

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8号 (2012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、2012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150号	佐藤 哲夫	治療抵抗性歯周炎患者のアジスロマイシン投与における臨床的、細菌学的評価	1
第151号	丹羽 萌	ストレスに伴う自律神経活動の変化に対する精神鎮静法の効果—亜酸化窒素吸入鎮静法の影響について—	4
第152号	青木 伯永	Genetic polymorphism of the salivary mucin gene <i>MUC7</i> in severe caries in Japanese pediatric patients (日本人小児乳歯列期重度齲蝕症における唾液ムチン遺伝子 <i>MUC7</i> の遺伝子多型解析)	7
第153号	秋田 大輔	骨髄間葉系細胞に対する多血小板血漿の作用	10
第154号	伊藤 香那	口腔外科診療室内の汚染エアロゾルの拡散状況について	12
第155号	唐澤 基央	サンドブラスト処理によるブラケット—ワイヤー間の摩擦特性に関する研究—	14
第156号	木曾 有紀子	Production and enzymatic properties of a prolyl tripeptidyl peptidase of <i>Streptococcus anginosus</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> のプロリル トリペプチジルペプチダーゼの産生と酵素学的特性)	17
第157号	斉藤 進之介	Immunohistochemical Expression of Heat Shock Protein27 in the Mouse Dental pulp after immediate teeth Separation (歯間分離後のマウス歯髄における HSP27の免疫組織化学的発現)	19
第158号	下地 茂弘	下顎埋伏智歯抜去における飛沫とエアロゾルの発生およびその抑制法の効果に関する検討	22
第159号	高木 伸子	ビデオ画像解析による正常乳児における吸啜運動の観察	24
第160号	竹尾 健吾	歯科用 CT を用いた解剖学的下顎頭運動の多点解析—正常咬合症例と顎偏位症例の側方滑走運動時の下顎頭運動の比較—	27
第161号	堂東 正輔	口唇閉鎖力および舌圧と側面顔面形態の関連について	30
第162号	中村 貴美	The Endogenous Opioids Related with Antinociceptive Effects Induced by Electrical Stimulation into the Amygdala (扁桃体電気刺激により誘発される抗侵害作用における内因性オピオイドの関与)	31
第163号	鍋山 篤史	Immunohistochemical Expression of Hard Tissue Related Factors in the Mouse Dental Pulp after Immediate Teeth Separation (歯間分離後のマウス歯髄における硬組織関連因子の免疫組織化学的発現)	33
第164号	丸川 和也	唾液腺癌の抗癌剤耐性獲得機構	36
第165号	三木 学	Magnetic Resonance Imaging (MRI) による咬合性外傷の評価	38
第166号	水野 瑠莉香	上下口唇閉鎖力の水平方向対称性と正面顔面形態との関連	40
第167号	山口 政志	日本の歯科医療の現状と今後の方向性についての検討—マクロ的視点からの分析—	42

第168号	小島 正彰	現在歯数と総死亡、がん、虚血性心疾患・脳血管疾患との関連—歯科医師集団のコホート研究による検討—	44
-------	-------	--	----

◇論文提出によるもの

学位記番号	氏名	論文題目	頁
第169号	原田 寿久	マウス歯科矯正学的牽引側歯根膜における Osterix 発現の免疫組織化学的検討	46

氏名	佐藤 哲夫
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第150号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	治療抵抗性歯周炎患者のアジスロマイシン投与における臨床的、細菌学的評価
指導教員	(主) 教授 吉成 伸夫 (副) 教授 小笠原 正 (副) 教授 平岡 行博
論文審査委員	主査 准教授 柴田 幸永 副査 教授 音琴 淳一 副査 准教授 服部 敏己

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究の目的は、治療抵抗性歯周炎の治療法として抗菌薬物療法が有効であるかどうか、初診時から各治療ステージにおける臨床パラメーター、および、細菌叢の変化を治療効果の指標として real time PCR 法を用いて測定し、検索した。

【研究材料・方法】

被験者は、全身的に健康で、初診より過去6ヶ月以内に歯周病治療を受けておらず、かつ、抗菌薬の服用がない者とし、16歯以上の現在歯（智歯を除き、複根歯4歯以上を含む）があるものとした。病態の程度は、プロービング深さ Probing Depth: PD 4 mm 以上の部位各歯6点計測で20%以上、歯槽骨吸収率（Scheiらによる骨吸収メジャー測定法¹²）は、平均で30%以上の歯周炎患者を対象とした。初診時に歯周組織検査：全顎法エックス線写真撮影、口腔内写真撮影5枚法（正面、左、右側面、口蓋側、舌側）、臨床パラメーター測定 PD、Bleeding On Probing: BOP、歯肉炎指数、歯の動揺度、および細菌学的評価のためのサンプルとして唾液採取を施行した。その後、通法に従い歯周基本治療として、プラークコントロール、歯肉縁上スケーリング、スケーリング・ルートプレーニング: SRP を7~10日間隔で施行し、SRP終了後4週に再評価検査を行った。再評価検査時には、初診時同様に唾液採取を施行した。再評価検査においてPDの改善が認められない部位に対して再SRPを施行、再SRP終了後からさらに4週に再評価検査、唾液採取を施行した。この再評価検査において、BOP部位率が初診時の30%以上残存している被験者を治療抵抗性歯周炎罹患被験者、すなわち抗菌剤服用群として薬物療法へと移行した。使用した抗菌薬は、アジスロマイシン単回投与製剤（ジスロマック SRR、ファイザー株式会社、東京）で、薬物療法開始後4~7週で再評価検査、および唾液採取を施行した。なお、抗菌薬服用から次の再評価検査までの期間中も、被験者には7~10日間隔で来院させ、縁上プラークコントロール、経過観察を施行した。一方、BOP部位率が初診時の30%未満の被験者は、歯周基本治療により改善が認められたもの（治癒群）として投薬対象からは除外し、治癒の時点で唾液採取は終了とした。

採取した全唾液から細菌 (*Porphyromonas gingivalis* : *P.g.* および *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 菌) の DNA を抽出し、real time-PCR により細菌の存在の有無、口腔内総菌数に対する各細菌の割合、および細菌数を解析した。

被験者の臨床パラメーターにおける治癒群、抗菌剤服用群間の有意差、細菌数、および総細菌数に対する各細菌の割合を求めるにあたり、それぞれの平均値、標準偏差を算出し、統計学的処理を行った。

【結果および考察】

実験スケジュールを終了した31名の被験者のうち、26名はプラークコントロール、SRP 等の機械的除去療法により臨床的改善が得られ、5名が治療抵抗性であった。投薬前の臨床パラメーターは、治癒した群の方が、抗菌剤を服用した群、すなわち、治療抵抗性菌周炎症例より、良好な改善を示した。抗菌剤服用後は、両群に有意な差を認めなかったが、BOP は、抗菌剤を服用した群が非投与の治癒した群より良好な改善を示した。

さらに、抗菌剤を服用した群における細菌の変化は、総菌数と *P.g.* 菌の減少が確認された。特に、*P.g.* 菌数は2度のSRP処置の施行で初診時の1%に減少していた。以上の結果から、アジスロマイシンの投与は、治療抵抗性菌周炎に対する治療法として有効である可能性が唆された。

学位論文審査の結果の要旨

本学位論文は、治療抵抗性菌周炎に対して、アジスロマイシン服用により総菌数中に占める *P.g.* 菌の割合が、治療の進行にともなって減少したことから、薬剤の特徴である半減期の長さや良好な組織移行性、食細胞に摂取されることによる高濃度を持続的に感染部位で保つことにより、菌周ポケット内に浸出した薬剤の効果によってバイオフィルムを破壊、質的变化の可能性が示唆されている。

今後、適切な細菌検査と適応症の分類が確立されれば、同剤投与はバイオフィルム感染症としての菌周病治療において、非外科的治療の有効な補助療法として応用される可能性が示唆された。

以上により、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

申請者の学位論文“治療抵抗性菌周炎患者のアジスロマイシン投与における臨床的、細菌学的評価”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、口頭試問による試験を行った。

質問事項は、

1. Real-time PCR 法で細菌数が計測できる機序について
2. 総菌数定量用のプライマーについて
3. 菌周病関連細菌の動態が、プラーク、GCF ではなく唾液で検出できるのか
4. 本研究における治療抵抗性菌周炎の定義について
5. アジスロマイシンが短期間で血中濃度が減少するにも関わらず、その効果が持続するのはなぜか

以上の質問や意見が出された。本大学院生は口頭にて回答した。本審査委員会は、この研究を本学の学位論文として、臨床歯科医学に示唆を与える内容を含んだ研究であると評価した。また、本大学院生は博士（歯学）として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	丹羽 萌
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第151号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	ストレスに伴う自律神経活動の変化に対する精神鎮静法の効果—亜酸化窒素吸入鎮静法の影響について—
指導教員	(主) 教授 澁谷 徹 (副) 准教授 金銅 英二 (副) 講師 中山 洋子
論文審査委員	主査 教授 増田 裕次 副査 教授 小笠原 正 副査 准教授 富田 美穂子

学位論文の内容の要旨

【目的】

歯科治療時のストレスが循環動態や自律神経活動に及ぼす影響については報告されているが、身体的ストレスが加わった状況で、精神鎮静法を併用した際のストレスの強さや自律神経活動への影響を検討したものはない。本研究では、歯科治療時に伴う痛みストレスに相当するものとして寒冷昇圧試験（CPT）を行い、亜酸化窒素吸入鎮静法の併用が、CPTに伴う循環動態や自律神経活動の変化にどのように影響するのかについて検討した。

【方法】

研究1：予備研究

対象は健康成人男性ボランティア3名とした。被験者を仰臥位にし、安静後、トノメトリー法による連続血圧と心拍数を1分間測定した。その後CPTを施行し、CPT施行1分間、これらを測定した。測定終了後、5分間安静を保ち同様の試験を計3回繰り返した。収縮期血圧（SBP）を周波数解析し、得られた低周波成分（SBP-LF）を交感神経活動の指標とし、心電図のR-R間隔を周波数解析し、得られた高周波成分（HR-HF）を副交感神経活動の指標とした。

研究2：CPTに伴う循環動態と自律神経活動の変化に対する亜酸化窒素吸入の影響

対象は健康成人男性ボランティア7名とした。被験者を仰臥位にし、安静後、100%酸素吸入を2分間行い、血圧、心拍数および自律神経活動を1分間測定した（Control）。その後CPTを行いこれらを1分間測定した。亜酸化窒素濃度を20%とし10分後に血圧、心拍数および自律神経活動を1分間測定し、その後CPTを行い1分間測定した。次いで亜酸化窒素濃度を30%とし10分後に血圧、心拍数および自律神経活動を1分間測定し、その後CPTを行い、1分間測定した。CPTに伴う収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SBP-LFおよびHR-HFの変化を検討するために、ControlとCPTの各測定時の平均値を用いて比較を行った。亜酸化窒素吸入に伴う収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SBP-LFおよびHR-HFの変化を検討するために、Controlと20%亜酸化窒素、30%亜酸化窒素の各測定時の平均

値を用いて比較を行った。CPTに伴う収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SBP-LFおよびHR-HFの変化に対する亜酸化窒素吸入の影響を検討するために、CPT前後の各測定値の差をCPT前の各測定値に対する百分率で表わし、比較を行った。

