

大阪大学歯学会

第59回総会

第115回例会

プログラムおよび講演抄録集

日 時 平成 25 年 1 月 10 日 (木) 15:30 ~ 19:00

場 所 大阪大学歯学部 口腔科学研究棟 5 階 弓倉記念ホール

受賞講演 平成 24 年度 大阪大学弓倉学術奨励賞 表彰および受賞講演

「カプサイシンによって惹起される島皮質味覚野-自律機能関連領野間の
 θ リズム同期化現象」

大阪大学大学院歯学研究科 高次脳口腔機能学講座 (口腔生理学教室) 齋藤 充

「舌癌に対する Intraoral cone を用いた電子線腔内照射」

大阪大学大学院歯学研究科 歯科放射線学教室 柿本 直也

特別講演 「骨に徹する」研究を目指して

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 (生化学教室) 西村 理行

講演者へのお願い

- 1) 発表に用いる電子ファイル (Power Point) を、歯学会事務室へご送付願います。
- 2) 発表用 PC は、Windows XP + Power Point 2007 です。
- 3) 液晶プロジェクターは一面の使用が可能です。
- 4) 一般演題の講演時間は 8 分、討論は 2 分です。

参加者へのお願い

- 1) 日歯生涯研修カードをお持ち下さい。

プログラム

開会の挨拶 (15:30)

副会長：由良 義明

【一般演題】 (15:35 ~ 16:50)

座長：豊田 博紀

(15:35 ~ 15:45)

1) 転写因子 Klf4 の骨格発生における役割解析 ----- 1

- 阪大院歯 療護歯科保健学講座 (障害者歯科治療部) ¹
阪大院歯 口腔分化発育情報学講座 (口腔解剖学第一教室) ²
阪大院歯 顎口腔機能再建学講座 (歯科補綴学第二教室) ³
○藤川 順司^{1,2}, 田中 真理子^{2,3}, 森崎 市治郎¹, 阿部 真土², 脇坂 聡²

(15:45 ~ 15:55)

2) オトガイ神経結紮モデルラットにおける三叉神経節での Iba1 陽性細胞の動態 ----- 2

- 阪大院歯 口腔分化発育情報学講座 (口腔解剖学第一教室) ¹
阪大院歯 高次脳口腔機能学講座 (歯科麻酔学教室) ²
○角野 公紀^{1,2}, 河野 彰代^{1,2}, 丹羽 均², 本間 志保¹, 脇坂 聡¹

座長：佐伯 万騎男

(15:55 ~ 16:05)

3) 新規有機無機複合体材料を用いた骨髄由来間葉系幹細胞移植の骨再生効果 ----- 3

- 阪大院歯 顎口腔病態制御学講座 (口腔外科学第二教室) ¹
天理よろず相談所病院歯科口腔外科 ²
市立伊丹病院歯科口腔外科 ³
医療法人大隈病院・産業技術総合研究所 ⁴
大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 ⁵
○岩井 聡一¹, 水田 法彦^{1,2}, 須澤 佳香^{1,3}, 竹下 彰範¹, 大串 始⁴, 明石 満⁵, 由良 義明¹

(16:05 ~ 16:15)

4) 腫瘍融解性ウイルスによる腫瘍免疫誘導の検討 ----- 4

- 阪大院歯 顎口腔病態制御学講座 (口腔外科学第二教室) ¹
松阪市民病院歯科口腔外科 ²
阪大歯病 検査部 ³
阪大院歯 顎口腔病態制御学講座 (口腔病理学教室) ⁴
○飯井 孝年¹, 高橋 元², 奥長 秀介¹, 竹下 彰範¹, 岩井 聡一¹, 宇佐美 悠³, 小川 裕三⁴, 由良 義明¹

休憩 (16:15 ~ 16:20)

座長：谷川 千尋

(16:20 ~ 16:30)

5) 慢性 GVHD の経過中に生じた口腔内腫瘍性病変 ----- 5

- 阪大歯病 検査部 ¹
阪大院歯 顎口腔病態制御学講座 (口腔病理学教室) ²
○東條 文昭¹, 宇佐美 悠¹, 岸野 万伸², 佐藤 淳², 小川 裕三², 豊澤 悟², 福田 康夫¹

(16:30 ~ 16:40)

6) 当院における口腔癌に対する強度変調放射線治療の初期経験 ----- 6

阪大院歯 歯科放射線学教室、大阪大学歯学部附属病院

○柿本 直也、岡畑 諒子、丸谷 佳右、辻本 友美、片岡 観精、富田 世紀、島本 博彰、隅田 伊織、中谷 温紀、
内山 百夏、笹井 正思、北森 秀希、村上 秀明、古川 惣平

(16:40 ~ 16:50)

