

課題1

骨髄間葉系幹細胞におけるRunx2の発現低下は骨および骨髄の加齢様変化をもたらす

○土佐郁恵^{1,2)}, 山田大祐¹⁾, 大野充昭^{2,3)}, 大橋俊孝³⁾, 窪木拓男²⁾, 宝田剛志¹⁾¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科組織機能修復学分野, ²⁾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, ³⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子医化学分野

Decreased expression of Runx2 in BMSCs causes aging in bone and bone marrow in vivo

Tosa I^{1,2)}, Yamada D¹⁾, Ono M^{2,3)}, Oohashi T³⁾, Kuboki T²⁾, Takarada T¹⁾¹⁾Department of Regenerative Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ²⁾Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ³⁾Department of Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

I. 目的

急速な高齢化により、罹患患者が年々増加している骨粗鬆症は、全身の骨密度が低下し、骨折を誘発するのみならず、顎骨代謝にも影響を及ぼす。特に歯槽骨頂部に最初に骨粗鬆症徴候が発現することが知られており、歯周病罹患リスクの上昇、抜歯後の極度な骨吸収の原因になるなど、歯科界においても大きな問題となっている。我々は、加齢に伴い骨髄間葉系幹細胞 (BMSC) の性質が変化し、骨髄の脂肪変性が生じることに着目し、BMSCの幹細胞性を維持することが骨質改善に繋がる可能性を報告してきた。しかし、BMSCが加齢によりどのように変化し、骨代謝に影響を与えているかは未だ不明である。本研究では、BMSCから骨芽細胞への分化に必須の転写因子 Runt-related transcription factor-2 (Runx2) の発現が老化と共に低下することで、加齢性の骨粗鬆症が発症することを明らかにしたので報告する。

II. 方法

加齢とRunx2の関連を明らかにするために、若齢マウス (8-10週齢) と加齢マウス (80-100週齢) の大腿骨より骨髄細胞を回収し、BMSCマーカーとして知られるLeptin receptor (LepR) 陽性の骨髄間質細胞におけるRunx2の発現量をFCM法にて解析した。次に、時期・細胞特異的に遺伝子欠損が可能な、Runx2コンディショナル欠損マウス (Runx2 flox マウス)¹⁾を用い、ROSA26-CreER^{T2} マウスと交配することで、Tamoxifen (TAM) 誘導性のRunx2全身欠損マウスを作製した (ROSA26-CreER^{T2};Runx2^{flox/flox})。4週齢のROSA26-CreER^{T2};Runx2^{flox/flox} マウスにTAMを5日間連続腹腔内投与し (生後Runx2欠損マウス)、投与終了6週間後に骨、骨髄脂肪細胞、造血パラメーター等に関する各種解析を行った。

III. 結果と考察

FCM解析の結果、加齢マウスでは若齢マウスと比較して、LepR陽性骨髄間質細胞におけるRunx2陽性細胞の割合および発現強度が有意に低下していた。そこで、生後Runx2欠損マウスを用いて、Runx2が骨量および骨代謝へ与える影響を評価した。Micro-CT解析の結果、Runx2欠損群では対照群と比較して、脛骨皮質骨量、骨密度の有意な低下が認められた。また、組織学的解析の結果、骨芽細胞数 (ALP染色) と破骨細胞数 (TRAP染色) の減少のみならず、脂肪細胞 (HE染色) の著明な増加が観察された。さらに、骨髄内のBリンパ球の有意な減少と、ミエロイド系細胞の増加が認められた。また、生後Runx2欠損マウスで確認された骨質や骨髄細胞の表現型は、加齢マウスにおいても確認された。

以上の結果より、加齢に伴いBMSCにおけるRunx2の発現が低下することで、低代謝回転を伴う骨量減少、骨髄脂肪細胞の増加、ミエロイド系細胞増加を伴うリンパ球の減少といった、骨および骨髄の加齢様変化が誘引されていることが明らかとなった。

IV. 文献

1) Takarada T et al., J. Bone Miner. Res., 2013.

(倫理審査委員会名: 岡山大学動物実験委員会, 委員会番号: OKU, 承認番号: 2017380)

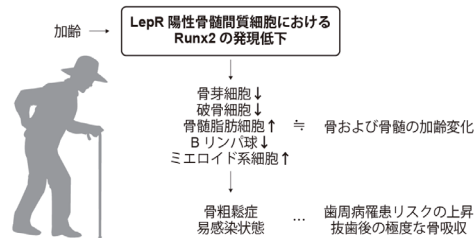


図 加齢とRunx2発現の関連

課題2

骨髄環境におけるBMP-2誘導性骨形成・骨芽細胞分化抑制メカニズムの解明

○納所秋二¹⁾, 大野充昭^{1,2)}, HaNguyen^{1,2)}, 笈田育尚¹⁾, 小盛大志¹⁾, 秋山謙太郎¹⁾, 大橋俊孝²⁾, 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

Suppression mechanism of BMP-2-induced bone formation and osteoblastogenesis in the marrow environment

Nosho S¹⁾, Ono M^{1,2)}, Nguyen H^{1,2)}, Oida Y¹⁾, Komori T¹⁾, Akiyama K¹⁾, Ohashi T²⁾, Kuboki T¹⁾

