

博士學位論文

論文内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

第4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49号	橋井 公三郎	Influence of changing the chewing region on mandibular movement (咀嚼部位の違いが下顎運動に及ぼす影響)	1
第52号	荒井 敦	c-Fos 遺伝子欠損マウスを用いた細胞周期の停止した静止期破骨細胞前駆細胞 (QOP) の解析 - c-Fos は RANK の発現を誘導し QOP 分化を制御する -	4
第53号	安東 信行	歯科診療中の頭部角度と開口が気道狭窄と呼吸へ与える影響	7
第54号	板井 丈治	糖尿病性口腔乾燥症モデル動物に対する漢方薬の唾液分泌改善作用の検討	9
第55号	梅村 恭伸	ヒト口唇腺の自律神経線維の免疫組織化学的局在について	11
第56号	大澤 雅樹	<i>P. gingivalis</i> SODに見出した金属選択に関わるアミノ酸残基の普遍性を <i>E. coli</i> Mn-SOD にみる	14
第57号	衣川 さや	テトラサイクリン系薬剤の破骨細胞と樹状細胞の分化及び骨吸収に対する影響	17
第58号	杉野 紀幸	フラットパネル・デテクターを用いた頭部用 X 線 CT 装置の断層面における均一性の検討	20
第59号	田代 和久	要介護高齢者における各種口腔ケア法の短期的効果～歯磨き、スポンジブラシによる舌清掃、クロルヘキシジンによる粘膜清拭～	23
第60号	中塚 久美子	口唇感覚の変化が多方位口唇閉鎖力に及ぼす影響	25
第61号	藤本 正一郎	モルモット大脳皮質における顎顔面運動関連領野内での神経連絡について	27
第62号	前田 幸宏	歯肉線維芽細胞を用いた <i>in vitro</i> 歯周病モデルにおける小柴胡湯の抗炎症作用の検討	30
第63号	溝上 真也	咀嚼側の違いが下顎の咀嚼運動経路に及ぼす影響	32
第64号	森山 敬太	交換歯の発生・形成モデルとしてのボウズハゼ上顎歯	34
第65号	渡邊 武寛	Role of Msx2 as a promoting factor for Runx2 at the periodontal tension sides elicited by mechanical stress (メカニカルストレスの惹起するマウス牽引側歯根膜における Runx2 に対する促進因子としての Msx2 の役割)	36

第66号	渡邊 誠	欠陥を内包したチタン製鑄造クラスプの機械的性質に関する研究	40
------	------	-------------------------------	----

◇論文提出によるもの

学位記番号	氏 名	論 文 題 目	頁
第47号	白鳥 徳彦	インプラント材としてのチタン焼鈍温度と機械的性質について	42
第48号	寺島 伸佳	酸化膜を付与した歯科用インプラント材としてのチタンの研究	44
第50号	押領司 謙	Analysis of mutations in the amelogenin and the enamelin genes in severe caries in Japanese pediatric patients (日本人小児の重度齲蝕症におけるアメロジェニンとエナメルリン遺伝子の変異解析)	46
第51号	水本 恭史	An assessment of frontal facial esthetic among young Japanese women with Angle Class I after Orthodontic treatment (日本人若年女性 Angle I 級不正咬合の治療後における正面顔貌の審美に関する客観的な評価)	47
第67号	倉田 和之	Apert 症候群由来歯肉上皮細胞の LPS 応答性	49
第68号	早野 圭吾	インプラント体の構造と強度に関する研究	51

氏名	橋井 公三郎
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第49号
学位授与の日付	2008年9月29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	Influence of changing the chewing region on mandibular movement （咀嚼部位の違いが下顎運動に及ぼす影響）
指導教員	（主）教授 山下 秀一郎 （副）教授 古澤 清文 （副）教授 森本 俊文
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 准教授 加藤 隆史

学位論文の内容の要旨

【目的】

健全歯列上の最大咬合力は第一大臼歯部で発揮されることが多く、咀嚼運動中において特に硬い食物を摂取した際には、同部位が咀嚼の中心となることが報告されている。一方において、第一大臼歯部を喪失することによって後方の咬合支持が部分的に欠如した、いわゆる短縮歯列の患者では、小白歯を含めた前方の残存歯を使いながらの咀嚼を余儀なくされることが予測される。しかしながら、患者自身が咀嚼中の下顎運動を具体的にどのように変化させて、このような前方歯による咀嚼に適応しているかについては詳細が不明であった。そこで本研究では、第一大臼歯を喪失し後方の咬合支持が欠如した状況下での咀嚼をシミュレーションし、その動態を明確にするために、咀嚼部位を第一大臼歯から第一小白歯に変化させた際の下顎運動を三次元的に分析し検討を行った。

【方法】

被験者は健全歯列を有する30名（男性28名、女性2名）とした。被験食品にはビーフジャーキー（約8 mm 角）を用い、被験者に主咀嚼側の第一大臼歯および第一小白歯に限定した咀嚼を、それぞれ20秒間行わせた。その際の咀嚼の速度はメトロノームを用い76 cycles/min に規定した。咀嚼中の下顎運動の測定には6自由度顎運動測定装置を用いた。解析点は切歯点と左右下顎頭点（運動論的顎頭点）とし、サンプリング周波数は200Hzとした。同時に左右側咬筋浅部、および側頭筋前部を被験筋として咀嚼筋筋電位の測定を行った。本研究では顎運動測定装置から筋電図計へトリガー信号を送ることにより、下顎運動と筋電位の測定を完全に同期させて記録した。筋活動の元波形に対し整流および平滑化処理を行った後、各筋の安静時の平均値（mean）と標準偏差（SD）を求め、mean + 2SD の値を境に各咀嚼ストロークにおける筋活動の on set、off set を決定した。この on set から off set までの筋活動区間を分析区間とし、その間に限定した下顎切歯点、左右下顎頭点の三次元的運動軌跡の検討を行った。今回は、食品の性状があまり変化せず、咀嚼ストロークの安定する第3から第7ストローク

間の連続した5ストロークを分析の対象とした。

【結果および考察】

下顎切歯点部は、咀嚼部位が第一大臼歯から第一小臼歯へ変化するのに伴い、より垂直的な方向から咬頭嵌合位に収束する傾向にあった。下顎頭点は、咀嚼部位が第一大臼歯から第一小臼歯へ変化するのに伴い、作業側、非作業側いずれにおいても運動軌跡の距離は小さくなり、最大速度は遅くなる傾向にあった。これらの結果から、咀嚼部位が第一大臼歯から第一小臼歯へと変化するにより、咀嚼中の下顎運動はいわゆるチョッピングタイプへと移行し、軟らかな食品を咀嚼する際の顎運動に近づく傾向にあることが示唆された。以上より、短縮歯列患者が咬合支持の減少に顎機能を適応させる過程の一端が解明された。

学位論文審査の結果の要旨

短縮歯列を想定した被験者の咀嚼運動に関して検討を行うことは、臨床上大変重要な意義を有していると判断される。これまで短縮歯列の咀嚼に関する研究はほとんど報告されていないのが現状である。そこで短縮歯列を想定して咀嚼部位を変化させ、その際の顎口腔系の変化を分析することに注目した点について本研究の独創性を認める。

本研究では顎運動測定装置から筋電図計へトリガー信号を送ることにより、下顎運動と筋電位の測定を完全に同期させて記録したこと、さらに筋活動中の顎運動のみを抽出して解析対象としたことは新たな着眼点であると判断される。また、これまでの咀嚼運動に関する研究と比較し被験者30名は十分な被験者数と判断でき、作製された実験プロトコールにも綿密な計画性が認められる。さらに、松本歯科大学倫理審査委員会の承認を得ていること、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。

本研究結果より、咀嚼部位が第一大臼歯から第一小臼歯へと変化するにより、咀嚼中の下顎運動はいわゆるチョッピングタイプへと移行し、軟らかな食品を咀嚼する際の顎運動に近づく傾向にあることが判明したことは大変興味深い結果である。また、同様に咀嚼部位が変化することによって下顎頭の距離と速さが変化したことは、下顎頭にかかる負荷と関係する可能性があるという考察は妥当であると考えられる。さらに、分析区間を筋活動中に限定した理由や被験食品の選定理由、本研究の臨床的意義などに対しても著者は的確な考察を行っている。

本論文は短縮歯列患者が咬合支持の減少に顎機能を適応させる過程の一端が解明されたという大変興味深い結論を導き出した点で非常な有用なものである。なお、本論文は「Influence of changing the chewing region on mandibular movement」というタイトルで、Australian Dental Journalに掲載予定である。

以上より、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「Influence of changing the chewing region on mandibular movement（咀嚼部位の違いが下顎運動に及ぼす影響）」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が得られた。

質問事項は以下の通りである。

1. 日本における短縮歯列の現状について
2. 本研究の結果で得られた咀嚼運動の違いは被験者の慣れの問題に影響されていないか？
3. 本研究の実験的弱点について
4. 今後の研究の発展性について

以上より、本審査会は申請者が博士（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	荒井 敦
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第52号
学位授与の日付	2009年3月6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	c-Fos 遺伝子欠損マウスを用いた細胞周期の停止した静止期破骨細胞前駆細胞（QOP）の解析 - c-Fos は RANK の発現を誘導し QOP 分化を制御する -
指導教員	(主) 教授 高橋 直之 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 平岡 行博 (副) 教授 中村 浩彰 (副) 教授 小澤 英浩 (副) 教授 山田 一尋 (副) 准教授 小林 泰浩
論文審査委員	主査 教授 佐原 紀行 副査 准教授 深澤 加與子 副査 准教授 平賀 徹

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

以前我々は、細胞周期が停止した静止期破骨細胞前駆細胞（cell cycle-arrested quiescent osteoclast precursors : QOP）を同定し、その性状を解析した（J Cell Biol, 2009, in press）。破骨細胞の前駆細胞（マクロファージ系細胞）はQOPを経て破骨細胞へ分化した。生体内で、QOPは未分化状態で骨芽細胞により長期間（数週間）支持され、骨吸収刺激因子により破骨細胞へと分化した。これらの研究より、生体内におけるQOPの存在と性状は明らかになった。また、RANKL遺伝子欠損マウスにおいてもQOPは骨組織に存在した。しかし、破骨細胞前駆細胞からQOPへの分化機構は不明であった。そこで本研究では、生体内における破骨細胞前駆細胞からQOPへの分化に対するc-Fos（破骨細胞分化に必須な転写因子）の役割について、c-Fos遺伝子欠損マウスを用いて検討した。

【方法と結果】

- ① c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織には、RANKL 遺伝子欠損マウスと同様に、破骨細胞が存在しない。そこで、c-Fos 遺伝子欠損マウスおよび RANKL 遺伝子欠損マウスの脛骨における QOP の存在を、QOP マーカーである RANK の免疫組織染色により解析した。RANKL 遺伝子欠損マウスでは、骨組織に沿った場所にも RANK 陽性細胞（QOP）が認められた。一方、c-Fos 遺伝子欠損マウスの脛骨では、c-Fms 陽性細胞は存在したが、RANK 陽性細胞は認められなかった。以上より、c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織には、QOP が存在しないことが示された。
- ② 破骨細胞はマクロファージ系の破骨細胞前駆細胞より分化する。そこで、破骨細胞および QOP が存在しない c-Fos 遺伝子欠損マウスの脛骨におけるマクロファージの存在を解析した。マクロ

ファージマーカーである c-Fms および F4/80 の免疫組織染色を行ったところ、c-Fos 遺伝子欠損マウスの脛骨には c-Fms および F4/80 陽性細胞が共に認められた。このことは、c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織には破骨細胞および QOP は存在しないが、破骨細胞前駆細胞であるマクロファージ系の細胞は存在することを示している。以上より、c-Fos は破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に必要な因子であることが示唆された。

- ③ 胎生期の脾臓は造血能を有する。また、骨髓と同様に、脾臓にもマクロファージが存在する。そこで、c-Fos 遺伝子欠損マウスの脾臓におけるマクロファージの存在を、F4/80 の免疫組織染色により解析した。その結果、野生型マウスと同様に、c-Fos 遺伝子欠損マウスの脾臓にも、赤脾髄領域に F4/80 陽性のマクロファージの局在が認められた。そこで、野生型マウス、RANKL 遺伝子欠損マウス、および c-Fos 遺伝子欠損マウスの脾臓における QOP の存在を、RANK の免疫組織染色により解析した。その結果、RANK 陽性細胞は、野生型マウスと RANKL 遺伝子欠損マウスの脾臓組織には認められたが、c-Fos 遺伝子欠損マウスには認められなかった。このことは、c-Fos 遺伝子欠損マウスの脾臓には、破骨細胞前駆細胞であるマクロファージ系細胞は存在するが、RANK 陽性細胞は存在しないことを示している。以上より、c-Fos は、骨髓だけではなく脾臓においても RANK 陽性細胞への分化に必要な転写因子であることが示唆された。
- ④ RANK の免疫組織化学解析の結果より、野生型マウスおよび RANKL 遺伝子欠損マウスの骨組織には RANK 陽性細胞 (QOP) が存在するが、c-Fos 遺伝子欠損マウスには存在しないことが明らかになった。そこで、定量的 PCR 法および Western Blot 法を用い、c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織における RANK の mRNA とタンパク質の発現量を解析した。c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織では RANK mRNA ならびに RANK タンパク質の発現が著しく低下していた。以上より、c-Fos は破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に必須な転写因子であることが示唆された。