7) 歯科疾患および咀嚼機能、歯列形態の遺伝要因と環境要因の影響度
～高齢双生児を対象とした調査より～ ----- 7

阪大院歯 顎口腔機能再建学講座 (歯科補綴学第二教室)¹

大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター²

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻³

阪大院歯 口腔分子免疫制御学講座 (口腔治療学教室)⁴

○久留島 悠子¹、池邊 一典^{1,2}、松田 謙一¹、榎木 香織¹、尾形 宗士郎^{2,3}、山下 元三⁴、村上 伸也⁴、

加藤 憲司^{2,3}、早川 和生^{2,3}、前田 芳信¹、大阪ツインリサーチグループ*

*) 大阪ツインリサーチグループ：米田 悦啓、早川 和生、岩谷 良則、畑澤 順、依藤 史郎、加藤 憲司、
本多 智佳、林 知里、渡邊 幹夫、秋山 明子 (大阪大学大学院医学系研究科附属ツインリサーチセンター)

休 憩 (16:50 ~ 16:55)

(16:55 ~ 17:05) 【平成 24 年度 大阪大学弓倉学術奨励賞 表彰式】

【受賞講演】平成 24 年度 大阪大学弓倉学術奨励賞 受賞講演 (17:05 ~ 17:55)

司会：脇坂 聡

(17:05 ~ 17:30)

8) カプサイシンによって惹起される島皮質味覚野-自律機能関連領野間の θ リズム同期化現象 ----- 8

大阪大学大学院歯学研究科 高次脳口腔機能学講座 (口腔生理学教室)

齋藤 充

(17:30 ~ 17:55)

9) 舌癌に対する Intraoral cone を用いた電子線腔内照射 ----- 9

大阪大学大学院歯学研究科 歯科放射線学教室

柿本 直也

【特別講演】

司会：脇坂 聡

(17:55 ~ 18:25)

10) 「骨に徹する」研究を目指して ----- 10

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 (生化学教室)

西村 理行

休 憩 (18:25 ~ 18:30)

【総 会】 (18:30 ~ 19:00)

【閉会の挨拶】 (19:00)

会長：脇坂 聡

(15:35 ~ 15:45)

1) 転写因子 Klf4 の骨格発生における役割解析

阪大院歯
療護歯科保健学講座
(障害者歯科治療部)¹
口腔分化発育情報学講座
(口腔解剖学第一教室)²
顎口腔機能再建学講座
(歯科補綴学第二教室)³
○藤川 順司^{1,2}
田中真理子^{2,3}
森崎市治郎¹
阿部 真土²
脇坂 聡²

【目的】

骨格の正常発生、恒常性の維持に骨芽細胞と破骨細胞間での精巧なカップリングが必須である。我々は以前、Kruppel ファミリーに属する転写因子である Klf4 が骨芽細胞の分化を抑制することを報告した。本発表では骨芽細胞に発現する Klf4 が周囲の細胞に及ぼす作用、ならびにそのメカニズムの解析を目的とする。

【方法】

1) 骨芽細胞特異的に Klf4 を発現するトランスジェニックマウス (*Coll1-Klf4* マウス) は I 型コラーゲン転写開始部位上流の遺伝子断片を用いて作製した (Michikami et al., 2012)。2) 組織切片の作製、染色、遺伝子発現解析は通法に従って行った。TRAP 染色された細胞数の計測には下顎の前頭断切片において第 1 臼歯歯胚、眼原基が同時に入る切片を用いた。また、細胞のサイズの解析は同様の切片を画像として取り込み、ImageJ により各細胞の面積を計測した。3) 初代軟骨細胞は生後 3 ~ 5 日齢マウス肋軟骨あるいは関節軟骨を用いた。Klf4 の過剰発現にはレトロウイルスによる発現系を用いた。

【結果および考察】

Coll1-Klf4 マウスでは、膜内骨化により発生する下顎骨原基の周囲に TRAP 陽性の細胞が認められたが、これらの陽性細胞は小さくほぼ全てが単核のままであった。単核の TRAP 陽性細胞は石灰化した骨基質の周囲ではなく、石灰化していない類骨上に留まっていた。Klf4 を過剰発現した骨芽細胞と骨髄細胞を共培養することで、大部分に単核の TRAP 陽性細胞が認められた。Klf4 を過剰発現した骨芽細胞は Tenascin-C、osteopontin などの細胞外基質の発現低下が認められ、この細胞外基質の発現の変化は *Coll1-Klf4* マウスにおいても確認できた。特に Tenascin-C は骨芽細胞において Klf4 遺伝子の発現をノックダウンすると発現が上昇し、Klf4 の発現と逆の相関を示した。Tenascin-C の転写開始部位上流 1.8kb の遺伝子断片を用いてレポーター解析を行ったところ Klf4 により転写の抑制が認められた。破骨細胞の分化は integrin シグナルの活性化が必須であることから、骨芽細胞での生理的な Klf4 の発現低下が ECM の分泌を増加、破骨細胞の成熟を促す環境の整備に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Tenascin-C は発生期には広く発現が認められるものの、生後は主に創傷の治癒部位、あるいは関節炎などの病的な状況下で発現が蓄積することが報告されている。Tenascin-C が Klf4 の直接の標的因子である可能性が見出されたことから、関節軟骨における Klf4 の作用の有無を調べるため生後すぐ ~ 6 ヶ月齢までのマウス膝関節軟骨における Klf4 のタンパクの局在を検討した。興味深いことに、生後 0 日齢マウスで Klf4 は関節表層の一部の細胞 (superficial zone) の核に発現が認められ、マウスが成長すると共に発現する細胞数は減少したが、局所で発現は継続して認められた。培養軟骨細胞において Klf4 を過剰発現すると軟骨分化マーカー遺伝子の発現の低下と同時にプロテアーゼの発現増加を認めた。これらの結果は Klf4 が①骨芽細胞において自身の分化に加え、周囲の環境に大きな影響を及ぼすこと、②軟骨の正常分化、病的な症状に関与することを示唆している。