【結果と考察】

研究1

CPTに伴う循環動態や自律神経活動の変動は、CPTの5分後にはCPT施行前の値まで戻った。また、CPTを2回、3回と繰り返すことによる慣れの影響はなかった。

研究2

- 1) 収縮期血圧、拡張期血圧およびSBP-LFはCPTにより有意に上昇し、心拍数はCPTにより有意に増加した。HR-HFはCPTによる有意な変化はみられなかった。
- 2) 収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、SBP-LF、HR-HFとも、20%、30%亜酸化窒素吸入による有意な変化はなかった。
- 3) 収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、HR-HFは、CPT、20%亜酸化窒素吸入下でのCPT、30%亜酸化窒素吸入下でのCPTのいずれの上昇率にも有意差はなかった。SBP-LFは、20%、30%亜酸化窒素吸入でCPTに伴うSBP-LFの上昇率が軽減する傾向を示したが、有意な差ではなかった。

亜酸化窒素を用いた吸入鎮静法は、精神的ストレスの軽減に効果があるが、ある程度の痛みを伴う身体的ストレスを軽減する効果はなく、痛覚を遮断するための十分な局所麻酔効果が必要であると思われる。局所麻酔法では十分に痛覚を遮断することが困難であることが予想される処置においては、さらに強力な鎮痛効果を有する薬剤を併用した鎮静法を考慮する必要があると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

亜酸化窒素鎮静法は、古くから臨床に使用されているにもかかわらず、身体的ストレスによる自律神経系の変動に対する影響が、未だに明らかにされていない。本研究は、亜酸化窒素吸入鎮静法が寒冷昇圧試験に伴う循環動態や自律神経活動の変化にどのように影響するかを調べたものである。臨床における亜酸化窒素鎮静法の使用方法に対して、大変重要な意義を有していると判断される。

本研究では、循環動態として血圧、心拍数を、また、自律神経活動として収縮期血圧波形やR-R間隔波形を周波数分析して得られた値を用いている。さらに、予備実験も行い、CPTの影響を確認している。申請者は博士課程において十分な実験手法を修得していると考えられる。

本研究結果から、亜酸化窒素鎮静法が寒冷昇圧試験による循環動態や自律神経活動の変化に影響を及ぼさないことが実証されている。亜酸化窒素鎮静法に関する基盤となり得る知見であることも、文献的知識をもとに考察されている。

本論文は、亜酸化窒素を用いた吸入鎮静法は、精神的ストレスの軽減に効果があるが、ある程度の痛みを伴う身体的ストレスを軽減する効果はないことを示し、痛覚を遮断するための十分な局所麻酔効果が必要であることを示唆するものであり、臨床上、非常に有用なものと考えられる。

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「ストレスに伴う自律神経活動の変化に対する精神鎮静法の効果—亜酸化窒素吸入鎮静法の影響について—」(The effects of nitrous oxide inhalation to the change of autonomic nervous activities accompanying stress)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. 亜酸化窒素鎮静法の鎮痛作用について
2. 精神ストレスと身体ストレスのちがいについて
3. 亜酸化窒素鎮静法のストレスへの影響について
4. 自律神経活動に対する年齢の影響について
5. 周波数分析について

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	青木 伯永
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第152号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Genetic polymorphism of the salivary mucin gene <i>MUC7</i> in severe caries in Japanese pediatric patients (日本人小児乳歯列期重度齲蝕症における唾液ムチン遺伝子 <i>MUC7</i> の遺伝子多型解析)
指導教員	(主) 教授 牧 茂 (副) 准教授 岩崎 浩 (副) 准教授 深澤 加與子
論文審査委員	主査 教授 山本 昭夫 副査 教授 平岡 行博 副査 准教授 柴田 幸永

学位論文の内容の要旨

【目的】

唾液中の抗菌タンパク質は口腔内において、消化、潤滑、抗菌、緩衝、歯質の成熟ならびに再石灰化などの作用があり、齲蝕発症や進行において重要な役割を担っている。これまでにも、齲蝕発症と唾液作用との関連性の研究報告は数多く認められるが、宿主要因、特に遺伝的要因との関連を調べた研究報告はかなり少ない。

そこで本研究では齲蝕発症の遺伝的要因を明らかにするために、抗菌タンパク質の中で嚥下および消化作用、更には *S.mutans* に対する抗菌作用を有するムチンに着目した。なかでも、ムチン遺伝子 *MUC7* にコードされている低分子量ムチン (MG2) は主要発現組織が唾液腺であり、細菌やウイルスの侵入に対する防御機能を有している。従って本研究では、乳歯列期重度齲蝕症と *MUC7* のタンデムリピート部位の遺伝子型に関連性があるのか検討を行った。

【対象と方法】

対象は本病院小児歯科に通院中の乳歯列期の3歳から6歳の健常児で、コントロール群は齲蝕がない70名、重度齲蝕群は齲蝕経験指数が10以上の92名とし、糖尿病、肝炎、HIV等の全身疾患を有する患児は除外した。

実験方法はインフォームドコンセント取得後、舌細胞を採取し、これからゲノムDNAを抽出後、*MUC7* のタンデムリピート領域をPCR法にて増幅し、電気泳動を行った。得られたDNA泳動のパターンの違いにより遺伝子型の決定を行った（タンデムリピートが6個認められる場合を6-6型、5個認められる場合を5-5型、双方が認められる場合を5-6型とした）。なお、本研究は松本歯科大学倫理委員会の承認を得て実施された。

【結果】

遺伝子型解析を行った結果、コントロール群において出現率が最も高かったのは6-6型で

54.3%、重度齲蝕群では5-6、6-6型がそれぞれ47.8%、45.7%と同程度の出現率を示した。また、フィッシャーの直接確立検定を用いて統計解析を行ったところ、有意差は認められなかった。

【考察と結論】

*MUC7*の多型は、そのタンデムリピートの長さにより、様々な分子量のMG2タンパク質が生体内で合成されることで、これらの機能的な差が乳歯列期重度齲蝕症との相関に結びつくものと考えられた。しかし、今回の結果は、乳歯列期重度齲蝕症と*MUC7*の遺伝子型間における相関性を認めなかった。このことは*MUC7*が重度齲蝕症において、直接的な遺伝的要因ではないことが示唆された。

しかしながら、口腔ケアならびに口腔環境が不良であるにも関わらず、齲蝕症を発症しないケースがある。この場合、宿主の遺伝的要因による影響がかなり大きいことが考えられるため、今後も唾液中に存在する他の抗菌タンパク質の遺伝子についての検索・解析を行い、齲蝕に関わる遺伝的要因を明らかにしていくことが重要である。

学位論文審査の結果の要旨

齲蝕と歯周疾患は、歯科領域において二大疾患と呼ばれている。近年、歯周疾患は、その病態解析と関連遺伝子検索、歯垢形成・骨吸収機構など、宿主側からの様々な原因究明に関する研究が行われている。しかしながら、齲蝕の発生に関しては、一般に食生活や口腔環境が主要因であると考えられており、臨床的所見や疫学調査は多数報告されているものの、宿主要因、特に遺伝子レベルでの知見は今のところ殆ど無いのが現状である。

そこで本論文では、小児期で特有に発症する重症齲蝕を対象に、抗菌ペプチド、唾液タンパク質、各種サイトカインやエナメル質及び象牙質発生・形成に関わる分子などに着目し、その中から嚥下および消化作用、更には*S.mutans*に対する抗菌作用を有する唾液タンパク質ムチン(*MUC7*)に着目しPCR法により被験者のDNAを用いてSNPsを解析し、重症齲蝕関連遺伝子の検索及び同定とそれらの機能解析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。

結論として乳歯列期重度齲蝕症と*MUC7*の遺伝子型間における相関性は認められず*MUC7*が重度齲蝕症において、直接的な遺伝的要因ではないことが示唆されたが、本研究は、重症齲蝕の発症・進行を遺伝的要因から捉えて明らかにすることに主眼がおかれており、仮に関連遺伝子を発見した場合、これを用いた宿主側からの齲蝕診断法の確立とキットの開発、更に予防歯科学への応用に生かされ、有望視されるものと考えられ、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などの見識を持っている。

以上より、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

申請者の学位論文 Genetic polymorphism of the salivary mucin gene *MUC7* in severe caries in Japanese pediatric patients (日本人小児乳歯列期重度齲蝕症における唾液ムチン遺伝子*MUC7*の遺伝子多型解

析) 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

- ①filled primary teeth はどのような意味であるのか？
- ②対象年齢を 3 歳から 6 歳としたのはなぜか？
- ③タンDEMリピートの数により抗菌作用に差はあるものなのか？
- ④ムチンと歯周疾患の間には相関は認められるのか？
- ⑤他の抗菌タンパク質との関連は検討したのか？

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	秋田 大輔
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第153号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	骨髄間葉系細胞に対する多血小板血漿の作用
指導教員	(主) 教授 篠原 淳 (副) 教授 川上 敏行 (副) 教授 平岡 行博
論文審査委員	主査 教授 中村 浩彰 副査 教授 高橋 直之 副査 教授 吉成 伸夫

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

多血小板血漿（platelet-rich plasma：PRP）はインプラント治療の骨造成に際して、歯科領域において広く用いられており、ヒト骨髄間葉系細胞移植においても PRP を併用することが有用であると考えられる。しかし、PRP の骨造成に対する有効性については不明な点も残されている。また、本研究はその条件を確立するための基礎研究として、PRP の骨髄間葉系細胞への作用について解析したものである。

【材料と方法】

不死化骨髄間葉系幹細胞（UE7T-13細胞）を PRP または血清を添加した培養液にて培養し、細胞増殖に対する影響を評価した。骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化誘導能については各種分化誘導培地を用いて培養し、Alizarin Red 染色、Oil Red O 染色、Alcian Blue 染色により検討した。また、Real-time PCR 法により骨芽細胞マーカー（I型コラーゲン、オステオプロテゲリン、オステオポンチン、オステオカルシン）や軟骨細胞マーカー発現（Sox 9、アグリカン、II型コラーゲン）についても解析した。さらに、PRP の作用機序を明らかにするために、PRP に含まれる PDGF と BMP について ELISA 法により測定した。

【結果と考察】

10%血清添加は UE7T-13細胞の増殖を上昇させた。低濃度 PRP 添加は細胞増殖を促進したが、高濃度 PRP は細胞増殖を低下させた。また、50%PRP/血清（-）培地は骨芽細胞や軟骨細胞のマーカー発現を上昇させ、Alizarin Red 陽性、Alcian Blue 陽性の細胞外基質産生を促進した。一方、血清添加は骨芽細胞、軟骨細胞への分化を抑制した。PRP に含まれるサイトカインについて検討したところ、PDGF-AA, AB, BB や BMP2, 7, 9 が含まれていることが明らかとなった。

以上のことから、PRP は骨芽細胞や軟骨細胞への分化を促進することが明らかとなった。この分化促進作用は PRP に含まれている PDGF や BMP によるものであると考えられた。また、50%PRP/血清（+）では血清の増殖促進作用により、骨芽細胞、軟骨細胞への分化が抑制されたと推測される。

学位論文審査の結果の要旨

本学位論文は骨髄間葉系細胞を用いた再生歯科医療のための基礎的研究として、PRPの作用について細胞生物学的手法を用いて検討したものである。血清とPRPを併用した研究により、1) 低濃度PRPと血清との併用は増殖促進作用があるのに対し、高濃度PRPは増殖抑制すること、2) 高濃度PRPには骨髄間葉系細胞を骨芽細胞、軟骨細胞に分化誘導する作用があること、3) PRPにはPDGFやBMPが含まれており、PRPの分化誘導作用にはこれらのサイトカインが関与する可能性があることが明らかとなった。本論文は、PRPの再生歯科医療における有用性を示すとともに、その作用機序についても言及した点において重要な論文である。

