

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7号 (2011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、2011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125号	大東 史奈	日本人小児における骨格型ごとの顔面部軟組織厚に関する研究	
第126号	石原 磯子	モルモット大脳皮質顎顔面運動関連領野への Long train 刺激による下顎位の変化	
第127号	岩谷 和大	開口とラバーダム装着が咽頭腔の狭窄と呼吸状態に及ぼす影響	
第128号	魚住 智子	A Comparative Study on the Morphological Changes in the Pharyngeal Airway Space before and after Sagittal Split Ramus Osteotomy (下顎枝矢状分割骨切り術の術前術後における咽頭気道形態の比較研究)	
第129号	枝並 宏治	骨格性下顎前突症における下顎枝矢状分割骨切術前後の顎関節の形態変化について	
第130号	金沢 昌律	ピーナッツを用いて調べた咀嚼機能と顔面形態との関わり	
第131号	窪川 恵太	IL-6 刺激により生産される血清アミロイド A は ApoE ノックアウトマウスのアテローム性動脈硬化症を促進する	
第132号	定岡 直	タバコのニコチンは歯根膜線維芽細胞の ChromograninA 生産を促進する	
第133号	杉田 乃亮	プロセスモデルにおける Stage II transport と咀嚼回数との関係	
第134号	副島 之彦	介助歯磨きによる血液汚染の要因 —正しい歯磨き法が手の汚染を防止するか—	
第135号	高田 匡基	軟骨前駆細胞におけるポリリン酸の作用	
第136号	瀧沢 努	生薬における特有成分の解析研究 —漢方煎薬と漢方エキス薬の比較—	
第137号	陳 彦呈	1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts (活性型ビタミン D ₃ はマウス歯根膜線維芽細胞の骨芽細胞への分化を抑制する)	
第138号	寺本 祐二	GMP 基準に準拠したヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨増生法	
第139号	富永 憲俊	偏位を伴う骨格性下顎前突患者における習慣性咀嚼運動の解析 —顎運動・筋電図同時測定システムによる検討—	
第140号	共田 真紀	Immunohistochemical Change of Heat Shock Protein 27 Expression in the Mouse Periodontal Tissues Exposed to Orthodontic Mechanical Stress (歯科矯正学的メカニカルストレスによるマウス歯周組織に惹起される HSP27の免疫組織化学的推移)	
第141号	丹羽 崇	CD82/KAI-1 の発現による癌浸潤転移関連蛋白の変動	

- 第142号 三原 正志 Porphyromonas gingivalis SOD の金属特異性を寛容にしているアミノ酸側鎖の検討
- 第143号 村上 円郁 上下口唇閉鎖力のバランスと側面顎顔面形態との関連性
- 第144号 安富 和子 学校給食における食行動の定量評価 —主食の違いによる影響について—
- 第145号 岡山 政樹 Lingual cortical bone perforation due to impacted lower third molar
(下顎埋伏智歯による舌側皮質骨の穿孔について)
- 第146号 谷川 雄一 Location of main occluding areas and masticatory ability in patients with implant-supported prostheses
(インプラントで補綴された患者における主機能部位と咀嚼能力について)
- 第147号 中山 貴裕 Polarized osteoclasts put marks of tartrate-resistant acid phosphatase on dentin slices—A simple method for identifying polarized osteoclasts—.
(破骨細胞の極性指標 TRAP-mark は分泌痕跡である)
- 第148号 山田 高久 Inferior alveolar Nerve Canal and Branches Detected with Cone Beam Computed Tomography in Lower Third Molar Region
(歯科用 CT で認められる下顎管側枝について)

◇論文提出によるもの

学位記番号	氏名	論文題目	頁
第120号	森 啓	口腔衛生指導と補綴治療による唾液流量増加と口腔環境の改善に関する臨床的研究—唾液液量とカンジダ菌との関連—	
第121号	丸山 雄介	短縮歯列における顎関節の動態	
第122号	橋本 洋幸	血液凝固系に対する田七の作用	
第123号	藤波 義明	The dental caries area of rat molar was expanded by cigarette smoke exposure (タバコ煙曝露によってラット臼歯の齲蝕面積が拡大する)	
第124号	村木 英司	Immunohistochemical Localization of Notch Signaling Molecules in Ameloblastomas (エナメル上皮腫における Notch シグナル分子の免疫組織化学的局在)	
第149号	山口 正人	健常高齢者における多方位口唇閉鎖力 —その特性と体格・握力・残存歯との関連—	

氏名	大東 史奈
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第125号
学位授与の日付	2012年3月8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	日本人小児における骨格型ごとの顔面部軟組織厚に関する研究
指導教員	(主) 教授 宮沢 裕夫 (副) 教授 小笠原 正 (副) 准教授 岩崎 浩
論文審査委員	主査 教授 山田 一尋 副査 教授 大須賀 直人 副査 准教授 金銅 英二

学位論文の内容の要旨

顔面部軟組織厚のデータは日本人の成人と小児において報告されているが、骨格型間の差異について緻密に考究されている報告はない。著者は成長・発達に伴う口腔周囲の軟組織の変化を知ることが目的に頭蓋骨を矯正治療でもちいられる顔貌の分類にしたがい、3種類（正常型：Class I、上顎前突型：Class II、下顎前突型：Class III）の骨格型に分類し、年齢、骨格型ごとの7才から12才の日本人小児の軟組織厚を計測し、その差異を解析、検討した。

本研究は法人類学的には身元不明の白骨死体の頭蓋骨の生前の顔貌を推定する復顔法の技法にも応用できる。しかしながら骨のみから得られる情報は限定されており、精密な復顔法を遂行するにはより多くの情報が必要である。本法をもちいる際、成長・発達に伴う口腔周囲の軟組織の変化を正確に鑑定するためには、人類学的所見に即した発育段階および性別ごとの顔面の軟組織厚の平均値のデータは不可欠である。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は日本人の成人と小児の顔面部軟組織厚を解析した研究である。今まで報告されてこなかった骨格形態による軟組織厚の違いを検討した。その結果、思春期に特徴のある変化が見られることが示されている。これらの結果を復顔法に応用することで、従来明らかにされていなかった成長期の顔貌の復顔が容易になることが示された。

最終試験の結果の要旨

申請者の論文「日本人小児における骨格型ごとの顔面部軟組織厚に関する研究」の内容を中心に、口頭により研究結果に関する考察、研究の意義、重要性について質問を行った。いずれの回答も適切と評価した。さらに、専門分野についての十分な回答が得られた。

以上から、本審査委員会は、学位申請者は博士（歯学）としての学力と見識を有すると認め、最終試験を合格とした。

氏名	石原 磯子
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第126号
学位授与の日付	2012年3月8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顎顔面運動関連領域への Long train 刺激による下顎位の変化
指導教員	(主) 教授 増田 裕次 (副) 教授 吉成 伸夫 (副) 准教授 熊井 敏文
論文審査委員	主査 准教授 金銅 英二 副査 教授 倉澤 郁文 副査 准教授 富田 美穂子

学位論文の内容の要旨

背景および目的

モルモットにおいて、大脳皮質咀嚼野への連続電気刺激によりリズムカルな顎運動が誘発されることが知られている。また、Short train 刺激で顎顔面に単収縮が誘発される領域も存在し、大脳皮質咀嚼野と一部はオーバーラップしている。このように、種々の動物で大脳皮質顎顔面運動関連領域に対する電気刺激により、リズムカルな顎運動や単収縮が誘発されるが、未だ、これらの領域が運動制御にどのように関わっているかは明らかにはされていない。一方、Graziano ら (Neuron, 2002) は行動に見合った比較的長い train 刺激 (200Hz, 0.5s : Long train 刺激) をサルの運動野に与えると、複雑な運動を誘発することを見出した。例えば、上肢の領域を刺激すると上肢が刺激前にどの程度上げているかに関わらず、決まった角度の位置に到達することを明らかにした。そこで、本研究では、モルモットの顎運動関連領域に比較的長い train 刺激を与えると、決まった下顎位に導かれるとの仮説を立て、これを検証するために、モルモットの大脳皮質顎顔面運動関連領域を同定し、比較的長い train 刺激を与えて、下顎位の変化を調べた。

方法

実験には、体重500-800g の Hartley 系雄性モルモットを用いた。手術を行い、動物の頭部を脳定位固定装置に固定した状態で、顎運動および咬筋・顎二腹筋筋電図の記録が無麻酔下にて可能な動物を作製し、動物の手術からの回復を待って実験を行った。大脳皮質顎運動関連領域 [ブレグマ前方 (A) 0-5 mm、側方 (L) 2-6 mm] に刺激電極を 1 × 1 mm の間隔で順に刺入し、3種類の刺激を与え、誘発される顎運動を記録した。3種類の刺激は、1) Long train 刺激 : 200Hz, 100発、2) 連続電気刺激 : 30Hz, 180発、3) Short train 刺激 : 500Hz, 8発を用いた。また、Short train 刺激を与えたときは、目視にて単収縮誘発部位を確認し、Mapping を行った。

結果および考察

大脳皮質顎顔面運動関連領域に Long train 刺激を与えると下顎を一定の位置に導く領域を見出すことができた。この領域は A3、L4 を中心に大脳皮質顎顔面運動関連領域の中央部に認められた。その

うち外側部への刺激では一定の位置に導いたあと、開閉口運動を誘発した。このような領野はリズムカルな顎運動を誘発する領野も単収縮を誘発する領野も含んでいた。Long train 刺激により開閉口を伴った刺激部位は、連続電気刺激でリズムカルな開閉口運動を誘発する領域と、また、顎二腹筋に一過性の単収縮を誘発する領域とのオーバーラップが大きかった。

連続電気刺激や Short train 刺激で、開口運動を中心に誘発する領域で、Long train 刺激により、下顎を一定の位置に導く可能性が考えられる。下顎を一定の位置に導くことは、摂食や飲水などの機能的な下顎運動を行う際に、適切な位置に導くなどの準備行動に大脳皮質顎顔面運動関連領野が関与する可能性が示された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は大脳皮質の顎運動制御機構を知るために、過去にあまり用いられていない Long train 刺激を大脳皮質の顎顔面運動関連領野に与えてその効果を検討するとともに、一般的に用いられている Short train 刺激や連続電気刺激の効果との関連を調べたものである。Long train 刺激を与えることにより、下顎を一定の位置に導くことを見出し、大脳皮質の顎運動制御に対する機能的な意味を考察するために有用な情報をもたらしている。さらに、過去の研究で一般的に用いられている刺激で明らかにされた大脳皮質の部位特異性と、この Long train 刺激の部位特異性を合わせて考察することで、大脳皮質の部位による働きの相違に新しい知見をもたらすものである。今後の研究の発展も合わせて大脳皮質による顎運動制御機構を知ることは、増加する高齢者や脳血管障害患者の摂食行動を明らかにすることに大いに役立つものと思われる。

本論文の随所には多様なデータを簡潔明瞭にまとめる努力がなされている。

さらに研究の目的に対して、研究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

申請者の学位論文モルモット大脳皮質顎顔面運動関連領野への Long train 刺激による下顎位の変化 (Modulation of Jaw Position Evoked by Cortical Stimulation) 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. 大脳皮質から運動発現までの経路をどう考えるか？
2. 実験動物にモルモットを用いた理由は何か？
3. Long train 刺激により咬筋・顎二腹筋に見られる影響の刺激側との関係はどうか？
4. Long train 刺激で開閉口を伴う場合に、刺激強度の影響はあるのか？
5. 分析でのオーバーラップの程度をどのように算出したのか？

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	岩谷 和太
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第127号
学位授与の日付	2012年3月8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	開口とラバーダム装着が咽頭腔の狭窄と呼吸状態に及ぼす影響
指導教員	(主) 教授 小笠原 正 (副) 教授 田口 明 (副) 教授 大須賀 直人
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 准教授 岩崎 浩 副査 准教授 内田 啓一

学位論文の内容の要旨

目的

小児や障害児・者へ歯科治療を行う際、開口状態で、さらにラバーダム防湿をして治療を行うことが多い。開口し、ラバーダムで口腔が覆われている状態では、上気道が狭窄し、呼吸状態へ影響を与えてしまう可能性がある。そこで、今回我々は、開口とラバーダム装着がどの程度上気道の形態と呼吸状態への影響を及ぼすか検討した。

方法

健常成人23名（男性19名、女性4名、平均年齢 26.6 ± 1.5 歳）を対象とした。頭部の位置を水平に固定して、下顎安静位、開口位、ラバーダム装着位を取らせたとき、それぞれの顎位での上気道をMRIを撮影した。また、MRI撮影と同時にプレチスモグラフィのバンドを胸部、腹部に装着し呼吸動態を計測した。

各顎位での上気道の矢状断面と硬口蓋から第5頸椎下縁までを5mm幅でスライス分割した計16部位の横断面を撮影し、画像解析ソフト（Image J, NIH, Bethesda, MD, USA）により計測した。

呼吸動態に関しては、呼吸解析ソフト（Labchart, ADInstruments社）を用いて、吸気のピークを抽出し、そのピーク間を1回呼吸サイクルとして、その平均呼吸サイクル時間とピークの高さを算出した。

結果および考察

上気道の横断面積は、舌根部上端付近から喉頭蓋を越えた下咽頭にかけて、下顎安静位と比較し、開口位とラバーダム装着位で有意に低下しており、それに伴い体積も有意に低かった。開口位とラバーダム装着位ではどの部位においても有意差はなかった。呼吸サイクルは、安静位に比して、ラバーダム装着位で有意に短縮した。吸気時ピークは、安静位と比較して開口位で有意に低下し、ラバーダム装着位ではさらに低下した（ $p < 0.001$ ）。

本結果より、仰臥位での開口状態は、舌が後方に偏位し、上気道を狭窄するが、ラバーダム装着自体では上気道形態に影響を及ぼさないことが示唆された。呼吸リズムは、開口し、ラバーダムを装着

することで短く浅くなることが明らかになった。

学位論文審査の結果の要旨

ラバーダムで口腔が覆われている状態では、上気道の狭窄が認められるかどうかを検討した研究である。この研究のために、MRIを撮影・分析することで、上気道の形態を調べ、さらに、呼吸動態を同時に記録・分析している。本論文の目的は歯科診療時の事故を防止するために、重要な内容を含んでおり、価値のある研究と考えられる。このような目的に対して、研究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。

本研究結果から、ラバーダム装着時に必要な開口状態がすでに、上気道の狭窄を引き起こしていることを再確認したが、ラバーダム装着がさらなる狭窄を起こすことは無いことが明らかとなった。一方、呼吸は開口状態に加えて、ラバーダム装着により、より浅くなることを示した。

本論文は歯科診療で使用されるラバーダムの上気道の形態ならびに呼吸動態に対する影響を明らかにしたもので、歯科診療時の事故を未然に防ぐための方法にひとつの示唆を与えるという点で、非常に有用である。さらに、患者心理の側面からも、ラバーダム装着が呼吸に与える影響は非常に興味深く、有用な論文であると考えられる。

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「開口とラバーダム装着が咽頭腔の狭窄と呼吸状態に及ぼす影響 (Effect to the pharyngeal cavity and the respiratory status with the open mouth and the rubber dam)」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. MRIの測定時間は？
2. 被験者の体格などの影響は？
3. 上気道の形態解析をより詳細に行う方法は？
4. 呼吸動態の測定法とその結果の解釈について？
5. 本研究の臨床的意義は？
6. 今後の展望について？

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	魚住 智子
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第128号
学位授与の日付	2012年3月8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	A Comparative Study on the Morphological Changes in the Pharyngeal Airway Space before and after Sagittal Split Ramus Osteotomy (下顎枝矢状分割骨切り術の術前術後における咽頭気道形態の比較研究)
指導教員	(主) 教授 岡藤 範正 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 小笠原 正 (副) 教授 田口 明
論文審査委員	主査 教授 山田 一尋 副査 教授 澁谷 徹 副査 准教授 内田 啓一

学位論文の内容の要旨

骨格性下顎前突者（手術群）の外科的矯正治療後の咽頭気道形態の変化に関する研究である。従来の仮説と異なり、「術前の骨格性下顎前突者の咽頭気道が正常者よりも広い」という仮説を立て検討している。I級不正咬合者（対照群）との比較検討の結果、手術群の術前の咽頭気道は対照群よりも有意に広く、手術群では手術後対照群に比べ咽頭気道の広さは有意に減少し、治療後には正常咬合者と差がなくなるという結果を示した。「術前の骨格性下顎前突者の咽頭気道が正常者よりも広い」という仮説を証明した。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は骨格性下顎前突者の外科的矯正治療による咽頭気道の変化を解析した研究である。従来の報告と異なり骨格性下顎前突者の治療前の咽頭気道が正常者よりも広く、治療後通常の大きさとなることを示した研究である。今後、骨格性下顎前突者が外科的矯正治療を受ける際に、治療前の咽頭形態から治療後の呼吸などのリスクを検討するにあたり、有意義な結果が示された。

最終試験の結果の要旨

申請者の論文「A comparative study on the morphological changes in the pharyngeal airway space before and after sagittal split ramus osteotomy」の内容を中心に、口頭により研究結果に関する考察、研究の意義、重要性について質問を行った。いずれの回答も適切と評価した。さらに、専門分野についての十分な回答が得られた。

以上から、本審査委員会は、学位申請者は博士（歯学）としての学力と見識を有すると認め、最終

試験を合格とした。

氏名	枝並 宏治
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第129号
学位授与の日付	2012年3月8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	骨格性下顎前突症における下顎枝矢状分割骨切術前後の顎関節の形態変化について
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 中村 浩彰 (副) 教授 田口 明
論文審査委員	主査 講師 上松 隆司 副査 教授 岡藤 範正 副査 准教授 八上 公利

学位論文の内容の要旨

骨格性下顎前突症21名（男性7名、女性14名）を対象とし、下顎枝矢状分割術前後の顎関節形態の変化を顎関節規格写真で検討した。その結果、下顎枝矢状分割骨切術後の顔面形態および咬合の改善に伴い、関節結節後方斜面角度と関節窩の高さの有意な減少と下顎頭前後の幅径の有意な増加が生じることが示された。さらに、これらの変化は手術時の下顎骨の後退量に関連していることが示された。関節窩の形態変化は、術後に下顎頭の運動量の増加による関節窩への負荷が増加に対する顎関節形態の適応変化であると考察された。下顎頭の形態変化は、術後の緊密な咬頭嵌合位の確立による咬合力の増加に伴う顎関節部への負荷によるものと推察された。