2) オトガイ神経結紮モデルラットにおける三叉神経節での Iba1 陽性細胞の動態

阪大院歯
口腔分化発育情報学講座
(口腔解剖学第一教室)¹
高次脳口腔機能学講座
(歯科麻酔学教室)²
○角野 公紀^{1,2}
河野 彰代^{1,2}
丹羽 均¹
本間 志保¹
脇坂 聡¹

【目的】

近年、神経損傷によって中枢神経系におけるミクログリアが活性化すること、さらにその活性化を阻害することで神経障害性疼痛が抑制されることが明らかになり、ミクログリアに特異的に発現する蛋白質として Iba1 が注目されている。一方、末梢感覚神経節における Iba1 の動態については未だ不明な点が多い。本研究はオトガイ神経領域における神経障害性疼痛の発現と、三叉神経節における Iba1 陽性細胞の動態との関連を解明することを目的とする。

【方法】

オトガイ神経結紮モデルラットを作成し、術後 1、2、3、4 週での機械刺激に対する逃避閾値の行動学的変化を von Frey 法によって観察し、正常動物と比較した。また、正常動物および結紮後 1、2 週の三叉神経節における Iba1、ED1 (貪食細胞の特異的マーカー) や SK3 (サテライト細胞の特異的マーカー) の発現を免疫組織化学的に観察した。

【結果】

オトガイ神経結紮モデルラットの術側の逃避閾値は結紮後 1～2 週にかけて低下し、その後次第に回復した。また術側の三叉神経第 2 枝領域における逃避閾値についても、同様の変化を示した。反対側 (sham 実施) でも同様に逃避閾値の低下を認めたが、術側に比べ軽度であった。

光学顕微鏡学的には、正常動物では Iba1 陽性細胞は類円形で、三叉神経節全域に散在していた。また、ニューロンの周囲を SK3 陽性細胞が取り囲んでおり、その外側に ED1 陽性細胞が位置していた。結紮後 1 週では、Iba1 陽性細胞は術側第 3 枝領域のニューロン周囲において増加傾向を認め、形態が変化し突起が伸延していた。また術側第 2 枝および第 3 枝領域のニューロンが混在する部位においても、同様の変化を認めた。

電子顕微鏡学的には、正常動物ではニューロンとサテライト細胞は緊密に接していたが、結紮後 2 週ではニューロンとサテライト細胞の間に間隙を認め、さらにサテライト細胞の外側に沿うように Iba1 陽性細胞の突起が伸延していた。

【考察】

中枢神経系のみならず末梢感覚神経節においても、神経損傷による Iba1 陽性細胞の活性化が認められた。また Iba1 陽性細胞の活性化と同時期に逃避閾値の低下が認められることから、Iba1 陽性細胞がニューロンに影響を及ぼしている可能性が示唆された。さらに Iba1 陽性細胞とニューロンの間にサテライト細胞が介在していること、ニューロンとサテライト細胞の間の関係が形態学的に変化することから、Iba1 陽性細胞はサテライト細胞を介してニューロンに影響を及ぼしていると考えられた。

また、第 2 枝および第 3 枝領域のニューロンが混在する部位での Iba1 陽性細胞の活性化が、第 3 枝のみならず第 2 枝領域の逃避閾値の低下に影響を及ぼしたと考えられた。

(15:55 ~ 16:05)

3) 新規有機無機複合体材料を用いた骨髄由来間葉系幹細胞移植の骨再生効果

阪大院歯
 顎口腔病態制御学講座
 (口腔外科学第二教室)¹
 天理よろず相談所病院
 歯科口腔外科²
 市立伊丹病院歯科口腔外科³
 医療法人大隈病院・
 産業技術総合研究所⁴
 大阪大学大学院
 工学研究科 応用化学専攻⁵
 ○岩井 聡一¹
 水田 法彦^{1,2}
 須澤 佳香^{1,3}
 竹下 彰範¹
 大串 始⁴
 明石 満⁵
 由良 義明¹

