金であることがあげられている。本研究では、これを予防するためにチタンの表面に酸化膜を形成し耐食性を向上する方法についてさまざまな観点から検討を行っている。この点に関して、本研究には独創性を認めると同時に明確な方向性が示されていると考えられる。

研究方法については、各種の処理方法を用いてチタンの表面処理を行い、酸化膜の状態と耐食性との関係を調べること、さらに、チタンのインプラント体に組み合わせる上部構造の金属について最も電気化学的に安定した条件を検討することの2つに大別することができる。各実験の被験数に関しては、いずれも実験環境整備の困難さから判断し、十分な被験数であると判断され、また作成された実験プロトコルには綿密な計画性が認められる。さらに、得られたデータに対する分析方法に関しても、明確な記載がなされていると判断される。

本研究結果では、各種表面処理の中で、加熱処理の場合に酸素の拡散が多く認められ、同時に酸化膜が最も厚くなること、さらに、腐食電位が最も高く、耐食性にすぐれることを明確に述べている。また、上部構造との組み合わせについては、チタンのインプラント体に対して上部構造にチタンを使用すれば Ti の溶出量が最小限に抑えられるという仮説のもとに研究を進めたものの、これとは異なる結果が得られた。この点に関して申請者は自らの実験系を詳細に分析し、仮説とは異なる理由について十分な考察を行っている。さらに、全般的な結果に対しても、申請者は的確な文献的考察を行うことで、本研究データの妥当性について十分な検討を加えている。

以上のように、本論文ではチタンのインプラント体に上部構造として異種金属合金を合着する場合、加熱処理によって厚く緻密構造を有する酸化膜を形成することが有用であるという大変興味深い結論を導き出した。申請者は博士課程修了者として十分な知識と技能を修得していると判断され、本論文は学位論文に値するものと認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「チタン製インプラントに絶縁効果を獲得する表面処理法」を中心に、この研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄、研究成果の今後の展開などについて、口頭試問を行い明確な回答を得た。

質問事項は以下の通りである。

1. 研究目的について簡潔に述べよ。

2. 各計測項目を設定した理由について述べよ。
3. 近似した観点からの計測項目をあえて複数設定した理由について述べよ。
4. 得られた結果は正規分布しているのか。パラメトリック分析を用いた理由は何か。
5. 研究結果とそれに対する考察を簡潔に述べよ。
6. チタンのインプラント体に対してチタンの上部構造を使用すると Ti の溶出量が多くなる理由は何か。
7. 本研究の今後の発展性について述べよ。

以上より、本審査会は学位申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	竹内 賢
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第32号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	真空練和機の練和条件と鑄造体の適合精度に関する研究
指導教員	(主) 教授 伊藤 充雄 (副) 教授 王 宝禮 (副) 准教授 永澤 栄
論文審査委員	主査 教授 加藤 一誠 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 准教授 永澤 栄

学位論文の内容の要旨

歯根膜を有さず、骨組織とのオッセオインテグレーションにより植立するインプラントに要求される上部構造の製作には超高精度な技術の発現の必要があるが、現在、精度制御が困難な精密鑄造法に依存しているのが実態である。本研究ではこの精密鑄造法における最も大きな不安定要素である埋没材に関する練和方法の条件を求めた。その結果、実験に用いた真空練和機の攪拌回数の調節によってより精度の高い鑄造体とすることが可能であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本論文では超精密な鑄造体を得るための埋没材の練和条件に関する膨大な実験データが成果としてまとめられている。得られた全ての最適条件を求めてから線形計画法などを用いることによってさらに真空練和法としての最適な練和条件を求めることも今後は必要になってくるであろう。

審査委員の協議の結果、本論文が博士（歯学）の学位論文に相当すると考えられたので合格とする。

最終試験の結果の要旨

口頭試験および審査委員の協議の結果、申請者は博士（歯学）に相当する十分な学力を有していると考えられたので合格とする。

氏名	田中 丈也
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第33号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	顎関節炎モデル動物における三叉神経節細胞の遺伝子動態（TRPチャンネル群の動態）
指導教員	（主）教授 金銅 英二 （副）教授 井上 勝博 （副）准教授 安田 浩一
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 古澤 清文 副査 教授 佐原 紀行

学位論文の内容の要旨

【目的】

顎関節炎における三叉神経節細胞の transient receptor potential (TRP) チャンネル発現を明らかにするために、顎関節部に炎症を誘発し、TRP ファミリーの mRNA 発現を in situ hybridization 法により解析した。

【材料と方法】

ラットの顎関節部に complete Freund's adjuvant (CFA) を注入し、同部位の表面皮膚温度の測定と組織切片により炎症の発症を確認した。CFA 注入後 1、3、7 日に動物を固定し、三叉神経節の凍結切片を作製し、TRPV1、TRPM8 および TRPA1 の mRNA 発現を in situ hybridization 法により検出し、神経細胞の大きさごとに各 TRP の mRNA 陽性細胞の割合を検討した。

【結果】

CFA 注入後 3 日目に皮膚温度の上昇がみられ、この時期の顎関節周囲の組織に炎症性細胞の浸潤が認められた。三叉神経節細胞における TRP ファミリーの発現は、TRPV1 と TRPA1 は CFA 注入後 3 日目に小型細胞に発現上昇が認められ、TRPM8 は 7 日後に小型細胞の発現上昇が確認された。

【考察と結論】

小型細胞は C 線維や A δ 線維を有していることから、TRPV1 と TRPA1 の発現上昇は顎関節周囲の炎症時における痛覚過敏に関連していると考えられる。一方、TRPM8 の発現上昇については、TRPV1 や TRPA1 とは異なる作用を反映している可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究論文は顎関節部にCFA注入することにより炎症を誘発し、三叉神経節細胞におけるTRPファミリーの発現変動を経時的に解析したものである。炎症誘発方法に工夫がみられ、目的、方法および解析結果も明確で、文献的考察も適切に行われている。また、考察、結論も適切に導きだされている。本論文は、歯科臨床で問題となっている炎症時の知覚過敏との関連についても明記しており、歯科領域において有用な情報を含む優れた論文であると評価する。