以上より、骨格性下顎前突症患者では下顎枝矢状分割骨切術後の顔面形態および咬合の改善に伴い、下顎頭と関節窩は骨改造により適応現象が生じることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、松本歯科大学倫理委員会の承認のもと、骨格性下顎前突症患者の外科手術の前後に行なった頭部軸投影エックス線規格撮影および顎関節断層規格エックス線撮影によるエックス線画像をもとに顎関節形態の変化を検討したものである。

本論文は、統計学的有意性を示しながら客観的かつ明確に外科手術後には、①関節結節後方斜面角度の減少、②関節窩の高さの減少、③下顎頭前後の幅径の増加がみられることを顎関節規格エックス線撮影像から初めて明らかにした。さらに、本研究結果と過去の報告を比較・検討し、術後に新たに確立される咬頭嵌合位の咬合力によって顎関節部への負荷が生じ、顎関節の形態変化が生じることを考察している。また、本論文の構成は、研究の戦略、方法、結果に基づく考察について整合性がとられており、適切な論文が引用されている。

以上より、大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学専攻の本論文は、臨床歯科医学とくに歯科

矯正学および口腔外科学領域の臨床に貢献する価値のある学位論文であると評価した。

最終試験の結果の要旨

申請者の本論文を中心に、本研究に関する基礎知識、論文内容、研究成果、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（順序不同）は次のとおりである。

1. 本研究で行なった外科手術は統一されたものか。（上松講師）
2. 骨固定法の違いによる顎関節の形態変化について報告はあるか。（上松講師）
3. 本研究結果は、今後の矯正治療の臨床指標となりえるか。（八上准教授）
4. 下顎の後退量と骨の添加と吸収に相関がみられるか。（八上准教授）
5. 術者の統一はなされているか。（八上准教授）
6. 術後の撮影はいつの時点で解析したのか。（岡藤教授）
7. 研究の仮説と結果の矛盾点についてどのように考察しているか。（岡藤教授）

以上の質問に対して、申請者は最新の文献的知見を踏まえて適切に回答した。また、本研究を遂行するにあたり、骨格性下顎前突症患者の治療法の理論を学び技術を習得しており、研究結果に対して適切に考察できる専門的知識を有しており、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した。

本審査委員会は、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と認め、最終試験を合格と判定した。

氏 名	金沢 昌律
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第130号
学位授与の日付	2012年3月8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	ピーナッツを用いて調べた咀嚼機能と顔面形態との関わり
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 増田 裕次 (副) 准教授 松尾 浩一郎
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 浅沼 直和 副査 教授 田口 明

学位論文の内容の要旨

1. 目的

咀嚼機能の評価には、食物の粉碎、食塊形成から嚥下開始までの解析が必要である。これまで咀嚼機能と不正咬合については、食物粉碎を中心に研究が進められてきた。咀嚼機能を総合的に検討するためには、食塊形成から嚥下開始時期までを含めた検討が必要である。

本論文ではピーナッツ咀嚼時の咀嚼開始から嚥下までの咀嚼回数、咀嚼時間、粉碎度および唾液分泌量、咬合接触状態、咬合力、最大口唇閉鎖力と顔面形態との関連を検討した。

2. 方法

被験者には研究に同意が得られ不正咬合と診断された成人女性不正咬合40名（平均年齢21.6歳：17～31歳）と研究に同意の得られた個性正常咬合女性ボランティア10名（平均年齢20.9歳：18～27歳）とした。側面頭部エックス線規格写真は閉唇、咬頭嵌合位にて撮影を行い、11項目の角度分析、2項目の線分析を計測した。また、不正咬合者をANBの値で、骨格性Ⅰ級（ $2^{\circ} \leq \text{ANB} \leq 4^{\circ}$ ：19名、平均年齢20.9歳）、Ⅱ級（ $4^{\circ} < \text{ANB}$ ：9名、平均年齢21.9歳）、Ⅲ級（ $\text{ANB} < 2^{\circ}$ ：12名、平均年齢22.4歳）に分類した。ピーナッツ（約3.0g）を用いた咀嚼の嚥下までの咀嚼回数・咀嚼時間、篩分法による10回、20回咀嚼時および嚥下直前の粉碎度を解析し、側面頭部エックス線規格写真による側面顔面形態との関連について統計解析を行った。さらに無味無臭のガムを用いた唾液量、咬合感圧フィルムを用いた咬合接触面積・咬合力、多方位口唇閉鎖力測定装置を用いた最大口唇閉鎖力測定と側面顔面形態との関連についても調べた。

3. 結果および考察

10回粉碎度は4群間で有意な差を示さなかったが、20回粉碎度は、骨格性Ⅰ級、Ⅱ級、Ⅲ級が正常咬合者に比べ、有意に小さい値を示した。唾液量、咬合力、咬合接触面積、口唇閉鎖力は、4群間で有意差は見られなかった。一方、正常咬合者では咀嚼経路が安定し、効率よい咀嚼が行われると推察されるが、骨格性Ⅰ級、Ⅱ級、Ⅲ級では正常咬合者に比べ咀嚼経路は不安定で、骨格性Ⅱ級とⅢ級ではチョッピングタイプが多く、骨格性Ⅰ級ではグライディングタイプ、チョッピングタイプやアブ

ノーマルタイプなどの咀嚼パターンが混在していると報告されている。本研究で示された骨格性Ⅰ級、Ⅱ級、Ⅲ級の効率の悪い20回粉碎度は、垂直的で不規則な咀嚼パターンが関連している可能性が推察された。

不正咬合の咀嚼回数と咀嚼時間、嚥下直前粉碎度については、骨格性Ⅲ級では咀嚼回数がⅠ級、Ⅱ級よりも有意に少なく、咀嚼時間がⅠ級よりも短い値を示し、嚥下直前の粉碎度は、骨格性Ⅲ級が正常咬合者に比べ有意に小さい値を示した。これらのことから骨格性Ⅰ級とⅡ級は咀嚼回数の増加によりピーナッツの咀嚼を補償しているが、骨格性Ⅲ級は十分にピーナッツを咀嚼せずに嚥下している可能性が示唆された。骨格性Ⅲ級ではタイプⅠ線維が優位で、タイプⅡ線維の選択的萎縮、比率の減少がみられると報告されていることから、筋線維のタイプの違いが関連している可能性が推察された。

以上の結果から、骨格性Ⅰ級、Ⅱ級は咀嚼回数の増加によって嚥下直前までに食片を細かく磨り潰し、骨格性Ⅲ級は咀嚼回数、咀嚼時間が少なく、食片を細かく磨り潰さずに嚥下していることが示された。一方、個性正常咬合は咀嚼中期から嚥下直前までに食片を細かく磨り潰していることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

咀嚼機能と不正咬合の関連について測定結果から特にピーナッツ咀嚼時について不正咬合と個性正常咬合者について検討が行われた論文で、20回粉碎度は、不正咬合者が正常咬合者に比べ小さい値を示し、これは垂直的で不規則な咀嚼パターンが関連している可能性があるとして推察し、とくに骨格性Ⅲ級では咀嚼回数がⅠ級、Ⅱ級よりも有意に少なく、咀嚼時間がⅠ級よりも短く、嚥下直前の粉碎度は、骨格性Ⅲ級が正常咬合者に比べ有意に小さい値を示したので、骨格性Ⅲ級は十分にピーナッツを咀嚼せずに嚥下している可能性があり、そこが問題であると指摘している。

本論文は矯正治療を行う根拠を示すための、価値のある研究と考えられる。また研究結果から明確に考察が行われている。

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. 被験者の設定について
2. 論文中に用いられている用語について
3. 不正咬合者の振り分けと咬合接触関係について
4. 統計解析に関しての説明
5. 骨格性Ⅲ級が正常咬合者に比べ低い値を示した原因
6. 試験食品と実験結果の関連性
7. 研究結果より考える臨床的示唆

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	窪川 恵太
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第131号
学位授与の日付	2012年3月8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	IL-6 刺激により生産される血清アミロイド A は ApoE ノックアウトマウスのアテローム性動脈硬化症を促進する
指導教員	(主) 教授 吉成 伸夫 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 川上 敏行
論文審査委員	主査 教授 長谷川 博雅 副査 教授 中村 浩彰 副査 教授 澁谷 徹

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

動脈硬化症は種々の心臓血管疾患の主な原因となる。一方、歯周病は慢性炎症性疾患でサイトカイン血症を伴う。歯周病がアテローム性（粥状）動脈硬化症の発症に影響を及ぼす可能性があることは疫学的に知られている。著者等のグループはインターロイキン-6（IL-6）をマウスに投与し、肝の急性期反応タンパク質である血清アミロイド A（SAA）の mRNA 発現と末梢血の SAA 濃度が共に上昇することをおいて報告した。今回の実験は、IL-6 投与が SAA を誘導し、ApoE 欠損マウス（ApoE^{-/-}マウス）大動脈に粥腫を形成あるいは増悪させるのかを検討することを目的とした研究である。

【材料と方法】

ApoE^{-/-}マウス（8週齢、雄性）と同週齢の C57BL6J マウス各50匹を IL-6 投与群と PBS 投与群の2群に分け、各々に IL-6 添加0.1%ウシ血清アルブミン含有 PBS と0.1%ウシ血清アルブミン含有 PBS を3回腹腔注射した。投与後1日、1、4、8および12週に各5匹を屠殺した。検体末梢血の脂質成分の検査、リアルタイム PCR 法による肝の SAA・mRNA 測定、ELISA 法による血清 SAA 濃度の測定などを行っている。摘出した大動脈は、Sudan IV 染色後に画像解析して脂肪沈着率を算出した。さらに、SAA レセプターのひとつである CD36の局在を免疫組織化学的に検討した研究である。

【結果】

全群で経時的に体重が増加し、2種のマウス間で血中脂質成分には有意差はなかった。しかし、IL-6 投与群では、投与後12時間をピークに1日まで SAA・mRNA 発現レベルと血清 SAA タンパク濃度が有意に高値を示していた。大動脈の脂肪沈着率は ApoE^{-/-}IL-6 投与群で投与4週以後に有意に増加し、CD36についても投与後4週以降に強い陽性反応が内膜に出現するという結果を示している。

【結論】

ApoE^{-/-}マウスでは IL-6 投与で肝の SAA が産生され、粥腫が増悪したことから、歯周病のような

局所の炎症がアテローム性動脈硬化症に関与する可能性があることを示した論文である。

学位論文審査の結果の要旨

慢性歯周炎と心血管疾患、特にアテローム性（粥状）硬化症との間に密接な関連があることは知られ、以前から口腔ケアの重要性が指摘されていた。しかし、両者の関連を証明する分子メカニズムに関するエビデンスは未だに十分とはいえない。炎症サイトカインや SAA が粥腫の形成や増悪に関与することを示した研究は少なくない。しかし、本研究は SAA 上昇因子を局所の慢性炎症巣であるとの仮説の基、IL-6 刺激による粥腫の形成・増悪を証明しようとしたもので、独自性のある内容である。

実験はこの領域の研究で使用されている ApoE 欠損マウスを用い、IL-6 刺激で SAA・mRNA および血中 SAA 濃度の上昇や脂肪沈着の増加を分子生物学的および病理学的に明確に証明した。若干の修正は必要としたが、ApoE 欠損マウスにおける SAA と病態に関する論文などを適切に引用し、局所の慢性炎症が粥腫の形成に関与することを論理的に説明している。さらに、SAA の上昇とその受容体のひとつである CD36 が内膜で増加したことを併せて示し、SAA-CD36 の経路が発生メカニズムのひとつの可能性であることも新たな知見として提供するなど優れた内容である。

心血管疾患の予防や病態の進行抑制が、極めて重要な課題であることは論を待たない。本研究は、口腔ケアが全身的な健康維持に寄与する重要性を示すエビデンスを提供したもので、臨床的意義は大きい。さらに慢性炎症から粥腫形成に至る解明すべきメカニズムは多岐に亘るが、その成果は心血管疾患の予防や抑制にも繋がる可能性を秘めており、将来性豊かな研究分野であると評価できる。

最終試験の結果の要旨

学位申請者は、血管の構造などの組織学的知識はもとより病態についても十分な病理学的知識を有し、動脈硬化症の発生と進展あるいは ApoE 欠損マウスと動脈硬化症の発生・SAA の関与について適切に説明した。また実験手法についても、それらの原理や方法論にも精通し、的確な説明を行うことができた。

なお、以下の点について口答試問を実施したが、いずれも適切な回答が得られた。

1. ApoE 欠損マウスにおける動脈硬化症の発生機序
2. 血清アミロイド A の機能
3. アポリポタンパクの機能
4. CD36 の機能と正常組織における局在
5. ヒトの ApoE と疾患

以上のように、学位申請者は専門領域である歯周疾患に関する知識はもとより、本研究に必要な病理学的および分子生物学的な基礎的知識を十分に有し、博士課程修了にふさわしい学力を有していると総合的に判定された。

氏名	定岡 直
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第132号
学位授与の日付	2012年3月8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	タバコのニコチンは歯根膜線維芽細胞の ChromograninA 生産を促進する
指導教員	(主) 教授 牧 茂 (副) 教授 小笠原 正 (副) 准教授 平井 要
論文審査委員	主査 教授 長谷川 博雅 副査 准教授 服部 敏己 副査 准教授 深澤 加與子

学位論文の内容の要旨

【目的】

クロモグラニン A (ChgA) は主に神経内分泌細胞によって分泌される糖タンパクで、有害な刺激に適應するための恒常性維持に関与するといわれ、自律神経-副腎髄質経路の活動指標とされている。ChgA は歯周病患者や喫煙者の体液中に多く、局所のストレスでも発現することから、組織再生や炎症調節作用に関与するとの報告もある。学位申請者等のグループは喫煙者の影響に関する調査で、受動喫煙者の唾液中に ChgA が増加することを見出した。しかし、歯周組織における ChgA 発現や作用については不明で、喫煙による歯周組織の ChgA 発現について検討した研究である。

【方法】

喫煙者の歯周組織のモデルとして、硫酸ニコチンを添加した培養ヒト歯根膜線維芽細胞 (HPDLF) を用いた。非添加群をコントロールとし、受動喫煙と能動喫煙時の唾液中の硫酸ニコチン濃度である 10nM と 100nM の硫酸ニコチン添加して実験群とした。ELISA 法で培養液中の ChgA 濃度を測定した。ChgA の遺伝子発現は qPCR 法を用いて定量し、細胞内局在は免疫組織化学染色法を用いて確認した実験である。

【結果】

コントロール群の HPDLF は ChgA を発現し、免疫化学染色的に細胞質と核内に ChgA が弱陽性を示した。10nM 添加群と 100nM 添加群では ChgA の mRNA 発現量とタンパク量が増加し、それら量は低濃度の 10nM 添加群が 100nM 添加群よりも高値を示した。

【結論】

ニコチン添加は HPDLF の ChgA 産生量を増加させることを明らかにした。さらに受動喫煙に相当する 10nM 添加群が能動喫煙相当の 100nM 添加群よりも ChgA 発現量が多かったことから、喫煙は歯根膜細胞のストレス因子となるばかりでなく、能動喫煙よりも受動喫煙によるニコチン摂取の方が強いストレス因子となり得る可能性を示唆した論文である。

学位論文審査の結果の要旨

喫煙とその影響は広く知られ、公衆衛生学的にも重要なテーマである。口腔領域では、喫煙と歯周疾患の関係が古くから指摘されて、歯周病の危険因子であることを示す疫学的データは多い。学位申請者は、これまで受動喫煙に高い関心を寄せて研究に取り組み、受動喫煙者と喫煙者の唾液中で ChgA 濃度の増加を確認した。このような背景と歯周組織における喫煙の影響を検討するという明確な目的で行われた研究である。

研究には培養歯根膜線維芽細胞を *in vitro* のモデルとして用い、ChgA 産生を分子生物学的手法で測定し、局在を免疫組織化学的に確認したもので、適切な方法が選択されている。その結果、ニコチン投与群で ChgA がコントロール群よりも有意に増加していることから、喫煙は何等かの機序で歯根膜線維芽細胞に CghA の産生を促すことを示した論文である。考察など、若干の修正を要したが、関連論文を適切に引用して結論を導き、喫煙が歯根膜線維芽細胞のストレス因子となり得る可能性を示した研究である。CghA 産生とニコチン添加量の関連性あるいは CghA の核内移行などに若干の疑問が残るが、今後の検討に期待したい。

本研究はストレス指標になる可能性がある CghA を検索するという独創的な試みで、歯根膜線維芽細胞の CghA 産生が増加することを初めて見出した。同時に受動喫煙にも着目し、低濃度ニコチンにおける CghA 産生が高いことから、受動喫煙が歯周疾患と密接に関連する可能性を示した独自性のある結論である。

口腔領域における喫煙とその影響については、歯肉上皮、歯肉あるいは歯根膜線維芽細胞を用いた *in vitro* 実験が散見される程度で、喫煙に対する歯根膜線維芽細胞の反応を検討し、両者の関係を科学的に明らかにしようとする意義は臨床的にも大きい。今後、ニコチン刺激による歯根膜線維芽細胞の CghA 産生機序、機能など解決すべき課題は多いが、CghA が歯根膜のストレス応答に対する指標となりうる可能性などもあり、詳細な検討が期待される。

最終試験の結果の要旨

学位申請者は、喫煙に関する諸問題に精通し、本研究を遂行するために必要な分子生物学および免疫組織化学的方法論についても適切に説明が可能で、基本的な知識を十分の備えていると評価できる。実験結果についても、ChgA とストレスあるいは ChgA と非神経内分泌細胞などに関する専門的知識も十分に有しており、概ね的確な質疑応答が行われた。