【結論】

従来、破骨細胞分化において、c-Fos は RANK シグナルを仲介する転写因子として必須であると考えられてきた。本研究により c-Fos は破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に必要であることが示された。破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に、RANK シグナルは必要ない。以上より、c-Fos は RANK を誘導するためにも必要であ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、破骨細胞前駆細胞から QOP への分化過程における c-Fos の必要性を明らかにすることを目的に行なわれた。申請者らの研究グループはこれまでに、細胞周期が停止した静止期破骨細胞前駆細胞 (cell cycle-arrested quiescent osteoclast precursors : QOP) を同定した。生体内で、QOP は未分化状態で骨芽細胞により長期間 (数週間) 支持され、骨吸収刺激因子により破骨細胞へと分化する。このように、生体内における QOP の存在は明らかになったが、その分化機構は不明であった。本研究は、生体内における破骨細胞分化機構を詳細に解析したものである。破骨細胞分化過程における転写因子 c-Fos の新たな役割を見出したことより、学術的に意義深いものであると評価する。

得られた研究成果は以下の通りである。

1. c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織には、QOP が存在しないことを明らかにした。
2. c-Fos は、破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に必要な因子であることが示された。
3. c-Fos は、骨髄だけではなく脾臓においても RANK 陽性細胞への分化に必要な因子であることが示唆された。
4. 従来、破骨細胞分化において、c-Fos は RANK シグナルを仲介する転写因子として必須であると考えられてきたが、本研究により c-Fos は RANK を誘導するためにも必要であることが示唆された。

以上の知見から、申請者は、転写因子 c-Fos が破骨細胞前駆細胞から QOP への分化に必須であり、さらに破骨細胞前駆細胞における RANK の発現に寄与するという結論を導き出した。また申請者は、研究を遂行するにあたり、分子生物学的実験方法および形態学的観察方法を駆使しており、博士課程修了者として十分な知識と技術を習得していると判断された。以上のことより、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

申請者の学位申請論文「c-Fos 遺伝子欠損マウスを用いた細胞周期の停止した静止期破骨細胞前駆細胞 (QOP) の解析 - c-Fos は RANK の発現を誘導し QOP 分化を制御する -」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および研究成果の今後の展開などについて、口頭による試験を行なった。

質問事項 (順不同) は次のとおりである。

1. 破骨細胞前駆細胞と QOP のキャラクターの違いと、発現マーカーの違いについて説明せよ。
2. 破骨細胞はすべて QOP を経て形成されるのかを述べよ。
3. 免疫染色で c-Fos 遺伝子欠損マウスの骨組織に RANK 陽性細胞が存在しないにもかかわらず、RT-PCR と Western Blotting を更に行なった理由は何か述べよ。
4. c-Fos が RANK の発現を調節している可能性はあるか、RANK 遺伝子上流には AP-1 結合領域は存在するのかを説明せよ。
5. 破骨細胞と QOP の寿命の違いはあるか説明せよ。
6. メカニカルストレスにより誘導される c-Fos と QOP の関係はどのようなものか説明せよ。
7. 組織によって RANK タンパク質と RANK の mRNA 発現に違いがあるのか説明せよ。
8. 脾臓の髄外造血による組織学的変化はみられるのか述べよ。

以上の質問に対して、申請者は最新の文献的な知見も踏まえて適切に回答した。本審査会はこの研究を本学大学院歯学独立研究科口腔疾患制御再建学専攻の学位論文として、基礎歯科医学に大いに貢献するものと評価した。また、歯科矯正領域の研究にも大いに示唆を与えるものであると評価した。申請者は博士 (歯学) としての十分な学力と見識を有しているものと認め、最終試験を合格と判断した。

氏名	安東 信行
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第53号
学位授与の日付	2009年3月6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	歯科診療中の頭部角度と開口が気道狭窄と呼吸へ与える影響
指導教員	(主) 教授 小笠原 正 (副) 准教授 穂坂 一夫 (副) 准教授 岩崎 浩
論文審査委員	主査 教授 山下 秀一郎 副査 教授 古澤 清文 副査 教授 増田 裕次

学位論文の内容の要旨

【目的】

歯科治療時の死亡事故のうち障害児や小児の抑制下処置が20%を占め、その主な死因は窒息であるという報告がある。そこで、本研究では水平診療台の鞍頭台の傾きの違いによる頭部角度の関係を明らかにし、さらに歯科治療時の頭位および顎位の違いが咽頭狭窄と呼吸状態に及ぼす影響を検討した。

【方法】

小児あるいは成人を対象として以下の4項目について検討を行った。1) 歯科診療台における鞍頭台の位置と頭部角度、2) 内視鏡撮影画像による頭部角度、顎位と咽頭狭窄との関係、3) MRI像による咽頭の再狭窄率、4) 頭部前屈開口位による呼吸機能の変化

【結果および考察】

頭部を前屈し、開口を保持しなければならないような体位による歯科処置は、上咽頭部の狭窄を誘発しやすいことが判明した。そして、その狭窄は口蓋垂部が舌体後方に寄り咽頭後壁側に押されることにより発現することが示唆された。さらに、前屈・開口位を保つことによって、多くの被験者が何らかの息苦しさを感ずると同時に胸郭運動の増大及び呼吸数の減少を示し、いわゆる努力性の呼吸を行っていた。以上より、筋疾患を有する者や幼児においては、開口を保持し頭部を前屈させるような歯科診療を行う際に、呼吸状態に対して特別な配慮を要することが明らかとなった。

学位論文審査の結果の要旨

日常の歯科臨床においては、水平診療といわれる「術者椅子座位－患者水平位」という形態が一般的である。このような歯科診療中の患者の生理学的動態については種々の報告がなされているもの

の、客観性を有したデータは乏しく、治療中の窒息事故の予防に直結するような研究は非常に乏しいのが現状である。本研究では、鞍頭台の傾きの違いによる頭部角度の関係を明らかにし、さらに歯科治療時の頭位および顎位の違いが咽頭狭窄と呼吸状態に及ぼす影響について、さまざまな観点から検討を行っている。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、4つの被験項目が設定されており、各項目が相互に関連することで客観性に富む結果が導かれるように配慮されている。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。各被験項目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であると思われる。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。

研究結果では、上咽頭部の狭窄を最も誘発しやすい頭位が明確に示され、その狭窄の起こる原因に関して画像解析等を用いて詳細な分析が行われている。さらに呼吸機能の変化を観察することで最終的には非常に臨床上有益と思われる結果が導かれている。また、申請者は的確な文献的考察を行うことで、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、申請者は本研究を通じて、開口を保持させ頭部を前屈させるという歯科診療時の頭位や顎位は、気道閉塞のリスクを高めてい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られる。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「歯科診療中の頭部角度と開口が気道狭窄と呼吸へ与える影響」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、口頭試験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. 頭部角度計測時における0度調整の具体的方法について述べよ。
2. 頭部角度計測時における顎位について述べよ。
3. 内視鏡画像の分析法について具体的に述べよ。
4. MRI撮影時の呼吸状態、頭位について述べよ。
5. MRI画像分析時の誤差について述べよ。
6. 呼吸機能計測時における頭位の規定について述べよ。
7. 成人のデータを小児に対してどのように反映させるかについて述べよ。

以上より、本審査会は申請者が博士（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	板井 丈治
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第54号
学位授与の日付	2009年3月6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	糖尿病性口腔乾燥症モデル動物に対する漢方薬の唾液分泌改善作用の検討
指導教員	(主) 教授 王宝禮 (副) 教授 川上敏行 (副) 教授 平岡行博
論文審査委員	主査 教授 長谷川博雅 副査 教授 宮沢裕夫 副査 准教授 上松隆司

学位論文の内容の要旨

【目的】

糖尿病はグルコース代謝障害による疾患であり、唾液分泌の減少や唾液組成の変化により口腔乾燥症状を伴う場合が少なくない。唾液は口腔粘膜の保護・洗浄、抗菌作用、緩衝作用など多数の重要な役割を果たしているため、唾液分泌量が低下して口腔乾燥となると、う蝕、歯周病、口臭、咀嚼・嚥下困難、味覚障害、口腔感染症などの様々な症状を引き起こし、QOL（quality of life）を低下させる要因となる。したがって、糖尿病において口腔乾燥をコントロールすることは非常に重要なものとなっている。本研究では、ストレプトゾシン（STZ）を投与することによりI型糖尿病を誘発させたマウスを用いて、糖尿病性口腔乾燥症に対する白虎加人参湯および五苓散の唾液分泌促進効果について検討した。

【対象および方法】

動物は13週齢雄性 Balb/c マウスを用い、STZ（250mg/ml）を腹腔内注射することにより糖尿病を誘発させた。コントロール群は緩衝液のみを投与した。任意時に測定した血糖値が300mg/dL以上を1週間持続したマウスを糖尿病マウスとした。血糖値の測定は血中ブドウ糖測定機（メディセーフミニ、テルモ）を用いて行った。STZ投与後8日目から水（STZ群）あるいは白虎加人参湯あるいは五苓散（100mg/kg）を14日間経口投与した（STZ+白虎加人参湯群、STZ+五苓散群）。

実験開始3週後に唾液分泌機能の検討を行った。塩酸イソプロテレノール（2mg/kg）と塩酸ピロカルピン（0.5mg/kg）を同時に腹腔内注射して唾液分泌を誘発させた。唾液を採取後、プロテインアッセイキットII（Bio-Rad）を用いてBradford法によりタンパク質濃度を、 α -アミラーゼ測定キット（キッコーマン株式会社）でアミラーゼ活性を測定した。平均値の比較はTukey-Kramer法による多重比較法で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

コントロール群と比較してSTZ投与群では血糖値が有意に上昇し ($P<0.01$)、唾液分泌速度、唾液総タンパク質濃度、唾液アミラーゼ活性のいずれもが有意に低下した ($P<0.01$ 、唾液アミラーゼ活性は $P<0.05$)。一方、STZ+白虎加人参湯投与群、STZ+五苓散群ではそれらの値が改善した。

【考察】

STZ誘発性糖尿病モデルマウスにおいて白虎加人参湯および五苓散は唾液分泌量および唾液タンパク質濃度、唾液アミラーゼ活性を有意に改善させた。これらの結果から、糖尿病患者の口腔乾燥症の改善に白虎加人参湯および五苓散が有効である可能性が考えられた。

また、本研究の結果から、白虎加人参湯は直接的な唾液分泌促進作用と血糖値の改善を介した間接的な唾液分泌促進作用の両者により、五苓散は血糖値の改善を介した間接作用によって唾液分泌能を改善させることが考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、I型糖尿病のモデル動物としてストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスを用い、糖尿病に伴発する唾液分泌能の低下を漢方薬（白虎加人参湯、五苓散）が改善することを明らかにした。

本研究の所見は、糖尿病性口腔乾燥症の患者に対する漢方薬療法のエビデンスとなり、歯科临床上非常に意義のある研究である。

以上により、本論文を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「糖尿病性口腔乾燥症モデル動物に対する漢方薬の唾液分泌改善作用の検討」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の展開などについて、口頭試問を行った。

質問事項は、

1. 歯肉線維芽細胞における小柴胡湯の薬理作用のメカニズムについて
2. I型糖尿病とII型糖尿病に対する漢方薬の効果の差について
3. 糖尿病患者で口腔乾燥症を改善する場合の臨床について
4. 糖尿病患者に対する漢方薬療法について
5. 糖尿病における血管障害について

以上の質問や意見が出されたが、申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。本審査会は、この研究を本学の学位論文として、基礎歯科医学のみならず、臨床歯科医学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	梅村 恭伸
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第55号
学位授与の日付	2009年3月6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	ヒト口唇腺の自律神経線維の免疫組織化学的局在について
指導教員	(主) 教授 井上 勝博 (副) 教授 中村 浩彰 (副) 教授 金銅 英二
論文審査委員	主査 教授 古澤 清文 副査 准教授 安田 浩一 副査 准教授 富田 美穂子

学位論文の内容の要旨

唾液腺は自律神経の交感神経と副交感神経の二重支配により、唾液の量、唾液成分の調節をしていることは良く知られている。ヒト口唇腺では副交感神経は腺房、血管、導管の周囲に豊富に分布し、交感神経は血管の周囲に存在するが、腺房には存在しないとされている。しかし、一方では腺房細胞と交感神経の関係を強く示唆する薬理学的な報告もあり意見の一致をみていない。

そこで、交感神経線維のマーカーとして Tyrosine hydroxylase (TH) を、副交感神経線維のマーカーとして Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を用いて、ヒト口唇腺内の TH と VIP 含有神経線維の局在を免疫組織化学的方法で調べた。

その結果、副交感神経線維を示す VIP 免疫陽性神経線維は先人と同じ結果であったが、交感神経線維を示す TH 免疫陽性神経線維は、個体差はあるが血管周囲だけでなく、腺房に密接して存在した。そして、TH 免疫陽性神経線維は、粘液腺房よりも漿液腺房に豊富に分布していた。電子顕微鏡像によると、ほとんどの TH、VIP 免疫陽性神経線維は、腺房細胞の基底膜側に近接するように存在し、ごくまれに VIP 免疫陽性神経線維が基底膜を貫き、腺房内に位置するのが見られた。また口唇腺の周囲結合組織に位置する神経束内には、TH、VIP 免疫陽性神経線維が、ともに散在して認められた。

これらの結果は、ヒト口唇腺の腺房周囲には交感神経線維は存在しないとする従来の報告と異なり、TH をマーカーとする交感神経線維が、個体差はあるが腺房を取り囲むように存在することを明らかにしている。交感神経線維が漿液腺房に豊富に存在したことは、口唇腺でも漿液細胞と交感神経とが密接な関係があるとの薬理学的な報告を形態学的に裏付けているものと思われる。VIP をマーカーとする副交感神経線維の分布は腺房周囲に豊富に存在しており、先人等の所見と一致した。また、交感神経線維、副交感神経線維は腺房の周囲では基底膜の外に見られ、大唾液腺と違い、基底膜を貫いて腺細胞間に終末が存在するのは極めてまれであった。このことは大唾液腺と小唾液腺との分泌の様式の違いを反映しているのかもしれない。