以上により、本論文は学位論文に値するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「顎関節炎モデル動物における三叉神経節細胞の遺伝子動態（TRPチャンネル群の動態）」を中心に、本研究に関する基礎的知識、論文の内容に関する事項について口答による試験を行い、明確な回答が得られた。

質問事項は次のとおりである。

1. 本研究の目的について
2. TRPファミリーを誘導する刺激について
3. 後根神経節におけるTRVファミリー発現との違いについて
4. 顎関節部における知覚神経終末について

以上の結果から、本審査会は学位申請者が博士（歯学）としての知識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	田中 匡
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第34号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Autotransplantation of 28 Premolar Donor Teeth in 24 Orthodontic Patients （矯正治療患者での小臼歯自家移植について）
指導教員	（主）教授 山田 一尋 （副）教授 宮沢 裕夫 （副）教授 古澤 清文
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 准教授 上松 隆司 副査 准教授 小林 泰浩

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究は、根未完成小臼歯の自家移植および矯正治療の有用性を明らかにするために、移植歯の予後についてエックス線写真、口腔内所見、歯の動揺などにより評価した。

【資料と方法】

1988～2004年において、24名（平均年齢12.55歳）に行った小臼歯の自家移植28症例について、移植時、移植後2年および4年にエックス線撮影を行い、歯根の長さを計測して、その変化を成長群と非成長・吸収群に分類して解析した。

【結果】

エックス線写真評価により、成長群ではR3/4群で平均1.26mmの歯根長の減少が見られた。非成長・吸収群のR1/2群では初期においては平均2.45mm、R3/4群では平均1.58mmの歯根長の減少が見られたが、術後4年までには歯根長は増加した。すべての症例において、術後の歯根長の減少は2mm以下であり、移植歯は臨床的に十分な歯根長を維持していた。また、根管治療が必要となった移植歯もあったが、多くの移植歯において根尖部の完成が誘導され、生活歯として機能していた。

【考察と結論】

根未完成小臼歯の自家移植および矯正治療により、歯根形成が誘導され、臨床的予後も良好であったことから、その有用性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究論文は根未完成小白歯の自家移植症例をもとに、その経過、予後を解析したものであり、移植前の歯根の完成状態を分類し、それぞれの予後を評価している。目的、方法および解析結果も明確に示されており、文献的考察も適切に行われている。統計的有意差が示されていないため、結論の説得力にやや欠けるものの、本論文は矯正治療における根未完成小白歯の自家移植の有用性を示唆するとともに、臨床歯学の論文としても優れたものであると評価する。

以上により、本論文は学位論文に値するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Autotransplantation of 28 Premolar Donor Teeth in 24 Orthodontic Patients（矯正治療患者での小白歯自家移植について）」を中心に、本研究に関する基礎的知識、論文の内容に関する事項について口答による試験を行い、明確な回答が得られた。

質問事項は次のとおりである。

1. 本研究の目的について
2. 根未完成歯を自家移植に用いる利点と欠点について
3. 移植の術式とその後の処置について
4. 移植歯の予後の判断基準について
5. 症例の図、エックス線写真の提示方法について
6. 歯根形成における Hertwig 上皮鞘の役割について

以上の結果から、本審査会は学位申請者が博士（歯学）としての知識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	田村 郁
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第35号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	pHの異なるハイドロキシアパタイトをキトサンで結合させた骨形成用材料について
指導教員	(主) 教授 伊藤 充雄 (副) 准教授 永澤 栄 (副) 教授 山下 秀一郎
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 川上 敏行 副査 教授 音琴 淳一

学位論文の内容の要旨

【目的】

骨欠損部の修復に用いる骨形成用材料は骨と同化し骨伝導し、操作性の点から賦形性を有する必要がある。この点を解決するためにハイドロキシアパタイト（以下アパタイトとする）顆粒をキトサンで結合させ、練和によってゲル化する弾性体を開発した。特に Ca/P モル比が1.7以上の場合には加熱すると CaO が表面に析出し、pH が7.9から11.1に上昇しアルカリ化する。このことで、外科的侵襲によって酸性化した組織を早期に中和できる可能性がある。このような背景から本研究では pH の異なったアパタイトに対するキトサン量の影響について検討した。

【方法】

本実験では化学合成したままのアパタイト（AS：pH7.9）と、900℃で6時間大気中焼成したアパタイト（900H：pH11.1）、それぞれ脱アセチル化度94%のものを用いた。キトサンを生理食塩水中で吸水させた後にリンゴ酸を加えてゾル化させ、さらにゲル化剤として CaO、ZnO、およびアパタイトを加えて硬化したものを試験片とした。なお、キトサン量については0.06、0.08、0.1gとし、アパタイトは、Ca/P モル比が1.718のものを用いた。測定項目は試験片の硬化時間、引張強さ、伸び、弾性係数、圧縮強さ、pH、Ca イオン溶出量、P イオンの溶出量、Zn イオン溶出量、表面観察、成分分析を *in vitro* で行った。動物実験ではラットによる骨伝導と骨形成の確認を行った。

【結果および考察】

キトサン量の増加に伴って硬化時間は減少し、機械的性質は向上する傾向が見られたが、アパタイトによる差は圧縮強さのみ900Hにて顕著に減少する傾向を示した。pH は練和直後の6～6.6から、7日後にはpH 7に近づき、56日後では、7～7.4と上昇する傾向を示した。一方、イオンの溶出量について Ca イオンは AS で多く、キトサン量が多くなると減少する傾向が見られた。また、P イオン