なお、以下の点について口答試問を実施したが、いずれも概ね適切な回答が得られた。

1. ChgA の生体内分布と機能について
2. ChgA の核内移行の意義について
3. 低濃度硫酸ニコチン添加で ChgA 産生が高い理由について

以上のように、学位申請者は本研究に必要な免疫組織化学および分子生物学などの基礎知識を十分に有し、博士（歯学）の課程修了にふさわしい学力を有していると総合的に判定された。

氏名	杉田 乃亮
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第133号
学位授与の日付	2012年3月8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	プロセスモデルにおける Stage II transport と咀嚼回数との関係
指導教員	(主) 准教授 松尾 浩一郎 (副) 教授 浅沼 直和 (副) 教授 増田 裕次
論文審査委員	主査 教授 倉澤 郁文 副査 教授 山田 一尋 副査 准教授 熊井 敏文

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

本学位申請論文では、咀嚼から嚥下に至る一連の運動モデルとして知られている「4期モデル」に替わる「プロセスモデル」を用い、その一部を構成する Stage II transport（以下 St II）の発現時期について評価した。

St II とは、咀嚼が行われている間にも嚥下反射開始前に食物が少しずつ中咽頭に送られる相のことであるが、これがどの時点で発現するかについては不明な点が多く、咀嚼の進行との関連付けを検討した研究は少ない。そこで今回、St II の発現様相と咀嚼回数ならびに意図的に変化させた咀嚼リズムとの関係について解析した。

【方法】

- (1) 被験者は健常歯列を有する成人（20名）とし、被験食品であるグミゼリーを用い、自由な咀嚼リズム、およびこれを基準として咀嚼周期を15%速くあるいは遅くしたリズムの計3パターンの咀嚼を行わせた。
- (2) 被験者の舌根部と咽頭部が視野に入る位置に経鼻内視鏡の小型カメラを設置し、咀嚼開始から嚥下に至る過程における中咽頭から下咽頭部の様相を観察し、内視鏡の画面内に食塊が映り込んだタイミングを St II の開始とした。
- (3) 咀嚼回数の測定には右側咬筋表面筋電図を、嚥下開始の確認には喉頭部皮膚上に設置した嚥下マイクより導出した嚥下音および内視鏡画像のホワイトアウトのタイミングとを併用した。

【結果と考察】

経鼻内視鏡と筋電計、嚥下マイクを用いて St II の発現時期と咀嚼回数との関係を解析し、以下のことが明らかとなった。

- (1) 咀嚼開始から嚥下に到る過程において St II 開始前咀嚼回数の方が、St II 開始後咀嚼回数よりも多いことが判明した。
- (2) 咀嚼リズムの変更に伴い、自由咀嚼に比べ、速い咀嚼と遅い咀嚼の方が総咀嚼回数が多く、有意

差が認められた。この傾向は、速い咀嚼においては St II 開始前咀嚼回数の増加が、遅い咀嚼においては St II 開始後の咀嚼回数の増加がそれぞれ主な要因だった。

- (3) 自由咀嚼と咀嚼リズム変更後における咀嚼回数の変化量は、自由咀嚼における咀嚼回数が多い被験者ほど、遅い咀嚼にすると咀嚼回数の変化量が減少し、有意差が認められた。

学位論文審査の結果の要旨

本論文は、咀嚼から嚥下に到る一連の運動に関して、従来より用いられている「4期モデル」ではなく、修正が加えられた「プロセスモデル」を適用し、その中で St II、すなわち、咀嚼が行われている間にも嚥下反射開始前に食物が少しずつ中咽頭に送られる相の発現時期と咀嚼回数について分析、評価を行った。これらの実験に用いられた手法の中で経鼻内視鏡による St II 前後の画像は、嚥下機能の巧緻さを直に観察することができ、これに筋電計、嚥下マイクを加えることにより、あらためて St II の存在を明確にした意義は大きい。また解析として、St II 前後の咀嚼回数の比較、次に咀嚼リズムの速さによる嚥下にいたるまでの咀嚼回数の変化について行っているが、いまだ不明な点が多い St II および嚥下反射の発現時期を咀嚼の進行、様相より捉えようとした本研究は、示唆に富むところが大きく高く評価できる。なお、本審査会で指摘された改定箇所も改定され再提出されたことを確認した。以上を鑑み、本審査会は、学位請求者の申請論文は博士「歯学」にふさわしい論文であると判断した。

最終試験の結果の要旨

最終試験において、学位申請論文「プロセスモデルにおける Stage II transport と咀嚼回数との関係」を中心に、この研究に関わる基礎知識、論文内容に関わる事柄、今後の研究の展開、松本歯科大学の教育の改善などについて、口答試験が行われた。学位申請論文の内容に関する質問に加えて、以下のような質問が出され、明快な回答を得た。

- (1) 「プロセスモデル」における St II 以外の相はどう説明されるか。
- (2) 「天井効果」。
- (3) Hake Plot 分析は、物理以外の教科でも行うことができるか。
- (4) Hake Plot における「Gain」を上げるためには、どのような授業を行うことが重要か。
- (5) テストの成績の分布に関して、「正規分布すること」と「正規分布しないこと」はどのようなことが規定するのか。

以上より、本審査会は、学位請求者は博士「学術」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	副島 之彦
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第134号
学位授与の日付	2012年3月8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	介助歯磨きによる血液汚染の要因 —正しい歯磨き法が手の汚染を防止するか—
指導教員	(主) 教授 小笠原 正 (副) 教授 大須賀 直人 (副) 准教授 松尾 浩一郎
論文審査委員	主査 教授 澁谷 徹 副査 准教授 岩崎 浩 副査 准教授 八上 公利

学位論文の内容の要旨

[背景と目的]

重症心身障害児者や要介護高齢者では介助歯磨きが不可欠であるが、介助歯磨き時の血液汚染のリスクについては明らかにされていない。そこで本研究は、介助歯磨きによる介助者の手への血液汚染状況を調べ、適切な歯磨き法により介助者の手への血液汚染が防止できるか否かを検討することを目的としている。

[対象と方法]

調査対象者は51組の介助歯磨きを必要とする患者（被介助者）とその保護者（介助者）とした。保護者に対する比較対照は1名の歯科衛生士であった。歯科治療前に保護者にグローブを装着させたうえで、1分間の介助歯磨きを実施させた。介助歯磨き終了後にグローブを回収し、ルミノール発光試験を行い、血液付着状態を調べた。また介助歯磨き前・後の唾液を採取し、唾液中のヘモグロビン濃度を測定した（ラテックス凝集法）。日を変えて歯科衛生士による介助歯磨きを行い、同様にグローブへの血液付着状態と、歯磨き前・後の唾液中ヘモグロビン濃度を測定した。また歯磨き前に Plaque Index と Gingival Index を評価した。

[結果および考察]

保護者と歯科衛生士が介助歯磨きを行った際の Plaque Index と Gingival Index には有意差はなかった。介助歯磨きにより、唾液中のヘモグロビン濃度は有意に増加し、その増加の程度は保護者の方が大きかった。介助歯磨き後の唾液中ヘモグロビン濃度上昇に影響する因子として、歯磨き方法と Gingival Index で有意差が認められ、唾液中ヘモグロビン濃度上昇の程度はスクラビング法で有意に低く、Gingival Index 「0」の者で有意に低かった。介助歯磨きによる手への血液汚染率は、保護者が15.1%、歯科衛生士が18.9%で、有意差がなかった。手への血液汚染部位は、指先が1.9～11.3%、左手掌部が1.9%であった。

以上の結果から、スクラビング法の実施と歯肉の健康維持は、介助歯磨き時の血液を含む唾液による血液感染疾患の感染リスクを減少させることが明らかとなったが、完全な感染防止策とはならず、

標準予防策の遵守が重要であることがあらためて示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

唾液中に含まれる血液は、ウィルスの種類によっては非常に低濃度でも感染の危険性を有することが知られている。重症心身障害児者や要介護高齢者の口腔ケアに際しては介助歯磨きが不可欠であるが、介助歯磨き時の介助者の手への血液汚染のリスクについては明らかにされていない。本研究は、歯磨き前後の唾液中ヘモグロビン濃度の測定と、介助歯磨きを行った際に手に装着したグローブへの血液付着状況を調べることにより、介助者への感染の危険性の有無につき客観的に評価し、感染リスクを減少させる方策を模索しようとしたものである。その結果、スクラビング法による介助歯磨き実施と歯肉の健康維持が血液感染疾患の感染リスクを減少させるが、完全な感染防止策とはなりえず、感染に対する標準的予防策を遵守することが重要であることを明らかとした。このことは、要介助者の口腔ケアを安全に実施するうえで有益な示唆を与えるものであり、社会への貢献性も高いと評価され、本論文に博士（歯学）の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「介助歯磨きによる血液汚染の要因 —正しい歯磨き法が手の汚染を防止するか—」の内容を中心として、本論文に関連のある心身障害者や要介護高齢者などにおける口腔ケアの重要性、介助歯磨き時の問題点、血液を含む唾液付着による介助者への感染の危険性、ならびに本研究の今後の展開などに関して質問を行い、明確な回答が得られた。

以上から、本審査委員会は、学位申請者は博士（歯学）としての十分な学力と見識を有すると認め、最終試験を合格と判定した。

氏名	高田 匡基
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第135号
学位授与の日付	2012年3月8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	軟骨前駆細胞におけるポリリン酸の作用
指導教員	(主) 講師 上松 隆司 (副) 教授 川上 敏行 (副) 教授 平岡 行博
論文審査委員	主査 准教授 小林 泰浩 副査 教授 平岡 行博 副査 准教授 八上 公利

学位論文の内容の要旨

【研究の背景と目的】

哺乳動物細胞を用いた研究からポリリン酸は、線維芽細胞の増殖促進、骨芽細胞の細胞外基質の石灰化促進、破骨細胞の分化抑制作用などの作用を持つことが報告されている。しかし、内軟骨性骨化におけるポリリン酸の作用やポリリン酸の代謝機構は未だ明らかにされていない。本研究は、軟骨前駆細胞に対するポリリン酸の作用を明らかにすることを目的として、①マウス軟骨前駆細胞株（ATDC5細胞）の軟骨細胞形質におけるポリリン酸の作用、②ポリリン酸代謝について解析した。

【実験方法】

1. 細胞および培養方法：マウス軟骨前駆細胞株（ATDC5細胞）を平均鎖長60のポリリン酸ナトリウムを1mMの終濃度で添加した分化誘導培地で培養した。
2. 遺伝子発現の評価：軟骨分化マーカー（Sox9、Aggrecan、Type II collagen、Type X collagen）、骨形成関連遺伝子（Osteopontin、Osteocalcin）、リン代謝関連遺伝子（Pit-1、ANK）、ホスファターゼ関連遺伝子（ALP、ENPP1）の発現についてReal-time PCR法で検討した。
3. 蛋白発現の評価：骨形成関連蛋白（Osteopontin）とリン代謝関連蛋白（ALP、Pit-1、ANK、ENPP1）の発現についてWestern Blot法で検討した。
4. 特殊染色：リン酸カルシウム生成の評価はアリザリン・レッド染色を、軟骨基質の評価はアルシャン・ブルー染色を行った。
5. ポリリン酸分解活性の測定： $[^{32}\text{P}]$ 標識長鎖ポリリン酸と細胞抽出液を反応させ、混合溶液を展開溶媒とした薄層クロマトグラフィーで検討した。

【結果と考察】

1. ポリリン酸を添加してATDC5細胞を培養すると、コントロールと比較して、Sox9とAggrecanの発現が低いレベルで増加すること、軟骨細胞分化初期に発現するType II collagenと肥大化軟骨形質を獲得する分化後期に発現するType X collagenの発現が抑制された。また、ポリリン酸を添加して培養すると分化初期からOsteopontinが高発現し、成熟、肥大化軟骨細胞に分化する過程で

Osteocalcin 遺伝子が誘導されていた。これらの結果は、ATDC5 細胞の軟骨細胞分化はポリリン酸によって抑制される一方、ATDC5 細胞は、骨芽細胞形質を早期に獲得し、基質の石灰化が亢進するものと考えられた。

2. ポリリン酸存在下では、Pit-1 および ANK などのリントランスポーター遺伝子と蛋白の発現が亢進したことから、ポリリン酸は、軟骨前駆細胞のリントランスポーターの発現を上昇させ、石灰化が亢進すると考えられた。
3. 薄層クロマトグラフィーの結果では、ポリリン酸を添加して培養すると、正リン酸、ピロリン酸、トリリン酸などのポリリン酸代謝産物が著明に増加した。ALP や ENPP1 などのエキソホスファターゼのほかに、エンドポリホスフェート・ホスファターゼ活性と思われる酵素活性が存在すると考えられた。

以上の結果から、ポリリン酸は、ATDC5 細胞の軟骨細胞への分化を抑制しながら骨芽細胞形質を獲得させ、内軟骨性骨化を促進する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

現在までに、ポリリン酸の膜性骨化に対する研究報告はみられるが内軟骨性骨化に関する報告はない。本研究は、内軟骨性骨化におけるポリリン酸の作用を明らかにすることを目的とし、マウス軟骨前駆細胞（ATDC5 細胞）による *in vitro* 内軟骨性骨化モデルを用いて、軟骨細胞形質の獲得とポリリン酸代謝について検討したもので新規性のある研究論文である。

本研究では、遺伝子発現、蛋白発現、基質産生の評価、ポリリン酸分解活性の測定が行われており、研究方法は合理的かつ適切である。本研究は、①ポリリン酸は、肥大化軟骨細胞形質を抑制する一方、骨芽細胞様形質の獲得を促進する、②ポリリン酸は、軟骨前駆細胞のリントランスポーターの発現を上昇させ石灰化を促進する、③ポリリン酸は、ALP や ENPP1 などのエキソホスファターゼのほかに、エンドポリホスファターゼ活性によって代謝されることを明らかにした。本研究から、ポリリン酸は軟骨前駆細胞に対して軟骨細胞への分化を抑制しながら骨芽細胞様形質を獲得し、内軟骨性骨化における石灰化を促進する可能性がある」と結論付けられる。本論文は本学大学院歯学独立研究科硬組織疾患制御再建学講座臨床病態評価学専攻の学位論文として、基礎歯科医学のみならず臨床歯科医学とりわけ、骨・軟骨の再生領域の臨床研究にも多くの示唆を与える意義のある論文であると学位審査委員会は評価した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「軟骨前駆細胞におけるポリリン酸の作用」を中心に、本研究に関する基礎的知識、論文内容、研究の今後の展開などの専門知識について、口頭と筆記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. 石灰化結節とは何か。（平岡教授）
2. 石灰化過程では、カルシウムの沈着が先行して起こるか、基質タンパクの沈着後に石灰化が起こるのか。（八上准教授）

3. プロテオグリカンの機能は何か。(小林准教授)
4. コラーゲンの種類と機能は何か。(小林准教授)
5. Sox 9 とは何か。(小林准教授)
6. ポリリン酸を応用する利点は何か。(小林准教授)
7. 生体内のポリリン酸の分布はどのようになっているか。(小林准教授)
8. ポリリン酸に副作用はあるか。(小林准教授)
9. ポリリン酸はどのように使用されているか。(平岡教授)

以上の質問に対して、申請者は最新の文献的知見も踏まえて口頭および筆記によって適切に回答した。論文審査および最終試験により、本審査委員会は申請者が博士（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	瀧沢 努
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第136号
学位授与の日付	2012年3月8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	生薬における特有成分の解析研究 —漢方煎薬と漢方エキス薬の比較—
指導教員	(主) 教授 宮沢 裕夫 (副) 教授 川上 敏行 (副) 教授 平岡 行博
論文審査委員	主査 准教授 深澤 加與子 副査 教授 高橋 直之 副査 准教授 服部 敏己 副査 講師 上松 隆司

学位論文の内容の要旨

[目的]

漢方薬は経験的な医療であり非科学的であると言われているが、現在でもエキス薬は広く治療薬として用いられている。しかし漢方薬は煎薬が本来の調剤法であり、薬効も高いと考えられている。本実験では歯科医学で特に使われている4種の漢方薬、葛根湯、白虎加人参湯、補中益気湯ならびに十全大補湯をもちいて、HPLC分析により3種類の生薬成分を分離定量し科学的に煎薬がエキス薬に比し有効性が大なる根拠を探索することを目的とした。

[方法]

日本薬局方に準じて、エキス薬ならびに煎薬を調剤し、4種の漢方薬に含まれるペオニフロリン、グリチルリチン酸とエフェドリンのHPLCでの分離法を検討し確立した後、分離定量した。また電子レンジ抽出法を考え、エキス量とグリチルリチン酸濃度を測定し、日本薬局方に基づく煎薬と比較した。

[結果]

- 煎薬は3種の生薬成分含有量は全てにおいてエキス薬と比較し、1.3倍から3.3倍多い値を示した。
- 電子レンジ抽出法は10分の抽出で日本薬局方に基づく煎薬と同等以上のエキス量ならびにグリチルリチン酸濃度を得ることができた。

[考察]

煎薬はエキス薬と比べ3種の生薬成分が多く含まれることが明らかになった。これは、煎薬がエキス薬より薬効が高いという考えを科学的に裏付けたと考える。

また煩雑な煎薬調剤に変わる方法として電子レンジ抽出法は有効であると考えた。

漢方薬は多成分を含み作用ベクトルが複雑であるため成分含有量が多いからといって薬効が高いとは言いきれない。今後の研究としては今回の結果を踏まえ、それぞれの薬効を臨床研究で立証してゆ

く必要があると考えている。

学位論文審査の結果の要旨

漢方薬は数千年の臨床実績に基づいて現代医学でも治療薬として利用されている。多くはエキス薬として処方されており、漢方薬本来の煎薬は製品の保存、製品の不均一性あるいは処方の煩雑性などの理由で敬遠されがちである。一方薬効において煎薬はエキス薬より優れていると考えられている。本論文は煎薬とエキス薬の成分を分析することでその相違点を明らかにし、漢方薬の科学的な研究への道を開こうとした。

実験は煎薬とエキス薬の成分を HPLC 分析により分離定量した。また煎薬の抽出法として日本薬局方には無い新たな電子レンジによる抽出を試みた。

結果煎薬は分析した 3 種の生薬成分で含有量がエキス薬の 1.3~3.3 倍と多いことを明らかにした。また電子レンジ抽出法は 10 分抽出で煎薬と同等以上のエキス量ならびにグリチルリチン酸含有量が得られた。