【目的】

我々は、ハイドロキシアパタイト (HAp) 及び炭酸カルシウム (CaCO₃) と天然由来のアガロース (Agarose) からなる新規有機無機複合体材料を開発し、良好な生体吸収性や骨伝導性を有することを明らかにしてきた。すでに大阪大学歯学部附属病院において、顎骨骨欠損に対する HAp gel の臨床研究を遂行中である。

今回、この新規材料を足場とし、骨髄由来間葉系幹細胞 (BMSCs) の接着、増殖、骨への分化能の評価を行なうとともに、ラット頭蓋骨の骨欠損部へ移植することにより、BMSCs 移植の有用性と、新規材料の骨再生足場材料としての適正を評価した。

【材料および方法】

Disk 型に作製した Agarose gel (Aga gel) から、交互浸漬法により HAp-Agarose composite gel (HAp gel)、CaCO₃-Agarose composite gel (Ca gel) を調製した。7 週齢、雄、Fissure 344 ラットの大腿骨から採取した BMSCs を初代培養後、Disk 型 gel に播種し培養を行い、SEM(走査電子顕微鏡)により細胞接着及び伸展像の観察した。BMSCs を播種した gel を骨分化誘導培地下で培養し、ATP 定量により細胞増殖数の比較を行い、ALP 活性測定、オステオカルシン (OC) 発現量の定量により骨分化能を評価した。

一方、BMSCs を初代培養後、gel 上に播種し培養したものをラットの頭蓋骨骨欠損部へ埋植し、埋植 4 週間および 8 週後に検体を摘出して画像解析、病理組織標本の観察を行った。

【結果】

HAp gel 及び Ca gel 表面に接着した細胞が、周囲に突起を伸ばした伸展像が観察され、ATP 定量による細胞数の比較において Aga gel に比較して細胞増殖能が高いことが示された。ALP 活性測定の結果、Aga gel に比較して、HAp gel、Ca gel では培養 14 日目以降で有意に高値を示した。OC 発現量の定量的結果、Aga gel に対し、HAp gel では培養 21 日目以降、Ca gel では 14 日目以降で有意に高値を示した。

ラット頭蓋骨欠損への移植実験において、細胞移植群は、材料単独群および欠損群に比較して、 μ CT 像では骨欠損部における不透過性は高く、体積骨密度測定装置を用いて算出した再生骨量も有意に増加していた。生体アパタイト結晶の配向性においても細胞移植群で有意に高値を示し、骨量のみならず骨質の面でも細胞移植による骨再生効果の増大を認めた。

【考察】

新規材料である HAp gel、Ca gel 上で BMSCs は良好な細胞接着・増殖性を示し、骨への分化も促進されることが示された。一方 in vivo 解析の結果、HAp gel および Ca gel を足場材料とした BMSCs 移植の骨再生効果が高いことが示された。これらの結果から、今後 BMSCs を培養し共に移植する方法を確立することによって、骨再生の困難な環境においても、より高い骨再生効果を実現できることが期待される。

(16:05 ~ 16:15)

4) 腫瘍融解性ウイルスによる腫瘍免疫誘導の検討

阪大院歯
顎口腔病因病態制御学講座
(口腔外科学第二教室)¹
松阪市民病院歯科口腔外科²
阪大歯病 検査部³
阪大院歯
顎口腔病因病態制御学講座
(口腔病理学教室)⁴
○飯井 孝年¹
高橋 元²
奥長 秀介¹
竹下 彰範¹
岩井 聡一¹
宇佐美 悠³
小川 裕三⁴
由良 義明¹

【目的】

腫瘍融解性ウイルス療法は変異ウイルスによる細胞変性効果によって癌細胞を破壊する治療法である。われわれは単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) の神経毒性遺伝子 $\gamma 134.5$ 遺伝子を欠失させた R849 と自然変異体 HF の組み換え体である RH2 を作製し、ヒト口腔扁平上皮癌細胞のヌードマウス腫瘍で、その抗腫瘍効果について明らかにしてきた。今回、近交系マウスにおける扁平上皮癌の実験系を用い、RH2 投与による抗腫瘍効果と腫瘍免疫誘導を検討した。

【方法】

C3H マウスの両側背部皮下に扁平上皮癌 SCCVII 細胞を接種して腫瘍を形成し、右側の腫瘍にのみ RH2 を投与した。ウイルス投与後に腫瘍を摘出し、HE 染色および抗 HSV-1 抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。両側背部皮下に SCCVII 腫瘍を形成した C3H マウスの、右側腫瘍のみにウイルスを投与し、経時的に投与側と非投与側の腫瘍径を測定した。T 細胞機能をもたない Balb/c ヌードマウスでも同様の実験を行った。C3H マウスの SCCVII 腫瘍に RH2 を投与した後、脾臓を摘出し、リンパ球を分離した。このリンパ球を SCCVII、マウス肉腫細胞、マウスリンパ腫細胞と共培養して LDH リリースアッセイで細胞傷害率を測定した。