は AS で認められ、900H では定量限界を下回り、キトサン量による差は認められなかった。Zn イオンについては900H を用いた際に多く、キトサン量の増加に伴って減少する傾向が見られた。また、表面性状はキトサン量、アパタイトによる差は認められず浸漬期間のみ差が認められた。成分分析では、Ca は浸漬前には試験片全体に分布し、浸漬後はアパタイト顆粒表面に多く認められた。また、浸漬後は AS より900H を用いた方がアパタイト顆粒表面の Ca が高濃度となった。P は浸漬前後どちらの場合も試験片全体に分布し、浸漬後にはアパタイト顆粒の表面に高濃度に検出された。Zn は Ca が少ない部分に多く分布する傾向を示した。動物実験の結果、キトサン量が少ない方が生体内で分散しやすい傾向が見られた。また900H を用いた方が骨伝導と骨形成が早期に生じる傾向が見られ、これは生体の必須元素の一つである Zn イオンの影響によるものと思われる。この様に pH の高いアパタイトを用いた条件において良好な結果が得られることが判明した。

学位論文審査の結果の要旨

高度に吸収した顎堤の再建、インプラント埋入の補助に対して賦形性を有する骨形成用材料の開発は多くの人々から望まれているものであり、特にアパタイトの pH によって外科的侵襲で酸性化した組織を中和できる可能性が確立できれば、より治癒の早い治療を行う事ができる。本研究はこれらを背景として異なった pH のアパタイトに対するキトサン量の影響を検討したものである。実験結果が示すように各種条件下における機械的性質や動物実験を基に得られた結果の歯科臨床に与える恩恵は大きい。研究項目は多岐にわたり、十分かつ的確な内容であると思われる。また、結果に対する考察も的確であり本論文は学位論文に値する。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「pH の異なるハイドロキシアパタイトをキトサンで結合させた骨形成用材料について」を中心に、この研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄、研究成果の今後の展開などについて、口頭試問を行い明確な回答を得た。

質問事項は以下の通りである。

1. 研究目的について簡潔に述べよ。
2. 各計測項目を設定した理由について述べよ。
3. 研究結果とそれに対する考察を簡潔に述べよ。
4. 本研究の今後の発展性について述べよ。

以上より、本審査会は学位申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	出口 雄之
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第36号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	酸化イットリウム安定化ジルコニアの人工歯根用材料としての可能性
指導教員	(主) 教授 伊藤 充雄 (副) 教授 王 宝禮 (副) 准教授 永澤 栄
論文審査委員	主査 教授 加藤 一誠 副査 教授 小澤 英浩 副査 教授 宇田川 信之

学位論文の内容の要旨

金属アレルギーの問題からもオールセラミクスによるインプラント体の開発が望まれている。本研究では3%wt酸化イットリウム部分安定型ジルコニアのインプラント体としての臨床応用を目的として生物学的、材料学的検討を行った。

その結果、インプラント材として使用されたことのあるアルミナとほぼ同等に生体為害作用が小さく、また、強度的にも大きく、特に有限要素法によるとチタン製インプラント体と同等な強度をもつことが予測された。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、生体材料としての3%wt酸化イットリウム部分安定型ジルコニアを生物学的、材料学的な検討を行い、インプラント体としての可能性を検討したものである。高度な分析機器を用い、多方面からの分析が行われており、それらの分析方法、データは今後の臨床応用のための重要な内容を含んでいる。

審査委員の協議の結果、申請された論文は学位論文に相当する内容を有していると考えられたので合格とする。

最終試験の結果の要旨

口頭試験および審査委員の協議の結果、申請者は博士（歯学）に相当する十分な学力を有していると考えられたので合格とする。

氏名	中出 俊之
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第37号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	<i>in vivo</i> Micro-CTを用いたラット断髄法の連続的観察
指導教員	(主) 教授 宮沢 裕夫 (副) 准教授 大須賀 直人 (副) 准教授 穂坂 一夫
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 山本 昭夫 副査 客員教授 新井 嘉則 副査 准教授 永澤 栄

学位論文の内容の要旨

【目的】

in vivo Micro-CTの有用性を明らかにするために、生活歯髄切断法による硬組織形成の経時的变化について、動物実験モデルを用いて検討した。

【材料と方法】

ラット第一臼歯に歯髄切断を施し、FCまたは水酸化カルシウムにより覆髄した。また、一部の動物についてはCO₂レーザーにより切断面の蒸散を行った。術後、同一個体で経時的に*in vivo* Micro-CTを用いて歯髄内における硬組織形成について観察した。さらに、組織切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色および抗オステオポンチン抗体、抗象牙質シアロタンパク質抗体を用いた免疫染色により、形成された硬組織の性状についても検討を行った。

【結果】

in vivo Micro-CTを用いることにより同一個体での硬組織形成過程を観察することができた。また、水酸化カルシウム法とCO₂レーザーを併用した場合に硬組織形成が最も良好に認められた。さらに、歯髄内に誘導された硬組織はオステオポンチン、象牙質シアロタンパク質を含有していた。

【考察と結論】

本研究により、*in vivo* Micro-CTは同一動物を経時的に追跡できる点、CT像と組織像を対応させることができる点において、動物実験での有用性が示された。また、断髄後に形成される硬組織は、免疫染色により象牙質様硬組織であることが明らかとなった。

学位論文審査の結果の要旨

本研究論文はFC法と水酸化カルシウム法による生活歯髄切断をラット第一臼歯に施し、同一個体での経時的变化を *in vivo* Micro-CTを用いて検索したものである。本研究により、水酸化カルシウム法にCO₂レーザーの蒸散を併用すると、硬組織形成が効果的に誘導されることが示唆された。さらに、免疫組織化学的手法により、新生硬組織は象牙質と類似した特徴を有することが明らかとなった。本研究は動物実験における *in vivo* Micro-CTの有用性を示したことにより、今後の動物を用いた硬組織研究に意義を持つものである。本論文は、目的、方法および解析結果も明確で、考察、結論も適切に導きだしており、歯科臨床領域において有用な情報を含む論文であると評価する。

以上により、本論文は学位論文に値するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「*in vivo* Micro-CTを用いたラット断髄法の連続的観察」を中心に、本研究に関する基礎的知識、論文の内容に関する事項について口答による試験を行い、明確な回答が得られた。

質問事項は次のとおりである。

1. 従来の研究法の問題点と *in vivo* Micro-CTの利点について
2. 硬組織形成に関与する細胞について
3. 本研究の臨床への応用と発展性について