以上、本研究では多種の成分を含み作用も複雑な漢方薬の分析を行い、特定成分ではあるがその成分含有量において煎薬の優位性を科学的に示している。また電子レンジ抽出法を開発し、煎薬の煩雑性を取り除き、今後の漢方薬利用に新しい道を開いたと考えられる。

また、漢方薬は複雑に成分が作用しあい薬効を示すことを考えれば、成分含量の多さは即薬効と結びつかない点を考慮し、臨床での薬効試験の必要性を示しており、今後の研究の推進に期待が持てる。

最終試験の結果の要旨

学位申請者は、漢方薬に精通し、また漢方薬の持つ問題点を熟知していることが確認された。今回の研究はその問題点を解決するための研究であり、今回の研究により科学的に漢方薬を分析するひとつの方法が確立されたと考えられる。また煎薬を簡便に調剤する方法としての電子レンジ抽出法の確立に道を開いた。

口答による質問に対して①漢方に関するあらゆる質問に的確に回答した。②電子レンジ抽出の抽出効率の良い理由にも的確に答えた。③HPLC に関する質問にも的確に回答した。

以上、非科学的と考えられている漢方薬の研究を科学的に分析した点を評価し博士課程（歯学）終了に相応しい研究能力を有すると判定した。

氏名	陳彦呈
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第137号
学位授与の日付	2012年3月8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	1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts (活性型ビタミン D ₃ はマウス歯根膜線維芽細胞の骨芽細胞への分化を抑制する)
指導教員	(主) 教授 中村 浩彰 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 宮沢 裕夫
論文審査委員	主査 教授 平岡 行博 副査 教授 高橋 直之 副査 准教授 中野 敬介

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

歯根膜線維芽細胞は歯小囊に由来し、骨芽細胞、セメント芽細胞に分化して硬組織を形成することが知られているが、それぞれの細胞への分化調節機構については不明である。本論文は、活性型ビタミン D₃ (VD₃) が歯根膜の非石灰化維持に重要ではないかと仮説をたて、歯根膜組織におけるビタミン D レセプター (VDR) 局在と歯根膜線維芽細胞に対する VD₃ の作用について、免疫組織化学的、細胞生物学的に検討したものである。

【材料と方法】

形態学的解析には胎生期マウスの歯胚および生後の白歯を用いて、歯周組織発生過程における VDR 局在を免疫組織化学的に検索した。また、VD₃ の作用を明らかにするために、生後35日齢の白歯から酵素処理により歯根膜線維芽細胞を採取し、VD₃ の骨芽細胞への分化に及ぼす影響をアルカリホスファターゼ (ALP) 活性染色、アリザリンレッド染色により検討した。さらに、real time-PCR 法により骨芽細胞分化マーカーおよび石灰化抑制因子の遺伝子発現を解析した。

【結果と考察】

歯根膜組織における VDR は歯根形成期から発現し、その局在は骨芽細胞、セメント芽細胞、歯根膜線維芽細胞の核に認められた。歯根膜線維芽細胞の骨誘導培養系において、VD₃ は濃度依存的に ALP 活性およびアリザリンレッド陽性の石灰化誘導を抑制した。また、real time-PCR 法による遺伝子発現解析により、VD₃ は骨芽細胞マーカーである Runx2、Osterix、ALP、OCN 発現を抑制した。一方、VD₃ は石灰化抑制因子の中で Msx-2 と MGP 発現にはほとんど変化を与えなかったものの、Periodontal ligament-associated protein (PLAP)-1 発現を上昇させた。PLAP-1 は Bone morphogenetic protein (BMP) と結合して BMP 作用を阻害することから、VD₃ は PLAP-1 発現上昇を介して、歯根膜線維芽細胞の骨芽細胞への分化を抑制することが示唆された。すなわち、VDR および VD₃ は歯根膜組織

を非石灰化状態に維持するために重要であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本学位論文は歯根膜組織における VDR 発現に着目し、その局在と機能について形態学的、細胞生物学的に解析したものである。本研究により 1) 歯根膜の線維芽細胞、骨芽細胞、セメント芽細胞は VDR を発現すること、2) VD_3 は歯根膜線維芽細胞の骨芽細胞分化および石灰化能を抑制すること、3) そのメカニズムとして VD_3 は歯根膜線維芽細胞の PLAP-1 を上昇させることにより、BMP を介した骨芽細胞分化を阻害することが示唆された。歯根膜組織は生理的に非石灰化状態に維持されているが、本論文は非石灰化維持機構に活性型ビタミン D と VDR が重要であることを示したものとして評価できる。また、矯正歯科治療や歯周治療などの歯科臨床においても、歯根膜組織における VDR 発現については考慮すべきことであると思われる。

申請者の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。以上のことから、本論文は基礎歯科医学のみならず臨床歯科医学にも多くの示唆を与える研究であると評価し、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の価値を認める。

なお、本論文は、同一タイトルで Archives Oral Biology (2012) に掲載予定である。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「 $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ inhibits osteoblastic differentiation of mouse periodontal fibroblasts」について、研究に関する基礎知識、論文の内容に関わる事柄などについて、口答による試験を行った。

質問事項、コメントは、次のとおりである。

- 1) PLAP-1 の特徴と機能について
 - 2) VD_3 の骨芽細胞における分化抑制についてはどのように考えられるか
 - 3) Ohnishi らの報告した VDR 局在との違いについて
 - 4) 骨芽細胞分化過程における VDR 発現低下と VD_3 による VDR 発現との関連について
 - 5) PLAP-1 と BMP が結合することにより、BMP がマトリクリンとして作用する可能性はないか
- 申請者は、以上の質問に対して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免疫組織化学的染色法などの形態学的手法および細胞培養や real time-PCR 法などの細胞生物学的手法を修得しており、骨芽細胞分化機構についても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。

よって、本審査会は本申請者が博士（歯学）として十分な学力および見識を有するものと認定し、全員一致して最終試験を合格と判定した。

氏 名	寺本 祐二
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第138号
学位授与の日付	2012年3月8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	GMP基準に準拠したヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨増生法
指導教員	(主) 講師 上松 隆司 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 准教授 八上 公利
論文審査委員	主査 教授 川上 敏行 副査 教授 吉成 伸夫 副査 准教授 小林 泰浩

学位論文の内容の要旨

【背景・目的】

品質の優れた医薬品を製造するための基準「Good Manufacturing Practice (GMP)」を柱とした「ヒト幹細胞の臨床研究に関する指針（厚生労働省）」に準拠して細胞調製施設（cell processing center : CPC）を利用した顎骨再生医療は未だ確立されていない。そこで、松本歯科大学病院（採取施設）で採取した骨髄間葉系細胞を、信州大学医学部附属病院CPCを利用して培養する骨増生システムを構築することを目的とし、ウサギを用いた骨再生療法のシミュレーションとヒト培養骨髄間葉系細胞移植のドライランを行った。

【方法】

1. ウサギを用いた骨再生療法のシミュレーション

ウサギ *in vivo* 実験系を用いて骨髄の採取、骨髄間葉系細胞の培養、上顎洞底挙上術への培養細胞移植を行い、トルイジンブルーで細胞外基質の状態を、アリザリン・レッド染色で石灰化状態を観察した。

2. GMP基準下における骨髄間葉系細胞移植のドライラン

ボランティアの腸骨から骨髄液を採取し、CPCに搬送後細胞培養を行った。付着した骨髄間葉系細胞の表面抗原をフローサイトメトリーで解析するとともに、骨関連遺伝子の発現と基質の石灰化について、RT-PCR、Real-time PCR、トルイジン・ブルー染色、アリザリン・レッド染色で検討した。

【結果と考察】

1. ウサギを用いた骨再生療法のシミュレーション

- 16週齢日本白色種ウサギの脛骨骨髄液から得た骨髄間葉系細胞を培養し、3週間で 2×10^6 個を超える接着細胞を得た。
- 外縁耳静脈から採血した血漿からPRPを調製し、PRP 200 μ l、血清10 μ lに対し医薬品0.5M塩化カルシウム10 μ lを添加して約3分で硬化する条件を得た。

- 3) 培養骨髄間葉系細胞を骨芽細胞分化培地で3週間培養したところ、COL-I と OCN mRNA の発現が誘導され、アリザリン・レッド陽性の石灰化結節が形成された。
- 4) 上顎洞底挙上術施行4週後または8週後に採取した組織のトルイジン・ブルー染色とアリザリン・レッド染色では、細胞移植部ではコントロールに対して細胞外基質の産生とリン酸カルシウムの沈着の亢進が観察された。

2. GMP 基準下における骨髄間葉系細胞移植のドライラン

- 1) ヒト腸骨から骨髄液を採取して CPC で培養したところ、細胞増殖には個人差はあるものの、培養3週の培養によって約 1×10^7 個の骨髄間葉系細胞を得ることができた。
- 2) フローサイトメトリーで CD271、CD105 および CD44 陽性の間葉系幹細胞の割合を検討したところ、3週間の培養によって約40倍の間葉系幹細胞数に増加していた。
- 3) CPC から出庫・搬送された培養骨髄間葉系細胞を骨芽細胞分化培地で3週間培養したところ、コントロールに比べ ALP、OCN、COL-I および Runx2 の発現が有意 ($p < 0.05$) に上昇した。また、骨芽細胞分化培地で3週間培養した細胞は、コントロールに比べアリザリン・レッド陽性の石灰化結節が観察された。
- 4) 骨髄間葉系幹細胞をインプラント体、生体吸収性メンブレン、 β -TCP の存在下で5日間培養し細胞増殖曲線を作成したところ、医療材料との共存培養によって細胞増殖に変化はみられなかった。
- 5) ウサギを用いたシミュレーションの結果をもとに、臨床に応用する PRP のゲル化の条件を決定した。その結果、PRP 1 ml、血清50 μ l に対し医薬品0.5M 塩化カルシウム50 μ l を添加して約3分で硬化することが示された。
- 6) 骨髄液と培養細胞の搬送ならびに細胞調製の過程でマイコプラズマ、細菌およびエンドトキシンは検出されなかった。

【結論】

ウサギから採取した骨髄液を用いた骨増生のシミュレーションとヒト腸骨骨髄液を用いた細胞移植のドライランの結果から、外部施設と CPC が協力して GMP 基準下で顎骨再生療法を臨床に応用可能であると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は松本歯科大学病院（採取施設）で採取した骨髄間葉系細胞を、信州大学医学部附属病院 CPC（細胞調製施設）を利用して培養する骨増生システムを構築することを目的とし、ウサギを用いた骨再生療法のシミュレーションとヒト培養骨髄間葉系細胞移植のドライランを行ったものである。

その結果、すなわち外部施設と CPC が協力して GMP 基準下で顎骨再生療法を臨床に応用可能性を示した本論文は、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意義のある研究であると評価した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文を中心に、本研究に関する基礎知識、論文内容、研究成果および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／意見（順不同）は次のとおりである。

1. 採取した骨髄間葉系細胞の分化誘導はどのように考えるのか説明して下さい。
2. 骨髄から摂取した時の血球系幹細胞の分別はどの様に為されるのでしょうか。
3. 骨芽細胞の分化マーカー遺伝子などの意義、機能などについて説明して下さい。
4. 本研究の将来性について、その発展性を踏まえて説明して下さい。
5. 再生医療などに関する臨床現場で行われている現状を説明して下さい。

以上の質問に対して、申請者の寺本祐二さんは、最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。また、申請者は本研究を遂行するにあたり、本研究遂行にかかわる事項に対しても適切な考察が行える専門的知識があり、博士課程修了者として十分な知識と学力を有していると判断された。本審査委員会は、申請者は博士（歯学）として十分な学識を有するものと認定、最終試験を合格と判定した。

氏名	富永 憲俊
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第139号
学位授与の日付	2012年3月8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	偏位を伴う骨格性下顎前突患者における習慣性咀嚼運動の解析 —顎運動・筋電図同時測定システムによる検討—
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 増田 裕次 (副) 教授 山下 秀一郎
論文審査委員	主査 教授 浅沼 直和 副査 教授 岡藤 範正 副査 教授 倉澤 郁文

学位論文の内容の要旨

[目的]

下顎骨偏位症例では、形態のみならず機能的にも非対称性が存在すると考えられる。このことを明らかにするため、骨格性下顎前突症患者を偏位群と非偏位群に分けて、それぞれにおける咀嚼運動時の下顎切歯点運動と咀嚼筋活動の協調性について比較した。

[方法]

- 骨格性下顎前突症患者のうち、顔面正中に対しメントンが4 mm以上偏位している者を偏位群とし、偏位群、非偏位群（偏位0～2.5mm）それぞれ7名を被験者とした。
- 軟性ガムを咀嚼させたときの顎運動と閉口筋筋電図を同時記録し、下顎切歯点運動経路の安定性、開口角、閉口角、開口量、最大側方幅、および側頭筋・咬筋の筋活動開始点を偏位群と非偏位群とで比較した。咀嚼は、座位、頭部無拘束にて開口量は指定せずに行わせ、習慣性咀嚼側を分析対象とした。顎運動の測定には6自由度顎運動測定装置を用いた。
 - 咀嚼経路の安定性は、4サイクルの前頭面咀嚼経路について開口路と閉口路を10分割し、各点の平均点からの水平および垂直方向の標準偏差を開口量で除した値で比較した。
 - 開口角は、10分割した前頭面開口路上の0点と第1点を結ぶ線と垂線とのなす角とし、閉口角は閉口路上の第9点と第10点を結ぶ線と垂線とのなす角とした。開口量は咀嚼経路の最下方点から求め、最大側方幅は前頭面に現れる咀嚼経路から算出した。
 - 筋活動開始点は、筋電図上で筋電位が安静時の平均の標準偏差の2倍を超えた時点とした。

[結果]

- 非偏位群の顎運動は平衡側へ向かって開口した後に、作業側へ向かい、咬頭嵌合位に閉口したのに対し、偏位群は最初から作業側へ開口して、その後咬頭嵌合位に閉口した。
- 非偏位群に比べ偏位群の切歯点は、垂直方向では開口路のすべてと閉口路の初期から中期に有意に不安定な咀嚼経路を示した。水平方向では開口路の中期の一部を除き、また閉口路の初期と終期

に不安定な咀嚼経路を示した。

3. 開口量は偏位群と非偏位群とで有意差はみられなかったが、最大側方幅は偏位群のほうが有意に小さかった。
4. 側頭筋と咬筋の活動は、非偏位群では閉口相終期に開始したのに対し、偏位群では閉口相初期から開始していた。また、側頭筋は咬筋に先立って活動を開始した。

[考察]

下顎骨偏位症例では非偏位症例に比べ、不安定な咀嚼経路を示し、この不安定な経路を補償するために、閉口相の早期から側頭筋と咬筋が活動を開始していると推察される。特に、本研究の偏位群は不安定な水平方向の咀嚼終末位を示したことから、歯根膜感覚受容器から不安定な終末位情報を受けて切歯経路が不安定になり、これを補償するために筋活動の開始が早くなっている可能性がある。下顎の positioner である側頭筋が咬筋より先に活動を開始したこともこの可能性を裏付ける。

学位論文審査の結果の要旨

下顎骨偏位症例では、形態に加えて機能的にも非対称性が存在すると考えられる。機能的非対称については、これまで顎頭運動や咀嚼経路、最大咬合力、安静時筋活動などについて報告されている。本研究は、偏位を伴う骨格性下顎前突症患者について、その咀嚼経路の不安定性と閉口筋活動との関連性を、顎運動と筋電図の同時記録により示したものであり、矯正歯科治療において、顎顔面形態の変化に伴う顎機能の変化を理解するのに貢献すると思われる。よって、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

研究の背景や引用文献の内容など本研究に直接関係する幅広い質問、自由的随意運動のような基礎的知識に関する質問に対し、申請者は的確に答えたので、博士（歯学）として十分な学力と知識を有するものと審査員全員一致で認め、合格と判定した。

氏名	共田 真紀
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第140号
学位授与の日付	2012年3月8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	Immunohistochemical Change of Heat Shock Protein 27 Expression in the Mouse Periodontal Tissues Exposed to Orthodontic Mechanical Stress (歯科矯正学的メカニカルストレスによるマウス歯周組織に惹起される HSP27 の免疫組織化学的推移)
指導教員	(主) 教授 川上 敏行 (副) 教授 平岡 行博 (副) 教授 山田 一尋 (副) 准教授 深澤 加與子
論文審査委員	主査 教授 佐原 紀行 副査 准教授 柴田 幸永 副査 講師 中村 美どり

学位論文の内容の要旨

[背景]

歯科矯正力によっても歯根膜の細胞は死滅せずに、その後も歯根膜としての生理的機能を果たし順応できる。これは歯根膜の細胞を保護し、ダメージを受けた細胞を修復している因子が働いているからである。したがって、この時の歯根膜組織に発現する HSPs の発現や動態、役割を明らかにすることは重要である。

[方法]

実験方法には Waldo 法を用い、セパレーター挿入部位はマウスの上顎右側第一臼歯と第二臼歯間で、マウス歯周組織にメカニカルストレスを持続的に負荷した。負荷後3時間で一旦セパレーターを除去し、メカニカルストレス解除後の20分から最大1週後にマウス上顎右側臼歯部歯周組織について、病理組織学的ならびに HSP27 と p-HSP27 の免疫組織化学的検討を行った。

[結果]

対照群では歯根の相対移動は最大で、圧迫側では歯根膜腔は狭くなり、歯根膜を構成する歯根膜線維芽細胞の退行性変化が認められた。実験群での初期変化は20分で起こっていた。メカニカルストレス解除により歯根が遠心に移動し、圧迫側の歯根膜腔は拡大していた。牽引側では、伸展していた歯根膜線維は弛緩していた。その変化は24時間まで続いたが、3日以降には歯根の移動はなく、退行性変化は消失していた。これらの所見は時間の経過と共に回復してた。免疫組織学的結果については、メカニカルストレス負荷3時間での対照群は牽引側の歯根膜線維芽細胞の HSP27 と p-HSP27 共に、陽性反応があった。圧迫側においては HSP27 と p-HSP27 共に陰性反応であった。次に実験群のメカニカルストレス解除後の HSP27 と p-HSP27 の発現状況の変化を観察したところ、牽引側の歯根膜線維芽細胞では20分という短時間で陽性反応を示した。この陽性反応は時間の経過と共に増強し、発現