【結果】

C3H マウスでは RH2 を投与した右側の腫瘍では未投与の対照と比較して腫瘍体積は低下した。同一個体で RH2 を投与していない左側の腫瘍でも対照と比較して低下がみられた。免疫組織化学染色で右側の腫瘍では HSV-1 抗原を認めたが、左側の腫瘍では認めなかった。ヌードマウスでは、腫瘍の増殖は C3H マウスの場合と比較して速く、各群間で明らかな差はなかった。RH2 を投与した担癌マウスから調整した脾臓リンパ球の SCCVII に対する細胞傷害能は、RH2 を投与していないそれと比べて、高い傷害性を示した。他の腫瘍細胞と比べると SCCVII に高い傷害性を示した。

【考察】

新規 HSV-1 ベクター RH2 は近交系マウス腫瘍に投与した場合、高い抗腫瘍効果を示し、さらに腫瘍免疫を賦活化することが明らかとなった。この抗腫瘍免疫効果は、SCCVII に対して特異性を有し、T 細胞系の働きで誘導されていることが示唆された。RH2 を用いた腫瘍融解性ウイルス療法は、口腔癌に対する直接的な融解作用に加えて、腫瘍免疫を誘導する上で有効であることが示された。

休憩 (16:15 ~ 16:20)

(16:20 ~ 16:30)

5) 慢性 GVHD の経過中に生じた口腔内腫瘍性病変

阪大歯病 検査部¹
 阪大院歯
 顎口腔病因病態制御学講座
 (口腔病理学教室)²

○東條 文昭¹
 宇佐美 悠¹
 岸野 万伸²
 佐藤 淳²
 小川 裕三²
 豊澤 悟²
 福田 康夫¹

【目的】

造血器腫瘍の根絶や造血機能の回復を目的とする造血幹細胞移植（いわゆる骨髄移植）は、大量化学療法・放射線照射からなる前処置、移植、および移植細胞の生着を目的とする免疫抑制の維持から構成される。近年、様々な造血器疾患に対し、造血幹細胞移植が盛んに行われるようになり、免疫抑制状態に対する感染予防といった歯科的介入や、骨髄移植の合併症である移植片対宿主病（GVHD）の診断・治療に歯科医が介入する機会が増えた。GVHD は移植患者に定着した提供者由来の免疫細胞が移植患者組織を攻撃する事により、全身に様々な症状を生じる移植合併症である。慢性 GVHD 症例の大半で、口腔症状を伴い、扁平苔癬様粘膜病変、口腔乾燥が代表的な病変として知られている。一方で、GVHD を予防ないし軽減を目的として使用される免疫抑制剤であるシクロスポリン A（CyA）は歯肉肥大を引き起こす代表的な薬物として知られている。本報告では、慢性 GVHD の経過中に生じた口腔内腫瘍性病変に関して、慢性 GVHD 及び感染症、薬剤といった多方面から見た病因の特定を目指す。

【方法】

以下の2例の病態を解析する。症例 1. 20 歳代男性、原疾患：急性リンパ性白血病。4 年半前に急性リンパ性白血病の治癒目的に骨髄移植を施行し、1 年前に白血病の再発を認め再度、骨髄移植を施行された。その後、全身性 GVHD および、口腔 GVHD を発症した。半年前に口腔糜爛潰瘍の消失とともに多発する腫瘍性病変が見られ、摂食障害のため切除された。症例 2. 40 歳代男性、原疾患：骨髄異形成症。4 年前に骨髄移植を施行され、その後、慢性 GVHD を発症した。3 年前より、慢性 GVHD の増悪に伴い、口腔内にびらん、潰瘍、粘膜発赤が広範に出現した。その後、口腔粘膜に多発する腫瘍性病変が見られ、急激な増大を認めたため腫瘍切除が行われた。

【結果および考察】

いずれの 2 症例においても、口腔内に生じた多発性腫瘍性病変は病理学的には反応性病変であった。臨床経過より慢性 GVHD、免疫抑制に伴う感染性病変、薬剤性病変が、本腫瘍の発症機序として考えられる。慢性 GVHD に関わるとされる細胞障害型 T 細胞を免疫組織化学的に解析したところ、本症例において、細胞障害型 T 細胞の関与は認められなかった。組織学的、免疫組織化学的に感染の関与も確認できなかったことから、本腫瘍の発症機序として慢性 GVHD を背景とした薬剤性の刺激が考えられた。事実、GVHD 予防に用いられる CyA は歯肉増殖を引き起こす薬剤として知られており、本症例に類似した報告でも CvA が使用されている。本腫瘍の発症機序に関して若干の考察を加え、報告する。

(16:30 ~ 16:40)

6) 当院における口腔癌に対する強度変調放射線治療の初期経験

阪大院歯
歯科放射線学教室
阪大歯附属病院
○柿本 直也
岡畑 諒子
丸谷 佳右
辻本 友美
片岡 観精
富田 世紀
島本 博彰
隅田 伊織
中谷 温紀
内山 百夏
笹井 正思
北森 秀希
村上 秀明
古川 惣平