以上の結果から、本審査会は学位申請者が博士（歯学）としての知識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	沼尾 尚也
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第38号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	咀嚼の進行が味の広がり及び影響
指導教員	(主) 教授 山下 秀一郎 (副) 教授 森本 俊文 (副) 教授 浅沼 直和
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 加藤 一誠 副査 准教授 安田 浩一

学位論文の内容の要旨

背景及び目的

味覚は咀嚼運動と深く関わる事が予測されるが、これまで行われてきた味覚に関する検査法は、咀嚼との関連性は確認されていなかった。そこで、本研究では咀嚼の進行に伴う口腔内での味の広がりに着目し、一定濃度の味質（甘味）を試験試料に混入しこれを咀嚼させた場合に、あらかじめ規定した味の広がり程度を認識するのに何回の咀嚼が必要かを調べた。各個人の味覚感受性を客観的に評価する検査法を新たに確立することを目的とした。さらに、味の広がりを感じるまでの咀嚼回数に影響を及ぼす因子を検索する目的で、種々の顎口腔機能検査結果との関連性についても分析した。

実験方法

被験者は健常有歯顎者43名（男性24名、女性19名、平均年齢30.0歳）である。アガロース（3%濃度）にスクロースを2%と5%の濃度になるように添加して、一辺15mmの立方体の試験試料を作製した。被験者にこれらを咀嚼させ、指定された味の広がり程度を感じた段階でスイッチを押すように指示した。味の広がり程度を、舌一部で感じた、舌全体に広がった、の2段階に設定した。味の広がりを認識するのに必要な咀嚼回数の測定には、咬筋浅部からの筋電図を用いた。咀嚼開始からスイッチ信号までの区間に認められる筋活動のイベント数を数えることで、咀嚼回数を算出した。さらに、関連する顎口腔機能の検査法として、グミゼリーによる咀嚼能率の測定、唾液分泌量の測定、濾紙ディスク法による味覚検査、最大咬合力の測定、口腔関連 QOL（日本語版 OHIP）の調査の5項目を施行した。

結果及び考察

性差の分析から、規定した味の広がり程度を認識するのに必要な咀嚼回数は、特に5%スクロース試料において女性の方が少ない値を示した。味の広がり程度が拡大するのに伴い認識に必要な咀嚼回数は増加する傾向を示し、スクロース濃度が濃くなるにつれ咀嚼回数は減少する傾向を示した。関連

する顎口腔機能検査に関しては、咀嚼能率、唾液分泌量、最大咬合力、口腔関連 QOL の 4 項目において、咀嚼回数と相関を示す被験条件が認められた。咀嚼の進行に伴う味の広がり調べは、従来の味覚検査法では見いだせなかった味覚の感受性の一面を明確にするのに有効であることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、咀嚼の進行に伴う口腔内での味の広がり程度を認識するのに必要な咀嚼回数の測定が、新たな味覚の検査法になりうるかを論点としており、それを検証するために口腔機能検査との関連を調べている。味覚感受性と咀嚼の関係という新しい概念を取り入れており非常に独創的である。また、研究には各種口腔機能検査法が適切に用いられており、申請者は博士課程において十分な研究能力と実験手法を修得していると考えられる。

味の広がり程度を認識するのに必要な咀嚼回数の測定が、新たな味覚の検査法になりうるかという点を、本研究結果である味の広がり程度が拡大するのに伴い認識に必要な咀嚼回数は増加する傾向を示し、スクロース濃度が濃くなるにつれ咀嚼回数は減少する傾向を示すということで実証している。また、関連する顎口腔機能が味の広がりを知る咀嚼回数に影響を及ぼすことを示している。

以上より、本論文に学位論文としての価値を認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「咀嚼の進行が味の広がり及び影響」について以下の質問を行い明確な回答が得られた。

質問事項

1. 規定した味の広がり程度を認識するのに必要な咀嚼回数について、マン・ホイットニおよびウィルコクソンを用いてあるが、検定法を使い分けた理由は何か。
2. 2%、5%のスクロース濃度に試験試料を設定した根拠は何か。
3. “従来の味覚検査法では見いだせなかった味覚の感受性の一面を明確にするのに有効である”と述べているが、どのような意味があるのか。具体的に説明しなさい。
4. 本研究結果からどのような評価が可能となったのか。
5. 被験者の甘味の感受性をどのように考えているのか。
6. なぜ男女に分けて分析を行ったのか。
7. 口腔関連 QOL の調査結果と咀嚼回数との関連性において、相関のみられた各被験条件の中で咀嚼回数が上位25%以上の被験者を選択したとあるが、どのような意味があるのか。

以上より、本審査会は、学位申請者が博士（歯学）としての十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	藤垣 佳久
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第39号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Polymorphism of salivary histatin gene and periodontal disease in the Japanese population (日本人における歯周疾患のヒスタチン遺伝子の多型解析)
指導教員	(主) 教授 王宝禮 (副) 教授 平岡行博 (副) 准教授 服部敏己
論文審査委員	主査 教授 吉成伸夫 副査 教授 長谷川博雅 副査 教授 音琴淳一

学位論文の内容の要旨

日本人の慢性歯周炎を遺伝子学的に解明するために、歯周疾患と唾液由来抗菌ペプチド Histatin3 に着目し Single nucleotide polymorphisms (SNPs) 解析を行った。Histatin3 をコードする *HIS2* の codon 22、28は $P = 1.00$ を示し、codon23は $P = 0.166$ であった。codon22、28において多型が認められなかった。また、codon23では3例の多型を認めたが、頻度が低く統計的な有意差は示さなかった。以上の結果より日本人における *HIS2* の多型頻度が確認された。また、遺伝子多型解析によって *HIS2* が歯周疾患の発症と関連しないことが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、日本人の慢性歯周炎を遺伝子学的に解明するものである。歯周疾患と唾液由来抗菌ペプチド Histatin3 に着目し SNPs 解析を行った。口腔内の生体防御機能の一部と考えられる唾液タンパク質と歯周疾患との関連を遺伝子学的に追及した研究は興味深い。これまで唾液タンパク質の遺伝子を対象として慢性歯周炎の SNPs 解析並びに日本人の遺伝子の多型頻度を示した報告はない。本研究が遺伝子学的に歯周疾患発症の人種差の解明と予防歯科学的分野への貢献に発展していく可能性が高いものである。よって、合格とする。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文を中心に、本研究に関する基礎知識、論文の内容に関する事柄および研究成果の今後などについて口頭試問による試験を行った。申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。本審査委員会は、この研究を本学大学院歯学独立研究科の学位論文として、特に基礎歯科医学の