領域は頰側・口蓋側方向へと拡大していた。また24時間群で歯根の移動は停止し、歯根膜全周においてHSP27とp-HSP27共に強い陽性反応を示した。24時間群におけるHSP27とp-HSP27の発現強度は実験群中最も強かった。

[考察]

この事は、HSPは傷害を受けた細胞に対しての修復に働くと考えられている事から、歯根膜組織に現れた退行性変化すなわち細胞傷害の修復に関与しているものと考えられる。3日群では歯根膜全周に陽性反応を認めたが、発現強度は24時間群よりも弱いものであった。1週間後では発現強度はさらに弱くなっていたが、発現領域に変化はなく歯根膜全周での発現であった。この所見は病理組織学的にも、実験期間初期には退行性変化が生じていたが、HSP27とp-HSP27の発現強度が弱くなる3日後には歯根膜組織の退行性変化が消失していた所見と一致する。以上のことより、メカニカルストレスにより受けた歯根膜組織における傷害された細胞の回復に重要な役割を果たしていると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は8週齢のddY雄性マウスを用いて、メカニカルストレスを3時間負荷した後解除し、その後の歯根部組織を病理組織学的、HSP27とp-HSP27を免疫組織化学的手法によって検索を行なっている。本研究にて用いた研究手法は合理的であると判断した。得られた結果は、メカニカルストレス解除後のHSP27とp-HSP27の発現状況の変化を観察によって、牽引側の歯根膜線維芽細胞では20分という短時間で陽性反応を示していた。この陽性反応は時間の経過と共に増強し、発現領域は歯根膜腔の頰側・口蓋側方向へと拡大していた。また24時間群で歯根の移動は停止し、歯根膜全周においてHSP27とp-HSP27共に強い陽性反応を示した。24時間群におけるHSP27とp-HSP27の発現強度は実験群中最も強かった。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HSP27とp-HSP27の発現動態を明らかにすることによって、これはメカニカルストレスにより受けた歯根膜組織における傷害された細胞の回復に重要な役割を果たしているとの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。また、この実験は松本歯科大学動物実験室運営委員会の審査、承認のもとに行われている。

本論文は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の研究にも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。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「Immunohistochemical Change of Heat Shock Protein 27 Expression in the Mouse Periodontal Tissues Exposed to Orthodontic Mechanical Stress」というタイトルで、2012年発行のJournal of Hard Tissue Biology誌[21巻1号41-48頁(2012年1月付発行)]に掲載予定(2011年12月19日付受理)のものである。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Immunohistochemical Change of Heat Shock Protein 27 Expression in the

Mouse Periodontal Tissues Exposed to Orthodontic Mechanical Stress」を中心に、本研究に関する基礎知識、論文内容、研究成果、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／意見（順不同）は次のとおりである。

1. HSPs の分類／機能／役割などについて説明して下さい。
2. 修復と矯正治療後の「後戻り」についての関連について考察して下さい。
3. HSP を分泌している細胞はどれか、またどの様に作用しているのか。
4. 「ポリクロ」と「モノクロ」の違う抗体を使用しているが、その理由を説明して下さい。
5. HSP27 が修復に関係している根拠はどの様に考えるのか。
6. HSPs の機能として細胞傷害の修復にどの様に機能しているのか説明して下さい。
7. HSP27 と pHSP の両者を検討した理由を説明して下さい。
8. 実験個体数を 1 群当り 5 とした理由を説明して下さい。
9. 論文中の写真にはスケールを入れた方が解り易いと思います。
10. 結果の集約方法と代表的な論文付図の視野の選択方法について説明して下さい。

以上の質問に対して、申請者の共田真紀は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。また、申請者は本研究を遂行するにあたり、病理組織学的手法および免疫組織化学的手法などの本研究遂行にかかわる形態学的実験技術をも習熟していた。実験より得られた結果に対して適切な考察が行える専門的知識があり、博士課程修了者として十分な知識、技術と学力を有していると判断された。本審査委員会は、申請者は博士（歯学）として十分な学識を有するものと認定、最終試験を合格と判定した。

氏名	丹羽 崇
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第141号
学位授与の日付	2012年3月8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	CD82/KAI-1の発現による癌浸潤転移関連蛋白の変動
指導教員	(主) 講師 上松 隆司 (副) 教授 高橋 直之 (副) 教授 長谷川 博雅
論文審査委員	主査 教授 牧 茂 副査 教授 川上 敏行 副査 准教授 平賀 徹

学位論文の内容の要旨

【背景・目的】

癌の浸潤・転移には、テトラスパニンの関与が報告されている。その中でもテトラスパニンファミリーである CD82/KAI-1 が高発現している癌組織では予後が良好であることは報告されているが、癌細胞浸潤転移関連酵素の変動については未だ明らかとされていない。そこで本研究では、CD82 の発現に伴う遺伝子の挙動をマイクロアレイでスクリーニングし、変動がみられた DPP4 gene family とその関連分子の発現について検討を行った

【材料・方法】

CD82 低発現細胞株であるヒト非小細胞肺癌の h1299 細胞に CD82/KAI-1 を遺伝子導入した h1299/CD82 transfectant を用いた。CD82 による遺伝子の挙動をマイクロアレイにて網羅的に解析し、DPP 4 gene family の変動について Real-time PCR、ウエスタンブロット法にて検討した。酵素活性はグリシルプロリンメチルクマリナムドを用いた Nagatsu らの方法で蛍光測定し、細胞の局在は免疫蛍光染色法にて検討を行った。

【結果・考察】

CD82 遺伝子導入により、mRNA は約55倍の発現を認め、ウエスタンブロットにおいても CD82 蛋白の強い発現がみられた。CD82 の発現により Caveolin-1 の発現が細胞骨格分画において認められ、 β -catenin の細胞膜分画での発現が増加していた。DPP 4 gene family について検討を行ったところ、CD82 の導入により DPP9 の mRNA 発現が減少し、ウエスタンブロットの結果では DPP9 は細胞骨格への発現が認められた。免疫蛍光染色法では CD82 導入株では Caveolin-1 では細胞質全体に強く発現が認められた。DPP4 の酵素活性の測定では、h1299/CD82 細胞における細胞膜表層での活性が有意に上昇していた。

【結論】

癌細胞は CD82 の発現により、細胞間接着の安定化と DPP4 gene family の発現変動を生じ、細胞遊走が阻止される形質を獲得すると考えられた。CD82 の発現に伴う DPP4 gene family の発現変動は、

細胞間接着に変化をもたらす CD82 の癌転移抑制遺伝子としての機能の一つであると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

癌細胞の浸潤と転移の抑制に対するテトラスパニンの関与が報告されている。その中で、テトラスパニンファミリー分子の一つである CD82/KAI-1（以下 CD82）を高発現する癌では予後が良好であることから、CD82 が癌細胞の浸潤転移を抑制することが示唆されている。しかし、CD82 の発現による癌細胞浸潤転移関連酵素の変動については未だ明らかにされていない。そこで本論文では、CD82 を遺伝子導入した h1299/CD82 transfectant を用いて、CD82 の発現に伴う遺伝子の挙動をマイクロアレイでスクリーニングするとともに、変動がみられた DPP4 gene family とその関連分子の発現について検討を行ったものである。その研究方法、結果については学位論文の要旨に記述のとおりである。

CD82 を高発現する癌では予後が良好なことから、h1299/CD82 transfectant を用いて、CD82 の発現による癌細胞浸潤転移関連酵素の変動について明らかにする目的は明確で、CD82 の強制発現に伴う DDP4 gene family の動態、Caveolin-1、 β -catenin の挙動、DDP9 の発現などに関する論点および研究結果も明確である。

癌細胞は CD82 の発現によって細胞間接着の安定化と DDP4 gene family の発現変動を生じることから、細胞遊走が阻止される形質を獲得することから、DDP4 gene family の変化が細胞間接着分子の変化とともに CD82 が癌転移抑制遺伝子としての機能する要因の一つであるとする考察および結論は論理的である。

CD82 を発現させた癌細胞を用い、浸潤転移に関連する酵素の動態を調べることにより、今後の癌の浸潤転移を抑制する何らかの方法が見出せる可能性のある研究であると考えられ、有用性、将来性、応用性があり、学術的、実用上で価値が高いこと、また、研究の発展性としてシグナル伝達を解明していくことも将来に必要と考えられることなどの、見識を持っている。

研究方法、得られた結果から導いた考察とその結論はいずれも適切であり、本審査委員会は審査合格と判断した。

最終試験の結果の要旨

研究に関して、口頭により、目的、仮説の設定、結果に対する考察における文献の引用や評価について質問し、適切な回答があり、説得力があると評価した。特に、目的に対する研究方法の設定に関する質問についても適切であった。博士課程にふさわしい知識を有していると判断された。専門分野の知識として、①用いた研究手法についてマイクロアレイ、ウエスタンブロット法、Real-time PCR 法、細胞抽出タンパク分画法、免疫蛍光染色法などについて、②DDP4 gene family の機能と動態、Caveolin-1、 β -catenine の機能と挙動について、③どのようにそれらが、癌細胞の浸潤転移に関与しているのかを質問した。いずれにも的確な回答が得られ、十分な専門的知識があるものと評価した。

以上により、申請者は博士（歯学）として十分な学力及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	三原 正志
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第142号
学位授与の日付	2012年3月8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	Porphyromonas gingivalis SOD の金属特異性を寛容にしているアミノ酸側鎖の検討
指導教員	(主) 教授 平岡 行博 (副) 教授 高橋 直之 (副) 准教授 深澤 加與子
論文審査委員	主査 准教授 平井 要 副査 教授 高橋 直之 副査 准教授 服部 敏己

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

酸化ストレスから生体を保護するため、生物の生存にとって不可欠な酵素としてスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) があり、生物界で広範囲に分布している。偏性嫌気性菌であっても例外でなく、歯周ポケットの様な嫌気的条件下に生息する歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. g.*) 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る。本学研究所では、その金属選択に関わるアミノ酸として N 末端から155番目の Gly 残基を見出し、これを Thr に置換して金属選択性を Fe 特異的な酵素に変換した。また、*P. g.* SOD における成果は他種の SOD でも普遍性があると考え、*E. coli* Mn-SOD に応用してその一部を立証した。そこで、申請者は「Gly155 を Ser および Val へと変異させても Fe 依存活性が増加する」と仮説を立て、変異酵素を作製して金属選択に関わるアミノ酸側鎖の意義を検討した。

【材料と方法】

- (1) 部位特異的変異により *P. g.* SOD の Gly155 を Ser に置換した変異酵素 (Ser 変異酵素) と、Val に置換した変異酵素 (Val 変異酵素) を作製し、過剰発現系ベクターに再構築して精製法を検討した。
- (2) 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) 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ークロマトで単離できた。SODは融合タンパク質から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) 金属依存活性 (Fe/Mn) は、野生型の0.7に対して、Ser変異酵素で1.9、Val変異酵素は1.4とFe依存性が増加した。酵素の可視部吸収スペクトルは、両変異酵素とも金属配位環境が僅かに変換された事を示唆したが、Fe特異的SODやMn特異的SODの顕著な特徴は認められなかった。
- (4) 未変性-PAGE上での挙動において、両変異酵素共にFe再構成酵素でテーリングが見られ、分子の不安定性が示唆された。この結果は、酵素分子は155位においてSerとValの側鎖を立体構造の中で吸収できず、全体構造の変化を与えたと考えられた。

【考察と結論】

- (1) Ser変異酵素およびVal変異酵素の金属依存活性は金属寛容型酵素の特徴を残しながら、Fe依存活性が増加した。
- (2) *P. g.* SODの155位残基は、GlyおよびThrの場合に酵素の構造に適合するが、他の残基には置換できない可能性が示唆された。
- (3) Gly155の意義は、隣接する2残基Trpの自由度を保証し、金属選択を寛容型にしていると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は、*P. g.* SODの金属選択に関わるアミノ酸残基が、特定のアミノ酸に限定されるのか、多様性があるかを明らかにする事を目的として行われた。発想の背景には、*P. g.* SODのGly155をThrに置換するとFe特異的SODに変換され、この残基が金属依存活性を寛容にしていると結論した研究成果があった。方法として、Gly155をSerおよびValに置換した2種の部位特異的変異を作製して過剰発現系に再構築した。次いで、試料の精製法を確立して酵素化学的性質を検討している。

得られた研究成果は以下の通りである。

- (1) 組換え分子を過剰発現系に導入し、大量精製法を確立した。
- (2) 2種の変異酵素は、共にFe依存活性が増加した。この変換は、酵素の可視部吸収スペクトルでも確認され、当初の仮説を立証できた。
- (3) 一方、2種の変異酵素は分子の安定性に欠けている事が示唆された。

以上の知見から、申請者は155位のアミノ酸は置換が限定的であると結論した。即ち、Fe-SODで比較的多くみられるSerやValは*P. g.* SODに適せず、金属寛容性を保つ残基としてGlyの存在意義があると推察した。

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。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、本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「*Porphyromonas gingivalis* SOD の金属特異性を寛容にしているアミノ酸側鎖の検討」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. 酵素標品の可視部吸収スペクトルが意味する物は何か。
2. 活性中心の構造を詳細に説明せよ。
3. 未変性-PAGE 上での挙動は、分子のどのような状態を反映しているか。
4. 融合タンパク質から SOD を分離する条件を解説せよ。
5. Ni-SOD や Cu/Zn-SOD と *P. g.* SOD の構造に相関があるのか。
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. 生命の起源と SOD との関連について述べよ。
8. *P. g.* SOD 欠損菌の生態から SOD の意義について述べよ。

以上の質問が出されたが、本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する的確に回答した。

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者と認め、全員一致して最終試験を合格と判定した。

氏名	村上 円郁
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第143号
学位授与の日付	2012年3月8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	上下口唇閉鎖力のバランスと側面顎顔面形態との関連性
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 小笠原 正 (副) 教授 増田 裕次
論文審査委員	主査 教授 岡藤 範正 副査 教授 鷹股 哲也 副査 准教授 金銅 英二

学位論文の内容の要旨

【目的】口唇運動が正常に営まれるためには、顎顔面頭蓋、歯列などの硬組織と口唇や舌などの軟組織の成長発達のバランスが重要であると考えられる。そこで、成人女性を対象に口唇閉鎖力総合力および上下口唇閉鎖力のバランスと上下顎骨の前後的位置、上下顎前歯歯軸傾斜との関連性を明らかにするために、上唇下唇の閉鎖力を8方向から同時に測定することが可能な多方位口唇閉鎖力装置を用いて検討した。

【方法】被験者は、不正咬合と診断された成人不正咬合62名(平均年齢23.0歳:18~34歳)と研究に同意の得られた個性正常咬合ボランティア15名(平均年齢23.2歳:19~27歳)とした。側面顎顔面形態は、側面頭部エックス線規格写真を閉唇、咬頭嵌合位にて撮影をし、11項目の角度分析、4項目の線分析を計測した。また、不正咬合者をANBの値で以下のように骨格性Ⅰ級($2^{\circ} \leq \text{ANB} < 4^{\circ}$)、Ⅱ級($4^{\circ} < \text{ANB}$)、Ⅲ級($\text{ANB} < 2^{\circ}$)に分類した。口唇閉鎖力は多方位口唇閉鎖力測定装置を用い、最大努力で約5秒間、口唇をすばめ続けるよう指示し、計6回記録した。8方向(上、左上、左、左下、下、右下、右、右上)のそれぞれの値の総和を口唇閉鎖総合力とし、また上下口唇閉鎖力の非対称性の比較として、右上・上・左上の合計を上唇閉鎖力、右下・下・左下の合計を下唇閉鎖力として、上唇閉鎖力と下唇閉鎖力の差を和で割った値を上唇下唇閉鎖力のバランス指数として、側面顎顔面形態との関連を検討した。

【結果】口唇閉鎖総合力の結果は個性正常咬合者 $5.38 \pm 1.76\text{Ns}$ 、骨格性Ⅰ級 $3.72 \pm 1.31\text{Ns}$ 、骨格性Ⅱ級 $4.96 \pm 2.71\text{Ns}$ 、骨格性Ⅲ級 $5.44 \pm 3.03\text{Ns}$ で、4群間で有意差は示さなかった。方向別口唇閉鎖力は全ての群で垂直方向(上、下)、斜め方向(右上、右下、左上、左下)、水平方向(右、左)の順で大きな値を示した。上唇下唇閉鎖力の8方向のバランスの比較は4群ともに、上下唇では正中部が大きい値を示した。上唇閉鎖力(上、右上、左上の和)と下唇閉鎖力(下、右下、左下の和)の比較では、正常咬合者では下唇が上唇より有意に大きい値を示した。不正咬合者における口唇閉鎖総合力はIMPAと有意な負の相関を示した。上下口唇閉鎖力のバランス(上唇下唇閉鎖力のバランス指数)はConvexity、ANBと有意な正の相関、FMIAと有意な負の相関を示した。下顎骨が上顎骨よりも後

退した骨格性Ⅱ級では、上唇閉鎖力が下唇閉鎖力よりも大きく下顎前歯の唇側傾斜がみられ、下顎骨が上顎骨よりも前突した骨格性Ⅲ級では、下唇閉鎖力が上唇閉鎖力よりも大きく下顎前歯の舌側傾斜がみられた。

[考察] 口唇閉鎖総合力は IMPA と有意な負の相関を示したことについては、下唇の拳上にはオトガイ筋が関与し、会話などの運動時に下唇が上唇よりも運動範囲が大きく、下唇閉鎖は重力に拮抗する運動であることが関連している可能性が推察された。

下顎骨が上顎骨よりも後退した骨格性Ⅱ級では、上唇閉鎖力が下唇閉鎖力よりも大きく下顎前歯の唇側傾斜がみられ、下顎骨が上顎骨よりも前突した骨格性Ⅲ級では、下唇閉鎖力が上唇閉鎖力よりも大きく下顎前歯の舌側傾斜がみられたことについては、上下顎骨の前後的な位置の違いを下顎前歯の傾斜で補償する dental compensation に、上下口唇閉鎖力のバランスが関連している可能性が推察された。すなわち上下口唇閉鎖力のバランスは側面顎顔面形態に関連することが示された。