【目的】

頭頸部癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) はその線量集中性とリスク臓器への線量低減のため必須の治療法となっている。本院は、2010年5月にIMRTおよび画像誘導放射線治療 (IGRT) 対応の放射線治療機器を導入し、IMRTを用いた口腔癌に対する放射線治療を開始したためその初期経験を報告する。

【方法】

2011年6月から2012年11月の間に本院にてIMRTを施行した口腔癌患者8名(男性7名、女性1名、年齢36~84歳、中央値65.5歳)を対象とした。放射線科初診から治療完了までのスケジュールおよびそれぞれの所要時間、処方線量について検討した。IMRTの所要時間および処方線量に関しては、照射後半に再治療計画を行っていることより16種類のIMRT治療計画について検討した。また、同一患者の3D-CRT治療計画を行った症例については、3D-CRTとIMRTについて比較検討した。

【結果】

治療計画用CT撮影日から治療開始までの期間は7日~14日、治療開始からIMRT開始までの期間は0日~16日であった。IMRT治療計画にはほぼ2日を要し、線量検証では3点の絶対線量測定およびフィルム法を用いた線量分布検証を用い2日を要した。IMRTの照射時間は169秒~267秒であったが、治療時間は8分26秒~11分42秒であった。照射門数は6門または7門を用い、Segment数は71~118であった。IMRTにおける処方線量に対する最大線量の割合は107%~133%であった。3D-CRTの照射時間は72秒~88秒、治療時間は2分7秒~5分5秒であった。3D-CRTにおける処方線量に対する最大線量の割合は109%~122%であった。総処方線量は47.4Gy~78Gyであった。脊髄への最大照射線量は36Gy~44Gy、耳下腺への平均照射線量は30Gy~66Gyであった。総処方線量に対する最大線量の割合は107%~115%であった。

【考察】

本院で取り組み始めたIMRTのスケジュールや実際の照射に関して報告した。IMRTによる有害事象軽減効果を勘案すると、脊髄照射線量については十分な効果を認めたが、耳下腺照射線量に改善の余地が認められた。治療スケジュールに関しては、3D-CRTを併用することによる総照射線量についての線量分布のデメリットを勘案すると、放射線治療開始日からIMRTによる照射が望ましいことは明らかであるので、主治医との話し合いの余地があると考えられる。

(16:40 ~ 16:50)

7) 歯科疾患および咀嚼機能、歯列形態の遺伝要因と環境要因の影響度 ～高齢双生児を対象とした調査より～

阪大院歯
 顎口腔機能再建学講座
 (歯科補綴学第二教室)¹
 大阪大学大学院医学系研究科
 附属ツインリサーチセンター²
 大阪大学大学院医学系研究科
 保健学専攻³
 阪大院歯
 口腔分子免疫制御学講座
 (口腔治療学教室)⁴
 大阪ツインリサーチグループ*
 (大阪大学大学院医学系研究科
 附属ツインリサーチセンター)
 ○久留島悠子¹
 池邊 一典^{1,2}
 松田 謙一¹
 榎木 香織¹
 尾形宗士郎^{2,3}
 山下 元三⁴
 村上 伸也⁴
 加藤 憲司^{2,3}
 早川 和生^{2,3}
 前田 芳信¹
 米田 悦啓*
 早川 和生*
 岩谷 良則*
 畑澤 順*
 依藤 史郎*
 加藤 憲司*
 本多 智佳*
 林 知里*
 渡邊 幹夫*
 秋山 明子*

【目的】

これまで歯科の分野において、幼少期の双生児を対象に、歯や歯列の形態を比較検討した研究はいくつかみられる。しかし、長期間にわたって環境因子の影響を受けてきた高齢双生児を対象に、歯科疾患に関して遺伝要因と環境要因の関連を総合的に検討した研究はみられない。そこで本研究は、形態的特徴である歯列の大きさ、口腔機能を表す咀嚼能率、齲蝕、歯周病を中心とした炎症、その結果生じる歯の喪失について、高齢の一卵性双生児 (MZ) 間と二卵性双生児 (DZ) 間との類似度を比較することによって、遺伝因子ならびに環境因子による影響を統計学的に検討することを目的とした。

対象：大阪大学ツインリサーチセンターにおいて検診を受けた高齢双生児 57 組 (MZ: 46 組, DZ: 11 組)、平均年齢 69.4±12.2 歳を対象とした。

【方法】

各被験者に対し、診察・検査を行い、残存歯数 (①)、齲蝕経験歯率 (②)、唾液中潜血 (③)、咀嚼能率 (④)、上下顎骨の大きさ (⑤) を調べた。①残存歯数は上下顎骨における全残存歯数とした。②齲蝕経験歯率は、齲蝕未処置歯 (D) と処置歯 (F) の合計の全被検歯数に占める割合とした。③唾液中潜血はペリオスクリーン (サンスター社) を用いて、含嗽後の排出唾液中の潜血反応より判定した。④咀嚼能率は検査用グミゼリー (アズワン社) を 30 回咀嚼後の咬断片の粉碎度とした。⑤上下歯列の大きさは、歯列模型の左右第一小白歯頬側咬頭頂間距離を測定し、歯列弓幅径とした。それぞれの項目において双子間における級内相関係数の検定、共分散構造分析を用いた単変量遺伝解析を行った。