みならず、臨床歯科医学とりわけ歯周病学領域に多くの示唆を与える内容を含んだ意義のある研究であると評価した。また、申請者は博士（歯学）として十分な学力および知識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	藤崎 昇
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第40号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Rheumatoid Arthritis（RA）モデルラットにおける膝関節および顎関節の組織学的評価
指導教員	（主）教授 中村 浩彰 （副）教授 小澤 英浩 （副）教授 高橋 直之 （副）教授 倉澤 郁文
論文審査委員	主査 教授 佐原 紀行 副査 教授 長谷川 博雅 副査 教授 宇田川 信之

学位論文の内容の要旨

[目的]

顎関節のRA発症機構と経過、進行制御要因を詳細に検討する目的で、RAモデルとして最も解析されているコラーゲン誘発性関節炎（CIA）ラットを用い、膝関節と顎関節の発症状態を組織学的に比較検討した。

[材料と方法]

0.3%ウシ関節タイプIIコラーゲンと Freund's Adjuvant Incomplete を1：1の割合で混合、エマルジョンを作製し、背部および後頭部に皮内投与した。初回に1ml、1週間後に0.5mlのエマルジョンを初回と同部位に接種して感作後、1、2、4週間目に4%パラホルムアルデハイド液を含む固定液で灌流固定し、膝および顎関節を採取した。厚さ5μmのパラフィン連続切片を作製し、組織学的評価を行った。免疫組織学および酵素組織化学的手法として、抗TypeIIコラーゲン抗体、抗CD68抗体、抗カテプシンK抗体および酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRAP）を用いて検索した。

[結果]

感作後1週間目の膝関節では滑膜の増殖が起こり、軟骨表面の滑膜の異常増殖による肉芽組織であるパルプの浸潤が認められた。また、増殖滑膜中にはCD68陽性を示すマクロファージが多数認められた。一方、顎関節で組織変化はほとんど認められなかった。感作後2週間目の膝関節では、パルプが関節軟骨から骨髄側へ浸潤し、軟骨基質の連続性が断たれていた。しかし、顎関節ではコントロール群との差は認められなかった。感作後4週間目になると膝関節では、骨破壊部位にTRAP、カテプシンKおよびCD68陽性を示す破骨細胞が多数出現した。顎関節では滑膜内にCD68陽性マクロファージの出現がみられるものの、滑膜の肥厚や骨破壊は観察されなかった。

[結論]

1. 膝関節の RA による破壊過程はマクロファージ浸潤に始まり、次いで破骨細胞の分化、活性化が進行して関節破壊が進行することが示唆された。
2. 顎関節における病態変化は膝関節と比較し軽微であり、発症時期も遅れる傾向を示した。顎関節では関節円板や線維層が存在するという構造的な違いに加えて、荷重の負担などの違いにより、膝関節に比して RA 様病変の発症率が低いと考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

タイプ II コラーゲンで誘発性 (CIA) モデルラットは Rheumatoid Arthritis (RA) モデルとしてよく用いられているが、申請論文では、この CIA モデルラットで顎関節に RA 様病変が観察された事実と、その経時的な組織学変化を報告し、膝関節の発症過程と比較検討している。

CIA ラットモデルの顎関節について RA 様病変の経時的組織変化を検討した報告はなく、申請論文は新たな知見を明らかにしたものである。さらに、膝関節と顎関節の RA 発症率の相違について、動物実験結果だけでなく臨床報告などと比較検討し、顎関節の RA 発症率の低さを顎関節と膝関節の組織構造、基質、機能の差違によるものではないかと結論している。

申請論文の報告は、CIA ラットモデルが顎関節の RA 発症機構を解明する優れたモデルになりうる可能性を明らかにするとともに、今後の当該分野の研究発展も期待できる優れたものである。

以上の結果より、申請論文は博士 (歯学) の学位論文に値する独創的で優れた論文であると判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者は申請論文の目的、方法、結果、考察および結論について明確に説明でき、今回の申請論文では明確にできなかった顎関節の RA 発症の機構についても、今後動物実験でさらに検討し、臨床に貢献できる研究をしたいと考えており、研究の方向性、将来性に対して十分な見識を持っていると判断できた。

さらに、申請者に専攻分野および関連する科目について下記のような口頭試問を行った。

1. RA の発症機序について。
2. RA により誘導される破骨細胞と RANKL の役割について。
3. 膝関節の関節軟骨と骨端軟骨の組織学および加齢に伴う変化の相違について。

口頭試問等の結果、申請者は申請論文についての十分な知識と手技を持ち、さらに、関連分野の科目においても博士課程修了にふさわしい見識があると判断できた。

以上の結果より、申請者は博士 (歯学) にふさわしいと判定した。

氏名	松山 雄喜
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第41号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	有限要素法を用いたルートキーパー®の破折に関する研究
指導教員	(主) 教授 黒岩 昭弘 (副) 教授 森本 俊文 (副) 教授 山下 秀一郎
論文審査委員	主査 准教授 永澤 栄 副査 教授 伊藤 充雄 副査 教授 加藤 一誠