以上のことから、本論文は再生歯科医学領域の基礎的研究のみならず、臨床的な再生治療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「骨髄間葉系細胞に対する多血小板血漿の作用」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) WST法の原理について（中村）
- 2) 低濃度PRPの増殖促進作用が、血清存在下では抑制される理由について（高橋）
- 3) OPGを骨芽細胞マーカーに選んだ理由について（高橋）
- 4) 細胞突起を有する細胞の意味について（吉成）
- 5) PRPを臨床応用する際に生体内の血清はどのように影響を及ぼすと考えられるか。（吉成）
- 6) ELISA解析にBMP2, 7, 9を選んだ理由について（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、本研究に用いた細胞培養法、Real-time PCR法、ELISA法などの細胞生物学的手法を習得しており、博士課程修了者として再生歯科医学の発展性、将来性についての見識を有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	伊藤 香那
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第154号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	口腔外科診療室内の汚染エアロゾルの拡散状況について
指導教員	(主) 教授 各務 秀明 (副) 教授 澁谷 徹 (副) 講師 中山 洋子
論文審査委員	主査 教授 山本 昭夫 副査 教授 音琴 淳一 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】

歯科診療時に発生する飛沫やエアロゾルは院内感染の原因となり、感染性微生物の吸入の他、粘膜付着、環境表面汚染による職業・医療安全上の問題も考えられる。また、本邦においては1つの診療室内に複数の診療台が設置されている複数診療台設置診療室が一般的であるが、複数診療台設置診療室における汚染エアロゾルの飛散状況については報告が少ない。そこで本研究では、口腔外科処置による口腔内細菌の拡散の可能性と、複数診療台設置診療室での汚染エアロゾルの拡散状況について検討を行った。

【研究方法】

松本歯科大学病院口腔外科外来の個別診療室、および複数診療台設置診療室において、口腔内細菌拡散、血液エアロゾルの拡散について検討を行った。また、複数診療台設置診療室においては、パーティションを隔てて隣接したチェア間での口腔内細菌拡散についても検討を行った。細菌の検出には血液寒天培地を用い、細菌コロニー数を測定記録後、グラム染色を行った。また、培養した培地から菌液を Mitis-Salivarius (MS) 培地にも植菌し、細菌コロニー数を測定記録した。血液エアロゾルの検出にはノズルの先端にフィルタをとりつけた移動式口腔外バキュームを用い、血液検出試験（ロイコマラカイトグリーン法）を行った。

【結果と考察】

個別診療室においては、術野から3.0m離れた場所においてもコロニー形成を認め、一部はMS培地で増殖が見られた。複数診療台設置診療室においては、検討を行った31日中、午前3時間では68%、午後4時間では77%で血液エアロゾルが検出された。また、術野から9mの場所においても319CFU/m³/hのコロニー形成が認められた。複数診療台設置診療室ではチェア間にパーティションが設置されているが、隣接するチェアにおいても82%でコロニー形成を認め、MS培地による培養では、グラム陽性球菌コロニーの36%でコロニー形成を認めた。本研究から、エアロゾルは長時間空中に浮遊するため、9m以上の広い範囲に影響が及ぶことが明らかとなった。また、パーティション

により隔てられた隣接チェアでもコロニー形成が認められたことから、エアロゾル汚染は術者のみならず、アシスタントや患者—患者間の交差感染の要因となる可能性が示唆された。したがって、今後エアロゾルによる院内感染の予防についても配慮した医療環境の整備が重要と考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

歯科診療時には血液や唾液による汚染が起こるため、院内感染は重要な問題である。汚染源としては飛沫の他、より微細な粒子であるエアロゾルが知られているが、その詳細は明らかではなかった。特にエアロゾルは長時間空中に浮遊するために、術者のみならずアシスタントや患者間での感染も考えられる。本研究は、口腔外科的処置によるエアロゾル汚染によって、口腔内細菌や血液が広く診療室内に拡散する事を示した。さらに、複数診療台設置診療室において、パーティションを隔てた隣接するチェア間でも交差感染の可能性がある事を示した。本研究は、院内感染対策を考える上で重要な情報を提供し、院内感染予防に大きく貢献するものと考えられる。

以上から、本論文が博士（歯学）の学位論文に値すると判断した。

最終試験の結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 血液寒天培地を用いたコロニー測定方法の詳細
2. MS 培地を使用した理由について
3. SPM（浮遊粒子状物質）について
4. 院内感染予防のために今後考慮すべき事項について

以上の質問に対して適切な回答が得られたことから、学位申請者は博士（歯学）の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し、最終試験を合格とした。

氏名	唐澤 基央
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第155号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	サンドブラスト処理によるブラケット-ワイヤー間の摩擦特性に関する研究—
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 倉澤 郁文 (副) 准教授 永澤 栄
論文審査委員	主査 教授 黒岩 昭弘 副査 教授 鷹股 哲也 副査 教授 大須賀 直人

学位論文の内容の要旨

1) 目的

マルチブラケット装置で固定源の移動を抑えて矯正治療の目標を達成するために、ブラケット-ワイヤー間の摩擦力を増加させることで、固定源を強化することが可能となるが、サンドブラスト処理を応用した固定源の強化については検討されていない。そこで我々は、固定源の強化を目的として、サンドブラスト処理を行ったワイヤーとブラケットの間に生じる摩擦力を引き抜き試験により、検討することとした。

2) 予備実験

サンドブラスト処理条件を決定するため、サンドブラスト処理距離の違いによる金属板表面粗さの検討、およびサンドブラスト表面処理を行ったワイヤーの表面粗さの測定を行った。サンドブラスト処理条件は、処理距離20mm、処理気圧0.4MPa、処理時間4秒×4方向、処理方向はワイヤー長軸に対して垂直に決定した。

3) 試料および方法

まず、術者および結紮の違いによる摩擦力の違いを検討するために、万力で固定したアクリル板に接着固定された矯正用0.018インチステンレススチールスタンダードブラケット(以下、ブラケット)に、ワイヤー試験片を矯正用リガチャーワイヤー(以下、結紮用ワイヤー)、および矯正用エラスティックモジュール(以下、結紮用モジュール)で結紮した。2種類の結紮は矯正歯科医11名によりそれぞれ5回ずつ行い、万能試験機による引き抜き試験で摩擦力を計測した。試験条件は、速度1.0 mm/min、距離2.0mmとした。術者および結紮方法の違いによる摩擦特性は二元配置分散分析を用い、術者内の結紮方法の違いによる摩擦力の均一性は相対標準偏差およびt検定を用いて統計分析を行った。

ワイヤーへのサンドブラスト処理は予備実験で決定した条件により、矯正用ワイヤーの0.016インチ丸型ステンレススチールワイヤー(以下016SS)、0.016インチ丸型ニッケルチタンワイヤー(以下016NiTi)、0.017×0.025インチ角型ステンレススチールワイヤー(以下017×025SS)、0.017×0.025

インチ角型ニッケルチタンワイヤー（以下017×025NiTi）の4種類について行った。サンドブラスト処理は各5本ずつ行い、行わないもの5本をコントロール群とした。ワイヤー試験片の結紮は結紮用モジュールを用いて1人の術者が行った。ブラケットーワイヤー間に発生する摩擦力の計測は、結紮の違いによる摩擦力の実験と同じ方法にて行った。ワイヤーへのサンドブラスト処理の有無によるブラケットーワイヤー間の摩擦力の比較はt検定を用いて統計分析を行った。

4) 結果と考察

結紮用モジュールの摩擦力は平均 101.1 ± 11.1 gf、相対標準偏差10.8%、結紮用ワイヤーの摩擦力は平均 144.2 ± 32.1 gf、相対標準偏差23.8%を示し、結紮用モジュールを用いて生じる摩擦力は、結紮用ワイヤーに対して有意に小さな値を示した。また、術者間および術者内における不均一性の比較においても有意に小さな値を示した。これは、結紮用モジュールを用いた場合、結紮用ワイヤーに比べ安定した摩擦力が生じ、発生する摩擦力が小さいことによると推察された。

016SS、016NiTi、017×025SS および017×025NiTi で、サンドブラスト未処理とサンドブラスト処理で生じる摩擦力はそれぞれ、 123.0 ± 5.1 gf と 270.5 ± 16.1 gf、 152.9 ± 9.4 gf と 355.3 ± 13.6 gf、 163.7 ± 8.0 gf と 370.6 ± 5.4 gf、 234.4 ± 11.9 gf と 423.6 ± 15.7 gf を示し、全てのワイヤー種類でサンドブラスト処理ワイヤーはサンドブラスト未処理ワイヤーに比べ有意に大きな摩擦力を示した。これは、サンドブラスト処理をワイヤーに行うことで、ワイヤー表面性状が変化し、ブラケットーワイヤー間に生じる摩擦力が増加したためと推察された。

5) 結論

ワイヤーへのサンドブラスト処理および結紮用モジュールによる結紮を用いることで、ブラケットーワイヤー間に安定した摩擦力の増加による歯の移動のための固定源の強化が得られることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

マルチブラケット装置で固定源の移動を抑えて矯正治療の目標を達成するために、ブラケットーワイヤー間の摩擦力を増加させることで、固定源を強化することが可能となるが、サンドブラスト処理を応用した固定源の強化については検討されていない。そこで我々は、固定源の強化を目的として、サンドブラスト処理を行ったワイヤーとブラケットの間に生じる摩擦力を引き抜き試験により、検討することとした。その結果、ワイヤーへのサンドブラスト処理および結紮用モジュールによる結紮を用いることで、ブラケットーワイヤー間に安定した摩擦力の増加による歯の移動のための固定源の強化が得られることが示された。

本論文は矯正治療を行うために欠かせないブラケットとワイヤーの摩擦力に注目した、ユニークな研究であり、研究結果からの考察は価値あるものと思われる。

以上より、本論文に学位論文としての価値を認める。

学位論文の内容の要旨

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. 術者による結紮力の違いは臨床経験と相関したか
2. 論文中に用いられている用語について
3. 接触面に唾液などが存在するとどうなるか
4. 角ワイヤーを用いたときに三次元的にはどうなるか

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	木曾 有紀子
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第156号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	Production and enzymatic properties of a prolyl tripeptidyl peptidase of <i>Streptococcus anginosus</i> (<i>Streptococcus anginosus</i> のプロリル トリペプチジルペプチダーゼの産生と酵素学的特性)
指導教員	(主) 准教授 柴田 幸永 (副) 教授 川上 敏行 (副) 教授 長谷川 博雅
論文審査委員	主査 准教授 深澤 加與子 副査 教授 平岡 行博 副査 准教授 小林 泰浩

学位論文の内容の要旨

Streptococcus anginosus は、通性嫌気性グラム陽性の口腔内常在菌で歯垢や歯肉溝に存在するとともに、近年、口腔内深部臓器の化膿性疾患部に存在が認められ疾患との関連性が示唆されている。我々は口腔内細菌中のプロテアーゼと疾患発生との関連性の研究を進めている。

今回、*S. anginosus* NCTC10713株のプロテアーゼを調べた結果プロリルトリペプチジルペプチダーゼの活性が高かったため、この酵素の産生と酵素性状を調べ、次の結果を得た。

この酵素は菌体の細胞抽出液中にのみ認められ、プロリン残基をP1位にもつトリペプチド、特にH-Ala-Ala-Pro-p-nitroanirideに活性を示した。菌の増殖は好気性培養でも嫌気性培養でも差はなかったが酵素産生は嫌気性培養の方が良好であり、8種のレンサ球菌属にその産生が認められたので、本菌属では広く産生されていると思われる。無細胞抽出液から硫酸アンモニウム沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過、等電点電気泳動で酵素を分離精製したところ、等電点はpH4.9、分子量は66kDaであった。活性はセリン酵素阻害剤とキレート剤による阻害が顕著で、セリンメタロ酵素であると考えられる。反応至適pHは中性域にあり、活性は50℃、10分の加熱で完全に失われた。

