課題1

全部床義歯新製と簡便な栄養指導が無歯顎高齢者の栄養素摂取と咀嚼能力に与える影響

○鈴木啓之[1)]，金澤 学[1)]，天海徳子[1)]，駒ヶ嶺友梨子[1)]，岩城麻衣子[2)]，城 彩実[1)]，水口俊介[1)]
[1)]東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科高齢者歯科学分野，[2)]東京医科歯科大学歯学部附属病院歯科総合診療部

The effect of new complete denture fabrication and simplified dietary advice on nutrient intake and masticatory function of edentulous elderly

Suzuki H[1)], Kanazawa M[1)], Amagai N[1)], Komagamine Y[1)], Iwaki M[2)], Jo A[1)], Minakuchi S[1)]
[1)]Gerodontology and Oral Rehabilitation, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, TMDU, [2)]Oral Diagnosis and General Dentistry, University Hospital of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University, TMDU

Ⅰ．目的

無歯顎高齢者は，咀嚼能力が顕著に低下し，摂取可能な食品が減少することで，タンパク質などの栄養素摂取量が減少すると考えられている[1)]．無歯顎高齢者の栄養素摂取状態を改善するためには，全部床義歯新製による咀嚼能力の改善に加えて，栄養士によるテーラーメイドな食事指導を行う必要性が示されているが[2)]，歯科臨床の中で全部床義歯補綴に加えて，栄養士による食事指導を行うことは困難であり，歯科臨床の中で実践可能な，歯科医師によるパンフレットを用いた簡便な食事指導の効果を検討する必要性があると考えられる．そこで我々は歯科医師による簡便な食事指導を伴う全部床義歯新製が無歯顎高齢者の栄養素摂取状態と咀嚼能力に与える影響を明らかにするために無作為化臨床試験を実施した．

本研究の帰無仮説は全部床義歯新製に加えて簡便な食事指導を行った群と全部床義歯新製のみを行った群との間には，介入後の栄養素摂取量と咀嚼能力に差はないとした．

Ⅱ．方法

研究フローを図に示す．参加者は全部床義歯の新製を希望する無歯顎高齢者70名（男性33名，女性37名，平均年齢77.1歳）とし，無作為に介入群と対照群の2群に割りつけた．全参加者に対して，全部床義歯新製と20分間の対面式指導を行い，介入群には「食事バランスガイド」を基にした簡便な食事指導を，対照群には義歯のケアに関する指導を歯科医師が行った．栄養素摂取量と咀嚼能力とし，介入前および介入後にアウトカム評価を行った．なお，主要アウトカムはタンパク質摂取量とした．栄養素摂取量は簡易型自記式食事歴質問票（BDHQ）を用いて評価し，咀嚼能力は，色変わりガム（キシリトール咀嚼能力判定用，ロッテ）と咀嚼能力判定用グミゼリー（ユーハ味覚糖）により評価した．

介入後における群間の栄養素摂取量は，介入前の摂取量を共変量とした共分散分析を用いて比較した．なお，すべての栄養素摂取量は統計解析前に残差法によるエネルギー調整を行った．また，それぞれの群内における介入前後の混和能力はPaired t-test，咬断能力はWilcoxon signed-rank testを用いて比較した．統計解析はSPSS17.0を用い，有意水準は0.05とした．

本研究は東京医科歯科大学歯学系倫理審査委員会の承認を得て行った．（第1144号）

Ⅲ．結果と考察

本研究への参加を希望し東京医科歯科大学歯学部附属病院を受診した79名の適格性を評価し，そのうち70名の無作為割付を行った．すべての研究課程を終了した62名（男性31名，女性31名，平均年齢77.0歳）の結果による解析を行った．介入後の咀嚼能力は2群間に有意差を認めなかったが，両群ともに介入前と比較し有意な改善を認めた．介入後の栄養素摂取量は対照群と比較して介入群のタンパク質摂取量が有意に多かった（p=0.001）．さらにマグネシウム（p≦0.001），亜鉛（p=0.001）などのミネラル類，ビタミンB1（p=0.004），B2（p=0.027），ナイアシン（p=0.002）などのビタミン類の摂取量も同様に介入群が有意に多かった．これらのことから，全部床義歯新製と同時に歯科医師による簡便な食事指導を行うことにより，無歯顎高齢者の栄養素摂取状態を改善できることが明らかになった．

Ⅳ．文献

1) Sheiham A et al. The relationship among dental status, nutrient intake, and nutritional status in older people. J Dent Res 2001; 80: 408-413.
2) Bradbury J et al. Nutrition counseling increases fruit and vegetable intake in the edentulous. J Dent Res 2006 May; 85: 463-468.

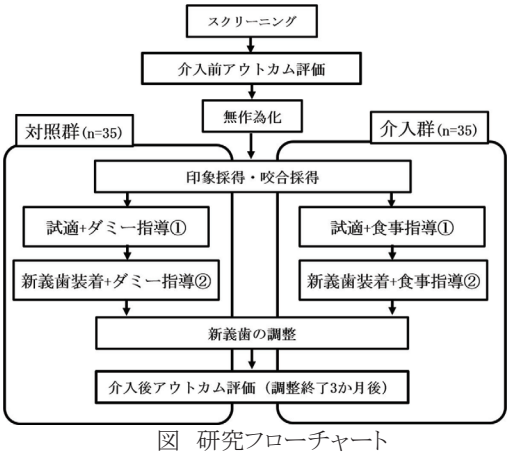

図　研究フローチャート

課題2

患者立脚型指標を用いたインプラント治療効果の予測

○武川佳世，樋口大輔，松本貴志，原　真央子，横山紗和子，馬場一美

昭和大学歯学部歯科補綴学講座

Predicting patient-reported outcomes of dental implant treatments

Mukawa K, Higuchi D, Matsumoto T, Hara M, Yokoyama S, Baba K
Department of Prosthodontics, Showa University School of Dentistry