学位論文の内容の要旨

高齢者診療あるいは在宅診療に極めて有用であるルートキーパーの破折に対して、3次元有限要素法を適応して、その原因の解明と対策について検討した。その結果、ルートキーパーはネック部が極めて弱く、わずか120gの咬合力により、疲労破壊の可能性が予測され、荷重試験の結果からこの予測は裏付けられた。したがって、ルートキーパーに咬合力が掛かる、象牙質と接触するような合着を行うと、ルートキーパーのキーパー部側部の象牙質がまず破壊され、ルートキーパーの疲労破壊が生じることが判明した。この破折を防ぐためには、ルートキーパーと歯根象牙質との間に十分なセメント層を設けること、あるいはネック接合部に十分な厚みを付与する必要があることが判明した。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、従来、経験的想像によって判断されていた補綴物の安全性について、有限要素法と実験を用いて根拠の在る検討を行ったものであり、今後の研究方法の指針となる重要な論文である。解析結果、実験結果ともに明確に記述されており、市販補綴物のルートキーパーが思いもかけない低強度であることを明確に示している。また、その対策についても明確に示されている。全体を通じて、研究方法、考察も極めて論理的であり優れた論文として認められる。

以上により、本論文は学位論文に値するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

学位論文の説明、解釈において一部不鮮明な点はあるものの、十分な臨床経験に即した豊富な専門的知識を有している。本論文の主テーマである機械的性質や応力に対する知識は必ずしも十分とはいえないまでも、博士として合格レベルには達している。

以上の結果から、本審査会は学位申請者が博士（歯学）としての知識を有するものと認め、最終試

験を合格と判定した。

氏 名	丸山 聡
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第42号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	低年齢児歯科疾患要因の統計学的分析
指導教員	(主) 教授 宮沢 裕夫 (副) 准教授 岩崎 浩 (副) 教授 小笠原 正
論文審査委員	主査 教授 柳沢 茂 副査 教授 小笠原 正 副査 准教授 永澤 栄

学位論文の内容の要旨

低年齢児における歯科疾患（齲蝕と歯肉炎）の発症において、食習慣、口腔清掃などに関するアンケート調査と口腔診査及びカリエスタット検査を実施し、これらの関連について統計学的手法を用いて解析を行った。dmfを高める要因として、PMA値が高い、カリエスタット重度、歯科定期健診を受けないの3項目が有意であることが認められ、一方、PMAを高める要因としては、dmf値が高い、カリエスタット重度、間食をするの3項目で統計学的に有意であった。低年齢児において、齲蝕と歯肉炎が同時に発症する児に対してのカリエスタット検査の有効性と歯科保健指導項目に定期健診の受診勧奨と間食のあり方について徹底することが付け加えられ、今後の幼児期における歯科保健の向上に役立つことが示唆されている。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、低年齢児にすでに齲蝕と歯肉炎を併発している児が存在することを明らかにし、その要因について生活習慣（口腔清掃、食生活など）、保護者の歯科保健に関する関心等のアンケート調査と口腔診査、カリエスタット検査の関連性について統計学的手法を用いて、保健指導項目や検査の有効性について明らかにしており、大きな意義がある。

研究方法、解析方法など適切であり、学位論文に値するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

統計学的手法に関すること、検査等の多数の質問項目について口頭試験を実施し、博士（歯学）に値する十分な知識を有しており合格とする。

氏名	村上 由見子
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第43号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	日本人若年成人女子における Posed Smile の審美性について
指導教員	(主) 教授 宮沢 裕夫 (副) 准教授 岩崎 浩 (副) 教授 佐原 紀行 (副) 教授 塩島 勝
論文審査委員	主査 教授 山田 一尋 副査 教授 鷹股 哲也 副査 客員教授 新井 嘉則 副査 教授 岡藤 範正

学位論文の内容の要旨

日本人成年女子のスマイルの審美的評価について、審美評価指標を用いて動的矯正治療後の成年女子（患者群）とモデル群のスマイルを評価し、以下の結論が得られた。

日本人女性の好ましいスマイルは、1. Average smile を示す、2. 下唇にはふれないスマイルアーチラインを保つ、3. 上下前歯切縁と下唇のカーブが平行、4. 第1大臼歯が露見しない、5. 上顎歯列弓幅経と Buccal corridor には関連がない。

学位論文審査の結果の要旨

従来明確にされていなかった日本人のスマイルについて、審美的指標を用いて日本人の好ましいスマイルを定量化したことが評価された。

学位論文の用語の一部に統一性が見られないこと、目的と結論の一部に整合性がとれていないこと、Posed smile の再現性についての考察が十分でない点などが審査会で指摘された。

最終試験の結果の要旨

学位論文に用いられたスマイルに関する審美的指標の方法論、得られた結果、結論、論文の問題点も含めて十分な解答が得られ、博士課程修了にふさわしい知識を有していた。

氏 名	五味 奈美
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第44号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	Postnatal changes in 5HT and NK1 receptors in rat trigeminal motor nucleus and surroundings (三叉神経核における5HTおよびNK1受容体の発現様相と生後変化)
指導教員	(主) 准教授 安田 浩一 (副) 教授 古澤 清文 (副) 教授 山下 秀一郎
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 宇田川 信之 副査 教授 金銅 英二

学位論文の内容の要旨

背景及び目的

三叉神経運動核(Vmo)は、閉口筋運動ニューロンや開口筋運動ニューロンが存在し、Vmoの周囲(SVmo)には咀嚼リズムに関わる前運動ニューロンが局在するとされている。これまでに申請者が所属する研究グループでは、顎運動の生後変化の観点から、ラットを用いてVmoとSVmoにおけるセロトニンおよびサブスタンスP(SP)陽性軸索終末の生後変化についての研究を行ってきた。その成果として、セロトニンとSPの多くは同一の軸索終末に共存しており、それらの分布量はSVmoが最も多く、生後変化はVmoとSVmoはともに生後7日に最高値を示すことを明らかにしている(Nakamura et al, 2006)。本研究では、VmoとSVmoにおけるセロトニン受容体の5-HT1AとSP受容体のNK1の発現様相と生後変化について、免疫組織化学染色法、*In situ*ハイブリダイゼーション法およびReal Time PCR法によって検討した。