ヒト口唇腺には上顎では眼窩下神経の枝が、下顎ではオトガイ神経の枝が分布するとされている。

副交感神経線維は三叉神経の枝の中を通過して目的の器官に分布するとされているので、本研究の結果も副交感神経線維に関しては、従来から言われているように三叉神経の枝を経由して口唇腺に分布することを裏付けている。交感神経線維に関しては、従来血管に伴行して目的の器官に分布するとされているが、本研究の結果は血管に伴行する以外に三叉神経内を経由して口唇腺に分布する経路があることを強く示唆している。

以上のことから1) 交感神経線維はヒト口唇腺の腺房を取り囲むように分布すること。2) 粘液腺房、漿液腺房に対する副交感神経線維の分布の相違は認められなかったが、交感神経線維は粘液腺房と比べて漿液腺房に豊富に分布していたこと。3) 自律神経線維は、腺房の基底膜側に近接して認められるが、腺房細胞間に存在するものは極めてまれであること。4) 交感神経線維は三叉神経内を経由して口唇腺に分布する経路があると考えられることが明らかになった。

学位論文審査の結果の要旨

口唇腺の自律神経線維の分布については、従来から副交感神経線維が豊富に分布すると言われていた。一方、交感神経線維については、薬理学的な実験では腺細胞と密接な関連があることを強く示唆されていたが、形態学的な存在部位について研究者の意見は一致していなかった。この点に注目し、本研究はヒト口唇腺の交感神経線維、副交感神経線維の分布の詳細を免疫組化学的方法で明らかにすることを目的に行われた。本論文では前記のように研究の目的、論点は明確である。

本研究では交感神経線維のマーカーとして Tyrosine hydroxylase (TH) を、副交感神経線維のマーカーとして Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) を用いて、それぞれの抗体を一次抗体として、免疫組織化学的方法によって、両者の分布を詳細に調べている。交感神経線維のマーカーとして TH の抗体を用いたことは、TH が交感神経の神経伝達物質のノルエピネフリンの生合成に関与する酵素であることから、研究方法は適切かつ有効と認められる。

得られた結果は、副交感神経線維を示す VIP 免疫陽性神経線維は先人と同じであったが、交感神経線維を示す TH 免疫陽性神経線維は、個体差はあるが血管周囲だけでなく腺房に密接して存在した。そして、TH 免疫陽性神経線維は、粘液腺房よりも漿液腺房に豊富に分布していた。電子顕微鏡像によると、ほとんどの TH、VIP 免疫陽性神経線維は、腺房細胞の基底膜側に近接するように存在し、ごくまれに VIP 免疫陽性神経線維が基底膜を貫き、腺房内に位置するのが見られた。また、口唇腺の周囲の結合組織に位置する神経束内には、TH、VIP 免疫陽性神経線維が共に散在して認められた。光学顕微鏡像、電子顕微鏡像ともに学位論文にふさわしい質を維持している。

また、先人の研究結果と比較考察して以下のような結論を導き出している。

1. 交感神経線維は、ヒト口唇腺の腺房を取り囲むように分布していた。
2. 粘液腺房、漿液腺房に対する副交感神経線維の分布の相違は認められなかったが、交感神経線維は粘液腺房と比べて漿液腺房に豊富に分布していた。
3. 自律神経線維は、腺房の基底膜側に近接して認められるが、腺房細胞間に存在するものは極めてまれであった。
4. 交感神経線維は、三叉神経内を経由して口唇腺に分布する経路があると考えられた。

上記は、意見の一致をみなかった口唇腺腺房への交感神経線維の分布を形態学的に明らかにしたも

のである。これらの結論には、十分な根拠があり、それに至る考察も論理的になされている。

電子顕微鏡像では、神経線維は腺細胞の基底膜に密接していたが、基底膜を貫き、腺細胞に接触している像は極めてまれなことを証明し、これらの所見は口唇腺の様な小唾液腺は常に唾液を分泌しているため、大唾液腺とは違った神経終末と腺房細胞の関係があると考察している。さらに、交感神経線維が元来言われているような血管に伴行するだけでなく、三叉神経を経由する経路があることを強く示唆する結果も得ており、神経解剖学に寄与するところも多い。

本論文は簡潔・明瞭で、小唾液腺の唾液分泌をコントロールする神経支配の解明に寄与するところ大であり、学位論文に値すると判断した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「ヒト口唇腺の自律神経線維の免疫組織化学的局在について」を中心に、この研究に関する基礎知識、論文内容にかかわる事柄および研究成果の今後の展開などについて、口頭による試験を行った。

質問事項は次の通りである。

1. 考察では、先人達の試料と比較して、今回の試料は大きさが違うと記載されているが、どのぐらいの大きさだったのですか。
2. スライドでは試料は死後4～21時間と発表していますが、論文では4～24時間と記載されています。どちらが正しいのですか。
3. 電子顕微鏡観察の際、凍結してしまうと組織に荒れがでてしまうイメージがあるのですが、ビブラトームで切り出したほうが良い結果になるのでは。
4. 写真のなかで漿液半月は他にも観察されるのですか、典型像があれば、示してください。
5. 漿液半月について、機能的なことについてはどの様に考えていますか。漿液腺房にTH陽性神経線維が豊富に存在することと、漿液半月とTH陽性神経線維の関係が一致するという事ですか。
6. 自律神経が唾液の分泌に関係していると考えているとのことですが、その機能的なメカニズムについては何かわかったのでしょうか。何か追加実験を考えているのでしょうか。
7. 論文の結論の内容には、自律神経線維と三叉神経との関係について記載がありますが、スライドの結論ではなかったのですが。

以上の質問に対して明確な回答が得られた。また、申請者は本研究に用いた免疫組織化学的染色法などの形態学的観察方法を習得しており、博士課程修了者として十分な知識と技術を習得していると判断された。本審査会は、本研究を基礎および臨床歯科医学における、唾液腺、唾液分泌の領域に多くの示唆を与える意義あるものと評価した。

よって、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	大澤 雅樹
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第56号
学位授与の日付	2009年3月6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>P. gingivalis</i> SODに見出した金属選択に関わるアミノ酸残基の普遍性を <i>E. coli</i> Mn-SOD にみる
指導教員	(主) 教授 平岡 行博 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 准教授 深澤 加與子
論文審査委員	主査 教授 藤村 節夫 副査 教授 高橋 直之 副査 教授 王 宝禮

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）は、酸化ストレスから生体を保護するために生物の生存にとって不可欠の酵素であり、歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. g.*) の様な偏性嫌気性菌でさえ SOD を獲得している。細菌の SOD は活性依存が金属に厳格であるために鉄を含む酵素（Fe-SOD）とマンガンを含む酵素（Mn-SOD）に分けられるが、構造上極めて相同性が高いために共通の祖先型タンパク質から進化したものと考えられている。一方、*P. g.* SOD はいずれの金属でも活性を示す稀有な特徴を有するため、上述の祖先型タンパク質に近い構造を保っていると考えられ、*P. g.* SOD で得られた構造上の知見は細菌 SOD に対して普遍性を持つ可能性があるとして期待される。そこで、*P. g.* SOD で見出した Fe 特異性を発現するアミノ酸残基の普遍性を立証するため、*E. coli* Mn-SOD の変異体を作製して金属依存性を変換できるか検討した。

【材料と方法】

- (1) *E. coli* Mn-SOD を過剰発現系ベクターに再構築し、マルトース結合タンパク質との融合タンパク質として発現させた。即ち、*E. coli* Mn-SOD のクローンを PCR で設計し直し、MBP の C 末端 Arg 残基の直下に酵素の N 末端がつながる系を構築した。
- (2) *P. g.* SOD の金属特異性に関与している155番目の Gly 残基（Gly155）は、*E. coli* Mn-SOD においては Gly166 が該当したため、Gly166 を Thr に変換した変異酵素（Gly166Thr）と、隣接残基も含めた165番目の Met と166番目の Gly をそれぞれ Leu と Thr に変異させた酵素（Met165Leu/Gly166Thr）を作製した。(1)と同様に発現させ精製後、配位金属を除いた分子に Mn あるいは Fe を配位させた金属再構成酵素を作製して酵素化学的性質を検討した。

【結果】

- (1) 再構築系の塩基配列を決定し、変異が生じていない事を確認した。また、酵素の精製後に質量分析を行い、理論値と一致することを確認した。
- (2) 融合タンパク質はアフィニティクロマトで単離できた。SODはトリプシン処理で分離し、イオン交換クロマトを用いた簡便な精製法を確立した。精製 SOD は電気泳動的に単一であった。
- (3) 変異酵素の金属特異活性は、Fe 依存性が野生型の 8~10 倍に増加した。酵素の可視部吸収スペクトルは、変異酵素の金属配位環境が変換された事を示唆した。
- (4) Gly166Thr 変異は Mn、Fe の両方で活性が 25% 上昇したが、Met165-Thr166 配列は調べた限りの Mn-SOD、54 種に見られない配列であった。
- (5) Met165Leu/Gly166Thr 変異酵素では、Mn 依存性は野生型と変わらないまま Fe 依存性が増加した。

【考察と結論】

- (1) *E. coli* Mn-SOD は Gly166Thr 変異によって金属寛容型の酵素に変換した。
- (2) 本 SOD の Gly166 は、活性中心の遠位にあって金属特異性の発現に関与すると結論した。
- (3) 本 SOD の Met165 は、隣接する Gly166 を保存する役割を持つと推察した。
- (4) *P. g.* SOD の構造上の知見は、細菌 SOD に対して普遍性を持っていると結論した。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、*E. coli* Mn-SOD の金属依存活性を Fe でも発現できる酵素に変換する事を目的として行われた。発想の背景には、*P. g.* SOD で見出した Fe 特異性を発現するアミノ酸残基が他種の SOD でも普遍性をもち得るという仮説があった。方法として、先ず過剰発現系を構築して試料の精製法を確立し、部位特異的変異を作製して酵素化学的性質を検討している。変異酵素は金属特異的酵素から金属寛容型の酵素に変換して当初の目的を達成したが、申請者はさらに当該アミノ酸残基に隣接した残基についてもその役割を考察しようとした意欲的な研究である。

得られた研究成果は以下の通りである。

- (1) *E. coli* Mn-SOD 組換え分子の簡単な精製法を確立した。
- (2) Fe 依存活性は、野生型酵素に対して Gly166Thr 変異酵素で 9.7 倍に上昇し、金属特異活性の厳格な型から金属寛容型に変換できた。この変換は、酵素の可視部吸収スペクトルでも確認された。

以上の知見から、申請者は、*E. coli* Mn-SOD の Gly166 は活性中心の遠位にあって金属特異性の発現に関与すると結論した。

次いで申請者は、変異酵素で金属依存活性が上昇した点に注目し、これを Met165-Thr166 の配列が誘導していると仮説を立て、さらに実験を進めた。この結果、Met165 は Mn-SOD で他に例がなく、酵素の分子進化の結果として Met が淘汰されなかった理由は Met が隣接 Gly の変異を抑制している可能性が示されると推察した。

申請者は、研究を遂行するにあたって試料の精製法の確立から始め、丁寧な仕事を積み重ねた努力は大いに評価できる。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。殊に、部位特異的変異によって金属特異的 SOD を金属寛容型 SOD に変換できたのは本研究が初めてであり、得られた知見は SOD の構造研究において非常に高い貢献をしたと評価できる。

本論文の査読から、申請者は本研究に用いた生化学、分子生物学上の多岐にわたる知識と技術を習得しており、博士課程修了者として申し分ない博識と技能を得ていると判断された。

以上の所見により、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「*P. gingivalis* SODに見出した金属選択に関わるアミノ酸残基の普遍性を *E. coli* Mn-SOD にみる」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について口頭質問による試験を行った。

質問事項は、次のとおりである。

1. 組換え分子としての酵素標品は、生来の分子として評価してよいか考えを述べよ。
2. 酵素の精製法の詳細を説明せよ。
3. Gly166Thr 変異酵素が構造上で適合性をもたないとする根拠を説明せよ。
4. Met155 残基の構造上の意義を説明せよ。
5. *P. g.* SOD が金属寛容型の酵素である意義について説明せよ。
6. 細菌における金属寛容型の酵素の分布について説明せよ。
7. *P. g.* SOD の獲得する金属は菌の生態と関連があるのか解説せよ。
8. 歯科における本研究の発展性について述べよ。

以上の質問が出されたが、申請者は論文の内容およびそれに関連する基礎歯科医学上の諸問題に対し的確に回答した。

本審査会合議の結果、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者と認め、全員一致して最終試験を合格と判定した。

氏名	衣川 さや
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第57号
学位授与の日付	2009年3月6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	テトラサイクリン系薬剤の破骨細胞と樹状細胞の分化及び骨吸収に対する影響
指導教員	(主) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 高橋 直之 (副) 教授 平岡 行博 (副) 教授 中村 浩彰 (副) 教授 小澤 英浩 (副) 准教授 小林 泰浩
論文審査委員	主査 教授 平岡 行博 副査 教授 小澤 英浩 副査 教授 王 宝禮

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

歯周疾患は細菌感染とそれに伴う過剰な免疫反応によって惹起される炎症性骨吸収疾患である。従って、これらの炎症性骨吸収及び免疫反応に重要な細胞である破骨細胞と樹状細胞の分化と機能に関する分子メカニズムの解明は、歯周疾患の病因解明及び新しい治療方針の確立のためにも大変重要である。

テトラサイクリン系薬剤（doxycycline および minocycline）は歯周病関連細菌に対する抗菌薬として広く使用されている。また、テトラサイクリン系薬剤は骨吸収を抑制する作用が報告されているが、その骨吸収抑制機構は明らかではない。そこで、本研究においては破骨細胞の分化と機能に対するテトラサイクリン系薬剤の影響を詳しく検討した。更に、破骨細胞と共通の前駆細胞である骨髄マクロファージ（Bone marrow macrophage: BMMφ）から分化する樹状細胞の分化に対するテトラサイクリン系薬剤の影響を検討した。