学位論文審査の結果の要旨

口唇閉鎖力と上下口唇閉鎖力のバランスが上下顎骨の前後的位置、上下顎前歯歯軸傾斜とどのように影響するかについて、多方位口唇閉鎖力装置を用いて検討している。中でも日常の矯正臨床で頻繁に遭遇するⅡ級、Ⅲ級不正咬合者における上下口唇閉鎖力のバランスについて、上唇下唇閉鎖力バランス指数を設定し、側面顎顔面形態との関連について詳細に検討している。不正咬合者の顎顔面形態や歯軸の変化について口腔周囲筋との関係を知ることは矯正臨床に貢献すると思われる。

以上のことから、本論文は学位論文としての価値を認める。

最終試験の結果の要旨

口唇閉鎖力に口裂の長さは影響するか。頬筋や口輪筋というのは下顎骨全体を覆っている訳ではなく歯槽部のみを覆っているのではないか。

骨格性偏位が出現したため、口唇圧に影響を及ぼしたと考えればよいか。

外科的矯正手術等による術前と術後のダイナミックな環境変化に対して口唇圧がどう影響を受けるのかは、検討しているか。

口唇圧力と口唇閉鎖力は同義語と考えてよいか、異なるのであれば定義の違いは。

被験者を女性のみにした理由は何かあるか。日常の口唇の使用状況と最大口唇閉鎖力に相関があり、歯軸に影響を及ぼすと考えればよいか。

上唇／下唇口唇閉鎖力が小さい場合は FMA が小さいⅢ級傾向となるとしていたが、FMA の大きいⅢ級症例では口唇閉鎖力は大きくなるか。

下顎骨が前方転位しているため、口裂を閉鎖するのに、その位置のズレを補正する意味で下唇圧が強くなっているのか。

上記の質問を中心に研究の背景や引用文献の内容など本研究に直接関係する幅広い質問を行ったが申請者は的確に答えた。その結果をふまえて博士（歯学）として十分な学力と知識を有するものと審査員全員一致で認め、合格と判定した。

氏名	安富 和子
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第144号
学位授与の日付	2012年3月8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	学校給食における食行動の定量評価 —主食の違いによる影響について—
指導教員	(主) 教授 増田 裕次 (副) 准教授 金銅 英二 (副) 教授 牧 茂
論文審査委員	主査 教授 鷹股 哲也 副査 教授 小笠原 正 副査 准教授 大須賀 直人

学位論文の内容の要旨

【目的】

近年、食を通して健康な生活を取り戻すために、食育を推進することが叫ばれている。小学校においても、健全な食生活と心身の発達を促すために、噛むことを意識した食習慣と口腔機能の発達との関係についても指導することが大切である。学校給食では、児童の栄養摂取に配慮されながらメニューが構成されているが、噛むことを意識した取り組みはなされておらず、学校給食での咀嚼回数などが不明であるのが現状である。そこで、児童の「摂食行動」を客観的に評価し、食育の指導に生かすために、市販の咀嚼回数測定装置「かみかみセンサー」を用いて、一度に多くの子ども達に装着させ、同一メニューによる学校給食一食あたりの咀嚼回数と時間を知ることを目的とした。さらに、ご飯・パン・ソフト麺の主食の違いが咀嚼回数や咀嚼時間に影響をおよぼすかについても調べた。

【方法】

長野県下伊那郡喬木村立喬木第一小学校および第二小学校の4年生67人（男子38人、女子29人）を対象に測定した。咀嚼回数および咀嚼時間の測定には「かみかみセンサー」（日陶科学株、名古屋）の改良品を用いた。市販の「かみかみセンサー」は30回咀嚼するごとに音がなり、1000回を達成すると「子どもの世界」のメロディーが流れるように設定されているが、測定中に咀嚼回数を児童に知らせないためにこれらの音を消去した。咀嚼時間は児童自らが食べ始めと食べ終わりにスイッチを押すことにより測定された。つまり、食品が口腔内に無いときも咀嚼時間に含まれている。測定回数は9回とし、ご飯・パン・ソフト麺の日がそれぞれ3回ずつとなるように設定した。副食は、3日間とも異なるが、主に主菜1品、副菜2品、牛乳で構成されている。子どもたちが「かみかみセンサー」の使用に慣れるために、測定開始前に3日間の練習日を設けた。まず、9回の平均を一人の値として男女における差を、Mann-Whitney の U 検定を用いて調べた。次に、主食による違いを調べるために、同じ主食のときの3回の平均を一人の値とした。主食の違いによる変化はFreedman 検定にてその有無を確認し、Wilcoxon の符号付順位検定にて多重比較を行い、主食間の相違を検定した。

【結果および考察】

一食あたりの平均咀嚼回数は約750回で男女間に有意差はなかった。一食あたりの平均咀嚼時間は約18分で、女子の方が男子より有意に長い時間食べていることがわかった。ソフト麺、パン、ご飯の3種類の主食により、咀嚼回数と咀嚼時間ともに相違が認められた。咀嚼回数は、ソフト麺のときには、ご飯やパンのときと比較して有意に少なかった。ご飯とパンでは有意な差は認められなかった。咀嚼時間は、パンのときにソフト麺やご飯のときよりも有意に長いことがわかった。ソフト麺とご飯では有意差はなかった。

これらの結果から、給食時の咀嚼時間には男女差が認められ、副食が異なっても主食の違いが咀嚼回数や咀嚼時間に影響をおよぼすことが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

噛むことを意識した食事を推進するために、一食あたりの咀嚼回数について、実際に測定して明らかにする必要があるが、未だ不明な点が多い。特に食育の対象となる小学生については学校給食での咀嚼回数を知ることには意義があると考えられる。そのような背景のもと、本研究は学校給食における咀嚼回数を「かみかみセンサー」の改良品を用いて調べたものである。申請者の経歴の特色を生かしたユニークな研究である。

さらに、本研究では主食が咀嚼回数に与える影響についてを調べ、学校給食を理解する上での重要な手がかりを明らかにしようとしたものである。

本研究は、小学生の給食時の咀嚼回数を明らかにし、主食の物性が咀嚼時間や咀嚼回数に影響を与えることを示している。

本論文は、今後の食育推進のための研究の基盤となり得るものであり、非常に有用なものである。なお、本論文は「学校給食における食行動の定量評価—主食の違いによる影響について—」というタイトルで、日本咀嚼学会雑誌 [21(2): 31-39, 2011] に掲載されたものである。

以上より、申請者は博士課程修了者として十分な知識と見識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「学校給食における食行動の定量評価—主食の違いによる影響について—」(Quantitative evaluation of eating behavior of primary schoolchildren during school meals –Effects of staple diet on masticatory behavior–)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. 本研究の意義・重要性について
2. 本研究を広めていく方法について
3. 本研究の将来的展望について
4. 今後、申請者が推進する研究について

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、最終試験を合格と判定した。

氏名	岡山 政樹
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第145号
学位授与の日付	2012年3月8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	Lingual cortical bone perforation due to impacted lower third molar (下顎埋伏智歯による舌側皮質骨の穿孔について)
指導教員	(主) 教授 篠原 淳 (副) 教授 澁谷 徹 (副) 講師 中山 洋子
論文審査委員	主査 准教授 金銅 英二 副査 教授 岡藤 範正 副査 准教授 中野 敬介

学位論文の内容の要旨

【研究と背景と目的】

下顎埋伏智歯抜歯による合併症の内、抜歯後感染症では舌側への感染の波及が問題となり、舌側の構造が重要因子とされている。しかし、舌側骨の構造に関する詳細な報告はない。特に、パノラマエックス線画像による診査で、下顎埋伏智歯と下顎管が重複している抜歯は、術後合併症に注意を要する。そこで本研究は上記の症例に対して歯科用コーンビームCT(以下CBCT)画像より下顎埋伏智歯周囲の舌側皮質骨の骨穿孔率と穿孔の関連因子について検討した。

【研究方法】

本研究は、CBCT画像を用いた、遡及的、単一施設試験とした。

1. 対象患者

松本歯科大学病院口腔外科外来で智歯抜歯を受け、パノラマエックス線画像で下顎智歯と下顎管が重複した所見を有し、かつCBCT検査を受けた者。

2. 検討項目

- (1) 舌側皮質骨の穿孔率：舌側皮質骨穿孔の診断定義は、CBCT画像の冠状および水平断面上で、下顎埋伏智歯に連続した舌側皮質骨の欠損とした。
穿孔率は年齢別、性別、穿孔数別、穿孔部位別、下顎埋伏智歯の埋伏角度別、下顎埋伏智歯埋伏度別、下顎埋伏智歯の近遠心的位置別および下顎埋伏智歯の抜歯難易度別に算出した。
- (2) 穿孔の関連因子の検討：舌側皮質骨の穿孔率と年齢、性別、穿孔部位、下顎埋伏智歯の埋伏角度、下顎埋伏智歯埋伏度、下顎埋伏智歯の近遠心的位置および下顎埋伏智歯の抜歯難易度との関係を、 χ^2 検定、またはFisher検定で評価した。確率値0.01未満($P < 0.01$)を有意ありとした。

【結果】

研究対象は312人(女性148人、男性164人)で、研究対象歯数は360本であった。

1. 舌側皮質骨の穿孔率：全体では36.4%に穿孔を認めた。

- (1) 年齢別穿孔率：20、30、40、50、60、70歳代で各々31.6%、38.8%、41.1%、50.0%、33.3%、70%であった。
- (2) 性別穿孔率：女性では40.1%、男性では32.6%であった。
- (3) 穿孔数別穿孔率：穿孔を認めた131本中、単一穿孔が71.8%、複数穿孔が28.2%であった。4例では3ヵ所かつ広範囲の穿孔を認めた。全体では170の穿孔を認めた。
- (4) 穿孔部位別穿孔率：170の穿孔のうち歯冠部、歯根歯頸側部、歯根根尖側部が各々18.8%、27.6%、53.5%であった。
- (5) 下顎埋伏智歯の埋伏角度別穿孔率：直立智歯、傾斜智歯が各々35.6%、36.5%であった。
- (6) 下顎埋伏智歯埋伏度別穿孔率：ポジションA、B、Cが各々41.4%、51.7%、7.0%に見られた。それぞれの穿孔率は、ポジションA、B、Cが各々31.5%、39.2%、44%であった。
- (7) 下顎埋伏智歯の近遠心的位置別穿孔率：Class I、II、IIIが各々41.1%、42.8%、16.1%に見られた。それぞれの穿孔率はClass I、II、IIIが各々13.5%、45.5%、70.7%であった。
- (8) 下顎埋伏智歯の抜歯難易度別穿孔率：基本手術、中難度手術、高難度手術が各々37.8%、42.8%、16.7%であった。それぞれの穿孔率は、基本手術、中難度手術、高難度手術で各々25.7%、39.6%、58.3%であった。

2. 穿孔の関連因子について：下顎埋伏智歯の穿孔部位、近遠心的位置と下顎埋伏智歯の抜歯難易度が穿孔率に関連していた ($P < 0.01$)。すなわち下顎埋伏智歯が遠心に位置するほど、抜歯難易度が高いほど舌側皮質骨の穿孔率が高く、穿孔部位は根尖部に多かった。

【考察】

パノラマエックス線画像で下顎埋伏智歯が下顎管と重なっている症例における舌側皮質骨の穿孔はCBCT画像による検討から36.4%に見られ、下顎埋伏智歯が遠心に位置するほど、抜歯難易度が高いほど舌側皮質骨の穿孔率が有意に高く、かつ穿孔部は根尖部に多いことが判明した。埋伏智歯抜歯は口腔外科の日常臨床においてもっとも多い外来手術である。その中でも、パノラマエックス線画像で下顎埋伏智歯が下歯槽管と重なっている症例では下歯槽神経障害のみならず舌下隙への迷入や術後感染にも十分留意する必要があることが示唆された。したがって、あらかじめ穿孔の有無がわかっていることにより歯根の迷入を防止することや、舌側の穿孔部からの感染波及を防止する対策を行うという観点から術前のCBCT検査が有用である。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は下顎埋伏智歯による下顎骨舌側皮質骨の穿孔についてコーンビームCT画像を用いて穿孔の関連因子について検討したものである。コーンビームCTは歯の形態や位置、下顎骨の構造を知るために有効な装置であり、その利点を生かし穿孔との関連因子を調べている。年齢別、性別、穿孔部位別の発症率、さらには埋伏歯の位置関係や抜歯難易度別の発症率など多角的な検討をおこなっている。今後の研究の発展も合わせて下顎埋伏智歯の抜歯予後にも関連する穿孔の原因、好発部位を明らかにすることに大いに貢献するものと思われる。さらに研究の目的に対して、研究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「Lingual cortical bone perforation due to impacted lower third molar（下顎埋伏智歯による舌側皮質骨の穿孔について）」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. 穿孔率のについて過去のデータや知見はどうか？
2. CBCT の臨床上の必要性についてどう考えるか？
3. 穿孔原因（例：歯根の成長との関連など）明らかになっているか？
4. 下顎埋伏智歯の抜歯時期について？
5. 穿孔と抜歯後感染との関連（確率）はどうか？
6. 穿孔と抜歯後治癒経過の関連性についてどう考えるか？

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	谷川 雄一
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第146号
学位授与の日付	2012年3月8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	Location of main occluding areas and masticatory ability in patients with implant-supported prostheses (インプラントで補綴された患者における主機能部位と咀嚼能力について)
指導教員	(主) 教授 鷹股 哲也 (副) 教授 倉澤 郁文 (副) 教授 山田 一尋
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 山田 一尋

学位論文の内容の要旨

目的

硬い食品の咀嚼時には、第一大臼歯上に存在する主機能部位が中心となって粉碎が行われことが多いとされている。しかし、臼歯部の咬合が崩壊した場合に、これを補綴装置によって修復を行ったとしても、新たな口腔内環境において主機能部位がもとのように第一大臼歯部に存在するの否かについては、不明な部分が多く残されている。

そこで本研究では、臼歯部咬合支持の喪失を補綴処置した場合の主機能部位の位置や咬合接触関係、さらに咀嚼能力について、インプラント患者と部分床義歯患者との間で比較検討することを目的とした。

方法

被験者は松本歯科大学病院補綴科に来院した患者の中から、Eichner 分類 B1～B3で欠損部位がインプラント（26名）ないし部分床義歯（24名）により補綴された者を選択した。なお、欠損部位には第一大臼歯が必ず含まれる症例に限定した。また、対照として健常有歯顎者44名を選択した。

主機能部位の判定では、長さ4mmのストッピング片を試験試料とし、噛みやすい任意の部位で1回の噛みしめを行わせた後、歯列上におけるストッピングの位置を観察した。また、主機能部位の咬合接触関係が天然歯同士なのか、あるいはインプラントや部分床義歯の補綴装置上なのかについても併せて検討した。

咀嚼能力の評価には、主観的評価に基づくアンケート調査を用いた。これは20種類の食品について咀嚼することが可能か否かを質問し、得られた回答を点数化したものである。

結果および考察

インプラント患者では、健常有歯顎者と同様に主機能部位の多くが第一大臼歯群に認められたが、部分床義歯患者では小臼歯群に主機能部位の存在する傾向が強くなった ($p < 0.01$)。また、インプラント患者では補綴装置上にも主機能部位が存在する傾向にあったのに対して、部分床義歯患者では、天然

歯同士の咬合接触上に存在する傾向が強かった ($p < 0.05$)。咀嚼能力評価については、部分床義歯患者において主機能部位が小臼歯群に位置している場合の方が、大臼歯群の場合よりも低いスコアを示す傾向が認められた ($p < 0.05$)。

インプラント患者における主機能部位の位置は、部分床義歯患者に比べて健常有歯顎者に近い傾向を示し、インプラント上に装着された補綴装置であれば天然歯と同等の機能を営んでいる可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

松本歯科大学病院を来院した第一大臼歯を含む歯の欠損患者に対して、その補綴処置がインプラントであるか可撤性義歯であるかで、主機能部位がどの位置になるかを検討した研究である。本論文の目的は歯科補綴診療の計画を立案する段階で非常に重要な内容を含んでおり、価値のある研究と考えられる。このような目的に対して、研究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。

本研究結果から、主機能部位はインプラント治療された部位に相当するが、可撤性義歯による治療では残存天然歯に主機能部位が移動することを明らかにしている。このことが、補綴治療の選択に直接つながるものではないが、インプラント治療を選択する際あるいはインプラント治療の予後を知るために非常に有用な情報を与えるものと思われる。さらに、咀嚼の生理学的な側面からも、咀嚼に重要な歯の要件がどのように決定されているのかを考察するための情報を提供し、非常に有用な論文であると考えられる。

以上より、本論文に学位論文としての価値を認める。

なお、本論文は Australian Dental Journal に掲載予定である。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「Location of main occluding areas and masticatory ability in patients with implant-supported prostheses (インプラントで補綴された患者における主機能部位と咀嚼能力について)」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. 主機能部位の本来の意義は何か？
2. 噛みやすいとはどういうことか？
3. 天然歯ではほとんどの場合、第一大臼歯で噛む理由は何か？
4. 本研究を遂行する上で得たことはどういう点か？
5. インプラントと義歯、天然歯で主機能部位が異なるとすると何が原因か？
6. 第一大臼歯が義歯の場合、主機能部位が小臼歯となる傾向があるが、その理由は何か？
7. 今後の展望について？

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	中山 貴裕
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第147号
学位授与の日付	2012年3月8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	Polarized osteoclasts put marks of tartrate-resistant acid phosphatase on dentin slices—A simple method for identifying polarized osteoclasts— (破骨細胞の極性指標 TRAP-mark は分泌痕跡である)
指導教員	(主) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 高橋 直之 (副) 准教授 小林 泰浩
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 吉成 伸夫 副査 准教授 服部 敏己

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

破骨細胞は骨基質に接着して明帯と波状縁を形成して骨吸収を行う。しかし、個々の破骨細胞の骨吸収活性を表す良い指標はなかった。本論文は吸収窩に酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ活性 (TRAP) の強い部位 (TRAP-mark) を見だし、その意義について、酵素組織化学的および免疫組織化学的手法により解析したものである。