実験方法

- 1) 免疫組織化学染色法：実験には胎生(E)19日、生後(P)0、4、7、14、21、28、70日齢のWistar系ラットを用いた。灌流固定後、脳幹を摘出しVmoを含むレベルの凍結横断連続切片を作製した。一連の免疫染色法を行い、VmoとSVmoにおける5-HT1AとNK1受容体の発現細胞数比率を算定した。
- 2) *In situ*ハイブリダイゼーション法：脳幹を摘出し、瞬間凍結後にVmoを含むレベルの新鮮凍結横断連続切片を作製した。DIG標識プローブを用いた一連の*In situ*ハイブリダイゼーション法を行い、VmoとSVmoにおける5-HT1AとNK1受容体のmRNA発現細胞数比率を算定した。
- 3) Real Time PCR法：E19、P0、P4、P7、P14のWistar系ラットを使用し、実体顕微鏡・赤外線透視下でVmoとSVmoを一塊として切り出した。切り出した組織からmRNAを抽出し、Reverse

Transcriptase-PCRによって合成し cDNA を用いて、Real Time PCR を行い、全体の 5-HT1A および NK1 受容体 mRNA 総量について解析した。比較対象分子として GAPDH を使用し、これを内部標準として用い相対定量化した。

結果及び考察

免疫組織化学染色法および *In situ* ハイブリダイゼーション法による各受容体の発現細胞数比率の検討では、Vmo と SVmo はともに、5-HT1A および NK1 受容体の発現細胞比率に明らかな生後変化を認めなかった。一方、Real Time PCR 法による Vmo と SVmo の 5-HT1A および NK1 受容体発現量は生後 7 日に最高値を示した。この結果は、セロトニンおよびサブスタンス P (SP) 陽性軸索終末の生後変化と一致しており、顎運動に関わる中枢神経系には、出生直後の環境に対応した生後変化がみられることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は咀嚼筋運動ニューロンが局在する三叉神経運動核 (Vmo)、咀嚼リズム形成に関連する前運動ニューロンが存在する三叉神経運動核の周囲300 μ m (SVmo) について、セロトニン受容体の 5-HT1A とサブスタンス P (SP) 受容体の NK1 の発現様相と生後変化について検討している。これらは、免疫組織化学染色法、*In situ* ハイブリダイゼーション法および Real Time PCR 法が用いられており、申請者は博士課程において十分な形態学的実験手法を修得していると考えられる。

本研究から得られた結果は、5-HT1A および NK1 受容体の発現細胞数比率の検討では、Vmo と SVmo はともに、5-HT1A および NK1 受容体の発現細胞比率に明らかな生後変化を認めないものの、Real Time PCR 法による受容体発現量の定量解析では生後 7 日に最高値を示す、というものである。これらの結果は、セロトニンおよび SP 陽性軸索終末の生後変化と一致しており、咀嚼能力の獲得や、呼吸機能の成熟に対応した生後変化が三叉神経系に生じることを示唆した結論は納得できるものである。

本論文は、咀嚼や呼吸に関わる顎運動の生後発達の背後にある中枢神経系の変化を、5-HT1A と NK1 の発現様相と生後変化について検討することにより、明解な結論を導いた有用な研究である。なお、本論文は「Postnatal changes in 5HT and NK1 receptors in rat trigeminal motor nucleus and surroundings」というタイトルで、International Journal of Developmental Neuroscience [25: 427-432, 2007] に掲載されたものである。

以上より、本論文に学位論文としての価値を認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「Postnatal changes in 5HT and NK1 receptors in rat trigeminal motor nucleus and surroundings」について以下の質問を行い明確な回答が得られた。

質問事項

1. この研究の目的は？
2. 対比染色には何を用いたか？
3. 三叉神経運動核周囲 (SVmo) のトリミングはどのようにして行ったか？
4. 三叉神経運動核 (Vmo) や SVmo の細胞総数はどのようにしてカウントしたか？
5. 免疫組織化学染色法と *In situ* ハイブリダイゼーション法による陽性細胞数比率に変化はみられなかったが、PCR 法による定量解析では受容体発現量は生後 7 日に最高値を示していた、この結果の意味は？
6. セロトニンやサブスタンス P は三叉神経運動細胞に対して興奮性に作用するのか？
7. 今回の結果と同様のことが人間の中枢でも起こっていると考えるか？
8. この研究の今後の発展性について

以上より、本審査会は、学位申請者が博士（歯学）としての十分な学力および見識を有するものと認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	大久保 裕一郎
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第45号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	メカニカルストレスによるラット歯肉における EMMPRIN の遺伝子発現
指導教員	(主) 教授 平岡 行博 (副) 准教授 深澤 加與子 (副) 教授 宇田川 信之
論文審査委員	主査 教授 高橋 直之 副査 教授 川上 敏行 副査 教授 吉成 伸夫

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

歯が機械的刺激を受けると、歯根膜だけでなく歯肉もさまざまな生化学的反応を引き起こす。その反応の主体は細胞外マトリックス（extracellular matrix ; ECM）の合成と分解であり、プロテアーゼとそれを制御する遺伝子の発現およびその変化としてとらえることができる。特にマトリックス金属プロテアーゼ（matrix metalloproteinases ; MMPs）の誘導はECMの構造に退行性変化をもたらす。本申請者は、炎症性サイトカインであるインターロイキン（interleukin ; IL）-1 β とMMPsの関係を調べている過程で、ラット上顎第二、第三臼歯間にエラスチックバンド挿入後の歯肉に正常歯肉では認められなかったEMMPRIN（extracellular MMP inducer）が発現することを見いだした。EMMPRINは、MMPsを誘導することが報告されており、癌の浸潤や転移に関わるタンパク質であると考えられている。しかし、EMMPRINの非腫瘍組織における役割については不明の点が多い。そこで申請者は、機械的刺激による歯肉におけるEMMPRIN遺伝子発現の動態を*in vivo*で検討した。

【材料と方法】

12週齢のWistar系雄性ラットを用い、Waldo法に準じて矯正用エラスチックバンドを両側の上顎第二、第三臼歯間に挿入した。0.5、1、3、6、12、24、48、72時間後に、エラスチックバンド直下の歯間乳頭部頬側歯肉組織を採取し、総RNAを抽出してEMMPRIN、MMP-2、MMP-13およびIL-1 β の4つの遺伝子の発現をRT-PCR法で比較検討した。さらに、遺伝子発現量の経時変化をSYBR Greenを用いた定量的リアルタイムPCR法により解析した。