【方法と結果】

テトラサイクリン系薬剤は、マウスの骨髄細胞と骨芽細胞の共存培養系における活性型ビタミン D₃ とプロスタグランジン E₂ 誘導性の破骨細胞分化を強く抑制した。しかし、テトラサイクリン系薬剤は骨芽細胞における M-CSF、RANKL 及び OPG の mRNA 発現及び骨芽細胞の細胞増殖に対しては影響を及ぼさなかった。そこで破骨細胞の前駆細胞である BMMφ に対するテトラサイクリン系薬剤の直接作用を検討した。テトラサイクリン系薬剤は RANKL 誘導性の BMMφ の破骨細胞分化を強く抑制した。この破骨細胞分化抑制機序として、テトラサイクリン系薬剤による BMMφ における RANKL 誘導性の NFATc1 と c-Fos の発現及び MAPK のリン酸化の抑制に起因する可能性が示された。しかし、テトラサイクリン系薬剤は BMMφ の貪食機能及び細胞増殖には影響を及ぼさなかった。

また、テトラサイクリン系薬剤は破骨細胞のアポトーシスを促進することで骨吸収機能を著明に抑制した。更にテトラサイクリン系薬剤は、in vivo における RANKL 誘導性の破骨細胞性の骨吸収を強く抑制した。

一方、BMMφは GM-CSF 誘導により樹状細胞に分化する。BMMφ培養系において、テトラサイクリン系薬剤は GM-CSF と同様に樹状細胞の分化を誘導した。この結果は、テトラサイクリン系薬剤が免疫反応に重要な樹状細胞を増加させる作用を有する可能性を示している。

【結論】

以上の実験結果より、テトラサイクリン系薬剤は抗菌作用のみならず、破骨細胞の分化と骨吸収機能を阻害することにより、歯槽骨吸収の抑制作用を有する薬剤として臨床応用できる可能性が示された。更に、テトラサイクリン系薬剤は免疫作用に重要な役割を果たす樹状細胞分化を促進することにより、免疫作用を賦活化する作用をも有する事が示唆される。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、歯科臨床で用いられているテトラサイクリン系薬剤の破骨細胞及び樹状細胞の分化及び骨吸収に対する影響を解明することにより、臨床における適応範囲の拡大を目的に行われた。従来、テトラサイクリン系薬剤は抗菌作用を有する歯周病治療薬として用いられており、破骨細胞の抑制作用を持つことが報告されている。しかしその詳細なメカニズムは不明瞭である。更に、免疫応答に重要な樹状細胞に対する影響も明らかにはされていない。本研究は、テトラサイクリン系薬剤の破骨細胞分化抑制メカニズムの in vitro 及び in vivo での解析と共に樹状細胞の分化に対する影響を追及したものであり、学術的に重要であるだけでなく臨床応用の点からも意義深いものであると評価できる。

得られた研究成果は以下の通りである。

1. テトラサイクリン系薬剤は骨芽細胞へは作用せずに、破骨細胞前駆細胞へ直接作用してその分化を著明に抑制する。
2. テトラサイクリン系薬剤は破骨細胞前駆細胞内のシグナル伝達経路で重要な MAPK 経路、c-Fos 及び NFATc1 の発現を抑制することで破骨細胞分化を抑制する。
3. テトラサイクリン系薬剤は免疫作用に重要な役割を果たす樹状細胞分化を促進する。
4. テトラサイクリン系薬剤は in vitro 及び in vivo における骨吸収を抑制する。

以上の知見から、申請者は今後、テトラサイクリン系薬剤は抗菌作用のみならず、局所投与において骨吸収抑制作用及び免疫作用を賦活化する作用も有する薬剤として期待されると結論した。

申請者は、研究を遂行するにあたって、分子生物学的実験方法及び形態学的観察方法を習得しており、博士課程修了者として十分な知識と技術を修得していると判断された。

以上のことより、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

申請者の学位申請論文「テトラサイクリン系薬剤の破骨細胞と樹状細胞の分化及び骨吸収に対する

影響」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および研究成果の今後の展開などについて口答による試験を行った。

質問事項は次の通りである。

1. テトラサイクリン系薬剤の抗菌作用と破骨細胞抑制作用との関連性について述べよ。
2. テトラサイクリン系薬剤によって骨形成が抑制されるという報告がある。この抑制作用はカップリングによるものか説明せよ。
3. テトラサイクリン系薬剤における破骨細胞分化の抑制に関して、シグナル伝達の分子メカニズムを説明せよ。
4. テトラサイクリン系薬剤と類似の抗菌作用のない化学合成物質（CMT）の骨吸収に対する作用を述べよ。
5. テトラサイクリン系薬剤は、破骨細胞のアポトーシスを起こすと述べているが、アポトーシス染色などで確認を行ったか。
6. *in vitro* で樹状細胞分化を促進すると報告しているが、*in vivo* でのテトラサイクリン系薬剤による樹状細胞に対する効果について説明せよ。
7. ラテックスビーズを取り込んだ細胞を50個以上50個未満と分けて計測している意味を説明せよ。
8. ラテックスビーズを貪食した細胞は最終的にはどうなるのか述べよ。
9. テトラサイクリン系薬剤の歯周ポケット投与時の副作用について述べよ。
10. テトラサイクリン系薬剤とビスフォスフォネートとの作用の違いについて述べよ。
11. テトラサイクリン系薬剤と顎骨壊死との関連性について述べよ。
12. テトラサイクリン系薬剤はヒトで投与可能か解説せよ。
13. テトラサイクリン系薬剤の臨床応用として、内服可能か解説せよ。
14. テトラサイクリン系薬剤の歯槽骨吸収抑制薬としての全身投与は、健康保険適用として困難と思われるが、この点についてどう考えるか。
15. これからの実験方針を述べよ。
16. 歯周病に対する治療薬として全身投与可能な抗生物質であるアジスロマイシンによっても骨吸収抑制作用は示されるかを考察せよ。

以上の質問や意見が出されたが、申請者は論文の内容及びそれに関連する歯科基礎医学上の諸問題に、最新の文献的知見も踏まえて的確に回答した。

本審査会合議の結果、この研究を本学大学院歯学独立研究科口腔疾患制御再建学専攻の学位論文として、歯科基礎医学から臨床応用へのトランスレーショナルリサーチに貢献する研究であると評価した。また、申請者は博士（歯学）として十分な学力及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	杉野 紀幸
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第58号
学位授与の日付	2009年3月6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	フラットパネル・デテクターを用いた頭部用 X 線 CT 装置の断層面における均一性の検討
指導教員	(主) 教授 田口 明 (副) 教授 川上 敏行 (副) 教授 井上 勝博 (副) 教授 音琴 淳一 (副) 教授 黒岩 昭弘 (副) 教授 吉成 伸夫
論文審査委員	主査 教授 古澤 清文 副査 教授 長谷川 博雅 副査 教授 山下 秀一郎 副査 客員教授 新井 嘉則

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

現在、歯科臨床の現場において頭部用 X 線 CT 装置が広く用いられるようになっている。頭部用 X 線 CT 装置は全身用 X 線 CT 装置と異なり、コーンビームの X 線束と二次元 X 線検出器を用いている。初期の検出器にはイメージンテンシファイアと CCD カメラの組み合わせが利用されていた。しかし、イメージンテンシファイアは複雑な経路を経ることで X 線光子の揺らぎなどにより画像が劣化し空間分解能に限界があるため、現在はフラットパネル・デテクターを採用する機種が多くなった。フラットパネル・デテクターを用いた頭部用 X 線 CT 装置はイメージンテンシファイアを用いたものに比べて、鮮明な画像を得ることができる。一方、イメージンテンシファイアを用いたものでは、得られた断層画像上で計測距離に不均一性を生じていた。フラットパネル・デテクターでは理論上、その弱点が修正されていると考えられるが、現在までにこれに関して検討した報告はない。そこで本研究では、臨床における様々な条件下でファントムを撮像することにより、フラットパネル・デテクターを用いた頭部 X 線 CT 装置の断層画像上における計測距離の均一性の検討を行った。

【材料と方法】

120mm×120mm×30mm の水等価ファントムを 4 枚重ね合わせた120mm×120mm×120mm の立方体の中央部に90mm×90mm×0.1mm、目盛間隔 2 mm の X 線メッシュゲージを設置して被写体ファントムを作製した。フラットパネル・デテクターを用いた 3D Accuitomo[®]タイプ F17により、作製したファントムを臨床で使用される代表的な 4 つの管電流と撮像領域の組み合わせ、① 5 mA、φ40mm

×H 40mm、② 7 mA、φ 40mm×H 40mm、③ 5 mA、φ 60mm×H 60mm 及び④ 7 mA、φ 60mm×H 60mm で撮像した。管電圧及び撮像時間は一定とした。取得した画像を、最小スライス厚及び最小スライス間隔で再構成し、画像解析用ソフトウェアに取り込み濃度プロフィールを求めた。この濃度プロフィールを基に、X線メッシュゲージの1目盛間隔のピクセル値を算出して計測距離の値とした。均一性評価のための計測距離領域は、X線メッシュゲージ5目盛の正方形を1グループとし、各断層画像上の中心、左上、右上、左下及び右下の5部位とした。各計測領域における距離計測に関して、以下の項目を検討した。

- (1) 距離計測の日内及び日間測定再現性（変動係数の算出）
- (2) 5計測領域の距離計測値の均一性の評価（分散分析による評価）
- (3) 各2計測領域間の距離計測値の不均一度の評価
- (4) 管電流と距離測定値の不均一度との関係

【結果】

- (1) 断層画像上の距離計測値の日内及び日間再現性は1.5%未満と極めて低かった。
- (2) 断層画像上の計測距離の均一性は保たれていた。
- (3) 計測2領域における計測距離不均一度は2%未満であった。
- (4) 撮像領域φ 60mm×H 60mmでの距離計測値の不均一度は管電流にほぼ関係なく断層画像上で一定となったが、撮像領域φ 40mm×H 40mmでは不均一度はランダムに変化した。

【考察と結論】

撮像領域が小さくなると、X線量子モトルに起因すると考えられるノイズの影響で、計測距離不均一度は断層画像上でランダムに変化したものと考えられた。しかしながら、その計測距離不均一度は2%未満であり、臨床上問題とはならないと考えられた。以上のことから、フラットパネル・デテクターを用いた頭部X線CT装置では距離計測は再現性よく行え、断層画像上のどこでも計測距離の差が僅かであることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

フラットパネル・デテクターを用いた頭部X線CT装置による撮像断層面における距離計測の均一性について報告した論文は過去になく、本研究は極めて独創性を有した意欲的な研究である。またこれらを明らかにすることは、より高精細の頭部X線CTを開発するには不可欠な研究であると考えられる。結果は、撮像領域40mmと60mmでは、60mmのほうがより高い安定性を示した。今後、低被曝で、より高い解像力のある頭部X線CTの開発が求められているが、撮像領域40mmの安定性について改善する余地があることを示した貴重な研究であると考えられた。

本研究の所見は歯科放射線学に限らず歯科臨床のあらゆる分野に対して貢献する、非常に意義ある研究である。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「フラットパネル・デテクターを用いた頭部用 X 線 CT 装置の断層面における均一性の検討」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項および研究成果の今後の展開について、口頭試問を行った。

質問事項は、次の通りである。

1. イメージインテンシファイアとフラットパネル・デテクターの構造上の違いについて
2. X 線メッシュゲージの目盛間隔の規格性について
3. 濃度プロフィールから目盛間隔のピクセル値を測定する具体的な方法について
4. X 線量子モトルに起因するノイズが実際の測定にどのように影響しているかについて
5. 統計学的手法（パラメトリックとノンパラメトリック）の扱いと統計学的偶然性（chance finding）の解釈について
6. 再現性評価における撮像時期の詳細とその決定理由について
7. 再現性の数値に対する一般的な解釈について

以上の質問や意見が出されたが、申請者は論文の内容およびそれに関連する放射線学的諸問題に対し的確に回答した。

氏名	田代 和久
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第59号
学位授与の日付	2009年3月6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	要介護高齢者における各種口腔ケア法の短期的効果～歯磨き、スポンジブラシによる舌清掃、クロルヘキシジンによる粘膜清拭～
指導教員	(主) 教授 小笠原 正 (副) 教授 吉成 伸夫 (副) 准教授 岩崎 浩 (副) 准教授 平井 要
論文審査委員	主査 教授 宮沢 裕夫 副査 教授 古澤 清文 副査 准教授 岩崎 浩

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究は要介護高齢者の口腔内状況と全身状態に応じた、より効率的、効果的な口腔ケアシステム確立の指標を検討するため3種類の介入を短期間（5日間3クール）行い比較検討した。

【対象および方法】

介護老人福祉施設入所12名（平均年齢80.2±6.4）に対し、ブラッシング、スポンジブラシによる舌苔除去、さらに、スポンジブラシにクロルヘキシジンを浸し粘膜清拭による3種類の口腔ケアの短期間効果を検討した。介入の評価項目は口腔状況については歯肉ではPII、GI、CPI、舌苔付着状況、口腔乾燥状態（粘膜上水分量）および官能試験による口臭（呼気）を実施した。また、細菌学的な検査として歯周病関連細菌 P.g、う蝕関連菌は唾液中の S. mutans、乳酸桿菌、総連鎖球菌、さらに MRSA 等の日和見感染菌の検索を行った。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は要介護高齢者に対する適切で効果的な口腔ケアシステム構築を模索した研究であり、ブラッシング、スポンジブラシによる舌苔除去、さらに、スポンジブラシにクロルヘキシジンを浸し粘膜清拭による3種類の口腔ケア5日間3クールの短期間効果を検討している。研究デザインは明確で12名の対象者への長期にわたる研究である。