【材料と方法】

マウスの骨髄細胞と骨芽細胞との共存培養により得られた破骨細胞を象牙切片上で培養し、TRAP染色により破骨細胞を確認した。その後、破骨細胞を綿棒で取り除き、ヘマトキシリン染色とTRAP染色を行い、吸収窩形成とTRAP-markの経時的な変化を定量化した。また、TRAP-markの意義を解析するために、アクチンリング、V-ATPase、カテプシンK局在についても検討した。さらに、TRAP-markと破骨細胞機能との関連を明らかにするために、骨吸収阻害剤であるアレンドロネート(ビスホスフォネート製剤)およびカルシトニン添加により、TRAP-markの経時的変化を解析した。

【結果と考察】

ヘマトキシリンで染色される吸収窩の一部にTRAP染色で強陽性を示すTRAP-markが存在した。吸収窩面積とTRAP-mark数の経時的変化から、TRAP-markは破骨細胞が骨吸収を行っている部位と一致するのではないかと推測し、アクチン染色、V-ATPaseおよびカテプシンK局在からTRAP-markは個々の破骨細胞の骨吸収の現場を反映していることが明らかとなった。また、骨吸収阻害剤であるアレンドロネートは吸収窩形成とTRAP-mark形成を抑制し、カルシトニンはアクチンリングの破壊とTRAP-markの消失を惹起した。

以上のことから、TRAP-markは破骨細胞が骨吸収を行っている機能的部位を反映していることが明らかとなった。また、この手法は破骨細胞の活性を検出するための簡便な方法であることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

本学位論文は吸収窩に存在する TRAP-mark に着目し、その機能的意義についてさまざまな形態学的手法を用いて検討したものである。吸収窩面積と TRAP-mark 数の統計学的解析、免疫組織化学的検討と骨吸収阻害実験と併用した研究により、1) TRAP-mark は波状縁部分に相当すること、2) 骨吸収阻害剤により TRAP-mark は消失することが明らかとなり、TRAP-mark は破骨細胞の極性と活性を反映していることがわかった。本論文は、破骨細胞の活性を評価することの重要性を示唆するとともに、簡便な評価法を提示した点において重要な論文である。

以上のことから、本論文を基礎研究のみならず臨床的な骨代謝研究にも多くの示唆を与えるものであると評価し、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「Polarized osteoclasts put marks of tartrate-resistant acid phosphatase on dentin slices –A simple method for identifying polarized osteoclasts– (破骨細胞の極性指標 TRAP-mark は分泌痕跡である)」について、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、コメントは、次のとおりである。

- 1) カルシトニンによるアクチンリング崩壊と TRAP-mark 消失の経時的変化の差は何を意味しているのか。(服部准教授)
- 2) カルシトニンによる破骨細胞の機能抑制機序について (服部准教授)
- 3) 本研究と臨床歯科医学の関連性について (服部准教授)
- 4) 象牙切片上の破骨細胞数と TRAP-mark 数は一致するのか。(吉成教授)
- 5) 本研究の目的と今後の展開について (吉成教授)
- 6) 同一視野で観察するための工夫について (中村)
- 7) 象牙切片上の破骨細胞の寿命について (中村)
- 8) アレンドロネートは破骨細胞のアポトーシスを誘導しないか。(中村)
- 9) dynasore を用いた実験とカルシトニン添加実験との違いについて (中村)

申請者は、以上の質問などに対して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、破骨細胞の細胞生物学的知識についての博士課程修了者として十分な知識を理解していると判断した。よって、本審査会は本申請者が博士(歯学)として十分な学力および見識を有するものと認定し、最終試験を合格と判定した。

氏名	山田 高久
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第148号
学位授与の日付	2012年3月8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	Inferior alveolar Nerve Canal and Branches Detected with Cone Beam Computed Tomography in Lower Third Molar Region (歯科用CTで認められる下顎管側枝について)
指導教員	(主) 教授 篠原 淳 (副) 教授 澁谷 徹 (副) 講師 中山 洋子
論文審査委員	主査 教授 田口 明 副査 教授 山本 昭夫 副査 准教授 松尾 浩一郎

学位論文の内容の要旨

【目的】

下顎埋伏智歯の抜歯時の出血や術後神経麻痺の発現には下顎管やその側枝の損傷が関わっている。そのため、下顎埋伏智歯と下顎管および側枝の位置関係の解剖学的知見は極めて重要である。下顎埋伏智歯と下顎管との位置関係はこれまでに多くの報告があるが、側枝の走行も含めた下顎管や下顎埋伏智歯との位置関係について詳細な検討は見られていない。側枝のような微細構造の調査は cadaver を用いられることが多く、生体での調査は皆無である。

近年になってその応用が広まってきた歯科用コーンビームCT（以下CBCT）では高い空間分解能を有するため、微細な画像が得られる利点がある。そこで、本研究ではパノラマエックス線写真での下顎埋伏智歯と下顎管の近接症例に的を絞り、下顎埋伏智歯と下顎管および側枝の位置関係をCBCT画像から明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は2008年4月～2009年6月までに松本歯科大学病院にてCBCT（モリタ製 頭部用X線CT装置 3D Accuitomo F17）による術前画像検査後に、下顎埋伏智歯の抜歯を行った112例の患者である。側枝の定義は、CBCTの連続画像で下顎管より分岐し走行する微細管状構造物とした。

調査項目は、①下顎埋伏智歯に対する下顎管の頬舌的な走行別出現率、②側枝の出現率と下顎埋伏智歯に対する頬舌的な走行別出現率、③下顎埋伏智歯と下顎管および側枝の接触関係の分類と各々の出現率、とした。

【結果】

下顎管は23%が下顎埋伏智歯の頬側に接触走行し、40%が下顎埋伏智歯の頬側に走行していた。側枝は94.6%の症例に存在し、33%が下顎埋伏智歯の頬側に走行していた。

下顎埋伏智歯と下顎管および側枝の位置関係では、54.8%が下顎管と側枝が共に下顎埋伏智歯と接触するタイプであった。また、下顎管の74.5%および側枝の80.2%が智歯と接触していた。

【結論】

下顎埋伏智歯の抜歯で行われる頬側の骨削除にも注意が必要で、CBCT 画像による下顎管および側枝の確認が有用である。

学位論文審査の結果の要旨

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery に掲載済の本論文について、学位請求論文としての的確性について審議を行った。下顎埋伏智歯の歯根が下顎管に近接する場合、抜歯の際には神経損傷や術中異常出血が重大な有害事象となる。最近では下顎管より分枝する二分下顎管の存在も知られるようになり、抜歯時に注意を要するとされている。一方で、下顎管や二分下顎管には損傷を与えていないにも関わらず、異常出血が見られるような場合も臨床的には存在する。申請者はこれを下顎管より分枝する微小側枝の存在によるものと予測し、その存在率及び下顎埋伏智歯との位置関係を下顎管との関係も踏まえ、コーンビーム CT (CBCT) により評価した。微小側枝の定義は CBCT の連続画像により、下顎管より移行する微細管状構造物とした。

CBCT を撮像した112例の過去の臨床のデータを分析した結果、対象症例中94.6% (106例) に側枝を確認した。60例では1本、46例では2本以上の側枝が確認された。下顎管と下顎埋伏智歯とは74.5%の症例で接触をしていたが、側枝と下顎埋伏智歯とは80.2%の症例で接触をしていた。下顎管および側枝ともに非接触症例は3例 (2.8%) にとどまり、ほぼいずれかは下顎埋伏智歯と接触しているという結果であった。

以上の結果から、下顎埋伏智歯と下顎管及び側枝との詳細な関係が明らかとなった。本研究における CBCT での側枝の定義は二分下顎管に準じるものであり適格である。本研究論文では、研究目的、研究手法、結果、それに基づく考察と結論は適切であった。CBCT により確認された側枝の損傷に関する臨床的意義については今後の課題となるが、生体での側枝の知見は世界で初めてであり、学位請求論文として審査するに値するものと結論され、本審査委員会は審査合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Inferior Alveolar Nerve Canal and Branches Detected with Cone Beam Computed Tomography in Lower Third Molar Region (歯科用 CT で認められる下顎管側枝について)」を中心に、本研究に関する基礎知識、内容に関わる事項及び本研究結果を踏まえて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、次の通りである。

1. CBCT で確認された側枝の損傷に関して予測される事項
2. 側枝が下顎埋伏智歯に近接している場合の対応
3. 下顎埋伏智歯の抜歯時の異常出血との関連
4. 本研究での分類以外の部位の側枝の存在の可能性
5. 下顎埋伏智歯の抜歯に CBCT を適用する際の基準
6. 2007年の ICRP 新基準 (組織加重係数の変更) に基づいた実効線量値

7. CBCTの硬組織分解能

8. CBCTで見られるアーチファクト (beam hardening effect など) の影響

以上の質問や意見が出されたが、申請者は過去及び最近の文献、更には自らの臨床的経験も踏まえて適切に回答した。本申請者は下顎埋伏智歯の抜歯時の有害事象に対する対処に加え、口腔外科領域に関する知識を十分に有し、またCBCTの基礎的知識及び読影についても十分習得していると判断された。本審査会は、本申請論文が臨床歯科医学である口腔外科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)として十分な学力と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 啓
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第120号
学位授与の日付	2011年7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	口腔衛生指導と補綴治療による唾液流量増加と口腔環境の改善に関する臨床的研究—唾液流量とカンジダ菌との関連—
指導教員	教授 宇田川 信之
論文審査委員	主査 教授 吉成 伸夫 副査 教授 宮沢 裕夫 副査 准教授 柴田 幸永

学位論文の内容の要旨

本論文は、口腔乾燥症治療のアプローチとして、口腔衛生指導と補綴治療が唾液流出に及ぼす効果について検討したものである。

対象患者は、平成12年から平成18年の7年間に神奈川歯科大学付属病院に受診し、口腔乾燥感並びに口腔不快症状を訴えた31名である。

口腔乾燥感または口腔不快感を訴えているが、補綴治療が必要なく初診時診査から口腔衛生指導のみを行った群（衛生指導群）、口腔衛生指導の他にクラウン・ブリッジ・部分床義歯・全部床義歯の製作および義歯調整などの何らかの補綴治療を併せて行った群（衛生指導＋補綴群）、何らかの全身疾患を有しながら衛生指導と補綴治療を併せて行った群（有病者＋補綴群）、シェーグレン症候群と診断され衛生指導と補綴治療を併せて行った群（シェーグレン＋補綴群）である。すべての対象者に対して口腔衛生指導を行った。

安静時唾液量は、衛生指導群、衛生指導＋補綴群で有意に増加が認められた。刺激時唾液量は、衛生指導＋補綴群および有病者＋補綴群において、初診時と比較して12週間まで有意に増加した。

初診時にカンジダ菌が検出された対象者の中で、衛生指導＋補綴群、有病者＋補綴群において、初診後12週間後まで経時的にカンジダ菌の消失が著明に認められた。

O'Leary のプラークコントロールレコードを利用した評価スコアにより、口腔清掃状態の改善について、それぞれの対象者群で初診時と12週間後の状態の変化を検討した。すべての群において、口腔清掃状態の改善を認める患者が認められた。

初診時の患者口腔内に認められた症状は、シェーグレン＋補綴群、有病者＋補綴群、衛生指導＋補綴群の順番に重篤度を示した。治療が進行するに従い、初診後12週間後まで、経時的にその症状は軽減した。

口腔乾燥感は、すべての患者群において、初診後12週間後まで経時的に軽減した。

以上の結果から、口腔衛生指導単独と比較して、口腔衛生指導と補綴処置の併用治療により唾液流出量を増加させることが示された。さらに、カンジダ菌を減少させ、口腔乾燥症状改善が可能である

と考えられた。

よって、口腔衛生指導と補綴治療による咀嚼機能改善を早期に行うことが、口腔乾燥症の治療に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

本論文は、口腔乾燥感または口腔不快感を訴えている対象者に対して、補綴治療による咀嚼機能改善を行うと共に、口腔衛生指導を実施することの有用性について解析したものである。

安静時唾液量測定、刺激時唾液量測定、カンジダ菌検査、口腔清掃状態の改善及び口腔内症状の観察を行った結果、口腔衛生指導単独と比較して、口腔衛生指導と補綴処置の併用治療により唾液流出量を増加させることが示された。その結果として、カンジダ菌を減少させ、口腔乾燥症状改善が可能であると考えられた。

本論文における統計処理はt検定ではなく、分散分析を行うことが妥当であるという指摘を受けたが、今回の解析は症例数が少ないため不可能であった。今後、症例数を増やすことにより、分散分析を含めた詳細な解析を行っていくことが必要であると考えられる。なお、学位論文に関しては、主査・副査から改善すべき事項が指摘され、それに関して改定がなされた。

本論文は、口腔衛生指導と補綴治療による咀嚼機能改善を早期に行うことが、口腔乾燥症の治療に有用であることを示唆するものであり、松本歯科大学大学院歯学独立研究科における学位論文としての価値を認める。

学力の確認の結果の要旨

学力の確認に関して、以下の質問を行ない明確な回答が得られた。

- 1 有病者群をすべて一つにまとめた理由は？
- 2 口腔清掃状態の評価について、PCRの5%増減により改善と悪化に分類した理由は？
- 3 唾液の粘度試験とはどのようなものか？
- 4 抗菌剤（ミコナゾール）の投与の意義と理由は？

以上について、専門知識を口頭により確認した結果、十分な回答が得られ、博士課程を修了したと同等以上の学力と専門分野の知識を有していることが認められた。

氏名	丸山 雄介
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第121号
学位授与の日付	2011年7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	短縮歯列における顎関節の動態
指導教員	教授 増田 裕次
論文審査委員	主査 教授 鷹股 哲也 副査 教授 倉澤 郁文 副査 教授 田口 明

学位論文の内容の要旨

背景及び目的

歯を喪失し欠損が生じた場合、補綴学的には可及的速やかに欠損部を修復し、機能回復を図ることが重要であると考えられてきた。一方、臼歯2歯程度の欠損であれば顎口腔機能に問題はなく、欠損を即時に処置せずに、短縮歯列（Shortened Dental Arch : SDA）としてそのまま経過観察を行う概念も提唱されている。しかし、臼歯部欠損に対して「迅速な補綴処置が必要であるのか」、あるいは「そのまま経過観察が許されるのか」、この判断基準に関してはいまだ明確に提示されていない。

そこで、本研究では短縮歯列の抱える潜在的なリスクの有無を顎口腔機能の面から明らかにすることを目的とした。

実験方法

被験者は片側性遊離端欠損患者20名（男性10名、女性10名、平均年齢55.9歳）とした。歯科用X線CTによる下顎頭の形態的変化の観察、6自由度顎運動測定装置による最大咬みしめ時における下顎頭の変位測定、および Visual analogue scale による口腔内に関する満足度調査を実施した。

結果及び考察

まず、20名の被験者中7名において下顎頭の形態的変化を認め、このうち5名の被験者では欠損側と同側の顎関節で観察された。次に、最大咬みしめ時における下顎頭の変位方向はいずれも上方から前上方に集中していたが、変位量は欠損側のほうが非欠損側に比べて大きく変位する傾向にあった。さらに、口腔内に関する満足度は、発音と咀嚼の項目が総合的満足度に関与していることが判明した。また、咀嚼に関しては被験者の年齢との間に、咬合の安定と違和感に関しては短縮歯列の期間との間に、いずれも相関関係が認められた。

これらの結果から、短縮歯列の抱える潜在的なリスクの一端を明らかにした。その一方で、たとえ短縮歯列であっても、患者自身はその状況に満足してしまう傾向も明らかとなり、短縮歯列に対する補綴的介入を行う際の相矛盾した問題点が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

松本歯科大学病院を来院した片側性遊離端欠損患者に対して、顎関節の形態観察・噛み締め時の下顎の変位測定および満足度調査を行い、主に顎関節の状態から検討し、短縮歯列の抱えるリスクを明らかにしようとした研究である。

本論文はこのような目的に対して、研究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。

本研究は、短縮歯列の抱えるリスクの一端を明らかにし、歯科治療の方針決定に重要な示唆を与えるものである。さらに、歯列と口腔機能との関係を知る上での今後の研究に、非常に有用なものと考えられる。

以上より、本論文に学位論文としての価値を認める。なお、本論文は日本歯科補綴学会誌に掲載予定である。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位論文「短縮歯列における顎関節の動態 (Dynamic State of the Temporomandibular Joint in Patients with Shortened Dental Arches)」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. 短縮歯列と本研究で得られた関節変化との因果関係についてどのように考えるか？
2. 関節の形態変化や下顎の変位量の変化が出現するまでの時間的な要因についてどのように考察するか？
3. VASによる調査を行っているが、この方法の欠点は何か？
4. Osteophyte の出現するメカニズムについてどのように考えるか？
5. Erosion の画像上での判断基準をどのように設定したか？

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	橋本 洋幸
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第122号
学位授与の日付	2011年10月13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	血液凝固系に対する田七の作用
指導教員	教授 宮沢 裕夫
論文審査委員	主査 教授 浅沼 直和 副査 教授 高橋 直之 副査 准教授 中野 敬介

学位論文の内容の要旨

目的：

田七人参の根を乾燥させた田七に認められる止血作用を臨床応用するため、その血液凝固系に対する作用を検討する。

方法：

1. 田七粉末をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）あるいはウシ血清アルブミン（BSA）添加 PBS（PBS + BSA）で溶出し、溶出液に血漿を混合して、血液凝固系の外因系および内因系のスクリーニング法であるプロトロンビン時間（PT）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に対する田七の影響（効果）を調べる。
2. 上記溶出液を加熱し、APTT に対する効果を調べる。
3. 田七粉末を50%あるいは100%エタノールで溶出して APTT を測定し、コントロール（PBS のみ）と比較する。更に50%エタノール溶出液を濃縮・乾燥させたものを酢酸エチル可溶部、n-ブタノール可溶部、水可溶部に分画し、それぞれの APTT を測定してコントロールと比較する。