Ⅰ．目的

口腔関連QoL（OHRQoL）に代表される患者立脚型指標を用いたインプラントの治療効果について，数多くの研究が行われてきた．これらの治療効果に影響を及ぼす因子として，年齢や欠損部位などが報告されているが，実証されるには至っていない．また，インプラント治療の全身的な健康状態，すなわち健康関連QoL（HRQoL）に対する影響についての報告は少ない．術前の患者の状態から，インプラント治療の介入効果を予測することができ，その影響因子が明らかとなれば，患者個々への最適な治療計画を立案，提案，決定する上で歯科医師・患者双方が参照可能なデータとして利用することが可能となり，オーダーメイド治療を実践する上で有用である．

本前向き研究の目的は，術前に得られる因子を用いて，包括的患者立脚型アウトカムであるOHRQoLならびにHRQoLを用いて評価したインプラント治療効果を予測するモデルを構築することである．

Ⅱ．方法

被験者は，2008年4月から2016年4月に昭和大学歯科病院補綴歯科・インプラントセンターを受診し，インプラント義歯による欠損部補綴治療を希望した患者を連続サンプリングし，研究参加の同意を得た150名（平均58.1±11.5歳，女性67.3%）である．

OHRQoLの評価にはOHIP日本語版（OHIP-J）[1]，HRQoLの評価にはMOS 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36）をそれぞれ用いた．調査は術前（インプラント手術前）と術後（上部構造装着約1ヶ月後）の計2回行った．

OHIPに関しては治療前後の49項目の合計値および4つのサブドメイン値[2]，術前後の変化量を算出した．SF-36に関しては治療前後の身体的健康を表す合計値（PCS）と精神的健康を表す合計値（MCS），それらの術前後の変化量を算出した．

統計解析は，年齢，性別，学歴，欠損本数，Eichner 分類，術前の可撤性義歯装着の有無，埋入部位，インプラント埋入本数，上部構造の固定様式，各術前のスコアを独立変数とし，OHIPおよびSF-36の各スコアの術前後での変化量を従属変数として線形重回帰分析（ステップワイズ法，有意水準5%，SPSS 22.0J）を行った．

なお，本研究は昭和大学歯学部医の倫理委員会の承認を得た上で実施した（#2007-29，January 18）．

Ⅲ．結果と考察

OHRQoLについてはインプラント治療によりOHIP合計値，4つのサブドメインの合計値のすべてが有意に向上した（$p<0.001$）．術前のスコアとインプラント埋入部位がOHIP合計値（adjusted $R^2=0.52$，$p<0.05$）ならびに「審美性」（adjusted $R^2=0.54$，$p<0.05$）の変化量と有意に関連づけられ，術前のOHRQoLが悪く，かつ上下にインプラントを埋入した患者の改善度が高いことが示唆された．また，術前のスコア，年齢，インプラント埋入部位と「口腔機能」の変化量が有意に関連付けられ，術前の口腔機能が損なわれた若年層で，かつ上下にインプラントを埋入した患者の口腔機能が大きく改善する傾向が認められた（adjusted $R^2=0.60$，$p<0.05$）．さらに術前のスコアと「痛み」（adjusted $R^2=0.56$，$p<0.001$），「心理社会的影響」（adjusted $R^2=0.53$，$p<0.001$）の変化量との間に有意な関連が認められ，術前のスコアが悪いほど痛みと心理社会的影響の改善度が高い傾向が示唆された．

HRQoLについては，インプラント治療により，有意にMCSが向上した（$p<0.05$）．また，術前のスコアとインプラント埋入部位がMCSの変化量と有意に関連し，術前のスコアが悪くインプラントを上下に埋入した患者のMCSが改善しやすい傾向が示された（adjusted $R^2=0.30$，$p<0.05$）．

本研究から，インプラント治療により口腔関連QoLおよび精神的側面のQoLが改善されることが示された．さらに，これらの改善度が術前の状態から予測できる可能性が示唆された．

Ⅳ．文献

1) Yamazaki M, Inukai M, Baba K, John MT. Japanese version of the Oral Health Impact Profile (OHIP-J). J Oral Rehabil 2007; 34: 159-168.

2) John MT, Reissmann DR, Feuerstahler L, Waller N, Baba K, Larsson P et al. Exploratory factor analysis of the Oral Health Impact Profile. J Oral Rehabil 2014; 41: 635-643.