【結果】

RT-PCR法による解析より、EMMPRINとIL-1 β のmRNAは、正常歯肉においては発現していなかったが、両者ともエラスチックバンド挿入後30分に発現が認められた。一方、MMP-2とMMP-13は正常歯肉においても発現が認められた。リアルタイムPCR法による解析より、EMMPRINは早期

応答型サイトカインである IL-1 β と同じく急速に発現することが確認された。また、エラスチックバンド挿入後に IL-1 β と MMP-2 が著しく発現抑制を受けたが、ストレス負荷後12時間後まで EMMPRIN と MMP-2 の発現に相関性は認められなかった。

【考察と結論】

歯肉のメカニカルストレス負荷実験より、EMMPRIN は機械的刺激に応答して歯肉に発現する遺伝子であることが示された。また、EMMPRIN は MMPs の発現制御には関わっていない可能性が示唆された。EMMPRIN の発現変動は IL-1 β のそれと類似していることから、EMMPRIN は早期応答型サイトカインである可能性が示唆された。以上の知見より、EMMPRIN は機械的刺激に応答して歯肉に発現する遺伝子であり、MMPs の発現調節以外に歯肉組織の退行や再生に重要な役割を有している可能性が示された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、機械的刺激によって歯肉に発現する EMMPRIN 遺伝子の動態を検討し、細胞外マトリックスの合成と分解の制御機構に新たな視点を与えることを目的として行われた。検討した遺伝子は、EMMPRIN とその制御下にある MMP-2、および IL-1 β とその制御下にある MMP-2 ならびに MMP-13 の 4 種であり、その発現を定性及び定量的分析によって比較している。

EMMPRIN は、癌がその浸潤・転移に関わる分子として発見された。本研究は、非腫瘍組織である歯肉で、機械的刺激に応答して EMMPRIN が発現されることを明らかにし、さらに歯肉組織における EMMPRIN の発現意義を追求した意欲的な研究である。

得られた研究成果は以下のとおりである。

1. EMMPRIN と IL-1 β は正常歯肉において発現が認められなかったが、メカニカルストレス負荷により両者とも急速に発現した。
2. メカニカルストレス負荷により、IL-1 β と MMP-2 は 3 時間後に発現が著しく抑制された。
3. EMMPRIN と MMP-2 の発現に相関性は認められなかった。
4. 末梢血白血球画分の EMMPRIN と CD14 の発現解析より、メカニカルストレス負荷初期に誘導される EMMPRIN は歯肉組織自身が産生している可能性を示した。

以上の知見より、申請者は、EMMPRIN は機械的刺激に応答して歯肉に発現する遺伝子であり、MMPs の発現調節以外に歯肉組織の退行や再生に重要な役割を有している可能性が示されると結論した。

この発想に至る予備的実験を丁寧になし、新たなテーマを導き出した努力は大いに評価できる。この結論に至る仮説の立て方と研究手法は適切であり、また得られた結果は妥当であると評価した。更に、得られた知見は EMMPRIN の新規な機能の発見を導き得るものであると評価した。とりわけ、EMMPRIN が早期発現型遺伝子である可能性を示したのは本研究が初めてであり、この発見は当該分野の研究に大きく寄与すると評価した。

本論文の査読より、本申請者は多岐にわたる基礎歯科医学上の知識を習得しており、十分な知識と技能を修得していると判断された。また、2007年度は本学研究科研究員として在籍し、本論文の完成

度を高める努力を払ったことを大いに評価した。

以上のことを鑑み、本論文は学位論文に値するものと認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「メカニカルストレスによるラット歯肉における EMMPRIN の遺伝子発現」について、口頭質問による試験を行った。

解説を求めた事項は、次のとおりである。

1. EMMPRIN/CD147 のホモログについて説明しなさい。
2. EMMPRIN の分子構造について説明しなさい。
3. 定量的リアルタイム PCR 法の相対的定量法について説明しなさい。
4. 予備的実験の内容について詳しく述べなさい。
5. 採取した標本をどの様に処理したか詳しく述べなさい。
6. 免疫抗体を用いた EMMPRIN の検出について行なったのか。
7. 培養細胞を用いて EMMPRIN の発現を解析したのか。
8. EMMPRIN の歯肉における作用を考察しなさい。

以上の質問について、申請者は的確に回答した。

本審査会委員合議の結果、申請者は博士（歯学）として十分な学力および知識を有するものと認め、全員一致して最終試験を合格と判定した。

氏名	汪 饒饒
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第46号
学位授与の日付	2008年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文提出によるもの）
学位論文題目	Influences of Metal Frame Design on the Mechanical Strength of Posterior Porcelain Fused to Metal Crown （臼歯陶材焼付鑄造冠におけるメタルフレーム形態の力学的検討）
指導教員	教授 宮沢 裕夫
論文審査委員	主査 准教授 永澤 栄 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 倉澤 郁文

学位論文の内容の要旨

陶材焼付鑄造冠において最も破壊確率の高い、近遠心側咬合面部の強度向上を目的として、従来型、蝶型、フラット型の3種類のメタルフレーム形態を考案し、荷重負荷実験と三次元有限要素法による解析を行い、臨床的に適切なデザインについて検討した。負荷実験の結果から蝶型とフラット型のクラウンがより大きな荷重に耐え得ることが判明した。有限要素法による解析も負荷実験の結果を高い精度で裏付ける結果となり、従来型に比べ、蝶型とフラット型の陶材焼付鑄造冠を用いることにより、安全性の高い補綴物の製作が可能である。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、陶材焼付鑄造冠に大きな割合で発生している、ひびや剥離を防ぐ斬新なフレーム形態を考案し、その根拠について実験と数値解析を用いて解明したものであり、臨床的に大きな意義がある。

実験方法、解析方法共に詳細を極めており、学位論文として価値の高いものである。よって、合格とする。

学力の確認の結果の要旨

口答試験の結果、博士（歯学）に値する十分な学力を有しており合格とする。