学位論文審査の結果の要旨

本研究は *Streptococcus anginosus* のペプチダーゼ産生性を調べるとともに、産生するプロリルトリペプチジルペプチダーゼを精製し、酵素性状を調べた研究である。*S. anginosus* はヒトの口腔内に常在し、日和見的に様々な感染症を起こし、また近年は上部消化器癌との関連性が指摘されている。したがって、*S. anginosus* に注目し病原因子の一つと考えられるペプチダーゼに関する研究は十分に意義あることである。また、*S. anginosus* のペプチダーゼ研究の報告はこれまでなく、独自性のある

研究である。酵素が精製された意義は大きく、他の夾雑物の影響を排して純粋に酵素の性状を知ることができ、今まで分からなかった酵素の性状の一部を知ることができた。このとは、*S. anginosus* と感染症発症との関係を理解するスタートになりうると思われる。

本研究は酵素の精製と酵素学的性状の検討という基礎的な研究であるが、将来的に臨床的な応用につながっていく可能性もある。

本研究で用いられた実験方法は適切であり、結果の解釈も妥当である。論文は随所にデータが簡潔にまとめられ読みやすく、研究の目的に対し結果がしっかりと表現されている。考察も関連論文を的確引用し論じられており、論理的にまとめられている。

以上、本論文は学位論文に十分値すると認めた。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「Production and enzymatic properties of a prolyl tripeptidyl peptidase of *Streptococcus anginosus*」について以下の質問を行い、いずれも適切な回答を得ることができた。

- ・本酵素を研究しようとした理由は
- ・メタロセリン酵素と断定した根拠は
- ・生理的な働きはどんなことが考えられるか
- ・口腔内のどの部分に存在するのか
- ・歯周病巣で酵素活性は検出できるか
- ・癌と関連した物質は有しているのか
- ・これからの課題は

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	齊藤 進之介
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第157号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	Immunohistochemical Expression of Heat Shock Protein27 in the Mouse Dental pulp after immediate teeth Separation (歯間分離後のマウス歯髄における HSP27 の免疫組織化学的発現)
指導教員	(主) 教授 山本 昭夫 (副) 教授 岡藤 範正 (副) 教授 川上 敏行
論文審査委員	主査 教授 長谷川 博雅 副査 准教授 岩崎 浩 副査 講師 中村 美どり

学位論文の内容の要旨

[目的]

歯間分離時のメカニカルストレスを付与することによって起こる、歯髄細胞の変化について、マウスによる歯科保存学的歯間分離モデル実験を行い、病理組織学的変化と HSP27 の発現について免疫組織化学的に検討した。

[材料・方法]

8 週齢で、体重 35 ± 5 g の ddY 系雄性マウス計 36 匹を使用した。マウスを麻酔下で手製の実験台上に固定し、ウェッジをマウスの上顎右側の第一臼歯 (M1) と第二臼歯 (M2) の間に口蓋側から挿入した。実験群は歯間分離の時間を 30 分群と 3 時間群の 2 群に分け、その後の放置する時間を 0 分、3 時間、9 時間、24 時間、3 日、1 週間とし、それぞれ 6 群、計 12 群に分けた。観察部位は上顎第一臼歯の遠心頬側根歯髄で、免疫組織化学的発現強度は DAB 発色の濃淡によって判定した。

[結果・考察]

対照群の HSP27 の発現は、歯髄の線維芽細胞、毛細血管内皮細胞、象牙芽細胞突起に極めて淡く発現し、歯冠分離 30 分群のウェッジ除去直後も対照群同様の弱い反応であった。放置時間 3 時間で一部の歯髄線維芽細胞の細胞質と象牙芽細胞層内の血管内皮細胞の細胞質で若干強くなっていた。9 時間では強度が増加し、歯髄線維芽細胞間の内皮細胞と一部の歯髄線維芽細胞の細胞質で増強していた。24 時間群の 9 時間群とあまり差はなかった。3 日群で発現は弱くなり、1 週間群では対照群との差がなかった。

歯間分離時間 3 時間群では、ウェッジ除去直後に HSP27 は象牙芽細胞、歯髄線維芽細胞周囲の毛細血管の血管内皮細胞と一部の歯髄線維芽細胞の細胞質で強く、特に歯髄線維芽細胞の細胞質全体が染色されていた。9 時間ではさらに増強し、24 時間では最も強かった。3 日では均一だが弱い染色で、1 週間ではさらに弱い反応であった。

歯間分離30分群の HSP27の発現は24時間後に最大を呈し、以後徐々に消退し1週間では対照群と同程度にその発現は低下していた。これは、傷害刺激がさほど大きくはないことを強く示唆するものである。3時間分離群でも同様の傾向で、歯間分離刺激は多少強くても、約1週間の歯髄には大きな傷害が起こっていないと考察した。

学位論文審査の結果の要旨

歯冠分離は日常的に行われている方法で、これまで分離による歯髄の傷害に関する報告はほとんどない。そこで学位申請者歯冠分離によるメカニカルストレスと歯髄の変化を知るという極めて明快な目的で本研究を実施している。

モデル実験系は臨床的な状況に合致する30分間の分離と、臨床的にはあり得ない3時間群を設定して行っている。後者はモデル実験として一見不適切にも思えるが、処置の安全性を検討するうえでは意義深い設定であると思われた。また形態学的変化の少ない点を HSP27の消長を観察することでメカニカルストレスに対する組織反応を間接的に観察するという方法も興味深い。実験個体数は36匹と多いが、各群が $n = 3$ と少ない点と HSP27の染色結果の判定が定性的で、定量的ないし半定量的な手法が採用されていない点は残念である。

歯髄の変化については、30分群と3時間群のいずれでも明らかな形態学的傷害性変化がないことから、歯冠分離法の安全性がきわめて高いと科学的に示された。また HSP27の消長についても30分群、3時間群いずれでも24時間をピークに減少傾向を示し、少なくとも1週間では対照群と同程度を示すことが明らかに示された。HSPはシャペロンタンパクであるが、HSP27の機能は未だ明らかでないという。今回の実験は歯髄の横断面を観察しており、部位による変化はやや不明な点が残っている。しかし、分離によって上昇し、1週間ではほぼ正常に復するという所見は極めて興味深く、少なくとも歯髄の何らかの変化が1週間で正常に復する可能性を示唆した独自性のある結論である。実験結果の解釈については、適切に文献を引用しつつ概ね妥当な考察が加えられている。SP27発現の意義についても未だ不明であり、今後の詳細な検討が期待される。また本論文の概要は Eur J Med Res (2011) : 16495-500で公表されている。

以上から、本論文が学位論文に値すると判定した。

最終試験の結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目（順不同）を中心に口頭による試験を行った。

1. 免疫染色の結果判定方法について
2. 免疫染色の実際、特に免疫賦活方法について
3. HSP27の機能
4. シャペロンとは
5. 歯冠部の組織学的変化について
6. pHSP27のについて

以上の質問に対して適切な回答が得られたことから、学位申請者は博士（歯学）の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し、最終試験を合格と判定した。

氏名	下地 茂弘
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第158号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	下顎埋伏智歯抜去における飛沫とエアロゾルの発生およびその抑制法の効果に関する検討
指導教員	(主) 教授 各務 秀明 (副) 教授 澁谷 徹 (副) 講師 中山 洋子
論文審査委員	主査 教授 山本 昭夫 副査 教授 音琴 淳一 副査 准教授 岩崎 浩

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

下顎埋伏智歯抜去では、高速回転切削器具を使用する事で、飛沫やエアロゾルが発生する。それらの飛沫やエアロゾルには、口腔内細菌や唾液、血液が含まれていることが明らかにされている。これまでの研究で、下顎埋伏智歯抜去では術者への血液の飛沫曝露は約90%の割合で発生し、飛沫よりさらに小さな粒径のエアロゾルは術野から100cm離れたところでも検出されている。本研究では、下顎埋伏智歯抜去で高速回転切削器具を使用する事により発生する飛沫、エアロゾルについて検討を行うとともに、その抑制法について調査を行った。

【研究方法】

松本歯科大学病院口腔外科診療室にて、下顎埋伏智歯抜去を行った症例を対象とした。術者へフェイスシールドを装着し、また、患者の頭側方向に100cm離れた位置にフィルターを取り付けた口腔外バキュームを設置した。高速回転切削器具として、エアタービンと5倍速コントラアングルと比較を行った。また、1穴の従来型吸引子管と周囲に細孔を付与した改良型子管を作製し、比較を行った。使用したフェイスシールド、フィルターに対しては、ロイコマラカイトグリーン法を用いて血液検出試験を行った。血液飛沫曝露陽性率、血液エアロゾル陽性率、また、それぞれの陽性反応個数について、エアタービンと5倍速コントラアングル、および従来型吸引子管と改良型吸引子管の比較検討を行った。

【結果と考察】

術者（フェイスシールド）への血液飛沫曝露陽性率と1分間あたりに発生する血液飛沫数は、5倍速コントラアングルと比較してエアタービンで有意に高値であった。また、従来型吸引子管の代わりに改良型吸引子管を用いることで、血液飛沫曝露陽性率は有意に抑制され、1分間あたりに発生する血液飛沫数も減少することが明らかとなった。同様に術野から100cm離れた場所での血液エアロゾルの発生について検討を行ったところ、5倍速コントラアングルと比較してエアタービンで有意に高

値であり、また、従来型吸引子管の代わりに改良型吸引子管を用いることで、エアロゾルの発生は有意に抑制された。本研究の結果から、高速切削器具の利用は飛沫暴露および血液エアロゾルの発生の主たる要因であり、高速切削器具の選択や吸引子管の改良が、その抑制方法として有用であることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

歯科診療時に発生する飛沫やエアロゾルは、院内感染予防の上で重要な問題であるが、特に口腔外科においては観血的処置を行うため、血液を含む飛沫やエアロゾルが発生する。今回、下顎埋伏智歯抜去という日常行われる観血的処置において発生する飛沫やエアロゾルには、高い確率で血液が含まれることが明らかとなった。その主たる発生源としては高速切削器具が考えられ、エアタービンの代わりに5倍速コントラアングルを用いることや、吸引子管の改良によって持続的な吸引を維持することで、血液を含む飛沫やエアロゾルの発生を抑制出来る事が示された。これまでも飛沫やエアロゾルの発生に関する検討はあるが、臨床上有用な抑制方法については十分な検討が行われていない。したがって、本研究における知見は、今後の院内感染予防対策を進めるにあたって、きわめて有用と考えられる。

以上から、本論文が博士（歯学）の学位論文に値すると判断した。

最終試験の結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 5倍速コントラアングルを使用する場合の問題点について
2. 改良型吸引子管の形状の根拠について
3. 使用した診療台、切削器具や口腔外バキュームの機種による影響について
4. それぞれの抑制方法の併用の可能性について

以上の質問に対して適切な回答が得られたことから、学位申請者は博士（歯学）の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し、最終試験を合格とした。

氏名	高木 伸子
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第159号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	ビデオ画像解析による正常乳児における吸啜運動の観察
指導教員	(主) 教授 牧 茂 (副) 教授 小笠原 正 (副) 准教授 岩崎 浩
論文審査委員	主査 教授 大須賀 直人 副査 教授 浅沼 直和 副査 教授 山田 一尋