課題3

小臼歯CAD/CAM冠の適応症に関する後ろ向きコホート研究

○三浦賞子，笠原　紳，山内しのぶ，勝田悠介，原田章生，江草　宏

東北大学大学院歯学研究科分子・再生歯科補綴学分野

A retrospective cohort study on CAD/CAM crown treatment on premolars

Miura S, Kasahara S, Yamauchi S, Katsuda Y, Harada A, Egusa H
Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Tohoku University Graduate School of Dentistry

Ⅰ．目的

平成26年4月にCAD/CAM冠による小臼歯部の歯冠補綴治療が保険導入されたことに伴い，同年12月，本学会は適応症に関する見解を『保険診療におけるCAD/CAM冠の診療指針』に示した[1]．この指針に拠れば，「部分床義歯の支台歯，事実上の最後臼歯については，適応症とするためのエビデンスが得られていないため，当面は慎重に適用を検討すべき」とされている．

我々はこれまでに，保険導入時から22ヶ月後の間に装着したCAD/CAM冠の短期予後を調査し，装着後のトラブルは全て冠の脱離であり，装着後早期に発生することを報告した[2]．このように，CAD/CAM冠の治療成績については明らかにされつつあるが，上記指針に示された「慎重に適用を検討すべき事項」について検討した報告はみあたらない．

本研究では，小臼歯CAD/CAM冠症例の後ろ向き調査を行い，適用の際に考慮すべき事項である「部分床義歯の支台歯」ならびに「事実上の最後臼歯」とトラブル発生との関連について検討した．

Ⅱ．方法

本研究は東北大学大学院歯学研究科研究倫理委員会の承認を受けて行われた（承認番号：2015-3-2）．平成26年4月から平成28年12月までの33ヶ月間に，東北大学病院咬合修復科および研究協力施設において，臨床経験3年以上の歯科医師17名が，保険診療で装着した小臼歯CAD/CAM冠545症例を対象に後ろ向き調査を行った．装着した冠の対合歯が欠損した症例は解析から除外した．調査項目は，性別，装着時年齢，歯種，支台歯および対合歯の状態，冠内面のシラン処理の有無，合着セメント，部分床義歯の支台歯か否か，事実上の最後臼歯か否かとし，これらのデータを診療録および技工指示書から収集した．エンドポイントはトラブルの発生とした．統計解析は初めに，「部分床義歯の支台歯か否か」，「事実上の最後臼歯か否か」によるトラブル発生について累積生存率をLog-rank検定により比較した．次に，部分床義歯の支台歯および事実上の最後臼歯であることのトラブル発生リスクをCox比例ハザード分析にて検討した．

Ⅲ．結果と考察

調査対象545症例の追跡期間は最大2.6年，平均1.1年であった．その間に発生したトラブルは63症例（11.6%）であった．トラブルの詳細は，冠の脱離52症例，冠の破折4症例，歯の喪失4症例，築造体の脱離2症例，歯冠破折1症例であった．

累積生存率を比較した結果，CAD/CAM冠が部分床義歯の支台歯である場合の生存率は，そうでない場合と比較して有意に低かった（$p<0.01$）（図）．Cox比例ハザード分析の結果，CAD/CAM冠が部分床義歯の支台歯である場合のそうでない場合に対するハザード比（95%信頼区間）は，他の交絡因子と独立して有意に高く，3.47（1.54-7.09）であった（$p<0.01$）．一方，「事実上の最後臼歯」とトラブル発生について有意な関連は認められなかった．

以上の結果から，部分床義歯の支台歯であることは，小臼歯CAD/CAM冠のトラブル発生のリスク因子である可能性が示唆された．部分床義歯の支台歯への小臼歯CAD/CAM冠の適用には，より一層の慎重さが求められるとともに，今後の更なるエビデンスの蓄積および治療技術の進展が期待される．

Ⅳ．文献

1) 公益社団法人日本補綴歯科学会．保険診療におけるCAD/CAM冠の診療指針 2014．http://hotetsu.com/j/doc/cadcam.pdf
2) 新谷明一，三浦賞子，小泉寛恭，疋田一洋，峯篤史．CAD/CAM冠の現状と将来展望．日補綴会誌 2017；9：1-15.

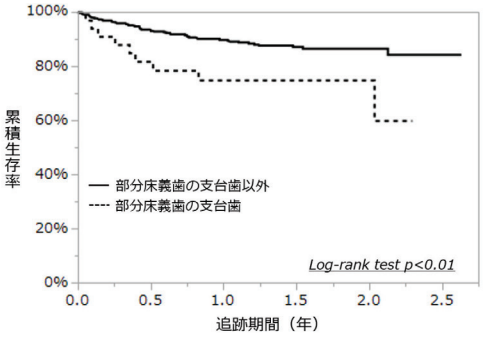

図　床義歯支台歯に対するCAD/CAM冠生存率

課題4

地域一般住民における咬合支持，義歯装着と認知機能低下との関連：大迫研究

○齋藤　翔[1)]，村上任尚[1,2)]，大井　孝[1,3)]，遠藤耕生[1)]，平塚貴子[1)]，服部佳功[1)]，大久保孝義[4)]

[1)]東北大学大学院歯学研究科加齢歯科学分野，[2)]東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室，[3)]石巻赤十字病院，[4)]帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座

Relationship between occlusal support, denture use and cognitive impairment in a community population: the ohasama study

Saito S[1)], Murakami T[1,2)], Ohi T[1,3)], Endo K[1)], Hiratsuka T[1)], Hattori Y[1)], Ohkubo T[4)]

[1)]Division of Aging and Geriatric Dentistry, Tohoku University Graduate School of Dentistry, [2)]Division of Public Health, Hygiene and Epidemiology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, [3)]Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, [4)]Department of Hygiene and Public Health, Teikyo University School of Medicine

Ⅰ．目的

咀嚼機能の低下が栄養摂取の変化を介して認知機能の低下と関連する可能性が指摘されている[1)]．しかし，咀嚼機能低下を予測する形態的指標として残存歯数を用いた研究[2)]が多くみられる一方で，同じく咀嚼機能と密接に関わると考えられる咬合支持と認知機能との関連を調査した報告は少ない．また，咬合支持の減少に伴い義歯による欠損補綴が必要となるが，義歯による咀嚼機能の回復が認知機能の維持に対して有益であるかについての調査，報告も乏しい．そこで本研究では，地域一般住民からなるコホートにおいて咬合支持，義歯装着と認知機能低下との関連を横断的に検討した．