【結果】

平均残存歯数は、20.0±9.7 本であった。級内相関係数については、上顎歯列弓幅径は MZ:0.95、DZ:0.87、下顎は MZ:0.84、DZ:0.63、咀嚼能率は MZ:0.72、DZ:0.53、齲蝕経験歯率は MZ:0.33、DZ:0.22 となり、単変量遺伝解析においていずれも AE (A: 相加的遺伝要因、E: 非共有環境要因) モデルが採択された。これに対して、残存歯数の級内相関係数は MZ:0.64、DZ:0.78、唾液潜血は MZ:0.40、DZ:0.60 となり、いずれも CE (C: 共有環境要因) モデルが採択された。

【考察ならびに結論】

口腔の形態的要素である顎骨の大きさは、遺伝因子による影響が大きく、また運動機能である咀嚼、齲蝕経験歯率には、遺伝因子の関与が存在することが示唆された。その一方で、成人以降に生じることの多い歯周病を中心とした口腔炎症や歯科疾患の結果としての歯の喪失は、環境因子による影響が大きいが推察された。今後、具体的にどのような環境因子がこれらの疾患に影響を与えているのかについて検討する予定である。

休憩 (16:50 ~ 16:55)

【平成 24 年 大阪大学弓倉学術奨励賞 表彰式】 (16:55 ~ 17:05)

【受賞講演】 平成 24 年度 大阪大学弓倉学術奨励賞 受賞講演 (17:05 ~ 17:55)

司会：脇坂 聡

(17:05 ~ 17:30)

8) Capsaicin Induces Theta-Band Synchronization between Gustatory and Autonomic Insular Cortices
カプサイシンによって惹起される島皮質味覚野—自律機能関連領野間の θ リズム同期化現象

大阪大学大学院歯学研究科 高次脳口腔機能学講座 (歯科口腔整理学教室)

齋藤 充

島皮質においては、味覚野と自律機能関連領野が吻尾的に隣接している。しかし、その両領野の神経活動が協調し得るか否かについては不明であった。本研究では、ラット脳薄切標本において、味覚野に存在するカプサイシン受容体 TRPV1 を活性化すると、味覚野 - 自律機能関連領野間に広がる θ 周波数帯の同期化現象が生じることを明らかにした。

免疫電子顕微鏡法的解析によって、味覚野 (GuI) における TRPV1 の発現密度は、自律機能関連領野 (AuI) における発現密度よりも高く、TRPV1 は主に非対称性シナプス (興奮性シナプス) を受ける樹状突起棘に存在していた。GuI の第三層及び第五層錐体細胞において、ホールセル電位固定記録下でカプサイシン溶液をパフ投与し電流応答を観察すると、第三層錐体細胞では明確な脱感作がみられなかったが、第五層錐体細胞ではカルシウム依存的な脱感作が認められたことから、第三層及び第五層錐体細胞では TRPV1 活性化に対する応答が異なることが示された。電位依存性色素を用いた光学的膜電位記録の結果から、カプサイシン非存在下で GuI の電気刺激に対してみられた単相的かつカラム状の時空間的光学応答パターンが、カプサイシンの投与によって GuI 及び AuI に広がる振動するパターンへと変化した。その振動する光学応答パターンは、クロスパワースペクトル分析によって、GuI 及び AuI の神経活動が同期化して生じた θ 周波数帯オシレーションであることが判った。ホールセル電流固定記録の結果から、それらの θ 帯オシレーションは、第三層及び第五層錐体細胞のそれぞれ 4 Hz と 8 Hz の持続的な発火活動によって生じていることが示された。

これらの結果から、TRPV1 の活性化により生じる味覚野第三層及び第五層錐体細胞の異なる 2 つの θ 周波数帯の発火活動が、GuI-AuI 間にみられる θ 周波数帯の同期化現象を引き起こしていることが強く示唆された。TRPV1 活性化によって生じるこの神経ネットワークの協調が、カプサイシン含有食品の摂取時にみられる様々な自律反応に関与している可能性が想定される。

9) 舌癌に対する Intraoral cone を用いた電子線腔内照射

大阪大学大学院歯学研究科 歯科放射線学教室

柿本 直也

舌癌に対する治療法としては、手術を主体とした治療法や放射線を主体とした治療法がある。放射線を主体とした治療の中でも舌癌に対する組織内照射は、治療成績、有害事象の発現頻度、形態や機能温存の点から、舌癌に対する治療法の第一選択の一つとなっており、多数の論文報告がされている。組織内照射以外の舌癌に対する根治的放射線治療法としては Intraoral cone を用いた電子線腔内照射があるが、その照射線量、照射分割方法、治療成績、有害事象についての報告はわずかである。そこで大阪大学歯学部附属病院および医学部附属病院において舌癌に対する Intraoral cone を用いた電子線腔内照射を施行した症例の治療成績や有害事象を検討し、治療法の適応、至適線量、治療スケジュールを明らかにすることを目的とした。