学位論文の内容の要旨

【目的】

本研究は、乳児の哺乳行動の発達を解明することを目的として、直母哺乳運動が経時的にどのような変化するかについて検討する。乳児期の吸啜行動は、その後の咀嚼機能の発達に影響を及ぼし、咀嚼器官の発育に関与しているといわれている。吸啜機能を評価することは、新生児期・乳児期に限らず、その後の健やかな咀嚼機能発達および顎発育を促す援助に大きな意味を持っている。今まで吸啜パターンの解析を行った研究は、超音波断層法を用いたもの、筋電図を用いたもの、口腔内ビデオを用いたもの、X線撮影を用いたもの、ビデオを用いた3次元運動解析など様々な視点から行われているが、乳児個人の直母哺乳の経時的変化について報告されたものは見あたらない。臨床においては、非侵襲的で、かつ特別な装置を必要としない吸啜評価が必要とされており、肉眼的に吸啜運動を評価する方法を確立するために、ビデオ撮影を用いて直接授乳における吸啜パターンの特徴を明らかにする。

【対象】

被験者は、母乳保育されている仮死、奇形などの合併症のない健康な正期産児13人(男児10人、女児3人)を対象にした。保護者に研究の趣旨と計画について十分説明し全て同意を得た(松本歯科大学倫理審査委員会承認番号0160号)。

【測定方法】

- ① それぞれの児において、生後1週間以内、生後1か月、生後3か月、生後5か月の計4回通常の母乳授乳における吸啜運動を撮影した。その映像を、2次元運動解析ソフトを用いて下顎運動の動的解析を行った。哺乳運動の観察は、前回哺乳後、1時間以上経過した空腹時に行った。
- ② 鼻尖の外側5mmをA点、下顎のオトガイ点の外側5mmをB点、口角部より2cm外側をC点、C点から左右の瞳孔を結ぶ線に直角に交わる線上の額部に原点、赤ちゃん自身の体動を差分するために固定点として、原点から2cm内側の位置に、それぞれの点に一辺が4mmの正方形のシールを張りその一隅角をマーカーとした。

- ③ 普段通り左右どちらかの乳房を哺乳し、1台のデジタルビデオカメラにて顔面側方から吸啜運動を録画した。
- ④ 映像をPCに取り込み、安定して哺乳している画像30秒間を、運動解析ソフト（ディテクト社製 DIPP-Motion Pro）を用いて解析した。取り込みは、1秒間に30フレームで行った。
- ⑤ 原点と固定点を結んだ線をY軸とした座標からA点B点の運動を解析した。

【結果】

- ① 吸啜リズムは、3か月以降ではburst（吸啜が持続している区間）とpause（休止の区間）の明瞭な吸啜行動が見られなくなった。
- ② 吸啜運動時の下顎の変位量は、月齢に伴って増加する。
- ③ 吸啜運動時の開口・閉口速度は、閉口時は開口時より速度が速くなった。また、月齢に伴い開口時、閉口時ともに速度が速くなった。

1サイクル時間は、成長に伴う有意な変化は認められなかった。3か月時が最も個人差がなく、安定した哺乳行動がみられた。

学位論文審査の結果の要旨

吸啜パターンの解析を行った研究は、超音波断層法を用いたもの、筋電図を用いたもの、口腔内ビデオを用いたもの、X線ビデオ撮影を用いたもの、3次元ビデオ運動解析など様々な視点から行われているが、新生児期から経時的に直母吸啜行動の解析を行った報告は見当たらない。本研究は、正常乳児の吸啜行動を定量的に示し、哺乳行動の評価スケールとして2次元DLTシステム：Direct Linear Transformation〈身体動作座標システム〉（以下DLT法と呼ぶ）を用いて、直母哺乳（母親の乳房から直接授乳を行う）運動が経時的にどのように変化するか、特に下顎運動について検討を行った。その結果、吸啜リズムは、3か月以降では吸啜が持続している区間（burst）と休止の区間（pause）の明瞭な吸啜行動が見られなくなり、吸啜運動時の下顎の変位量は、月齢に伴って増加し開口・閉口速度は、閉口時は開口時より速度が速くなった。また、月齢に伴い開口時、閉口時ともに速度が速くなることが確認できた。1サイクル時間は、成長に伴う有意な変化は認められず、3か月時が最も個人差がなく安定した哺乳行動になることが確認できた。

結論として乳児の吸啜運動を非侵襲的に観察・評価する方法を確立するために、同一の乳児を追跡して撮影し、動作解析ソフトを用いて乳児の吸啜運動の成長に伴う経時変化を明らかにした。また、今後も研究を遂行することから新たな知見も期待できる。

以上より、研究方法、得られた結果から導いた考察とその結論は適切かつ明確であり、本審査会は審査合格とした。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文ビデオ画像解析による正常乳児における吸啜（The observation of the suckling movement in normal infants by video image analysis）について以下の質問を行い明確な回答を得た。

質問事項

- ① 本研究の今後の展望について
- ② 吸啜運動の成長に伴う変化について
- ③ 吸啜運動と神経支配について

以上により申請者は博士（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	竹尾 健吾
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第160号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	歯科用 CT を用いた解剖学的下顎頭運動の多点解析—正常咬合症例と顎偏位症例の側方滑走運動時の下顎頭運動の比較—
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 田口 明 (副) 教授 増田 裕次
論文審査委員	主査 准教授 富田 美穂子 副査 教授 黒岩 昭弘 副査 准教授 熊井 敏文

学位論文の内容の要旨

【目的】

解剖学的下顎頭の立体的な運動を多点解析するために、下顎運動測定と同じ座位で撮影可能な歯科用 CT と 6 自由度顎運動測定装置の座標系を統一するシステムを構築し、回転運動が主体で、代表点 1 点による下顎頭の運動解析では正確な運動解析ができない側方滑走運動時の作業側下顎頭運動の詳細を解明することを目的とした。

【方法】

下顎運動測定には、非接触型の光位置測定方式 6 自由度顎運動測定装置を用い、皮膚上のフラン克福ルト平面上に、耳珠後縁から 13mm 前方の点を含む、一辺 20mm の正三角形の 3 カ所の頂点に鉛を貼付し、3 点で決まる座標系を顎運動座標系とした。CT 撮影は、本学歯学部付属病院所蔵の小照射野歯科用 CT 装置 3D Accuitomo タイプ F17R を用いて、下顎運動測定に用いた 3 点の鉛を貼付した状態で CT 撮影を行った。これら 3 点の鉛を指標として顎運動座標系と CT 座標系の座標変換式を作成し、顎運動座標系と CT 座標系の座標統一を行い、正常咬合症例と顎偏位症例の側方滑走運動時の作業側下顎頭の解剖学的下顎頭運動の多点解析に応用した。

座標統一の再現性の精度には、顎運動測定系および CT 座標系の基準点の再現性の精度が影響するため、それぞれの座標系で鉛の 3 点の基準点の入力を 5 回行い、座標系の原点の XYZ 方向への距離と XYZ 軸の回転角の標準偏差を算出し、再現性を検討した。

【結果および考察】

顎運動測定系の基準点の再現性は、標準偏差が最大 0.162mm と 0.074° を示し、CT 座標系の基準点の再現性は、標準偏差が最大 0.068mm と 0.007° を示した。以上より、基準点入力の変差による解剖学的下顎頭運動の多点解析への影響は小さく、精度の高い顎運動と CT の座標変換が行われていると推察された。

正常咬合症例の下顎骨側方滑走運動解析への応用では、作業側下顎頭は、解剖学的下顎頭運動の多

点解析から後方および外方への移動距離が内側極で一番小さく、外側極で一番大きい値を示したことから内側極の内方に中心を持つ回転運動を行っていることが示された。すなわち、正常咬合症例では、下顎骨の側方滑走運動時に作業側犬歯で誘導して、切歯点が前下外方へ移動しながら、非作業側下顎頭は前下内方へ滑走を示し、作業側下顎頭は内側極の内側を中心として後外方へ回転運動を示した。

一方、顎偏位症例の下顎骨偏位側への側方滑走運動解析への応用では、作業側下顎頭は外側への移動距離が内側極、中央点、外側極とほぼ同じ長さを示し、外方への滑走運動が示唆された。すなわち、顎偏位症例では下顎骨作業側側方滑走運動時に作業側小臼歯と大臼歯で誘導して、切歯点が前下外方へ移動しながら、非作業側下顎頭は前下内方へ滑走を示し、作業側下顎頭は外方へ滑走を示した。

下顎頭の回転運動を検討する場合、下顎頭の標点の取り方で得られる解析結果が大きく異なってくる。本研究で示した座位で撮影可能な照視野の小さい歯科用 CT と 6 自由度顎運動測定装置の座標系を統一することにより、従来困難であった回転運動を主体とした側方滑走運動時の作業側下顎頭運動解析を解剖学的下顎頭運動の多点解析を用いて定量的に詳細に解析できることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

下顎運動時の下顎頭の動きは回転と平進の複合した複雑な 3 次元運動であるため、下顎骨の正確な動きを測定することは非常に困難である。現在までに報告されている顎運動測定装置を用いた方法は、実際の下顎頭との位置関係が間接的であるので正確性が不十分という欠点があるため、それらを補うためには多様な方法による下顎頭運動の多点解析が必要である。

そこで、本研究は 6 自由度顎運動測定装置を用いて耳珠後縁から 13mm 前方の点を含む 3 点を測定した顎運動座標系と、座位で撮影可能な歯科用 CT を用いて撮影した画像の CT 座標系を統一して、側方滑走運動時の作業側下顎頭の解剖学的下顎頭運動の多点解析を行っている。

その結果、この 2 種類の方法を合わせた測定では、顎運動の再現性は非常に高く、精度の高い顎運動の解析が可能となった。例として、正常咬合症例では、側方滑走運動は作業側犬歯で誘導され切歯点が前下外方へ移動しながら、非作業側下顎頭は前下内方へ滑走し、作業側下顎頭は回転運動を示すことが明確となった。顎偏位症例では、側方滑走時小臼歯と大臼歯で誘導され切歯点が前下外方へ移動しながら、非作業側下顎頭は前下内方へ滑走し、作業側下顎頭は外方へ滑走を示すことを明らかにしている。

本論文は、顎運動時の下顎頭の位置を正確に調べるための方法を明記し、症例を挙げて正確さを証明したものであるため、複雑な顎運動の解明に貢献するものであると考えられる。

以上より、申請者は博士課程修了者として十分な知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

申請者の学位論文「歯科用 CT を用いた解剖学的下顎頭運動の多点解析—正常咬合症例と顎偏位症例の側方滑走運動時の下顎頭運動の比較— (Multipoint analysis of anatomical condyle movement using

dental CT – Comparison of condylar movement during working side mandibular lateral excursion between subjects with normal occlusion and mandibular deviation –)」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. 歯科用 CT および 6 自由度顎運動測定装置の再現性について
2. 皮膚上での点が顎頭の正確な位置を反映しているかについて
3. 平均的顎頭点を使用した理由について
4. 歯の存在と顎頭や関節円板の位置の影響について
5. 今後の本研究の発展性について

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

氏名	堂東 正輔
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第161号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	口唇閉鎖力および舌圧と側面顔面形態の関連について
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 増田 裕次 (副) 准教授 富田 美穂子
論文審査委員	主査 教授 岡藤 範正 副査 教授 浅沼 直和 副査 准教授 金銅 英二

学位論文の内容の要旨

本論文は、最大口唇閉鎖力と最大舌圧について、個性正常咬合者、骨格性Ⅰ級、Ⅱ級、Ⅲ級の4群間で比較検討を行ったものである。その結果、正常咬合者と骨格性Ⅲ級の最大口唇閉鎖力は骨格性Ⅱ級に比べ有意に大きい値を示した。一方、最大舌圧と最大口唇閉鎖力・最大舌圧のバランスは、4群間で有意差を認めなかった。これらのことから、上下顎骨の前後的位置の差に対する下顎前歯の代償性の傾斜に対して、舌圧に比べ口唇閉鎖力の関与が強い可能性が推察された。