Ⅱ．方法

本研究は東北大学大学院薬学研究科倫理委員会の承認（承認番号：10-08）を得て，大迫研究の一部として行った．岩手県花巻市大迫在住の55歳以上の一般住民を対象に医科検診および歯科検診を実施し，研究参加の同意を得た743名（女性471名，平均年齢67.3±7.3歳）から得られたデータを解析に用いた．咬合支持については，Eichnerの分類を基に4カ所の支持域すべてに咬合接触を有する群（Eichner Class A），一部の支持域のみに咬合接触を有する群（Eichner Class B1-B3），すべての支持域に咬合接触が無い群（Eichner Class B4-C）の3群にカテゴリ化した．認知機能の評価には国立精研式認知症スクリーニングテスト（DST）を用い，15点以下（20点満点）を認知機能低下とした．解析にはロジスティック回帰分析を用い，まず咬合支持と認知機能低下との関連を検討するため，Eichner Class A群に対する咬合支持減少群の認知機能低下のオッズ比を算出した．次いで，咬合支持減少群における義歯装着の有益性を検討するため，Class B1-B3群とClass B4-C群をさらに義歯装着の有無で2群に分け，Eichner Class A群に対する4群の認知機能低下のオッズ比を算出した．交絡因子は年齢，性，高血圧，糖尿病，脳心血管疾患，高脂血症，BMI，学歴，喫煙，飲酒，現在歯数とし，統計解析の際の有意水準は5％未満とした．

Ⅲ．結果と考察

Eichner Class A：199名，Class B1-B3：227名（義歯あり：118名），Class B4-C：317名（義歯あり：303名）であった．認知機能低下は107名（14％）に認められた．多変量解析の結果，Eichner Class A群に対するClass B1-B3，Class B4-C群における認知機能低下のオッズ比（95％CI）はそれぞれ2.41（1.16-5.00），4.08（1.40-11.9）となり，咬合支持と認知機能低下との間に有意な関連を認めた．補正項目の現在歯数は有意な変数とはならず，認知機能の維持には単に歯数を保持するのではなく咬合接触を有する歯を保持することが有効である可能性が示唆された．また，Eichner Class A群に対するClass B1-B3義歯あり/義歯なし，Class B4-C義歯あり/義歯なし群における認知機能低下のオッズ比（95％CI）はそれぞれ1.24（0.49-3.17），3.61（1.63-7.99），2.76（0.85-8.95），4.51（1.05-19.4）となり，義歯なし群のみ認知機能低下と有意な関連を認めた．義歯あり群は，咬合支持の減少と認知機能低下との間に関連を認めず，義歯による咀嚼機能の回復が認知機能の維持に有益である可能性が示唆された．

しかしながら，咬合支持，義歯装着と認知機能低下との関連の背景には，咬合支持の減少，義歯非装着による咀嚼機能の低下を介した栄養摂取の変化が認知機能低下を引き起こす経路とは別に，認知機能低下による口腔衛生への関心低下から，咬合支持が減少する経路，あるいは認知機能低下が義歯装着や審美回復に対する無頓着をもたらす経路なども推察され，双方向の関連があると考えられる．今後，関連の詳細なメカニズム解明のために，縦断研究が必要であると考える．

Ⅳ．文献

1) Kimura Y et al. Evaluation of chewing ability and its relationship with activities of daily living, depression, cognitive status and food intake in a community-dwelling elderly. Geriatr Gerodontol Int 2013; 13: 718-725.
2) Lexomboon D et al. Chewing Ability and Tooth Loss: Association with Cognitive Impairment in an Elderly Population Study. JAGS 2012; 60: 1951-1956.

課題5

義歯装着者における口腔機能の改善が脳活動ならびに認知機能に及ぼす影響

○中里文香，小林琢也，久保田将史，折祖研太，安藝紗織，近藤尚知

岩手医科大学歯学部補綴・インプラント学講座

Effect of improving oral health on brain activity and cognitive in edentulous patients

Nakasato A, Kobayashi T, Kubota M, Oriso K, Aki S, Kondo H
Department of Prosthodontics and Oral Implantology, Iwate Medical University School of Dentistry

Ⅰ．目的

世界アルツハイマー報告書2015によると，2015年における世界の認知症患者数は，約4680万人であり2050年には1億3200万人に達すると予想されている．世界の中でも我が国における認知症発症率はかなり高く，認知症患者数は，軽度認知症患者を含めると65歳以上高齢者の約4人に1人が認知症またはその予備軍となる．認知症に対する薬物療法は，決定的な効果を認めず治療の満足度が低い．そのため，認知症に対しては，いかに危険因子を排除し，運動療法や食事療法などの非薬物療法にて予防するかが重要な課題となっている．非薬物療法では，歯科でもこれまで数多くの介入研究が実施されており，咬合力や咀嚼能率の増加が認知機能を上昇させる[1]という報告があるものの，実際に口腔機能と脳活動ならびに認知機能との関係を客観的に評価した研究は少ない．

そこで，本研究では，口腔機能向上による脳活動ならびに認知機能に対する影響を明らかにすることを目的とし，65歳以上の上下顎全部床義歯装着者に対する検討を行ったので報告する．