結果として歯ブラシによる口腔清掃でPI、GIの有意な減少と口臭の改善、スポンジブラシによる舌背部の清拭による舌苔スコアの減少、さらに、クロルヘキシジンによる口腔粘膜清拭では咽頭部の日和見感染菌の有意な減少が認められ、摂食・嚥下障害を有する要介護高齢者の日和見感染防止にはクロルヘキシジンを応用した化学的清掃法が有効であることが認められた。

最終試験の結果の要旨

12名の調査対象であったが、5日間連続的に調査、介入間隔を3週間とし、同一検者に3回の処置を実施したデータであり、対象者は少ないものの博士課程修了者として一定のレベルに到達していた。審査委員会における考察部分の以下の質疑においても適切な回答が得られている。

1. 短期的効果を検討するために5日間3クールとした意味
2. 介入検査における水分量測定の精度と目的
3. 統計処理について
4. 引用文献が現在の状況に合わない
5. 細菌学検査の試料を唾液とした理由
6. Biofilm 感染症について
7. クロルヘキシジン濃度を0.0002とした根拠

氏名	中塚 久美子
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第60号
学位授与の日付	2009年3月6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	口唇感覚の変化が多方位口唇閉鎖力に及ぼす影響
指導教員	(主) 教授 増田 裕次 (副) 教授 森本 俊文 (副) 教授 山下 秀一郎
論文審査委員	主査 教授 古澤 清文 副査 教授 金銅 英二 副査 准教授 富田 美穂子

学位論文の内容の要旨

【目的】

口唇は咀嚼や嚥下、会話など口腔機能を営む上で重要な役割を担っており、そのような口腔機能が正常に営まれることは顎顔面頭蓋、歯列および舌などの口腔器官の成長発達と深い関係があると考えられている。一方、口唇は非常に鋭敏な感覚を持っているが、口唇運動にその感覚がどのように影響しているかについては未だ明らかにされていない。そこで本研究では、口唇の触圧閾値の上昇と最大多方位口唇閉鎖力との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】

著しい歯列不正や顎の偏位がなく、また矯正治療の経験がない健康成人27名（男性22名、女性5名、平均年齢27.8歳：25～35歳）を被験者とした。口唇の触圧閾値の上昇を引き起こすために、表面麻酔薬ベンゾカイン（ハリケインゲル歯科用20%）を用い、右下赤唇および赤唇全体に表面麻酔を施した。なお、口唇感覚の変化は、知覚テスター（Touch-test）を用いて、上下赤唇の正中部2点と正中と口角との中間部4点の計6点での触圧閾値の変化により評価した。EMGは口輪筋相当部の上下左右4か所から記録した。多方位口唇閉鎖力の測定は、8方向からの力を測定できる多方位口唇閉鎖力測定装置を用いた。被験者にはカンベル平面を床と平行にして座らせ、固定された口唇閉鎖力測定装置のプローブに口唇を添えて準備した状態から、最大の力で口唇をすばめるように指示した。触圧閾値、口輪筋EMG、および多方位口唇閉鎖力は、i) 麻酔前、ii) 表面麻酔時（右下赤唇）、iii) 表面麻酔時（赤唇全体）、iv) 麻酔効果消失後において記録した。多方位口唇閉鎖力および口輪筋EMGは、各条件下で6回ずつ記録し、その平均値を用いて、最大口唇閉鎖力発揮後1秒から4秒後までの3秒間の定常状態における平均力積および平均積分筋活動量を分析した。表面麻酔による影響を調べるために、one-way ANOVA testを用いて統計解析を行った。

【結果および考察】

いずれの被験者においても、表面麻酔を施した部位に触圧閾値の上昇が認められた。口輪筋筋活動量は、右下赤唇、赤唇全体の表面麻酔の範囲にかかわらず、上下左右4ヶ所すべてで減少した。8方向から計測した口唇閉鎖力の合計である総合力は、麻酔範囲にかかわらず、有意に減少した。8方向からの口唇閉鎖力は、左右方向を除く6方向で減少する傾向がみとめられた。すなわち、麻酔の範囲にかかわらず、口唇の感覚閾値の上昇により、最大口唇閉鎖力は小さくなったが、口唇閉鎖力が部位特異的に影響を受けることはなかった。

学位論文審査の結果の要旨

口腔の機能を正常に営むために、口唇機能が重要であると考えられる。しかし、口唇閉鎖力の調節に関する生理学的な特徴については明らかにされておらず、それらを解明することは、基礎および臨床歯科医学の発展に重要な意義を有している。

本研究では多方位口唇閉鎖力を測定に際し、筋電図活動の記録や表面麻酔による感覚の低下などの実験を組み合わせ、多方位口唇閉鎖力への感覚入力の影響を明らかにしようとしたものである。

本研究結果から、赤唇の感覚閾値の上昇が部分的であっても、赤唇全体であっても、最大口唇閉鎖力は左右方向を除く、すべての方向で小さくなることが明らかとなった。しかし、口唇閉鎖力が部位特異的に影響を受けることはなかった。これらは、口唇閉鎖の制御メカニズムに新知見をもたらし、今後の研究に有意義なものである。

本論文は、このような実験結果を明確に表現し、考察も文献的知識をもとに堅実になされている。

以上より、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「口唇感覚の変化が多方位口唇閉鎖力に及ぼす影響」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、研究成果などについて、口頭試問を行い明確な回答が得られた。

質問事項は以下の通りである。

1. 本実験で用いた感覚テストと von-Frey test の相違点について
2. 口唇の解剖学的表現について
3. 口唇閉鎖力測定時の時間的パラメータは？
4. 表面麻酔薬の貼付量の記載が無いことの原因は？
5. 麻酔の影響について部分的なもの赤唇全体とは差が認められたか？
6. 統計に用いた Dunnett's test の有用性について
7. 今後の研究の発展性について

以上より、本審査会は申請者が博士（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	藤本 正一郎
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第61号
学位授与の日付	2009年3月6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	モルモット大脳皮質における顎顔面運動関連領野内での神経連絡について
指導教員	(主) 教授 増田 裕次 (副) 教授 森本 俊文 (副) 教授 山下 秀一郎 (副) 教授 金銅 英二
論文審査委員	主査 教授 古澤 清文 副査 教授 倉澤 郁文 副査 准教授 熊井 敏文

学位論文の内容の要旨

【目的】

顎顔面の運動に関係する大脳皮質領野として、大脳皮質咀嚼野や大脳皮質一次運動野顎顔面領野の存在が種々の動物で知られている。さらに、咀嚼野内においても、連続電気刺激を与える部位によって誘発されるリズムカルな顎運動のパターンが異なることが知られている。しかし、これらの領野の部位特異性や咀嚼運動制御に対する役割についての詳細は不明である。本研究では、モルモットを用いて顎顔面の運動に関与する皮質間にどのような神経連絡が存在するかを明らかにすることを目的とした。そのために、まず、皮質内微小電気刺激を用いて、皮質咀嚼野すなわちリズムカルな顎運動を誘発する部位および一次運動野顎顔面領野すなわち顎顔面領域に、単収縮を誘発する部位の同定と部位特異性を明らかにし、さらに、これら領野間の神経連絡の存在について、神経回路追跡法を用いて検索した。

【方法】

実験には、体重500–800gのHartley系雄性モルモットを用いた。刺激部位と誘発顎運動の関係を明らかにするために、咬筋および顎二腹筋筋電図と顎運動を記録できる慢性動物を作製した。無麻酔下にて、頭部を脳定位固定装置に固定した動物の皮質に刺激電極を刺入し、刺激部位と誘発される運動との関係を調べた。刺激条件はリズムカルな顎運動誘発のための連続電気刺激と、単収縮誘発のためのShort train刺激の2種類を用いた。

組織学的に神経連絡を調べるために、順行性のトレーサーと逆行性トレーサーを用いた。電気刺激により同定した各領野にマイクロシリンジを用いてトレーサーを注入した。1週間の生存の後、灌流固定を行い、脳を取り出した。通法に従い組織切片を作製し、標識終末や細胞体を検索した。

【結果および考察】

連続電気刺激と Short train 刺激による皮質マッピングから、顎運動に関係する大脳皮質領野を以下のように分けることができた。吻内側部では Short train 刺激により上唇部に単収縮を誘発した。尾外側部では連続電気刺激によりリズムカルな臼磨様顎運動が誘発された。両者の中間部では、連続電気刺激で単純な開閉口運動を誘発し、Short train 刺激で下顎部に単収縮を誘発した部位とオーバーラップがあった。これらの領野を細胞構築学的に分類すると、吻内側部は主に無顆粒皮質に、尾外側部は顆粒皮質に相当し、中間部は不全顆粒皮質と顆粒皮質の内側部に相当した。組織学的実験から、尾外側部から、吻内側部に投射が認められ、一部は中間部にも投射していた。また、吻内側部からは中間部にのみ投射が認められた。中間部からは吻内側部と尾外側部の両方に投射が認められた。

以上の結果から、リズムカルな臼磨運動に類似した顎運動が誘発される際には、臼磨様運動誘発部位から単収縮誘発部位への神経連絡が関わっている可能性が示された。

学位論文審査の結果の要旨

大脳皮質が咀嚼運動をはじめとする顎顔面の運動をどのように調節しているかは明らかにされておらず、それらを解明することは、咀嚼運動制御の神経機構を解明する上で重要な意義を有している。

本研究ではモルモットを用いて、電気刺激を用いた神経生理学的手法およびトレーサーを用いた神経解剖学的手法を組み合わせて、皮質-皮質間連絡の詳細を明らかにしようとしたものである。

本研究結果から、電気刺激により誘発される運動から、モルモット大脳皮質顎顔面運動関連領域が分類できること、さらには、神経回路追跡法によって、リズムカルな顎運動誘発部位から顎顔面の単収縮誘発部位への神経連絡など、各領域間の神経連絡が明らかとなった。これらは、大脳皮質が咀嚼運動を制御するときの下行経路に新たな知見をもたらし、今後の研究の基盤となり得るものである。

本論文はリズムカルな臼磨運動に類似した顎運動が誘発される際には、臼磨様運動誘発部位から単収縮誘発部位への神経連絡が関わっている可能性を示したものであり、大脳皮質の咀嚼運動制御の役割を知る上で、大変興味深い結論を導き出している。また、これらの考察も文献的知識をもとに堅実になされている。

以上より、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「モルモット大脳皮質における顎顔面運動関連領野内での神経連絡について」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、研究成果などについて、口頭試問を行い明確な回答が得られた。

質問事項は以下の通りである。

1. 電気刺激のパラメータと強度について
2. 連続電気刺激により誘発される運動はどれぐらい続くか？
3. 標識終末あるいは標識細胞の検出部位についての再現性は？
4. 注入部位からどれくらい遠くまで、標識終末あるいは標識細胞が認められたか？

5. 今後の研究の発展性について

以上より、本審査会は申請者が博士（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	前田 幸宏
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第62号
学位授与の日付	2009年3月6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	歯肉線維芽細胞を用いた <i>in vitro</i> 歯周病モデルにおける小柴胡湯の抗炎症作用の検討
指導教員	(主) 教授 王宝禮 (副) 教授 川上敏行 (副) 教授 平岡行博
論文審査委員	主査 教授 吉成伸夫 副査 教授 藤村節夫 副査 教授 音琴淳一

学位論文の内容の要旨

【目的】

歯周病においては歯周病関連細菌の菌体成分に対して歯肉線維芽細胞、単球、マクロファージなどの細胞が炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8 など）、プロスタグランジン（PG）E₂などを産生することにより炎症を引き起こすことが知られている。歯周病の治療にはその原因となる歯石・プラークの除去が必要であるが、炎症症状が著しい場合には初期治療終了後および急性炎症発現時に抗炎症薬を投与することがある。しかし、一般的に使用されている酸性非ステロイド性抗炎症薬は胃腸障害などの副作用を示すことが知られている。本研究では、臨床の場で歯周病患者に対して使用される小柴胡湯に着目し、歯周病における小柴胡湯の抗炎症作用を *in vitro* の実験系にて検討した。

【対象および方法】

通法に従い埋伏歯抜去時の遊離歯肉片からヒト歯肉線維芽細胞を培養した。歯肉線維芽細胞を10 ng/ml の *P. gingivalis* 由来 LPS で24時間刺激し、培養上清中に産生された IL-6、IL-8、PGE₂量を ELISA にて測定した。また、ヒト歯肉線維芽細胞を LPS で8時間刺激して COX-2 の発現をウェスタンブロット法にて検討した。これらの実験系に小柴胡湯（0.1-1 mg/ml）を同時に添加することにより小柴胡湯の作用を検討した。COX 活性に対する小柴胡湯の作用は COX Inhibitor Screening Assay（Cayman 社）を用いて測定した。

【結果】

歯肉線維芽細胞を LPS 刺激することにより IL-6、IL-8、PGE₂の産生量が著明に増加した。1 mg/ml 濃度までの小柴胡湯は LPS 刺激による IL-6、IL-8 産生量に影響を及ぼさなかったが、PGE₂産生量を濃度以前的に抑制した。一方、小柴胡湯は基底レベル（LPS 刺激なし）の PGE₂量に影響を及ぼさなかった。LPS 刺激により COX-2 の発現が見られ、小柴胡湯を添加することにより濃度依存的に COX

-2 発現量が抑制された。小柴胡湯は COX-1 活性に影響を与えなかったが、COX-2 活性を濃度依存的に抑制した。

【考察】

以上の結果から、小柴胡湯が歯肉線維芽細胞から産生される PGE₂量を低下させることから抗炎症作用をもつこと、さらに、小柴胡湯が COX-2 の活性阻害および発現抑制の両者の機序によって PGE₂産生を抑制することが示唆された。また、小柴胡湯が COX-1 活性を抑制しないこと、基底レベルの PGE₂の産生量に影響を与えないことから、酸性非ステロイド性抗炎症薬で見られるような胃腸障害の可能性が少ないと考えられた。炎症性サイトカインの産生に対する小柴胡湯の作用が小さいことから、小柴胡湯の抗炎症作用の主体は PGE₂の産生を抑制することであると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、歯肉線維芽細胞を用いた *in vitro* の実験系を用い、IL-6、IL-8、PGE₂の産生量の変化を指標として小柴胡湯の作用を検討し、小柴胡湯が COX-2 の発現および活性の療法を抑制することにより PGE₂の産生量を低下させることを明らかにした。