側面顔面形態と最大口唇閉鎖力および最大舌圧との関連について、最大口唇閉鎖力と最大口唇閉鎖力・最大舌圧のバランスは、上下顎骨の前後的位置と下顎前歯歯軸傾斜角に関連していることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

同一の計測機器を用いて最大口唇閉鎖力、最大舌圧を測定し、側面顔面形態および歯軸との関連性について検討している。特に不正咬合者に特徴的な顎顔面形態と歯軸に対して最大口唇閉鎖力・最大舌圧バランス指数という新しい概念を用いて検討した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

顎顔面形態の成り立ちや口唇、舌の関係について様々な臨床的、基礎的な質問を行ったところ、満足できる回答を得ることが出来た。このことから申請者は博士（歯学）に相応しい知識・見識があると判断した。

氏名	中村 貴美
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第162号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	The Endogenous Opioids Related with Antinociceptive Effects Induced by Electrical Stimulation into the Amygdala (扁桃体電気刺激により誘発される抗侵害作用における内因性オピオイドの関与)
指導教員	(主) 准教授 富田 美穂子 (副) 教授 浅沼 直和 (副) 教授 川上 敏行 (副) 准教授 金銅 英二
論文審査委員	主査 教授 澁谷 徹 副査 教授 長谷川 博雅 副査 教授 増田 裕次

学位論文の内容の要旨

[背景と目的]

情動を司る扁桃体は、痛みの認知に深く関与することが証明されており、扁桃体への電気刺激が末梢組織への侵害刺激に対して抗侵害作用を惹起するという報告があるが、そのメカニズムは明らかではない。一方、生体内の疼痛抑制メカニズムとして内因性オピオイドの分泌が知られている。本研究では、免疫組織学的手法を用いて、扁桃体に電気刺激を与えた時および末梢組織に侵害刺激を与えた時の脳内の内因性オピオイドの産生状態を調べ、扁桃体の抗侵害作用に内因性オピオイドシステムが関与するのかを検討した。

[方法]

ウィスターラットを使用し、以下の5条件における帯状回、線条体、島皮質、視床、扁桃体、中脳水道周囲灰白質、大縫線核のc-Fosの発現、およびβ-エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィンAの産生状態を、免疫組織学的手法を用いて調べた。①無処置、②末梢組織に侵害刺激を与える、③扁桃体に電極を挿入し電気刺激を与える、④扁桃体に電極を挿入するが電気刺激は与えない、⑤末梢組織に侵害刺激を与えた後に扁桃体に電気刺激を与える。侵害刺激としては、後肢足底にホルマリン0.1mlを皮下注射した。侵害刺激または電気刺激を施行して60分経過後に灌流固定を行い、凍結切片を作成し、免疫組織染色を行った。染色した組織切片の写真画像をモノクロ二階調化して、一定面積内のc-Fosおよび内因性オピオイド陽性反応産物の面積を測定し、比較検討した。

[結果と考察]

扁桃体に電気刺激を与えると刺激側の前帯状回でのc-Fos発現が有意に増加したため、扁桃体への刺激は前帯状回ニューロンを活性化させることが示唆された。しかし、同部位での内因性オピオイド産生は極少量であった。一方、β-エンドルフィンは侵害刺激により扁桃体内側核で無処置に比べて有意に増加し、中脳水道周囲灰白質では他の条件と比べて有意に増加した。ダイノルフィンAは扁桃

体への電気刺激により無処置および電極挿入のみに比べて中脳水道周囲灰白質において有意に増加した。エンケファリンは各条件において有意差はなかった。これらの結果から、扁桃体への電気刺激は中脳水道周囲灰白質においてダイノルフィン A を増加させ、下行性抑制系を活性化することにより抗侵害作用を生じさせると考えられ、扁桃体への電気刺激による疼痛認知の変化には内因性オピオイドが関与していることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

侵害刺激に対する扁桃体の抗侵害作用のメカニズムを解明することを目的として、扁桃体への電気刺激および侵害刺激に伴う脳内での内因性オピオイドの産生状況について、免疫組織学的手法を用いて調べた論文である。本研究結果から、扁桃体への電気刺激は中脳水道周囲灰白質においてダイノルフィン A を増加させ、下行性抑制系を活性化することが明らかとなった。以上のことから、侵害刺激に伴う抗侵害作用の発現に係る扁桃体の機能に、内因性オピオイドが関与することを示唆された。扁桃体の抗侵害作用全容の解明は容易ではないと思われるが、本論文はそのメカニズムの一端を示す新たな知見を明らかにしており、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「The Endogenous Opioids Related with Antinociceptive Effects Induced by Electrical Stimulation into the Amygdala（扁桃体電気刺激により誘発される抗侵害作用における内因性オピオイドの関与）」を中心として、本論文に関連のある内容について質問を行い、明確な回答が得られた。

主な質問内容は以下のごとくである。

1. c-Fos の機能と発現の意義について
2. nonparametric な統計解析法について
3. 免疫組織化学法の基本的手技について
4. 扁桃体の生理学的役割について

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	鍋山 篤史
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第163号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Immunohistochemical Expression of Hard Tissue Related Factors in the Mouse Dental Pulp after Immediate Teeth Separation (歯間分離後のマウス歯髄における硬組織関連因子の免疫組織化学的発現)
指導教員	(主) 教授 川上 敏行 (副) 教授 岡藤 範正 (副) 教授 山本 昭夫
論文審査委員	主査 教授 佐原 紀行 副査 教授 宇田川 信之 副査 教授 山田 一尋

学位論文の内容の要旨

[目的]

歯科保存治療の過程において歯間分離の手法を応用する事がある。この際、この処置歯は歯槽内において強制的に移動させられるようなメカニカルストレスを受ける。この時に歯周組織が強い影響を受けるのは当然である。さらに、当該歯の歯髄においても神経や血管などの脈管が狭い根尖孔によって歯髄組織と交通している事から、歯髄にも何らかのメカニカルストレスによる影響があると考えられる。そこで、そのメカニカルストレスによって惹起される象牙芽細胞の活性化に関与する因子の経時的な動態を検討した。

[材料・方法]

実験には、8週齢で、体重 35 ± 5 g (30~40g) の ddY 系雄性マウス計36匹を使用した。まず、実験に先立ちマウスに吸入麻酔剤イソフルランと空気の混合ガス吸入による全身麻酔を行った。実験台に開口状態下にて固定し、上顎右側の第一臼歯 (M1) と第二臼歯 (M2) の間に口蓋側からウェッジを挿入した。その後、30分ないし3時間経過した段階で、挿入したウェッジを除去した。挿入時間により30分群と3時間群の2群の実験群に分けた。その直後(0分)から、3時間、9時間、24時間、3日および1週経過する毎に試料採取を行った。すなわち、実験群は経過時間により6群に、したがって計12群に分けた。試料採取は、イソフルランによる全身麻酔下にて、当該部のマウス上顎右側臼歯部歯周組織を一塊にして摘出した。観察部位は、ウェッジ挿入によるメカニカルストレスによる負荷が最も大きいと考えられる上顎第一臼歯の遠心頬側根を観察部位とした。なお、対照群は、反対側の同部位を用いた。試料はホルマリン固定 EDTA 脱灰パラフィン包埋連続切片とし、Runx 2 と ALP について免疫組織化学的に検討した。

[結果と考察]

Runx 2 について、対照群では歯髄固有細胞、血管内皮細胞、さらに象牙芽細胞などに弱い陽性反

応が示された。実験群では、まず歯間分離30分群についての観察では、その直後（0分）では、象牙芽細胞、歯髓の血管内皮細胞および歯髓固有細胞に発現した Runx 2 は、対照群のものより強かった。これは、3時間、9時間と経時的に増強し、24時間で最大を呈し、以後徐々に消退し1週では対照群と同程度にその発現は低下していた。実験群の3時間群においては、30分群との比較において発現動態は同様の傾向であった。しかし、いずれの時期においても30分群のものより発現強度の上昇があった。ALPについて、対照群では歯髓の多くの細胞に弱い陽性反応が示された。実験群について、歯間分離30分群では、直後（0分）から象牙芽細胞、歯髓固有細胞および血管内皮細胞にALPの発現増強があった。これもRunx 2同様に経時的に増強し24時間後に最大を呈し、1週では対照群と同程度に低下していた。Runx 2の3時間群においても、同様の傾向があった。以上の結果、すなわち対照群にみられたRunx 2とALPの弱い発現は、咀嚼や舌圧などの生理的なメカニカルストレスが歯に常に負荷していることに対する反応であると推察される。これに対し、実験群における発現の増強は、歯間分離のメカニカルストレスが歯髓に引き起こしたものであろう。しかし、その発現増強も1週で対照群と比べて同レベルにまで戻っていた事は、このメカニカルストレスによる変化は、一時的なもので比較的短時間の内に旧に復する事を強く示唆している。換言すれば、歯間分離によるメカニカルストレスは、今回検討したRunx 2およびALP両者の発現状況の変化を指標とすると、これらの因子によって、とくに象牙芽細胞においては、すくなくとも一時的に象牙質を形成する方向にシフトするが、その継続時間は長くないことが示された。

なお、本論文はEur J Med Res誌（16巻11月号507-513頁）にて印刷公表済である。

学位論文審査の結果の要旨

本研究はマウスを用いて、ウェッジ挿入によるメカニカルストレスを負荷した後解除し、その後の歯髓組織をRunx 2とALPに関して免疫組織化学的手法によって検索を行っている。得られた結果は、メカニカルストレス解除後のRunx 2とALP両者の発現状況の変化は、30分という短時間で陽性反応の増強があり、およそ24時間で最大を示した。しかし、1週では対照群とほぼ同様のレベルにまで低下していた。この結果から、とくに象牙芽細胞においては、すくなくとも一時的に象牙質を形成する方向にシフトするが、その継続時間は長くないことが示された。この事は、臨床で使われている歯冠分離は歯髓に致命的なダメージを起こさせない事を強く示唆したものと言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。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保存学領域において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。

最終試験の結果の要旨

学位申請論文を中心に、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. 歯冠分離であるウェッジの挿入により矯正力であるゴム挿入とのストレス負荷とIHCにおけ

る所見の相違点は何か

2. 歯冠分離時における動物の「痛み」について検討したか
3. 免疫染色で ALP を染めていたが、酵素染色との比較はされているか
4. IHC による Runx 2 と ALP の発現部位が細胞質に均質に染まっていたが、本来詳細に検討すれば、細胞核や細胞膜に局在がみられるはずである
5. 歯冠分離により歯髄組織が受けるメカニカルストレスとはどのような機序で起こるか
6. 咬合圧や舌圧によるメカニカルストレスは歯髄内の神経、血管の影響を受けているのか
7. 象牙質橋や窩洞形成時に形成される象牙質との形成機構の異同について説明しなさい
8. ALP の意義は如何なものか。因子との表現は適切か
9. ALP は石灰化のマーカーで良いか
10. 硬組織関連因子の BMP、Smad、Osterix などの検索はしたのか

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適切な回答が得られた。また、申請者は、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	丸川 和也
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第164号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	唾液腺癌の抗癌剤耐性獲得機構
指導教員	(主) 教授 篠原 淳 (副) 教授 宇田川 信之 (副) 教授 中村 浩彰
論文審査委員	主査 教授 各務 秀明 副査 准教授 平賀 徹 副査 准教授 中野 敬介