結果：

1. PBS 溶出田七と PBS + BSA 溶出田七は PT に影響を与えなかった。
2. PBS 溶出田七と PBS + BSA 溶出田七は APTT を田七濃度依存的に延長させ、その効果は PBS 溶出田七のほうが強かった。
3. PBS 溶出田七を熱処理しても APTT は変化しなかったが、PBS + BSA 溶出田七を熱処理すると田七を加えないときよりも APTT が短縮した。
4. 50%エタノール溶出田七は APTT を短縮させ、100%エタノール溶出田七は APTT を延長させた。
5. 50%エタノールで溶出された画分のうち、酢酸エチル可溶部のみ APTT をコントロール（PBS のみ）より短縮させ、n-ブタノール可溶部と水可溶部は APTT に影響を与えなかった。

考察と結論：

田七は血液凝固外因系には影響しない（結果1）。田七を PBS で溶出したものには水溶性成分が、

PBS+BSA で溶出したものにはこれに加えて脂溶性成分が含まれると考えられる。従って、結果2は、水溶性成分が凝固内因系を抑制し、脂溶性成分が促進することを示す。また、水溶性・脂溶性成分とも熱安定性で（結果3）、タンパク質の可能性は低い。熱処理によって内因系を促進する作用が強く現れたのは（結果3）、BSA が変性してこれに結合していた脂溶性成分の遊離が進んだためと推測される。内因系を促進する田七成分は、50%エタノールで溶出された画分のうち、酢酸エチル可溶部に含まれると考えられ（結果5）、この成分は止血薬として臨床応用できる可能性がある。ただし、この成分は100%エタノールで溶出された脂溶性のより高い成分には含まれていない（結果4）。

学位論文審査の結果の要旨

田七人參の根を乾燥させた田七は様々な疾患に適用されているものの、多くは実験に基づく十分な根拠なしに用いられてきた。田七の止血作用を臨床応用するにあたり、本研究では、田七の水溶性成分に血液凝固内因系を抑制する成分が、脂溶性成分には内因系を促進する成分が含まれることが示され、さらに促進成分を含むエタノール溶出画分をある程度絞り込むことができた。これは、田七の特定成分を止血薬に用いることのできる可能性を実験的に示したもので、本論文に学位論文としての価値を認める。

学力の確認の結果の要旨

審査会で以下のような質問がなされた。

1. プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間はどのような原理に基づいて測定されるのか。血友病を調べるにはどちらの時間を測定すればよいか。
2. 血液凝固の外因系・内因系それぞれの過程について、これらを促進あるいは抑制することが知られている物質にはどのようなものがあるか。
3. 田七成分の分画に使用された酢酸エチルやn-ブタノールには、どのような性質の成分が抽出されるのか。
4. 考察で述べられている仮説を検証するには、今後どのような実験をすればよいか。
5. 今回得られた血液凝固促進物質を実用化するには、更にどのような研究が必要か。
6. 今回の血液凝固促進成分が適用できる、あるいは適用できないケースにはどのようなものがあるか。

以上の質問に対して的確に答えたので、申請者は博士（歯学）として十分な学力と知識を有するものと審査員全員一致で認め、合格と判定した。

氏名	藤波 義明
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第123号
学位授与の日付	2011年12月8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	The dental caries area of rat molar was expanded by cigarette smoke exposure (タバコ煙曝露によってラット臼歯の齲蝕面積が拡大する)
指導教員	准教授 服部 敏己
論文審査委員	主査 教授 宮沢 裕夫 副査 教授 牧 茂 副査 教授 山本 昭夫

学位論文の内容の要旨

【目的】

受動喫煙とは自分の意思とは無関係に環境タバコ煙に曝されている状態である。古くから能動喫煙は多くの口腔疾患のリスク因子であり、口腔内の環境を悪化させることが知られている。近年、能動喫煙・受動喫煙の害に関する医歯薬学的データが急速に蓄積され、受動喫煙においてもこれまで考えられていた以上に深刻な健康被害を与えることが明らかとなってきた。健康被害の1例として、小児の受動喫煙で齲蝕歯数増加すると報告されているが、疫学調査しか存在しない。基礎的研究は未だ報告されておらず、その機序も解明されていない。そこで実験的齲蝕モデルラットを作成し、齲蝕に対するタバコ煙の影響について解析した。

【方法】

タバコ煙の曝露はNogueira-Filho Gdaらの報告を参考に、7週齢のWistar系雄性ラットに1日3回、1回に10本分のタバコ煙を8分間曝露した。実験的齲蝕は、1日1回 *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) MT8148 をラット口腔内に接種し作成した。*S. mutans* の接種はタバコ煙曝露開始から7日間、各日1回目のタバコ煙曝露前に行った。また実験期間を通して齲蝕誘発性餌およびシュークローズ水を自由摂取させた。タバコ煙曝露前と曝露開始30日後にペントバルビタール麻酔下でイソプロテレノールおよびピロカルピンを腹腔内投与し、直後からの15分間の刺激時唾液を採取し、唾液中コチニン濃度や *S. mutans* の測定に使用した。同時に、上顎臼歯頬側面より歯垢を採取し、齲蝕活動性試験に使用した。タバコ煙曝露開始31日後に深麻酔により屠殺し、上顎を摘出、4%パラホルムアルデヒドにて浸漬固定した。上顎臼歯咬合面を齲蝕検知液により染色し、染色された部分を齲蝕とした。齲蝕部分の組成を電子プローブ微小分析法(EPMA)により測定した。

【結果】

唾液の流量および *S. mutans* 数、歯垢中の齲蝕活動性はタバコ煙曝露群-対象群間およびタバコ煙の曝露前後での値に有意な差は見られなかった。唾液中コチニン濃度はタバコ煙曝露後のみ上昇し、他に比べて有意な差を示した。齲蝕検知液により検出された齲蝕は、両群ともにほぼ全ての裂溝に存

在した。その面積比はタバコ煙曝露群が対照群に比べ有意に大きかったが、EPMAによる解析では齲蝕部分のカルシウム、リンの含有量に差は見られなかった。

【結論】

タバコ煙の曝露は、ラット唾液中における *S. mutans* の生息数および活動性に影響を与えず、ラット上顎臼歯における再石灰化にも影響しなかった。しかし、齲蝕面積比は有意に増加したことから、タバコ煙の曝露により齲蝕が進行する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

主査 宮沢、副査 牧教授、山本教授により、藤波義明歯科薬理学講座助手提出の *Caries Research* に受理済みの「The dental caries area of rat molar was expanded by cigarette smoke exposure (タバコ煙曝露によってラット臼歯の齲蝕面積が拡大する)」と題する論文について、学位論文としての的確性について審議した。審査の過程でタバコ煙曝露と齲蝕面積拡大の因果関係について研究結果からの批判的吟味を含む質問がなされた。集約するとプロピレングリコール（ポリプロピレングリコール）による齲蝕検知液は多孔性コラーゲンに染色することから、唾液中のニコチン量がコラーゲン多孔性に関連するの否か、唾液分泌量による齲蝕面積拡大との関連などであった。また、本研究に関連する文献等についての内容確認、英文に関する基本的な学力についても口頭による試験を実施した。

学力の確認の結果の要旨

本論文は、従来より疫学調査で報告されていた齲蝕に対するタバコ煙の影響について、実験的齲蝕モデルラットを作成し、解析した数少ない論文である。著者はタバコ煙曝露動物の作成や齲蝕モデル動物の作成など、実験方法は既出の論文を参考にし、タバコ煙の曝露後の唾液成分、分泌量の変化、細菌学的検討、P、CaのEPMA解析を行った。その結果、タバコ煙の曝露は、ラット唾液中における *Streptococcus mutans* の生息数および活動性に影響を与えず、ラット上顎臼歯齲蝕部分のCa、Pの含有量にも影響しないが、唾液中ニコチン濃度の増加が何らかの影響を齲蝕面積拡大に与える可能性が示され、タバコ煙の曝露により齲蝕が進行する可能性が示唆されたとしている。齲蝕が進行した理由としては、齲蝕検知液が多孔性となった象牙質に浸透しコラーゲン線維を着色するため、タバコ煙の曝露が象牙質の多孔性に影響を及ぼしている可能性、あるいは以前の著者の報告より、タバコ煙曝露15日後の総タンパク質量、アミラーゼ活性、ペルオキシダーゼ活性が一過性に減少していることから、タバコ煙曝露15日後の口腔内環境が31日後の齲蝕面積比に影響している可能性が考えられるとしている。

本論文は喫煙と代表的な口腔疾患である齲蝕との関連を科学的吟味に基づいて解明したもので近年医学的、社会的な話題となっている「禁煙」へのEBM確立の一端を担う研究である。また、歯科医療・医学の発展と疾患抑制に寄与、貢献できる論文であると考えられる。

審査委員は本論文を博士（歯学）の学位を授与するに十分に値するものと全員一致で判断した

氏名	村木 英司
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第124号
学位授与の日付	2011年12月8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	Immunohistochemical Localization of Notch Signaling Molecules in Ameloblastomas (エナメル上皮腫における Notch シグナル分子の免疫組織化学的局在)
指導教員	教授 川上 敏行
論文審査委員	主査 教授 吉澤 英樹 副査 准教授 内田 啓一 副査 講師 中山 洋子

学位論文の内容の要旨

【目的】 エナメル上皮腫は WHO の分類で、歯原性良性腫瘍の「歯原性上皮で成熟した線維性間質を伴い、歯原性外胚葉性間葉組織を伴わないもの」に当る歯のエナメル器の組織構造を模す腫瘍である。Notch シグナルは形態形成や細胞の分化を司る代表的な転写調節因子であり、とくに細胞分化の中でも側方分化に重要な役割を持っていることが知られている。そこで、この細胞分化を司っている Notch シグナルについて、エナメル上皮腫における細胞分化の観点から追究した。

【方法】 今回の研究材料は、愛知学院大学歯学部口腔病理学講座にて取り扱われエナメル上皮腫と診断された50症例の中から病理組織学的に再評価した WHO の分類で典型的な「Solid/Multicystic Type」40症例である。免疫組織化学的手法(IHC)を用い、Notch とそのリガンドである Jagged の発現の分布状態を検討した。検索全症例は、病理組織像から次の①立方形の基底細胞、②円柱形の基底細胞、③エナメル髓様細胞、④扁平上皮化生部、⑤間質線維芽細胞、の5部分に区分した。なお、IHC の判定は平均陽性率 CS-Index によった。

【結果と考察】 IHC の検討で、Notch シグナルは増殖した濾胞型のエナメル上皮腫の胞巣の基底部の細胞が強く反応し内部の星型細胞は若干弱くなる傾向が伺われた。これらの傾向は Jagged についてもほぼ同様であった。これを、CS-Index によって検討した所、まずエナメル上皮腫の胞巣の基底細胞について、Notch と Jagged とともに小型立方型の細胞ではその発現が弱く、円柱形の細胞の方がその発現が強い事が判明した。これは、その形状から、立方形細胞の方が分化の程度が低い状態のままであり、Notch シグナルが強く働いていないのに対し、胞巣内部の細胞は、エナメル髓様、扁平上皮化生の細胞ともに Notch シグナルが働いていた。また、間質の線維芽細胞にもその発現が認められた。以上の結果から、Notch シグナルの発現は、エナメル上皮腫の腫瘍細胞における細胞分化その細胞性格の獲得に何らかの関与をしている事が強く示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本論文の研究対象のエナメル上皮腫は WHO の分類で歯原性良性腫瘍の「歯原性上皮で成熟した線維性間質を伴い、歯原性外胚葉性間葉組織を伴わないもの」に属す代表的腫瘍である。形態形成や細胞の分化を司る代表的な転写調節因子 Notch シグナルについて、エナメル上皮腫について細胞分化の観点から追究したものである。研究材料は、WHO の分類で典型的な「Solid/Multicystic Type」のエナメル上皮腫40症例で、免疫組織化学的手法（IHC）を用い、Notch とそのリガンドである Jagged の発現の分布状態を検討したものである。その結果については、病理組織像から次の①立方形の基底細胞、②円柱形の基底細胞、③エナメル髓様細胞、④扁平上皮化生部、⑤間質線維芽細胞、の5つに区分し、IHC の判定は平均陽性率 CS-Index によっている。これらの研究方法は今回に研究に極めて適切であると考えられた。さらに IHC の結果は、Notch シグナルは増殖した濾胞型のエナメル上皮腫の胞巣の基底部の細胞が強く反応し内部の星型細胞は若干弱くなる傾向が伺われた。これを、CS-Index によって検討した所、まずエナメル上皮腫の胞巣の基底細胞について、Notch と Jagged とともに小型立方型の細胞ではその発現が弱く、円柱形の細胞の方がその発現が強い事が判明した。

以上の結果から、本論文では、Notch シグナルの発現は、エナメル上皮腫の腫瘍細胞における細胞分化その細胞性格の獲得に何らかの関与をしている事が強く示唆するとしている。この研究論文は、その手法、得られた結果から導いた考察とその結論はいずれも適切であり、学位請求論文として審査するのに値するものと結論され、本審査委員会は審査合格と判定した。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「Immunohistochemical Localization of Notch Signaling Molecules in Ameloblastomas (エナメル上皮腫における Notch シグナル分子の免疫組織化学的局在)」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。

主要な質問事項（順不同）は、次のとおりである。

1. 組織型によって発現状況はどのように変わり、臨床的態度に関係しますか。
2. 本腫瘍において、その再発や悪性化に関与している可能性はありますか。
3. Notch 発現の強弱によって臨床的予後に影響がありますか。

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、博士課程修了者と同等な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、本申請論文は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取得者として、歯科とくに基礎歯科医学のみならず、臨床歯科医学、とりわけ口腔外科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	山口 正人
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第149号
学位授与の日付	2012年2月23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	健常高齢者における多方位口唇閉鎖力 —その特性と体格・握力・残存歯との関連—
指導教員	教授 増田 裕次
論文審査委員	主査 教授 鷹股 哲也 副査 教授 吉澤 英樹 副査 准教授 松尾 浩一郎

学位論文の内容の要旨

目的

超高齢社会を迎えたわが国では、増加し続ける高齢者の生活の質(QOL)の向上を目的として、健康の維持・増進のために口腔機能の重要性が啓蒙されている。しかし、口腔機能を評価するうえで、客観的な方法がなく、口腔の健康維持のための指標がないのが現状である。近年、口腔の重要な機能の一つである口唇閉鎖機能に関して、口すぼめ運動による口唇閉鎖力を多方位において測定するため新たな測定装置が開発された。高齢者の口唇閉鎖力の特性を定量的に評価することは、今後の口腔機能の健康維持を推進するために重要であると考えられる。そこで、本研究の目的は、多方位口唇閉鎖力測定装置を用いて、健常高齢者における口唇閉鎖力の特性ならびにその体格・握力・残存歯の状態との関連を検討し、口腔機能評価の第1歩とすることである。

対象および方法

長野県在住60歳以上の健常高齢者139名(男性62名、女性77名、平均年齢 69.6 ± 5.2 歳)を対象とし、口唇閉鎖力、身長、体重、握力、歯の状態ならびに義歯装着の有無をそれぞれ記録した。多方位口唇閉鎖力測定装置を用いて、最大努力での口すぼめ運動時の多方位口唇閉鎖力を測定した。口唇閉鎖力の性差の有無、対称的方向別口唇閉鎖力間の関連さらに、全8方向における口唇閉鎖力の総和(総合力)と年齢、体格、握力ならびに残存歯数、前歯保全の有無、アイヒナー分類による臼歯咬合支持域、義歯装着との関連について統計学的解析を行った。

結果および考察

男性の総合力は女性に比べて有意に大きかった。方向別口唇閉鎖力は、垂直方向、斜め方向、水平方向の順で大きかった。7対の対称的方向別口唇閉鎖力間において、男性では4対間に、女性では7対間すべてに有意な相関が認められた。また大きさの対称性は、男性では1対間に、女性では4対間に認められなかった。男性では、身長、体重と口唇閉鎖力との間に弱い相関が認められたのに対し、女性では、そのような傾向は見られなかった。また男女ともに総合力と残存歯数との間に関連は見られず、アイヒナー分類別に総合力を検討したところ、各群間に有意差を認めなかった。男性におい

て、義歯装着者は未装着者に比し総合力は有意に大きかった。高齢者における口すぼめ時の口唇閉鎖力には、小児、若年成人とは異なる方向特異性が見られた。また高齢者の口唇閉鎖力は年齢、残存歯の状態との関連は見られなかったが、義歯装着が影響する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

口唇閉鎖力は、咀嚼、嚥下、会話などの口腔機能にとって重要であるといわれており、機能回復を図る歯科臨床の上でも重要な問題と考えられる。本研究は、高齢者を対象とした野外調査によって、数多くの高齢者の多方位口唇閉鎖力を測定し、その特性を明らかにするとともに、体格・体力・歯を中心とした口腔内状態などとの関係を明らかにしようとしたものであり、高齢者における多方位口唇閉鎖力の基盤となる研究である。

本研究結果から、多方位口唇閉鎖力は方向特異性があり、男性の方が大きいことや男性では体格にも影響されることが明らかとなった。しかし、握力には相関を持たず、残存歯数にも影響されないことも示された。このような口唇閉鎖力の特徴は口唇機能の基礎的研究にも有用であることを示唆する。さらに、義歯の有無が口唇閉鎖力に影響及ぼす可能性も見出され、口唇閉鎖力を検討することは、今後、歯科臨床の診断・治療に用いることができる可能性を示すと考えられる。

本論文はこのような研究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、本論文に学位論文としての価値を認める。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位論文「健常高齢者における多方位口唇閉鎖力—その特性と体格・握力・残存歯との関連— (Multidirectional lip-closing force in healthy elderly persons –Characteristics of lip-closing force and its relations with physiques, handgrip strength and dentate status–)」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. アイヒナー分類と口唇閉鎖力との関係は高齢者に限ったことか？
2. 口唇閉鎖力と他の口腔機能との関係性はあるのか？
3. 最大努力での今回の測定結果と機能時の口唇閉鎖力との関係をどう考えるか？
4. 口唇閉鎖力と義歯との関係をどう考察するか？
5. 今後、この結果を歯科臨床に生かすためにどのような研究が必要か？

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。