Ⅱ．方法

対象は，上下顎全部床義歯新製を主訴に岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診した65歳以上の上下顎無歯顎患者14名（男性4名，女性10名，平均年齢81.0±7.3）とした．口腔機能評価項目は，上下顎全部床義歯装着時における，咬筋筋活動量，咬合力の測定ならびに咀嚼能力評価とした．脳活動の計測にはf-MRI（functional magnetic resonance imaging）を用いた．認知機能の測定には前頭葉機能を評価するTrail Making Test Part A，海馬の短期記憶を評価するRey聴覚性言語学習検査，Rey複雑図形検査を実施した．筋活動量は，歯科用下顎運動測定機（MKG，K7，Myotronics，INC，Seattle，WA，U.S.A），咬合力はプレスケール，咀嚼能力はグルコセンサーを用いて評価した．f-MRIの撮像に関しては，30秒安静と30秒の運動課題を交互に3回繰り返すブロックデザインを用い，実験タスクはChewingならびにTappingとした．認知機能検査は，臨床心理士がSTAI状態・特性不安検査を行い，状態不安が低いことを確認した上で実施した．

各評価時期は旧義歯装着時（以下Old Denture: OD），新義歯装着3ヶ月後（以下New Denture: ND）とした．統計学的分析は，SPSS（version 23 for Windows)を用いて口腔機能評価ならびに認知機能検査のODとNDの差（Paired t test，Wilcoxon signed rank test）を検討し，有意水準は5%とした．

Ⅲ．結果と考察

ODと比較しNDにおける結果を以下に示す．口腔機能評価の咬筋筋活動量ならびに咀嚼能力は増加傾向を示したものの有意差は認められなかった．咬合力においては有意な増加を認めた．また，脳活動に関しては一次運動野，一次感覚野の他に前頭葉ならびに海馬に有意に賦活が認められた(図)．認知機能検査に関して，前頭葉機能検査TMT Aでは有意に減少を示し，海馬に対するRey聴覚性言語学習検査の全即時記憶では有意に上昇を認め機能の向上を認めた．Rey複雑図形検査の即時再生では改善傾向を示したが有意差は認めなかった．

本研究により，上下顎無歯顎患者に対して，ODと比較しNDでの口腔機能改善を認めた患者では，咀嚼運動に関連する一次運動野ならびに一次感覚野の脳活動の上昇を認めた．また，前頭葉ならびに海馬も同様に脳活動が有意に認められ，注意力に関与する前頭葉の認知機能検査ならびに短期記憶に関与する海馬に対しての認知機能検査で改善を示した．以上の結果から，上下顎全部床義歯装着患者に対する口腔機能の向上は，注意力や短期記憶力の改善に効果を示し，口腔機能と脳活動ならびに認知機能が密接に関係していることが示唆された．

Ⅳ．文献

1）Campos CH, Ribeiro GR, Costa JL, Rodrigues Garcia RC. Correlation of cognitive and masticatory function in Alzheimer's disease. Clin Oral Invest 2016.

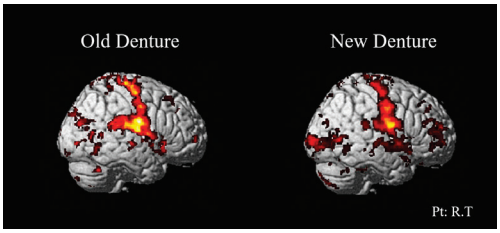

図　ChewingにおけるODとND装着時の脳活動

課題6

上顎欠損患者におけるスクリーニングのための嚥下音を用いた嚥下機能評価

○上柳安友子，隅田由香，谷口　尚

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面補綴学分野

Evaluation of swallowing function using swallowing sounds for screening use in maxillectomy patients

Kamiyanagi A, Sumita Y, Taniguchi H
Department of Maxillofacial Prosthetics, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

Ⅰ．目的

上顎腫瘍で外科的切除を行った患者では，術後口腔と鼻腔・副鼻腔との交通がおこり，咀嚼障害や嚥下障害，構音障害などの機能障害が生じQOL低下に大きく影響する．特に嚥下障害は，低栄養や脱水，誤嚥性肺炎等の原因となり，時に生命の危機に直結する．上顎骨切除患者に対しては従来から，顎義歯を用いた補綴的リハビリテーションによる嚥下機能回復が行われてきた．今後高齢化が進む中で，嚥下障害は更に大きな問題となることが予想され，その評価は極めて重要である．嚥下機能評価としては，嚥下造影検査（以下VF）や嚥下内視鏡検査（以下VE）が信頼性の高い検査法として確立されているが，患者への侵襲や設備等の問題から頻回に行うことは困難である．本研究では，顎義歯使用患者に対しチェアサイドで簡便に行える嚥下機能のスクリーニングとして，咽頭マイクを用いた嚥下音での嚥下機能評価を行ったので報告する．

Ⅱ．方法

対象は当科外来通院中の上顎腫瘍術後で，口腔と鼻腔・副鼻腔との交通がある上顎顎義歯使用患者（男性13名，女性11名，平均年齢64.8±12.6）及び嚥下機能に障害を持たない健常成人（男性14名，女性16名，平均年齢41.4±21.6）とした．本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認を経て行われた（承認番号1123）．

実験は座位で行い，咽頭マイク（SH12iK，南豆無線電機社）をTakahashiの方法[1]に従い，輪状軟骨直下気管外側付近にサージカルテープで固定した．シリンジで水4 mlを口腔内に入れ，嚥下したときの音を正常者で5回，患者群で義歯装着時・非装着時各5回，計10回計測した．計測した嚥下音は音響信号解析ソフト（CSL4500，KAY）に取り込み，嚥下音の開始と終了を定めた後，その長さ（Duration of the acoustic signal，以下DAS）と音量が最大になるまでの長さ（Duration of peak intensity，以下DPI）を求めた（図1）．統計学的有意差の検定にはMann-WhitneyのU検定とWilcoxonの順位和検定を用いた．