学位論文の内容の要旨

【目的】

抗癌剤耐性を獲得する機序のうち、薬剤を細胞外へ排出して細胞内濃度を低下させる薬剤排泄ポンプの関与が明らかにされている。薬剤排泄膜結合蛋白の一つである ATP 依存性トランスポーター（ATP-binding cassette transporter : ABC transporter）は、頭頸部癌細胞に発現していることから、抗癌剤耐性獲得機構に ABC transporter の関与が示唆されている。本研究の目的は、ABC transporter である multidrug resistance gene (MDR)-1、multidrug resistance-associated protein (MRP) および解毒機構に関する glutathione-S-transferase (GST) が、頭頸部癌の中でも抗癌剤低感受性である唾液腺癌の多剤耐性獲得に関与するかを明らかにすることである。

【材料と方法】

ヒト唾液腺と唾液腺癌組織における ABC トランスポーターと GST の発現を、免疫染色により検討した。培養細胞を用いた解析では、ヒト唾液腺癌細胞株を実験に供した。頭頸部癌に適用されている抗癌剤として、ビンクリスチン (VCR)、タキソール (TXL)、ドキソルビシン (DOX)、ドセタキセル (DOC)、5-フルオロウラシル (5-FU)、シスプラチン (CDDP) を用いて50%増殖抑制濃度 (IC50) を算定し、薬剤感受性と各種抗癌剤処理による交差耐性について検討した。各種抗癌剤で処理した培養細胞における ABC トランスポーターと GST の遺伝子発現を定量的 PCR で検討し、遺伝子産物の発現は Western blot 法で同定した。発現誘導された GST/MRP の機能は、GST/MRP 高発現細胞株を MRP 阻害剤と GST 阻害剤にて処理し、薬剤感受性の変化を検討した。

【結果】

唾液腺癌細胞株の各種抗癌剤に対する IC50は、報告された口腔扁平上皮癌細胞株に比べ有意に高値を示した ($p < 0.05$)。唾液腺癌細胞株に対して VCR、DOX、DOC を反復処理すると MDR1、MRP 1、GST- π の遺伝子が増幅され、蛋白の発現も増加した。GST- π /MRP を高発現した唾液腺癌細胞の IC50は、MRP 阻害薬と GST 阻害薬によって有意に低下した ($p < 0.05$)。

【結論】

唾液腺癌の抗癌剤耐性獲得機構には、MDR 1 の他に基質複合体形成を触媒する GST-*pi* の発現と、MRP による薬剤排泄の亢進が関与する可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

唾液腺癌は、扁平上皮癌と比較して抗癌剤耐性を持つ。これまでに、唾液腺および唾液腺癌細胞株には ABC トランスポーターの発現がみられることが報告されており、薬剤耐性獲得のメカニズムの一つと考えられている。しかしながら、その詳細は明らかではなかった。本研究では、唾液腺癌細胞株に対して各種抗癌剤を作用させ、ABC トランスポーターである MDR1, MRP1 そして GST-*pi* の発現が誘導されることを明らかにした。また、MRP 阻害剤と GST 阻害剤の阻害剤にて耐性は消失することから、これらが薬剤耐性獲得に寄与するものと考えられた。本論文の結果は、唾液腺癌の抗癌剤耐性を克服し、新たな治療法の開発へつながる可能性がある。

以上から、本論文が博士（歯学）の学位論文に値すると判断した。

最終試験の結果の要旨

学位論文の内容に関する質疑に加え、以下のような項目を中心に口頭による試験を行った。

1. 免疫組織化学的検討方法の詳細について。
2. 本研究成果の臨床への応用の可能性について。

以上の質問に対して適切な回答が得られたことから、学位申請者は博士（歯学）の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し、最終試験を合格と判定した。

氏名	三木 学
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第165号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	Magnetic Resonance Imaging（MRI）による咬合性外傷の評価
指導教員	（主）教授 吉成 伸夫 （副）教授 田口 明 （副）教授 山田 一尋
論文審査委員	主査 教授 音琴 淳一 副査 教授 篠原 淳 副査 准教授 金銅 英二

学位論文の内容の要旨

【目的】

咬合性外傷歯の歯根膜には浮腫が起こっていることが報告されている。今回、MRIによる咬合性外傷の早期変化を検査する方法を確立するため、外傷性咬合歯における臨床所見とMR画像所見との相関性について検討した。

【方法】

被験者は、本研究の趣旨に同意が得られ、ブラキシズムを主訴として来院した患者10名、およびブラキシズムを自覚しているボランティア10名の計20名であった。臨床検査項目として問診、歯の動揺の有無、フレミタスの有無、咬合力測定システムによる咬合接触面積、咬合力を記録した。さらに、口内法デンタルエックス線写真から、咬合性外傷所見の有無を読影した。各々の検査項目で咬合性外傷の所見を認めた場合1点ずつ加算し、最高7点となる臨床的な咬合性外傷の評価法を作成した。また、松本歯科大学病院の1.5T MRI装置を用いて歯根膜を撮像し、画像の評価を、画像解析ソフトにて計測した。すなわち、歯根膜に浮腫が存在する部位を高信号部位のグレースケールによる白さの程度として画像の信号強度とした。そこで、臨床的な咬合性外傷の程度とMR画像の歯根膜における信号強度の相関を検証した。

【結果】

臨床検査、口内法デンタルエックス線検査による咬合性外傷所見が被験者全員の20名に認められ、咬合性外傷歯数では、総被験歯数546歯のうち456歯であった。臨床的咬合性外傷の分類では0点：90歯、1点：143歯、2点：113歯、3点：126歯、4点：52歯、5点：17歯、6点：5歯、7点：0歯であった。これらの臨床的咬合性外傷分類の点数ごとのMRI信号強度の平均は0点：40.0、1点：46.7、2点：49.6、3点：53.3、4点：57.6、5点：65.7、6点：73.4となり、点数が高いほど信号強度は上昇し、両者は相関していた。

【考察と結論】

本研究により、咬合性外傷に対する臨床所見の著明な歯においてはMRIの歯根膜における信号強

度も有意に上昇することが示された。MRIを用いた新しい咬合性外傷の検査は、エックス線の被曝がなく、歯根膜の状態を具体的な数値として表わせることから、臨床的には咬合性外傷所見が不明の歯においても歯根膜の状態変化をとらえ、咬合性外傷の早期発見、早期治療に役立つ可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

最初に論文の内容についてMRIの画像あるいは図表の記載方法などについて、主査ならびに副査から指摘があり、後日修正された。

さらに論文の内容について以下の質疑があった。

- 1) フレミタスの定義
- 2) Schara らの報告における歯周病領域の研究内容
- 3) SPSS 検定の方法
- 4) 顎の骨格が咬合力に及ぼす影響を示す報告の有無
- 5) 記載されている歯式は上顎か下顎か
- 6) 実効 TE はどの方法で求められているか
- 7) FOV を24cm にした理由

これらについて適切な回答がその場で得られた。

最終試験の結果の要旨

英語ならびに日本語にて論文の内容について審査委員からの質問がなされたが、学位申請者から適切な回答が得られた。

論文も柔軟な発想から論理的かつ独創的に生まれたものであり、その結果は新たな知見があり、将来性を期待される。

また学位申請者は十分な専門的知識を持っていることが確認された。

その結果、最終試験の判定を主査ならび副査にて行った結果、全員が合格と認めた。

氏 名	水野 瑠莉香
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第166号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	上下口唇閉鎖力の水平方向対称性と正面顔面形態との関連
指導教員	(主) 教授 山田 一尋 (副) 教授 増田 裕次 (副) 准教授 金銅 英二
論文審査委員	主査 教授 倉澤 郁文 副査 教授 篠原 淳 副査 准教授 熊井 敏文

学位論文の内容の要旨

1. 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。今回、多方位口唇閉鎖力測定装置を用いて、水平方向の上下口唇閉鎖力バランスと正面顔面形態の関連を検討した。

2. 方法

被験者は松本歯科大学病院矯正歯科に来院した不正咬合患者を対象とした。正面セファログラムで顔面正中に対し下顎骨メントンの偏位量が4 mm以上の13名を偏位群、下顎骨メントンの偏位量が4 mm未満の18名を非偏位群として2群に分類した。正面顔面形態は、閉唇、咬頭嵌合位で撮影した正面頭部エックス線規格写真を用いて、Sassouniの分析に準じ、laterorbitale to laterorbitare (Lo-Lo')を水平基準線LoLo'、Lo-Lo'の垂直二等分線を正中基準線VPとし、垂直距離(上顎骨高、下顎骨高)、水平距離(上顎骨幅、下顎骨幅、下顎骨偏位量)を計測した。口唇閉鎖力は多方位口唇閉鎖力測定装置を用い、各被験者に最大努力で約5秒間、口唇をすぼめ続けるよう指示し、計6回最大口唇閉鎖力を計測した。解析は、全周を8分割したそれぞれ方向の値の総和を口唇閉鎖総合力とし、上唇と下唇閉鎖力の左上と右上、左下と右下を下顎骨の偏位の方向から偏位側と非偏位側に分類して非対称性の検討を行った。また、水平方向の口唇閉鎖力対称性と正面顔面形態の関連を検討するために非対称性指数((偏位側-非偏位側)と(偏位側+非偏位側)の比率)を算出して正面顔面形態の関連を検討した。

3. 結果および考察

口唇閉鎖総合力は偏位群 $6.04 \pm 3.12\text{Ns}$ と非偏位群 $5.47 \pm 3.32\text{Ns}$ で有意差は示さず、方向別口唇閉鎖力は、偏位群、非偏位群ともに垂直方向(上唇正中、下唇正中)、斜め方向(上唇偏位側、上唇非偏位側、下唇偏位側、下唇非偏位側)、水平方向(偏位側、非偏位側)の順で大きな値を示した。

上唇と下唇の水平方向の口唇閉鎖力の対称性では、偏位群の上唇では非偏位側が偏位側よりも有意に大きく、下唇では偏位側が非偏位側よりも有意に大きい値を示したが、非偏位群で水平方向の非対

称は見られなかった。これは、下顎骨の4 mm以上の偏位を伴う症例では、下顎骨の偏位により、上唇と下唇の水平方向の口唇閉鎖力の方向特異性が崩れていることを示唆している。

正面顔面形態と水平方向口唇閉鎖力バランスの関連については、下唇非対称指数は上顎骨高非対称指数と有意な負の相関、下顎骨偏位量と有意な正の相関を示した。すなわち、下顎骨が偏位し、上顎骨の高さが低いほど、下唇閉鎖力の偏位側が非偏位側よりも大きいことを示した。偏位症例では偏位側で咬合力が大きく、偏位側下顎頭が非偏位側よりも運動距離が大きいことが報告されていることから、咀嚼、発音などの機能運動時には上顎に比べ下顎骨の運動量が大きいが、その際に主として下顎骨の偏位側が大きく運動し、咬む力を発揮していることが示されている。これらの機能運動時に下唇の偏位側が非偏位側より大きな閉鎖力で代償している可能性が推察された。

以上の結果から、上下口唇閉鎖力の水平方向の口唇閉鎖力のバランスは正面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

本研究では、下顎偏位を伴う顎変形症患者の口輪筋の水平的閉鎖力が術後の後戻りを防止する可能性を示している。今後、下顎偏位を伴う顎変形症患者の口輪筋の水平的閉鎖力を術前から術後にかけて経時的に測定し、後戻りとの関係を検討することで、筋機能訓練法などの、後戻り防止策に寄与する可能性が高い基礎研究である。(篠原)

現段階での研究の応用的側面は未知数であるが今後の発展が望める。(熊井)