本研究の所見は、小柴胡湯が歯周病の炎症症状を改善に改善する可能性を示しており、歯科临床上非常に意義のある研究である。

以上により、本論文を学位論文に値するものと認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「歯肉線維芽細胞を用いた *in vitro* 歯周病モデルにおける小柴胡湯の抗炎症作用の検討」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の展開などについて、口頭試問を行った。

質問事項は、

1. 歯肉線維芽細胞における小柴胡湯の薬理作用のメカニズムについて
2. 小柴胡湯の成分の薬理作用について
3. 実際の歯周病患者に対する小柴胡湯の推測できる影響について

以上の質問や意見が出されたが、申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。本審査会は、この研究を本学の学位論文として、基礎歯科医学のみならず、臨床歯科医学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	溝上 真也
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第63号
学位授与の日付	2009年3月6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	咀嚼側の違いが下顎の咀嚼運動経路に及ぼす影響
指導教員	(主) 教授 山下 秀一郎 (副) 教授 森本 俊文 (副) 教授 古澤 清文
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 鷹股 哲也 副査 教授 山田 一尋

学位論文の内容の要旨

【目的】

ヒトの身体には機能的な側性が存在し、顎口腔系においても習慣的に使用頻度の高い主咀嚼側が存在する。本研究では、主咀嚼側咀嚼と非主咀嚼側咀嚼の両者間で下顎の運動様相の差を明確にし、さらに、異なる年齢層間や食品性状間で比較を行い、補綴臨床上の示唆を得ることを目的とした。

【方法】

被験者は健常有歯顎者30名（壮年者層15名、若年者層15名）とし、咀嚼中の下顎運動の測定には、6自由度顎運動測定装置を用いた。被験食品には、ビーフジャーキーとグミゼリーを用いた。分析対象は第3～7ストロークとし、切歯点の閉口路角、閉口筋活動中の下顎頭の移動距離と最大移動速度について分析した。さらに、壮年者層と若年者層の比較、被験食品間の比較を行った。

【結果および考察】

主咀嚼側咀嚼では非主咀嚼側咀嚼に比べ、切歯点の閉口路角が大きく、平衡側下顎頭の移動距離と最大移動速度がそれぞれ長くなり大きくなる傾向がみられた。またこの傾向が、壮年者層の方がさらに顕著になっていくことも判明した。被験食品間では差はみられなかった。以上より、主咀嚼側咀嚼と非主咀嚼側咀嚼では下顎の咀嚼運動経路に差があることがわかり、臨床的には、機能的形態を加味した補綴処置の必要性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

顎口腔系においても、機能的な側性として習慣的に使用頻度の高い主咀嚼側が存在する。しかし、主咀嚼側と非主咀嚼側での咀嚼で顎運動の様相に変化があるか、また、年齢や食品により、それらの変化に相違があるかについては不明である。本研究では6自由度顎運動ならびに筋電図を記録し、閉

口筋筋放電時間の切歯点の閉口路角、下顎頭の移動距離および下顎頭の最大移動速度をパラメータとして、これらを明らかにした。

切歯点の閉口路角や平衡側下顎頭の移動距離と最大移動速度は、主咀嚼側咀嚼と非主咀嚼側咀嚼では異なることが明らかとなった。このような相違は年齢により影響を受けることもわかった。これらの結果は、補綴処置を行う上でも、主咀嚼側であるか非主咀嚼側であるかを考慮に入れる必要性を示しており、歯科臨床上も重要な意義を有している。

本論文は、下顎の偏心位におけるガイドを補綴処置によって再構築する必要があるときに、解剖学的な咬合面形態や歯列弓を忠実に回復し、左右対称にすることが必ずしも良いわけではなく、機能的側面を考慮に入れる必要性があるという、大変興味深い結論を導き出している。また、これらの考察も文献的知識をもとに堅実になされている。

以上より、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「咀嚼側の違いが下顎の咀嚼運動経路に及ぼす影響」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、研究成果などについて、口頭試問を行い明確な回答が得られた。

質問事項は以下の通りである。

1. 20ストローク中における主咀嚼側咀嚼と非主咀嚼側咀嚼の発現頻度の割合は？
2. 主咀嚼側について、生理的に獲得された場合と欠損等にもない人為的に獲得された場合の違いは？
3. 主咀嚼側咀嚼では Grinding Type となるが、第1ストロークにおける crush はどちらの側で行っているか？
4. 測定中は被験食品を嚥下しないよう指示をしたか？
5. 下顎頭の最大移動速度の算出方法は？
6. 主咀嚼側咀嚼と非主咀嚼側咀嚼において、切歯点の運動経路の変動に違いはみられたか？
7. グミゼリーを軟性粘着性食品としているが、これを軟性食品として分類してよいか？

以上より、本審査会は申請者が博士（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	森山 敬太
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第64号
学位授与の日付	2009年3月6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	交換歯の発生・形成モデルとしてのボウズハゼ上顎歯
指導教員	(主) 教授 佐原 紀行 (副) 教授 小澤 英浩 (副) 教授 中村 浩彰
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 宮沢 裕夫 副査 教授 小澤 英浩

学位論文の内容の要旨

【目的】

歯の発生、形成、萌出の一連の過程を1個体で解析できるモデルとして、ボウズハゼ上顎歯の有用性を明らかにするために、種々の形態学的手法を用いて検討した。

【材料と方法】

ボウズハゼ成魚の上顎歯を走査型電子顕微鏡、マイクロCT、コンタクトマイクロラジオグラム、光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡を用いて解析した。また、3次元的な関係を明らかにするために、マイクロCTによる2次元画像から立体構築を行った。さらに、通常の光顕微、電顕観察に加え、抗サイトケラチン抗体、抗ラミニン抗体、抗PCNA抗体を用いて免疫染色を行い、歯堤の位置関係、増殖活性を検索した。

【結果】

ボウズハゼの上顎には3尖頭の機能歯が並んでおり、歯嚢内には蕾状期、帽状期、鐘状期およびエナメロイドの石灰化期と成熟期を示すさまざまな発達段階の交換歯がみられた。また、機能歯に近接した交換歯では歯根象牙質と歯足骨が認められた。連続切片を作製後、抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色を行い、歯堤を3次元構築することにより、機能歯と半楕円状に並んだ交換歯は同一歯族に属することが明らかとなった。一方、新たな歯胚形成が生じる歯堤では細胞増殖活性が高いことがPCNA陽性細胞の分布により確認された。

【考察と結論】

本研究により、ボウズハゼ上顎歯は同じ歯族内で交換歯の発生・形成・萌出過程が観察でき、歯の研究において有用なモデル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

本論文はボウズハゼ上顎歯が歯の発生・形成モデルとして有用であることを明らかにするために、走査型電子顕微鏡、マイクロCT、コンタクトマイクロラジオグラム、光学顕微鏡、透過型電子顕微鏡などのさまざまな形態学的手法を用いて解析したものである。本研究により、歯嚢内にはさまざまな発達段階の歯胚が認められ、同一歯族の交換歯は1つの歯堤と結合していることが明らかとなった。さらに、免疫組織化学的手法により、予定歯胚形成部位では増殖活性が高く、初期発生機序の研究においても本モデルの有用性が示唆された。本研究は種々の形態学的手法を駆使し、多方向から交換歯の発生過程を解析したものであり、得られた結果も説得力がある。本論文は、目的、方法および解析結果も明瞭で、考察、結論も適切に導きだしており、比較解剖学および歯の発生研究において意義をもつ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「交換歯の発生・形成モデルとしてのボウズハゼ上顎歯」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. ボウズハゼ上顎の運動様式について
2. 下顎歯について
3. ボウズハゼの比較解剖学的位置づけについて
4. 機能歯の定義について
5. 鎖骨頭蓋異形成症と本研究の関連性について
6. ボウズハゼ上顎歯の発生モデルとしての利点と欠点について
7. エナメロイドの定義について
8. 脱落后の歯の運命について
9. BMP アンタゴニストと過剰歯の関連性について

以上の結果から、本審査会は申請者が博士（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	渡邊 武寛
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第65号
学位授与の日付	2009年3月6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	Role of Msx2 as a promoting factor for Runx2 at the periodontal tension sides elicited by mechanical stress （メカニカルストレスの惹起するマウス牽引側歯根膜における Runx2 に対する促進因子としての Msx2 の役割）
指導教員	(主) 教授 川上 敏行 (副) 教授 長谷川 博雅 (副) 教授 佐原 紀行
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 小澤 英浩 副査 教授 長谷川 博雅

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

歯科矯正治療により歯周組織が反応を起こし歯は動かされる。歯槽骨の当該歯根膜腔の牽引側表面には骨芽細胞、圧迫側には破骨細胞が出現し、骨の吸収と添加を起こす。これらの反応に重要な位置を占めるのは歯根膜である。この主細胞である歯根膜線維芽細胞に関し、*in vitro* の実験系において歯根膜線維芽細胞に骨芽細胞のマーカーであるアルカリフォスファターゼ（ALP）の活性が確認され、また Runx2 や Msx2 という転写因子が発現していることが明らかにされた。しかし、これらの転写因子はいずれもその転写活性が低い状態で保たれていることが報告されている。Runx2 は骨芽細胞の分化過程において、その初期では分化を促進することが知られている。Msx2 は他の転写因子を促進または抑制することで、形態形成の調節因子として働いていると言われている。培養歯根膜線維芽細胞における Runx2 と Msx2 の発現状態の研究はなされているが、*in vivo* における研究は非常に少なく、さらにメカニカルストレスによる歯周組織における変化を免疫組織化学的に検討している報告は見当たらなかった。そこで今回、マウス歯根膜にメカニカルストレスをかけることにより、歯周組織のいわゆる牽引側における Runx2 と Msx2、併せて ALP の発現状況の変化を免疫組織化学的に検討した。

【材料と方法】

実験動物として、8週齢の ddY マウスを計30匹使用した。歯根膜に持続的なメカニカルストレスを加えるため、Waldo の方法により上顎臼歯間にラバーダムシートを挿入した。挿入の20分、1時間、3時間、9時間および24時間後、当該部を切り出し、4%パラホルムアルデヒド0.05M リン酸緩衝固定液にて固定、パラフィン包埋した。上顎臼歯の歯根部において厚さ 5 μm の矢状断連続切片標本作製し、病理組織学および免疫組織化学的手法を用い検索した。なお、対照として無処置群

を設定した。免疫組織化学的検索には、一次抗体として anti-rabbit Runx2 (M-70: Santa Cruz Biotechnology Inc. USA)、anti-chick Msx2 (4GI: DSHB, The University of Iowa, Iowa City, IA, USA) および anti-human ALP (B4-78: DSHB, The University Iowa, Iowa City, IA, USA) を用い、Dako Envision™ Kit により行った。

【結果】

対照群の歯根膜線維芽細胞には歯根膜腔の全周にわたって Runx2 および Msx2 の弱い活性がみられた。また ALP も同様に歯根膜腔の全周にわたって弱く発現していた。メカニカルストレスを与えた後の経時変化について、Runx2 と Msx2 は圧迫側では1時間以降その発現は消失した。しかし、牽引側では Runx2 が20分という短い期間で歯根膜線維芽細胞に強い免疫染色陽性反応が現われ、時間の経過とともに増強していた。同様に Msx2 も、その牽引側において20分後には歯根膜線維芽細胞に強い陽性反応が出現し、経時的にその強度を増していた。なお、その発現の強度に対応して ALP も強く発現した。

【考察と結論】

以上の結果、対照群では歯根膜線維芽細胞に Runx2 と Msx2、さらに ALP ともに低い活性状態で保たれていた。このことは Runx2 の転写活性を Msx2 が抑制することにより歯根膜の恒常性を維持していることを示している。またメカニカルストレスにより引き起こされる歯根膜線維芽細胞の免疫組織化学的変化として、その牽引側における Runx2 と Msx2 は、時間の経過とともに歯根膜線維芽細胞に強く発現していた。さらに同部では ALP の強発現も起こっていた。この ALP 活性は骨芽細胞を促進させ、骨形成の方向に誘導していることを表す。以上のことから、メカニカルストレスを与えた牽引側では、Runx2 は骨芽細胞への分化を誘導し、さらにその際に Msx2 が Runx2 を促進的に働かせていることが強く示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、歯根膜細胞を構成する特異な歯根膜線維芽細胞に着目し、メカニカルストレスにより引き起こされる歯根膜線維芽細胞における免疫組織化学的変化として Runx2 と Msx2 の役割を明らかにすることを目的に行われた。従来、Runx2 は骨芽細胞の分化過程において、その初期では分化を促進、また後期では抑制することが知られている。一方 Msx2 については Runx2 とどのように関係するかについて明らかになっていない。*in vitro* におけるデータは若干みられるが、*in vivo* における研究は少なく、とくに歯周組織にメカニカルストレスをかけることにより Runx2 と Msx2 のタンパク質発現の反応により両者の関係をみている実験はかなり少ない。本研究は、これを *in vivo* で追究したものであり、その点からも意義深いものであると評価できる。

本実験は8週齢、雄の ddY マウスを用い、メカニカルストレスの付加後の臼歯部の歯根部組織の厚さ 5 μm の矢状断連続切片を作製し、病理組織学的、免疫組織化学的手法によって検索している。この用いた研究手法は合理的であると判断した。また本研究は、松本歯科大学「動物実験指針」に則って行われている。