Ⅲ．結果と考察

嚥下音の解析では，DASの中央値は正常者で678.1 ms，患者群で義歯装着時は1110.4 ms，非装着時で1346.1 msであり，DPIの中央値は正常者で385.5 ms，患者群で義歯装着時に421.9 ms，非装着時に601.3 msだった．DASは正常者と比較し，義歯装着時・非装着時の双方で有意に長かった（$p<0.01$）．DPIは正常者と比較し義歯非装着時は有意に長かったが（$p<0.01$），正常者と義歯装着時は有意差を認めなかった．また，義歯装着時では非装着時と比較しDPIが有意に短かった（$p<0.05$）（図2）．

本結果より，顎義歯使用患者は正常者と比較し義歯装着時・非装着時の双方で，嚥下時間の延長が認められた．また，顎義歯を装着することで試料の咽頭への送り込みが容易になり，その結果義歯非装着時と比較しDPIが短縮した可能性が示唆された．今後はVF，VEと合わせた嚥下機能評価を行うことで，嚥下機能のスクリーニングとしての嚥下音を用いた評価法の精度及び有用性について検討するとともに，顎義歯使用患者の嚥下機能の詳細な評価を行う．

Ⅳ．文献

1）Takahashi K, Groher ME, Michi K. Methodology for detecting swallowing sounds. Dysphagia. 1994; 9: 54-62.

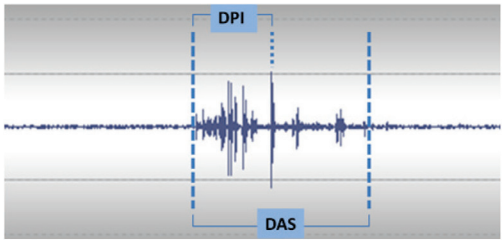

図1　嚥下音の解析方法

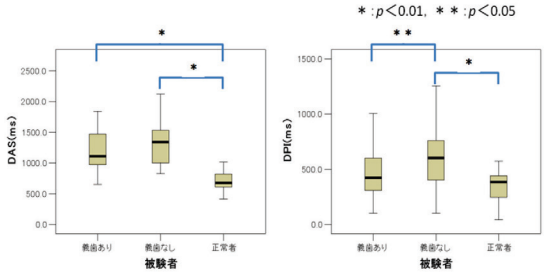

図2　嚥下音の解析結果（左：DAS，右：DPI）

課題7

咬合荷重下におけるインプラント周囲骨代謝への骨細胞の関与

○冨田陽子，森山泰子，鮎川保則，張　浩淼，今井実喜生，古谷野　潔

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座インプラント・義歯補綴学分野

Osteocyte involvement in peri-implant bone metabolism under occlusal stress

Tomita Y, Moriyama Y, Ayukawa Y, Zhang H, Imai M, Koyano K
Section of Implant and Rehabilitative dentistry, Division of Oral Rehabilitation, Faculty of Dental Science, Kyushu University

Ⅰ．目的

口腔インプラントはオッセオインテグレーションしているため，歯根膜を有する天然歯と異なり負荷された咬合力が骨に直接伝達される．また，インプラントはスレッド形態を有し，周囲骨にマイクロクラックを生じやすい．このような特徴を持つインプラント周囲骨であるが，咬合負荷時の骨動態については未解明な点が多い．近年，骨において機械的刺激を受容するメカノセンサーとして骨細胞の働きが注目されている．骨細胞は三次元ネットワーク構造を構築し，破骨細胞や骨芽細胞の機能を制御することによってリモデリングを調節することや，マイクロクラックを感知してターゲットリモデリングのトリガーとなることが報告されている[1]．そこで本研究では，咬合力を負荷したインプラント周囲の骨細胞動態をin vivo，in vitro両面で解析し，インプラント周囲に特化した骨代謝メカニズムを明らかにすることとした．

Ⅱ．方法

動物実験として，4週齢雄性Wistar系ラットの第一臼歯を抜去し，4週後にチタンインプラントを埋入した．オッセオインテグレーション獲得後，半数に咬合負荷を開始し，各々を荷重群，非荷重群とした．その4週間後にインプラント周囲骨細胞の形態学的および組織学的解析，さらに骨芽細胞抑制性因子sclerostin，ギャップ結合構成タンパクconnexin43の発現に関して免疫組織化学的検討を行った(n=12)．

培養実験では，骨細胞様細胞株MLO−Y4三次元ゲル包埋培養を行い，細胞間連絡機構，三次元ネットワーク構造を再現した．インプラントのスレッドを模したチタンプレートにて反復刺激を与える装置を開発し，MLO−Y4三次元培養ゲルに機械的刺激を付与した．1 Hzの反復刺激を付与した後，細胞の生死，免疫組織化学的検討，遺伝子発現解析，刺激後の培養上清を添加した骨髄細胞培養を行った．また，骨細胞間連絡を阻害するヘプタノールを用いて，骨細胞ネットワークの機能について検討した(n=4)．

統計学的解析には，ヘプタノール添加実験において一元配置分散分析，荷重の有無による比較ではt検定を用い，$p<0.05$を有意差ありとした．

Ⅲ．結果と考察

動物実験において，SEM観察下にてインプラント体に近接した骨細胞ネットワークを認めた．また，咬合荷重群ではアポトーシスを起こした骨細胞を認め，TRAP陽性細胞が有意に増加し，インプラント体周囲にsclerostin，connexin43の発現を強く認めた．したがって，咬合荷重下ではインプラント周囲において骨細胞間連絡が活性化し，骨細胞は骨吸収を促進することで骨代謝の活発化へつながる働きがあることが示唆された．