顎位偏位に伴う口腔周囲機能の影響に関しては、今後さまざまな角度からの研究が望まれている。本研究は、水平的閉鎖力を評価項目として偏位群と非偏位群とで比較検討し、偏位群に認められる機能的特徴を明らかにしている。これらの成果は、顎位偏位により関与していると想定される口唇閉鎖力の巧妙な調節機構を解明する上で意義のある研究である(倉澤)

以上により、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

申請者の学位論文「上下口唇閉鎖力の水平方向対称性と正面顔面形態との関連」を中心に、本研究に関する基礎知識、研究成果の今後の展開などに関し主として以下の口頭試問を行った。

1. 口輪筋の支配神経は何か
2. 顔面神経運動ニューロンへの情報出力系の機能について
3. 本研究成果と顎変形症術後の後戻りとの関係について

これらの質問に対して申請者は適切に回答した。

本審査委員会合議の結果、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	山口 政志
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第167号
学位授与の日付	2013年 3月 7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（博士課程修了）
学位論文題目	日本の歯科医療の現状と今後の方向性についての検討—マクロ的視点からの分析—
指導教員	(主) 教授 牧 茂 (副) 教授 長谷川 博雅 (副) 准教授 岩崎 浩
論文審査委員	主査 教授 吉成 伸夫 副査 教授 藤井 健男 副査 准教授 八上 公利

学位論文の内容の要旨

【目的】

歯科医師の需給関係および歯科医療費から歯科医療の現状を多面的に分析し、今後の日本の歯科医療の在り方を検討すること。

【研究材料・方法】

厚生労働省統計資料をもとに、マクロ的視点から分析を試みた。

【結果および考察】

- 1) 歯科疾患が高齢者において増加し、1人当たりの歯科医療費が増加する可能性がある。
- 2) 歯科医師の就業形態が、個人立てから、法人化や被用者の増加へ変化する。
- 3) 在宅訪問歯科診療や居宅療養管理の需要と供給が著しく増加し、今後も増加する。

以上のことより、今後の日本の歯科医療の方向性について次のことが期待された。

- 1) 在宅サービスの充実を図る必要がある。
- 2) 周術期の口腔ケアとして、診療報酬等での位置づけや病院歯科を充実し、病院勤務の歯科医師増加を図ることが必要である。
- 3) 誤嚥性肺炎を防ぐ口腔ケアの重要性、口腔疾患と全身の健康との関連性から、今後の歯科医療は医科との連携が重要である。

学位論文審査の結果の要旨

本学位論文は、日本の国家政策として今後の歯科医療をどのように国民のために展開していくかを考えた、歯科医療政策を考える上で基盤となる将来性を見据えた重要な研究と考えられる。

各種医療統計の整理と統合による広範囲なマクロ的分析を行っており、広い視野から見た独自の論理展開となっていることも注目される研究である。

以上により、本論文は学位論文に値するものと認める。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文“日本の歯科医療の現状と今後の方向性についての検討—マクロ的視点からの分析—”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、口頭試問による試験を行った。

質問事項は、

1. 各種医療統計の信憑性と選択法について
2. 各種医療統計のデータ処理の仕方について
3. 超高齢社会に対応した歯科医療の具体案について
4. 日本の歯科医療と諸外国との相違点について

以上の質問や意見が出されたが、本大学院生は最新の文献的知見も踏まえて適切に回答した。本審査委員会は、この研究を本学の学位論文として、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、本大学院生は博士（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	小島 正彰
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	第168号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(博士課程修了)
学位論文題目	現在歯数と総死亡、がん、虚血性心疾患・脳血管疾患との関連—歯科医師集団のコホート研究による検討—
指導教員	(主) 教授 小笠原 正 (副) 准教授 岩崎 浩 (副) 准教授 松尾 浩一郎
論文審査委員	主査 教授 牧 茂 副査 教授 音琴 淳一 副査 教授 吉成 伸夫

学位論文の内容の要旨

【目的】

口腔衛生状態が虚血性心疾患などの多臓器の疾患発生や全身の健康に及ぼす影響について、因果関係を論じるためには長期の追跡調査(コホート研究)が望まれる。地域住民を対象とした場合、口腔衛生状態のデータ収集には歯科検診が不可欠で、必要な労力・費用が大きい。そこで関連知識が豊富で、自記式問診票によってもかなり正確な口腔衛生状態の情報が得られる歯科医師を対象とした研究を計画し、ベースライン調査における現在歯数と全死亡、がん罹患及び虚血性心疾患・脳血管疾患罹患のリスクとの関連を検討した。

【方法】

本研究の対象者は愛知県歯科医師会の会員3,458名に2001年2月～9月にベースライン調査を郵送法によって実施し、性、年齢、現在歯数、生活習慣(食習慣、運動、喫煙、飲酒、睡眠時間)など回答に不備のない同意を得られた者1,874名を分析対象とした。研究分析対象者の追跡調査は、2008年11月末まで(7.5年間)行われ、歯科医師会の共済事業で把握した医師の診断書や死亡診断書の写しにより疾病罹患及び死亡情報を得た。統計学的分析にはSAS(ver9.1)を用いた。

【結果】

全死亡、がん罹患、虚血性心疾患・脳血管疾患罹患のうちいずれかを生じたものは、男性で現在歯数24-28本に対する14-23本、14本未満の多変量調整ハザード比は、それぞれ1.54、1.86($p=0.046$)で、現在歯数が少ないほどリスクが有意に上昇する。また、男性において脳血管疾患に罹患に限定した場合、現在歯数24-28本に対する14本未満の多変量調整ハザード比は5.36($p=0.010$)と高い値を示し有意であった。

学位論文審査の結果の要旨

歯科医師という医療の専門家を対象に、現在歯数と全死亡、癌罹患、虚血性心疾患・脳血管疾患罹患との関係を明らかにするという目的、自記式調査票を用いたアンケート調査と共済事業による調査書を基に統計的解析する研究方法、結論として①全死亡、がん罹患、虚血性心疾患・脳血管疾患罹患のうちいずれかを生じたものは、男性で現在歯数が少ないほどリスクが有意に上昇、②男性で現在歯数が少ないほど脳血管疾患罹患リスクが有意に高い関連が認められる、考察で、年齢などの交絡因子を考慮しても現在歯数は全死亡、虚血性心疾患・脳血管疾患罹患のリスクの指標となりうることが示唆されたことを明確に説明している。

先行研究で現在歯数と癌罹患の関係は明らかとなっておらず、本研究でハザード比1.0～1.4と弱い関連が認められ、今後、本研究はコホート研究であり追跡期間が長くなり、また追跡対象が多くなることにより、確固たる関連性が明らかになると考えられ、成果が期待される。

以上から、本論文が博士（歯学）の学位論文に値すると判断した。

最終試験の結果の要旨

申請者の学位論文「現在歯数と総死亡、がん、虚血性心疾患・脳血管疾患との関連—歯科医師集団のコホート研究による検討—」を中心に以下の質問を行い明確な回答を得た。

- ① 歯周疾患と全身の健康について（糖尿病、動脈硬化）との関係、その発生メカニズム
- ② 疫学研究の分類とその特徴、交絡因子とはなにか
- ③ 個人情報保護について、医学研究における倫理について
- ④ 本研究の今後の展望について

以上により申請者は博士（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	原田 寿久
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	第169号
学位授与の日付	2013年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文提出によるもの）
学位論文題目	マウス歯科矯正学的牽引側歯根膜における Osterix 発現の免疫組織化学的検討
指導教員	教授 岡藤 範正
論文審査委員	主査 教授 高橋 直之 副査 教授 各務 秀明 副査 教授 佐原 紀行

学位論文の内容の要旨

【背景と目的】

歯科矯正治療における歯の移動は、歯科矯正学的メカニカルストレスを加えることで周囲組織の変化を引き起こす。このメカニカルストレスは、骨芽細胞と破骨細胞の両方を活性化させ、主に歯周組織のリモデリングを引き起こす。牽引側では骨芽細胞による骨形成が、圧迫側では破骨細胞による骨吸収が進行する。骨芽細胞の分化は、二つの転写因子 Runx 2 と Osterix によって調節されている。従来の研究で、Osterix は Runx 2 の下流に存在することが示されている。本研究では、歯科矯正学的メカニカルストレスが牽引側でどのように骨芽細胞を誘導するかを明らかにすることを目的に、牽引側における Osterix の発現動態を免疫組織学的に解析した。

【材料と方法】

実験には ddY 雄性マウスを用いた。上顎第一臼歯（M1）と上顎第二臼歯（M2）間にラバーダムシートを挿入し、メカニカルストレスを与えた。20分、1時間、3時間、9時間および24時間後に、上顎左側第一臼歯遠心頬側根部の歯根膜における Osterix の発現動態を免疫組織化学ならびに蛍光免疫組織化学的手法を用いて解析した。また、Osterix と Runx 2 の関連を明らかにするため、Runx 2 の発現動態も蛍光免疫組織化学的に解析した。

【結果と考察】

対照群において、歯根膜全域の線維芽細胞は Osterix をほとんど発現していなかった。しかし、メカニカルストレスを与えた9時間後以降に、Osterix は牽引側の歯根膜線維芽細胞に強く発現した。また、蛍光染色より、Osterix は核内に移行することが確認された。なお、Runx 2 の発現誘導は1時間から3時間で起こり、3時間目には Runx 2 の核内移行が観察された。これらの結果より、歯科矯正学的牽引側歯根膜組織において、Osterix は Runx 2 の下流において骨芽細胞を誘導するシグナルとして作用することが示された。

学位論文審査の結果の要旨

本学位申請論文は、歯科矯正学的メカニカルストレスをかけた牽引側での骨形成促進機構明らかに

することを目的に計画され実施された。本研究により、(1)メカニカルストレスにより、牽引側の歯根膜繊維芽細胞に Osterix が誘導されること、(2)Runx 2 の発現誘導は Osterix の発現誘導に先行すること、(3)発現誘導された Runx 2 とともに Osterix も核内に移行すること、が示された。以上の知見は、歯科矯正学的メカニカルストレスにより牽引側で誘導される骨形成に、Osterix が関与することを示すものである。本審査委員会は、これらの知見は牽引側における骨形成のメカニズムを解明する上で重要であると評価した。また、本学位申請論文は、臨床治療にも多くの示唆を与えるものであると評価した。

以上より、本審査委員会は、本学位申請論文は、用いられた手法の確性、得られた結果の重要性、結果から導かれた考察と結論の妥当性はいずれも適切であると判定した。また、本学位申請論文が本学大学院歯学独立研究科口腔疾患制御再建学の学位論文として合格であると判定した。

学力の確認の結果の要旨

申請者の学位申請論文「マウス歯科矯正学的牽引側歯根膜における Osterix 発現の免疫組織化学的検討」について、研究に関する基礎知識と論文の内容に関わる事柄について、口答による試験を行った。

質問事項は、次のとおりである。

- 1) 歯根膜が石灰化しない理由をどのように考えるか。
- 2) ストレス 9 時間以降に Osterix の発現が低下するのはどのような機序か。
- 3) Runx 2 と Osterix を発現する細胞はどのような細胞か、特異的マーカーはあるのか。
- 4) 本実験の場合、生理的圧迫側が牽引側となる。生理的牽引側を牽引するとどのように変化すると考えられるか。
- 5) 24時間以降の Osterix 発現はどのように推移すると予想されるか。
- 6) Osterix 発現細胞は、その後どのようになるのか。

申請者は、以上の質問に対し、適切に回答した。また申請者は、本研究に用いた組織学手法を習得しており、深い形態学および細胞生物学的知識を有していた。また、歯科矯正治療についても深い知識を有していた。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、合格と判定した。