免疫組織化学的に、①対照群の歯根膜線維芽細胞は歯根膜全周にわたって ALP の弱い発現がみられ、同様に Runx2 および Msx2 の弱い活性があった。②メカニカルストレスを与えた後の牽引側における経時変化について、Runx2 では20分という短い期間で歯根膜線維芽細胞に強い免疫染色陽性所見がみられ、時間の経過とともに増強していた。同様に Msx2 も、その牽引側の20分で歯根膜線維芽細胞に強い陽性反応が出現し、経時的にその強度を増していた。③牽引側において Runx2 および Msx2 の発現の強度に対応するように骨芽細胞のマーカーである ALP も強い発現の上昇を示した。以上の観察より、対照群における Runx2 の働きは、Msx2 により抑制されていることを確認した。実験群においては、Runx2 は骨芽細胞への分化を促進すると考えられ、さらに Msx2 は Runx2 に対してその作用を促進的に働かせていることを強く示したものである。

以上のように本論文では、メカニカルストレスにより引き起こされる歯根膜線維芽細胞における Runx2 および Msx2 の免疫組織化学的变化を検討し、Runx2 は骨芽細胞への分化を誘導すること、さらにその際に Msx2 が Runx2 を促進的に働かせることを強く示唆する、という重要な結論を導き出した。本研究における仮説と実験手法は妥当であり、得られた結果は、結論を支持するものであった。以上のことより、本論文に学位論文としての価値を認める。

なお、本論文は、「Role of Msx2 as a promoting factor for Runx2 at the periodontal tension sides elicited by mechanical stress」というタイトルで、2008年9月22日発行の European Journal of Medical Research 誌 [13(9): 425-431] に掲載されたものである。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Role of Msx2 as a promoting factor for Runx2 at the periodontal tension sides elicited by mechanical stress (メカニカルストレスの惹起するマウス牽引側歯根膜における Runx2 に対する促進因子としての Msx2 の役割)」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および研究成果の今後の展開などについて、口頭による試験を行った。

質問事項(順不同)は、次のとおりである。

1. Msx2 が Runx2 の分化を促進していると考察しているが、その根拠は。
2. マウスの歯は生理的に近心移動しているため、メカニカルストレスの付与により圧迫側と牽引側の逆転変化が生じていると思われるが、破骨細胞の分布変化などはどうなっていたのか。
3. 標本の位置決定はどのようにされたか。
4. 関連歯槽骨内の Osteocytes における Runx2 と Msx2 の発現状態は。
5. 歯根表面の Cementoblasts における Runx2 と Msx2 の発現状態は。
6. 歯根膜組織内の血管はどのように変化していたのか。
7. 圧迫側(24h)においてはアンキローシスを起こしているようだが、炎症性の変化はみられなかったのか。またそのときの歯槽骨の吸収はどのように起こるのか。
8. ALP タンパク染色状況は弱いですが、適切な染色状況であるのか。
9. 今回の実験結果において、歯根膜腔中央部の歯根膜線維芽細胞が陽性を呈しているのはどう説明するのか。
10. Runx2 および Msx2 の転写調節機構はどのようになっているのか。

以上の質問や意見が出されたが、申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。また申請者は、本研究に用いた病理組織学的染色法や免疫組織化学的染色法などの形態的実験方法を習得しており、博士課程修了者として十分な知識と技術を習得していると判断された。本審査会は、この研究を本学大学院歯学独立研究科口腔疾患制御再建学専攻の学位論文として、歯科とくに基礎歯科医学のみならず、臨床歯科医学とりわけ歯科矯正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	渡邊 誠
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第66号
学位授与の日付	2009年3月6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	欠陥を内包したチタン製鑄造クラスプの機械的性質に関する研究
指導教員	(主) 教授 黒岩 昭弘 (副) 教授 伊藤 充雄 (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 鷹股 哲也 副査 教授 倉澤 郁文

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究は補綴装置の破壊の一因である欠陥の存在に着目し、欠陥を内包したチタン製クラスプの機械的性質について検討することを目的とした。

【方法】

チタン製クラスプを想定した試料を用いて以下の5項目について検討を行った。1) 有限要素解析パラメータの算出と妥当性の検討、2) 欠陥を含有した線材の曲げ試験、3) テーパー付き鑄造体の曲げ試験と非線形解析、4) 欠陥を含有したテーパー付き鑄造体の非線形解析、5) 欠陥の位置の影響に関する解析

【結果および考察】

クラスプの鉤脚部から鉤肩部への移行部に直径0.7mm以上の欠陥が認められた場合、欠陥の周囲に応力が集中し変形が生じやすかった。また、耐力値以下の応力であっても比較的短期間に当該部から疲労破壊を起こす可能性があり、特に欠陥が外側に偏位するとその傾向が顕著になることが判明した。

学位論文審査の結果の要旨

チタンの鑄造にはガス圧鑄造が一般的に用いられているが、独特な球状の形態を示す欠陥が発生しやすく補綴装置の破壊の一要因になると考えられている。本研究では、このような鑄造欠陥を含有するチタン製クラスプの機械的性質について、さまざまな観点から検討を行っている。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、5つの被験項目が設定されており、各項目が相互に関連することで客観性に

富む結果が導かれるように配慮されている。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。各被験項目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であると思われる。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。

研究結果では、クラスプモデルを実測した結果と、有限要素解析ソフト上で得られた結果とを比較することによって詳細な分析が行われており、最終的には臨床上非常に有益と思われる結論が導かれている。また、申請者は的確な文献的考察を行うことで、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、申請者は本研究を通じて、チタン製鑄造クラスプに直径0.7mm以上の欠陥が認められた場合、欠陥の周囲に応力が集中し変形が生じやすく、耐力値以下の応力であっても比較的短期間に当該部から疲労破壊を起こす可能性がある、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「欠陥を内包したチタン製鑄造クラスプの機械的性質に関する研究」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。

質問事項は以下のとおりである。

1. 本研究の仮説について述べよ。
2. 用いた統計方法について述べよ。
3. 実測値と解析値のずれがなぜ生じたのかについて述べよ。
4. 臨床的にはどのような欠陥の頻度が高いのかについて述べよ。

以上より、本審査会は申請者が博士（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	白鳥 徳彦
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第47号
学位授与の日付	2008年 5月27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	インプラント材としてのチタン焼鈍温度と機械的性質について
指導教員	教授 伊藤 充雄
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 山下 秀一郎 副査 教授 加藤 一誠 副査 准教授 永澤 栄

学位論文の内容の要旨

インプラントはブラキシズム等のパラファンクションによって疲労破壊することが報告されており、これは加工の歪が原因として考えられる。

本論文はフィクスチャーの製作時に発生する加工歪を取り除くことを目的にチタン焼鈍温度と機械的性質について検討を行った。

その結果、処理条件としては電気炉で400、600、800、900℃で40分、60分、80分間焼鈍した。その結果、CPTiの引張強さは焼鈍温度の増加に伴って小さくなる傾向を示した。また、引張強さに対する加熱時間の影響は400℃と900℃では認められず、600℃と800℃では処理時間の増加に伴って引張強さは減少した。一方、伸びは焼鈍温度が高くなると増加する傾向を示した。また、処理時間については焼鈍温度が低く、処理時間が長くなるほど伸びが増加する傾向を示した。耐力においては900℃以外の条件で焼鈍温度が高く、処理時間が長いほど減少する傾向となった。弾性係数は加熱前よりも増加する傾向を示したが、焼鈍温度、処理時間の条件については一定した傾向は認められなかった。しかしながら、900℃に関しては処理時間が長くなるにしたがって弾性係数は増加する傾向を示した。硬さは、800℃までは焼鈍温度が高いほど小さくなる傾向を示した。処理時間の影響は認められなかった。900℃処理では800℃処理よりも硬さが大きくなる傾向であった。疲労破壊については400℃で40分処理が最も良好であった。加熱重量変化においては、加熱することによって重量が増加した。400℃と600℃処理では大きな差は認められなかったが、900℃での処理では最も重量の増加が認められた。その増加量は800℃と比較して4倍であった。金属組織は800℃と900℃処理では再結晶化が認められ、粗大化していた。疲労破壊面の観察では結晶が微細な400℃と600℃は破断面も微細であり、粗大化した結晶の800℃と900℃では破断面も粗造な状態で観察された。

結論的にCPTiを用いインプラント体を加工した場合、加工後400℃で出来るだけ短時間で焼鈍処理を行うことによって疲労破壊を防止することが可能となることが示唆されたと報告されている。

学位論文審査の結果の要旨

現在、工業界においても関心の高いチタンの機械的性質を改善する方法について検討したものであり、歯科領域のみならず工業界にとっても重要な論文である。また、昨今のインプラント補綴の実績数は増加するばかりであり、より予知性の高い治療を行うために、インプラント体の改質を検討することは、歯科医療のみならず処置を受ける国民のQOLの向上や、不必要な治療を抑制し医療費の節減にもつながる。よって、本論文は多くの価値を持った論文であり学位論文に値するものと認める。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「インプラント材としてのチタン焼鈍温度と機械的性質について」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。

質問事項は以下のとおりである。

1. 研究テーマの条件でCPTi原材料の加熱処理の有無に関する調査について。
2. データの実証性も高く、多くの知見が得られている。
3. インプラントの破折原因をブラキシズムに限局することについて再考する必要がある。

以上より、本審査会は申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、学力の確認を合格と判定した。

氏名	寺島 伸佳
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第48号
学位授与の日付	2008年 5 月27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	酸化膜を付与した歯科用インプラント材としてのチタンの研究
指導教員	教授 伊藤 充雄
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 小澤 英浩 副査 教授 高橋 直之 副査 准教授 安田 浩一

学位論文の内容の要旨

近年、インプラント体としてのチタンと、上部構造物の合金の種類によっては、ガルバニック作用が生じてアレルギーが発症することが報告されている。そこで本研究は、チタン表面に積極的に酸化膜を付与することで、耐食性を向上させることを考え、その効果について、溶出試験および電気化学特性試験を用いて詳細に検討した。

JIS 第 2 種チタン圧延板（1 × 1 cm）を使用し、温度400、600、800℃にてそれぞれ40、60、80分の加熱処理を行い、試験片を作製した。また、比較のために同様の処理を行った試験片の酸化膜を除去した試験片を作製した。溶出試験は、1%乳酸溶液80mlに浸漬し、振とう器で毎分100回、37℃で6ヶ月間保持した後、溶出量を定量分析した。電気化学特性試験は、電気化学分極測定装置と37℃の恒温槽内に設置した電解セルを用いて、1%乳酸溶液70ml中で電位走査を行い、電位と電流密度の関係をプロットした。得られた動電位分極曲線から1%乳酸溶液への試験片の分極抵抗値を算出した。酸化膜の表面性状については、グロー放電発光分析装置を使用して酸素・窒素・炭素の拡散状態について、表層から最大深さ約10μmまでの測定条件にて測定を行なった。さらにレーザー顕微鏡にて表面観察を行なった。硬さ試験は、ビッカース硬さ計にて荷重100g 荷重負荷時間15秒で、1試験片10カ所の硬さを測定した。また、1%乳酸溶液に6ヶ月間浸漬後の試験片も同様に測定を行った。細胞培養試験は、マウス頭蓋骨由来の初代培養骨芽細胞を用いた。37℃、5%CO₂環境下で培養し、2、4日後に細胞数を計測した。Alamar Blueにて反応させた培養液の吸光度を、励起波長560nm、検出波長590nmを用いて測定し、細胞増殖数の比較を行なった。

表面性状は、レーザー顕微鏡観察において、400℃では結晶粒界がはっきり確認できた。600℃では粒界が見られる部位とまだら模様に見られる部位があった。800℃では、酸化膜は均一で全体的に盛り上がり粒界は確認できなかった。グロー放電発光分析装置において、酸素の拡散は加熱温度が高いほど深部まで拡散が認められたが、時間における違いは少なかった。以上より、加熱温度が高くなるほど酸化膜が均一に厚くなることが確認された。硬さ試験では、400℃と比較して600℃で2倍、800℃で4倍の硬さであった。これは、酸化膜が厚くなったためと考えられる。加熱処理によって酸化膜を付与した試験片からのチタンの溶出量は、すべての処理温度で、ブラスト処理したものより有意に少

なかった ($p < 0.01$)。同じ加熱温度では、時間による差異はほとんど認められなかった。加熱温度が高いほどチタンの耐食性が向上した。電気化学特性試験においても、加熱温度が高くなるにしたがって、分極抵抗値が大きくなる傾向が認められた。また800℃で加熱した試験片は、絶縁体で電気を通さないため測定不可能であった。このことから、800℃で加熱処理をしたチタンをインプラント体を使用した場合、上部構造物の合金の種類によって、ガルバニック腐食や孔食が生じることはないと考えられる。しかし溶出試験において、800℃で処理した試験片から微量のチタンの溶出が認められたのは、電気化学的な溶出ではなく、6ヶ月間という長期の浸漬期間に、振とうによるチタン同士による摩擦やガラス瓶との摩擦等により生じたと考えられる。細胞培養試験において、経日的に細胞の増殖が認められたことから、チタンの酸化膜上で細胞は生着し増殖したと考えられる。

チタン表面に加熱処理によって酸化膜を付与した試験片の耐食性は、加熱温度が高く加熱時間が長い程、酸化膜が厚くなり、より優れた不動態特性を示すことがわかった。加熱処理によって、チタン表面に酸化膜を付与する方法は、耐食性の向上を図ることができたため、より生体安全性に優れたインプラント材の開発に有用であることが示唆されたと報告されている。

学位論文審査の結果の要旨

現在、インプラント体としてのチタンと、上部構造物の合金の種類によっては、ガルバニック作用が生じてアレルギーが発症することが報告されている。そこで本研究は、チタン表面に積極的に酸化膜を付与することで生体親和性の向上を図ろうとした研究である。昨今のインプラント補綴の実績数は増加するばかりであり、より予知性の高い治療を行うために、インプラント体の改質を検討することは、歯科医療のみならず処置を受ける国民のQOLの向上や、不必要な治療を抑制し医療費の節減にもつながるものである。本論文は、そのような視点からみて、多くの価値を持った論文であり、学位論文に値するものと認める。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「酸化膜を付与した歯科用インプラント材としてのチタンの研究」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。