培養実験では，プレートに反復運動を付与すると周囲細胞におけるアポトーシスが増加し，RANKL遺伝子発現の上昇を認めた．また，ヘプタノール添加群ではconnexin43の発現が減少し，死細胞数が増加したため，機械的刺激への抵抗性の低下が考えられた．これらの結果より，骨細胞間連絡が骨代謝の調節に重要な役割を果たすことが示唆された．

以上より，骨細胞ネットワークが咬合力を感知することで周囲骨リモデリングの起点となる骨吸収が開始され，インプラント周囲における骨代謝へ寄与することが示唆された．

Ⅳ．文献

1）Kurata K, Fukunaga T, Matsuda J, Higaki H. Role of mechanically damaged osteocytes in the initial phase of bone remodeling. Int J Fatigue 2007; 29: 1010-1018.

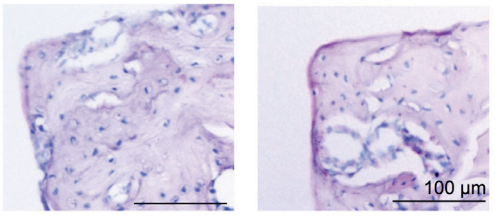

図1　インプラント周囲骨のTRAP染色像 左：非荷重右：荷重

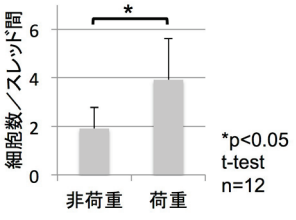

図2　インプラントスレッド間のTRAP陽性細胞数

課題8

宿主年齢と骨髄由来間葉系幹細胞の機能

○國友雅義[1)]，秋山謙太郎[1)]，古味佳子[1)]，大野充昭[2)]，前川賢治[1)]，窪木拓男[1)]

[1)]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科インプラント再生補綴学分野，[2)]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野

Host age and mesenchymal stem cells function

Kunitomo M[1)], Akiyama K[1)], Kmoi K[1)], Ono M[2)], Maekawa K[1)], Kuboki T[1)]
[1)]Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, [2)]Department of Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Ⅰ．目的

歯周病やインプラント周囲炎による歯槽骨破壊は，補綴装置の予後を大きく左右する．これら炎症性疾患は，細菌感染，メカニカルストレス等が生体の防御機能を上回った際に発症するというホスト/パラサイト相互作用モデルにより理解されて来たが，生体の防御機能の本質については，十分解明されていない．

一方，自己免疫疾患のひとつである強皮症モデルマウスでは，重篤な骨粗鬆症を呈するとともに，骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）の骨芽細胞分化能が著しく低下することが報告されており[1)]，炎症性疾患の骨破壊は，MSCの機能低下が一因である可能性がある．このようなMSC機能の低下を制御できれば，歯周病やインプラント周囲炎に伴う骨破壊の発症や増悪を抑制することができるかもしれない．本研究は，MSC機能に影響を与えると考えられている宿主年齢に着目し，年齢のMSC機能への影響を明らかにすることを目的として以下の実験を行った．

Ⅱ．方法

週齢の異なるマウス（C57BL6/J，雌，5週齢および40週齢，各n=3）より採取した大腿骨をマイクロCTならびに組織学的解析により比較するとともに，骨髄由来MSCの骨芽細胞，脂肪細胞分化能を，それぞれアリザリンレッド染色，オイルレッド染色およびリアルタイムRT-PCR法による各分化マーカーの遺伝子発現で比較した．さらに，Fasリガンドの発現[2)]ならびに出血性大腸炎モデルに対する治療効果を評価することで免疫調節能を比較した．

Ⅲ．結果と考察

マイクロCT解析にて，40週齢大腿骨骨髄は，5週齢と比較して有意に低い骨密度を示した．同様に，ヘマトキシリン・エオジン染色にて少ない海綿骨梁と広範囲の脂肪組織の分布が観察された．また，40週齢MSCは，骨芽細胞分化において，オステオカルシンの遺伝子発現が低く，アリザリンレッド染色でも石灰化物の沈着が少ない結果であった．反対に，脂肪細胞分化では，ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γの発現が高く，オイルレッド染色で脂肪滴の形成が多く観察された．Fasリガンドの発現は，40週齢MSCで低く，出血性大腸炎モデルに対する治療効果においても，5週齢MSC投与群で見られた体重減少抑制効果や大腸短縮化抑制効果は見られなかった．

以上の結果より，40週齢MSCは5周齢と比較して，骨芽細胞分化能が低く，免疫調節能も低いことが明らかとなった．このことは，幹細胞移植療法において，移植幹細胞のドナーとして，若齢者の方がより治療効果を期待できる可能性を示唆している．さらに，宿主年齢が高くなればMSCの骨芽細胞分化能や免疫調節能が低下し，歯周病やインプラント周囲炎の様な疾患の発症や増悪を招くリスクが上昇する可能性があることが示唆された．今後は，MSC機能を賦活化することで，炎症疾患の発症や増悪が制御可能かどうか検討していく予定である．

Ⅳ．文献

1) Chen C, Akiyama K, Wang D, Xu X et al. mTOR inhibition rescues osteopenia in mice with systemic sclerosis. J Exp Med 2015; 212: 73-91.
2) Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. Cell Stem Cell 2012; 10: 544-555.