対象は 1981 年から 2008 年の間に根治治療目的に Intraoral cone を使用した電子線による腔内照射を施行した舌癌患者 30 例 (男性 13 例、女性 17 例、年齢 36 歳～85 歳 (中央値 73 歳)、T1:16 例、T2:11 例、T3:3 例) とした。病理組織学的検査では全例扁平上皮癌であった。26 例では電子線腔内照射単独治療が施行され、4 例では外部照射と電子線腔内照射の併用治療が施行された。照射筒の直径は 2cm から 4cm を用い、放射線のエネルギーは 6～15MeV を使用した。電子線腔内照射の照射線量は 34.5Gy～96Gy であった。総照射線量や 1 回照射線量、照射期間が統一されていないため、照射線量に関しては生物学的効果線量 (BED) を計算した。局所制御率や累積生存率は Kaplan-Meier 法を用いて計算した。

全例での 2 年局所制御率は 63% であった。T1 症例での 2 年局所制御率は 71%、T2 症例では 55%、T3 症例では 0% であった。全例での 5 年累積生存率は 69% であった。T1 症例での 5 年累積生存率は 80%、T2 症例では 57%、T3 症例では 0% であった。BED で 90.9Gy₁₀ 以上照射した 15 例中 12 例で局所は制御され、90.9Gy₁₀ 未満の照射症例では 15 例中 6 例で局所は制御された (P=0.03)。有害事象としては 9 例で舌潰瘍が認められ、1 例では下顎骨骨髓炎が認められた。

舌癌に対する Intraoral cone を使用した電子線腔内照射は、外来通院で可能な治療法であり、高齢者や全身疾患を有する有病者でも治療可能な方法であった。早期舌癌に対する治療成績は手術や組織内照射には劣るもののみならず治療成績であったが、進行舌癌に対しては根治治療としては適応外と考えられた。舌癌に対する Intraoral cone を使用した電子線腔内照射の至適線量は BED で 90.9Gy₁₀ 以上であることが示唆された。

【特別講演】 (17:55 ~ 18:25)

司会：脇坂 聡

10) 「骨に徹する」研究を目指して

大阪大学大学院歯学研究科 口腔分子免疫制御学講座 (生化学教室)

西村 理行

骨は、一見、単純で無味乾燥な組織に捉えられがちであるが、絶えず骨吸収と骨形成の繰り返し（いわゆる“骨リモデリング”）をダイナミックに行なっている非常に動的な組織である。また骨組織中には、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、血液系細胞、免疫系細胞など多種多様な細胞が存在し、複雑な細胞間ネットワークを形成している。この細胞間ネットワークは緻密に制御され、骨組織の恒常性に密接に貢献している。しかし、炎症、代謝性疾患、腫瘍、遺伝子変異などによりこの細胞間ネットワークが変動あるいは破綻すると、種々の骨疾患が誘発される。また骨組織は、骨格の形成と維持、歯の維持、運動、内臓や中枢神経系の保護、呼吸の補助のみならず、ホルモン産生、免疫系機能との連関、造血幹細胞の維持にも重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。このように、骨組織が“臓器”として機能していることが明らかにされ、近年、骨組織の新たな機能的役割が非常に注目されている。

我が国では、未曾有の超高齢化社会の到来に伴って、骨粗鬆症、リウマチ性関節炎、変形性骨関節症などの骨・関節疾患が急増しており、医学的にも国家財政的にも大きな問題となってきている。また近年の歯科臨床においても、歯周疾患や顎骨の骨量低下に対する適切な対処が求められている。これら骨、関節、歯科疾患に対応するためには、科学的根拠に基づく適切な治療法の開発が急務である。

昨今の医学的および社会的ニーズに呼応するべく、骨代謝研究は、この十数年間に飛躍的進歩を遂げてきた。二十年前までは、骨組織から細胞や遺伝子を抽出することは非常に困難であったが、分子細胞生物学の発達により、細胞や遺伝子の抽出が的確かつ簡便に実施できるようになった。それに伴って、骨芽細胞、破骨細胞、軟骨細胞の分化や機能に必要なサイトカイン、ホルモン、増殖因子が次々に同定され、各々の細胞内シグナルも解明されてきた。さらには、マウスジェネティクスの進歩とその応用によって、個体レベルにおける骨組織の形成・代謝の制御機構への理解が進展している。

本講演では、骨生物学の進歩と、私どもが明らかにしてきた研究成果を紹介し、骨に関する研究の意義と重要性について概説したい。また将来的な骨研究に関する展望・構想についても提示したい。

休憩 (18:25 ~ 18:30)

【総会】 (18:30 ~ 19:00)

閉会の挨拶 (19:00)

会長：脇坂 聡

MEMO.....

MEMO.....