質問事項は以下のとおりである。

1. 将来展望として酸化膜と母材の結合強度を計測できれば良いと思われる。
2. 表面性状と細胞培養について。

以上より、本審査会は申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、学力の確認を合格と判定した。

氏名	押領司 謙
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第50号
学位授与の日付	2008年11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	Analysis of mutations in the amelogenin and the enamelin genes in severe caries in Japanese pediatric patients （日本人小児の重度齲蝕症におけるアメロジェニンとエナメリン遺伝子の変異解析）
指導教員	教授 宮沢 裕夫
論文審査委員	主査 教授 藤村 節夫 副査 教授 平岡 行博 副査 教授 山本 昭夫

学位論文の内容の要旨

本論文は日本人小児の齲蝕症発症の遺伝的要因を明らかにするために、乳歯列期重度齲蝕症とアメロジェニン、エナメリン遺伝子の SNPs との関連について検討している。その結果、アメロジェニン遺伝子+287、+522の部位とエナメリン遺伝子+2452の部位の1塩基置換出現率は、コントロール群がそれぞれ12.2、0.0、11.9%、重度齲蝕群はそれぞれ2.5、0.0、5.0%であった。アメロジェニン遺伝子+287の部位とエナメリン遺伝子+2452の部位の統計学的結果（P値）はそれぞれ0.142、0.143で有意差は認められなかった。以上の結果からアメロジェニンおよびエナメリン遺伝子の SNPs と齲蝕との関連性は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、齲蝕症発症における宿主要因、特に遺伝的要因との関連について着目し実験をおこなっている。今回、アメロジェニン遺伝子（+287、+522）の部位、エナメリン遺伝子（+2452）の部位において、齲蝕症との関連性は認められなかったが、宿主要因の解明にむけ、分子生物学的、予防学的に大いに意義がある。また、PEDIATRIC DENTAL JOURNAL に掲載され、実験方法、解析方法ともに詳細を極めていることから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

今回、学力の確認として、関連する事項について口答試験をおこなったが、質問に対して適切に回答することができ、博士（歯学）として十分な知識、学力を備えている。よって合格とする。

氏名	水本 恭史
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第51号
学位授与の日付	2009年2月19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	An assessment of frontal facial esthetic among young Japanese women with Angle Class I after Orthodontic treatment （日本人若年女性 Angle I 級不正咬合の治療後における正面顔貌の審美に関する客観的な評価）
指導教員	教授 宮沢 裕夫
論文審査委員	主査 教授 山田 一尋 副査 教授 井上 勝博 副査 教授 山下 秀一郎

学位論文の内容の要旨

顔の審美性を評価する方法として、白人でいわれる黄金比率が日本人に適応できるのかを確認し、日本人若年女性 Angle I 級不正咬合の治療後の正面顔貌の客観的な審美評価指標として、その黄金比率の矯正診断への有効性を検討することを目的として行った。

資料には松本歯科大学病院矯正歯科を受診し、初診時診断において顎骨関係に特に異常のない Angle I 級不正咬合と診断された女性患者30名（以下患者群）で、平均年齢17.0歳の動的治療終了時に撮影された安静時正貌写真を用いた。対照として、一般に美人と判断される日本人女性グラビアモデル30名（以下モデル群）および、有名な日本人女優14名（以下女優群）の安静時正貌写真を商業雑誌より引用、使用した。

患者群の写真は規格に従い撮影されており、スライド形式に作成した。モデル群および女優群の写真は卓上スキャナーでスキャン後、計測箇所が損なわれないように最も認識しやすい大きさになるよう通常の画像処理方法を用いた。

3群の軟組織顔貌長径比率の均等性は、患者群および女優群のすべての計測値による比率がほぼ1：1：1を示し理想的な顔貌形態を備えていたが、モデル群の下顔画高は小さかった。

黄金比率による顔貌長径の評価では、患者群では上口唇部が長く、鼻部から目にかけてはやや短い為に黄金比率からかけ離れていた。モデル群では、下顎が小さく、口角部から目にかけてはやや長い為に黄金比率からかけ離れていた。女優群では、すべての計測項目は黄金比率と近似し優れた顔貌形態を備えており、黄金比率が適応できた。顔貌幅径による評価では、患者群、モデル群および女優群の全ての計測項目は、黄金比率からかけ離れていた。

以上より、本研究での仮説は女優群の顔貌長径分析のみに確認された。黄金比率を適応した顔貌長径の分析は日本人の客観的な審美評価指標の一つとして、矯正診断への有効性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

歯科治療に審美性を重視する傾向が近年増加している。しかし、術者と患者の間の評価に相違がみられる場合がある。矯正治療後の正貌の評価についてはほとんど報告されていない。本研究は、日本人若年女性 Angle I 級不正咬合の治療後の正面顔貌の客観的な審美評価指標について注目した研究で、本研究の臨床的な価値を認める。

方法として用いた黄金比率は、欧米で古くから顔面形態の評価に用いられている手法である。本研究への適応は顔貌評価の手法として、適していると判断できる。

本研究の結果として、顔貌幅径の黄金比率では、Angle I 級患者群、モデル群、女優群の 3 群ともかけ離れていたが、顔貌長径の黄金比率では矯正治療後の下顎骨の形態については黄金比率に適応したバランスが得られることが示され、今後の矯正患者の正面顔貌評価の指標となる結果が得られたことが評価された。

本論文は、Angle I 級矯正患者の治療後の正面顔貌の評価の指標を示した大変興味深い論文である。なお、本論文は「An assessment of frontal facial esthetic among young Japanese women with Angle Class I after Orthodontic treatment」というタイトルで American Journal of Dentofacial Orthopedics に投稿中である。

以上より、申請者は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であると認める。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「An assessment of frontal facial esthetic among young Japanese women with Angle Class I after Orthodontic treatment（日本人若年女性 Angle I 級不正咬合の治療後における正面顔貌の審美に関する客観的な評価）」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ことにつき、筆記試問を行い、明確な回答が得られた。

質問事項は以下の通りである。

1. 仮説に関する確認
2. 顎顔面の垂直的な均等性の分析法について
3. モデルおよび女優群の計測方法について
4. 顔貌長径比率の均等性と顔貌長径比率について、特にモデル群と女優群のグラビアを用いた影響
5. 静的な顔面審美に関する考察について

以上より、本審査会は学位申請者が、博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認め、学力の確認を合格とした。

氏名	倉田 和之
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第67号
学位授与の日付	2009年3月6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	Apert 症候群由来歯肉上皮細胞の LPS 応答性
指導教員	教授 王宝禮
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 宮沢 裕夫

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

Apert 症候群は FGFR2 の変異（Ser252Trp および Pro253Arg）により生じる頭蓋縫合早期癒合症の一つであり、頭蓋骨の早期癒合、頭蓋の変形と顔面中央部 1/3 の低形成、骨性皮膚性合指趾症などを特徴とする遺伝性疾患である。歯科的特徴としては反対咬合や開咬などが挙げられ、Mustafa ら（2001）は頭蓋縫合早期癒合症患者では歯肉炎の罹患率が高いと報告している。本研究はこの報告を前提として、Apert 症候群型の FGFR 2 変異が歯周疾患のリスクファクターとなるか否かを検討した。

【試料と方法】

Apert 症候群患者 3 名および健常者 2 名の舌剥離細胞からゲノム DNA を採取し、PCR-RFLP 法にて FGFR2 遺伝子の変異様式を決定した。埋伏歯抜去の予定があった Apert 症候群患者・健常者各 1 名から採取した遊離歯肉片より歯肉上皮細胞を分離・培養し、歯周疾患関連細菌由来の LPS（リポ多糖）刺激による MMP および炎症性サイトカイン（IL-6 および IL-8）産生量を比較した。MMP の検出はザイモグラフィにて、炎症性サイトカインの測定は ELISA 法にて行った。また、LPS 刺激に対する FGF シグナルの関与を検討するため、Apert 症候群患者の歯肉上皮細胞に細胞内シグナル伝達阻害作用をもつ PD98059 を作用させ炎症性サイトカインの測定を行った。

【結果および考察】

Apert 症候群患者は 3 名とも Ser252Trp の変異様式であることが確認された。健常者と Apert 症候群患者由来の歯肉上皮細胞との間で LPS による MMP-2 の産生量およびその活性化の程度に明らかな差は認められなかった。一方、LPS 刺激をした際に産生される炎症性サイトカインは Apert 症候群患者由来の歯肉上皮細胞の方が低い傾向がみられた。その原因として FGFR2 からのシグナルが LPS シグナル伝達系を抑制しているという仮説を立て検討したものの、この仮説経路は否定された。しかし、頭蓋縫合早期癒合症患者で歯肉炎の罹患率が高いことを考慮すると、Apert 症候群患者由来の歯肉上皮細胞では TLR4 以外のシグナル伝達経路（TLR2 など）によってサイトカイン産生が起こる可

能性が考えられた。

【結論】

Apert 症候群患者における FGFR2 変異は LPS シグナル伝達路を介した歯周疾患発症への関与は低く、別のシグナル伝達路の可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、Apert 症候群患者が歯周疾患を発症しやすいという作業仮説から Apert 症候群患者由来の歯肉培養上皮細胞実験によって LPS を介した細胞内シグナル伝達系の関与ではなく、別のシグナルの可能性を示唆することを明らかにした。

本研究の所見は歯周病学及び矯正学の臨床分野に対しても貢献する、非常に意義のある研究である。

以上により、本論文は学位論文に値するものと認める。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Apert 症候群由来歯肉上皮細胞の LPS 応答性」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の展開などについて、口頭試問を行った。

質問事項は、

1. 論文中の検定方法（二元配置分散分析）について
2. ELISA 法における n 数について
3. PD98059 以外の MEK 阻害剤について
4. MAP キナーゼカスケードにおける MEK/ERK 以外の経路について
5. 論文中の科学的表現について
6. FGFR2 変異が宿主要因として歯周疾患に関与するかについて

以上の質問や意見が出されたが、申請者は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。本審査会は、この研究を本学の学位論文として、基礎歯科医学のみならず、臨床歯科医学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、学力の確認を合格と判定した。

氏名	早野 圭吾
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第68号
学位授与の日付	2009年3月6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	インプラント体の構造と強度に関する研究
指導教員	教授 伊藤 充雄
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 吉成 伸夫 副査 准教授 永澤 栄

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

インプラント体の強度に関する研究はまだまだ十分とは言えず臨床上多くの破折例が報告されている。最初に考案されたインプラント体は、全て一体型インプラントであり、強度的には一体型のインプラント体が最も優れている。しかし、このインプラント体は骨との結合が得にくいという問題点があった。この点を解決するためにフィクスチャーとアバットメントに分割された2分割型が開発され、さらに2分割型のネジが緩む欠点を克服するために3分割型が考案され現在の主流となっている。この3分割型には、インプラント体と骨との結合が計れたのち、粘膜を貫通させる2回法用の形態が開発されている。当然、このような形態の違いはインプラント体の強度に大きな影響を及ぼすと考えられるが、構造と強度の関係を明確に示した報告は無い。そこで、インプラント体の分割数とその強度との関係を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】

一体型、2分割型、3分割型、4分割型のグレード4純チタンインプラント体について有限要素法を用いて斜め45°方向から荷重した場合の非線形応力解析を行った。さらに、解析と同形態のインプラント体を、JISグレード4チタンを用いて試作し、擬似骨に埋入して荷重試験を行った。

【結果および考察】

非線形応力解析の結果、斜め45°方向からの荷重に対しては、分割数が増加するに従い急激に強度が減少し、特に4分割型では咬合力に耐えられないものと考えられた。この解析結果から、3分割型の形態を改良して2回法に適応するインプラント体を設計し解析を行ったところ、実用的な強度を得ることができた。また、荷重試験の結果、2分割型、3分割型、4分割型はネジのネジ切り部で破折したのに対し、一体型と改良3分割型は破折が起こらず、最大荷重、耐力相当荷重ともに解析結果とよく一致していた。しかし荷重試験では、同一構造インプラント体間の荷重-変位曲線にも大きな差が生じていた。試験片を縦断し断面を調べた結果、この差はインプラント体の骨への埋入深さの僅かな違いに起因していることが明らかとなった。

【結論】

1. インプラント体の強度は分割数の増加に伴い大きく低下するが、JIS グレード 4 チタンであれば 3 分割までは実用に耐えうる。
2. 2 分割型、3 分割型、4 分割型のネジのネジ切り部最上部には応力が集中する。
3. 応力集中を避けるようにネジのシャフト部を長く設計した改良 3 分割型は、荷重試験においても破折が起こらず、有限要素法を用いたインプラント体の設計は極めて有用と考えられた。
4. インプラント体は、骨への埋入深さのわずかな違いにより、強度が大きく変化する可能性がある。

学位論文審査の結果の要旨

申請された学位論文について

1. 目的の的確さ
2. 実験方法の適正
3. 得られた結果の適切な明示
4. 考察での論理性

などについて審査したところ、本申請論文は学位論文に値すると判断された。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事項および今後の発展について口頭試問を行った。

質問事項は以下の通りである。

1. インプラント体に掛かる咬合力をどのように評価、設定したか。
2. インプラント体の破折は、通常の咬合によるものかブラキシズムによるものか。
3. 歯周病の患者にはどのような形態のインプラントが適切と考えるか。
4. 解析においてインプラント体の破折はどのようにして判定したのか。
5. 有限要素法の有用性はどのようなものか。
6. インプラント体の強度に、緻密骨と海綿骨はどのような影響を及ぼすか。
7. 論文中の科学的表現は適切か。

以上の質問について、申請者は最近の文献的、臨床的知見を踏まえて明確かつ適切な回答を行った。