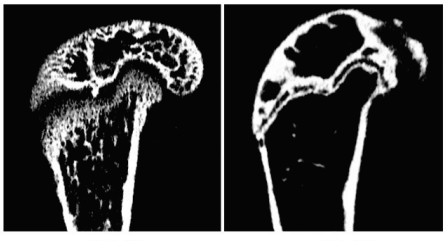

図1　大腿骨　μCT解析像

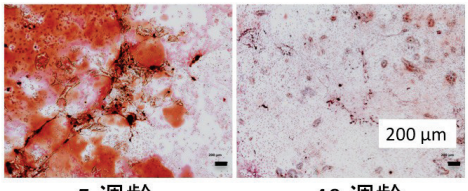

図2　MSC　骨分化誘導時のAlizarin red染色

課題9

α7ニコチン性アセチルコリン受容体を標的とした骨再生技術の開発

○盛林昭仁[1)]，萱島浩輝[1)]，江草　宏[1,2)]，矢谷博文[1)]

[1)]大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座 クラウンブリッジ補綴学分野，[2)]東北大学大学院歯学研究科分子・再生歯科補綴学分野

Development of bone regeneration technology targeting nicotinic acetylcholine receptor alpha7

Moribayashi A[1)], Kayashima H[1)], Egusa H[1,2)], Yatani H[1)]
[1)]Department of Fixed Prosthodontics, Osaka University Graduate School of Dentistry, [2)]Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Tohoku University Graduate School of Dentistry

Ⅰ．目的

抜歯後の高度な顎堤吸収は，インプラント治療や補綴歯科治療を困難にする．そのため，歯槽骨の吸収を予防する技術，ならびに失われた歯槽骨を再生する技術の確立は歯科補綴学分野において重要な課題である．しかし，骨代謝の分子機構はいまだ解明されていない点が多く，新たな治療法に繋がる標的分子の探索が盛んに行われている．α7ニコチン性アセチルコリン受容体（α7-nAChR）は主に中枢神経に存在すると考えられていたが，近年，ノックアウトマウスを用いた研究から，その骨代謝制御への関与が報告された[1)]．このマウスでは骨の機械的強度が向上し，破骨細胞の機能は抑制されている．しかしながら，これまでにα7-nAChRが骨芽細胞の分化および骨再生に及ぼす影響については明らかにされていない．本研究の目的は，骨芽細胞分化におけるα7-nAChRの関与を明らかにし，この受容体が骨再生治療の新たな標的分子となる可能性を探索することである．

Ⅱ．方法

マウス骨芽細胞株（MC3T3-E1細胞）およびラット骨髄由来間葉系幹細胞（MSC）におけるα7-nAChRの発現をWestern blottingで解析した．次に，α7-nAChR特異的拮抗薬であるmethyllycaconitine（MLA）およびα7-nAChR特異的作動薬であるPNU282987（PNU）がMC3T3-E1細胞あるいはMSCの増殖能に及ぼす影響を，WST-1細胞増殖アッセイを用いて検討した．また，MLAおよびPNUがMC3T3-E1細胞あるいはMSCの骨芽細胞分化に及ぼす影響を，リアルタイムRT-PCR解析，Alizarin Red染色，およびWestern blotting解析を用いて検討した．さらに，α7-nAChRが骨再生に及ぼす影響を検討する目的で，MLAまたはPNUを頭蓋骨欠損ラット実験モデルの骨欠損部位に局所投与し，術後21日の骨組織再生を，HE染色による組織学的観察およびマイクロCT撮影を用いた画像解析により評価した．

Ⅲ．結果と考察

MC3T3-E1細胞およびMSCはα7-nAChRを恒常的に発現しており，骨芽細胞分化誘導によってその発現量は増加した．また，0.1 － 25 μMの濃度のMLAおよびPNUはMC3T3-E1細胞およびMSCの増殖に有意な影響を及ぼさなかった．MLAおよびPNUは，MC3T3-E1細胞およびMSCの骨芽細胞分化関連遺伝子（*Runx2, Osterix, Osteocalcin*）の発現および細胞外基質の石灰化を有意に促進した（$P<0.01$）．また，MLAは低濃度で骨芽細胞分化関連遺伝子およびα7-nAChRの発現を促進する傾向を示したのに対し，PNUはこれらの発現を高濃度で促進する傾向を示した．ラット頭蓋骨欠損部位へのMLAおよびPNUの投与は，非投与と比較して骨体積および骨塩量を約3～4倍有意に増加させた（$P<0.01$）（図）．

以上の結果から，α7-nAChRは骨芽細胞の分化機構に関与しており，この受容体に作用するMLAおよびPNUは骨芽細胞分化および生体内における骨再生を促進することが明らかとなった．今後，骨芽細胞におけるα7-nAChRの機能を詳細に解明することにより，この受容体を標的とした新規の骨造成術が開発されることが期待される．

Ⅳ．文献

1）Mandl et al. Nicotinic acetylcholine receptors modulate osteoclastogenesis. Arthritis Res Ther 2016; 18: 63-75.

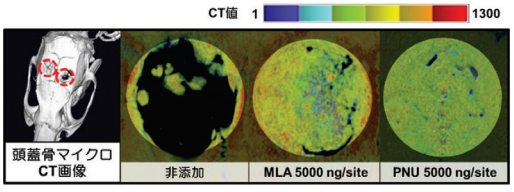

図　MLA（5,000 ng/site）およびPNU（5,000 ng/site）の骨再生促進作用