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

Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2)は骨形成を強力に誘導するタンパク質であり、欧米ではすでに10数年臨床応用され、その有効性と共に様々な副作用が報告されるようになった。その一つが、ある条件下におけるBMP-2による骨溶解/吸収作用である。例えば、Jeppssonらは、BMP-2をラット大腿骨周囲に移植した場合、骨形成が抑制されたと報告しており¹⁾、臨床医、基礎研究者共にある条件下で観察されるBMP-2の骨吸収作用に大なる興味を抱いてきた。本研究では、世界で初めてBMP-2が骨髄内で骨形成を抑制すること、またそのメカニズムの一部を明らかにしたので報告する。

II. 方法

ビーグル成犬の両側下顎小臼歯抜歯3カ月後に、同部にrhBMP-2溶液 (10 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$)に3分間浸漬したインプラント体を埋入した。インプラント体埋入14日後に組織学的解析を実施すると共に、除去トルク値の測定を行った。野生型マウスと、間葉系幹細胞(CXCL12-GFPマウス)や骨芽細胞(Coll1a1-GFPマウス)が可視化された遺伝子改変マウスの頭蓋骨骨欠損部および骨髄腔内に10 μg のrhBMP-2を含むコラーゲンゲルの凍結乾燥体を移植した。移植から5, 14日後に大腿骨を回収し、骨形成状況をマイクロCTで、間葉系幹細胞および骨芽細胞数を蛍光顕微鏡で評価した。In vitroにおいて、ルシフェラーゼ遺伝子上流にBMP-2応答性配列を有するC2C12細胞 (C2C12-BRE細胞)および骨芽細胞様細胞株 (MC3T3-E1細胞)を骨髄存在・非存在下でrhBMP-2にて刺激し、骨芽細胞分化に与える影響を検討した。また、全ての実験において、対照群には蒸留水を用いた。

III. 結果と考察

ビーグル成犬におけるインプラント体埋入14日後の除去トルク値は、対照群と比してrhBMP-2群において有意に低下し、インプラント体周囲に骨吸収像が観察された(図1)。マウスを用いた解析の結果、rhBMP-2は、骨髄を多く含む長幹骨骨髄内では骨形成を抑制したが、骨髄をほとんど含まない頭蓋骨や、骨髄を機

械的に除去した長幹骨骨髄内では骨形成を促進した。また、遺伝子改変マウスを用いた解析の結果、長管骨骨髄内環境においてはrhBMP-2投与によりCXCL12陽性の間葉系幹細胞数に変化は生じなかったが、Coll1a1陽性の骨芽細胞数が著明に減少した。In vitroにおいて、C2C12-BRE細胞およびMC3T3-E1細胞にrhBMP-2および長管骨骨髄液を添加すると、rhBMP-2によって誘導されたルシフェラーゼ活性および骨芽細胞分化は骨髄添加により完全に抑制された。さらに、骨髄を液成分と細胞成分に分離し、同様の実験を行った結果、rhBMP-2による骨芽細胞分化抑制は、細胞成分を加えた時のみ観察された。また、細胞分画を詳細に解析した結果、CD19陽性のB細胞分画中に、rhBMP-2誘導性骨芽細胞分化を抑制する細胞が存在した。以上より、骨髄環境にrhBMP-2を投与すると骨形成が抑制されること、本作用は骨髄内に存在するCD19陽性B細胞が関与することが明らかとなった。本知見は、骨髄内にインプラント体を埋入する補綴臨床医にとって大変重要な知見と考えられた。

IV. 文献

- 1) Jeppsson C, Bostrom M, Aspenberg P. Intraosseous BMP implants in rabbits. Inhibitory effect on bone formation. Acta Orthop Scand. 1999;70(1):77-83.

(倫理審査委員会名:岡山大学動物実験委員会, 委員会番号:OKU, 承認番号:2016423, 2012420)

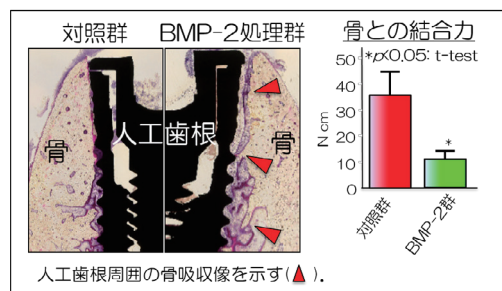


図 BMP-2は人工歯根と骨との結合を低下させる。

課題3

骨髄間葉系幹細胞のNAC処理は抗アポトーシスおよび抗炎症作用を介して骨再生を促す

○渡辺 隼, 山田将博, 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

Pre-treatment of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with NAC enhances bone regeneration via anti-apoptosis and anti-inflammatory effects

Watanabe J, Yamada M, Egusa H

Division of Molecular and Regenerative Prosthodontics, Tohoku University Graduate School of Dentistry

I. 目的

補綴歯科治療の適応拡大のために, 大規模な歯槽骨造成技術の開発が求められている. その有望なアプローチのひとつとして, 抗炎症作用や骨免疫機構の制御を介して骨再生を促す間葉系幹細胞の移植治療が注目されている. しかし, 局所移植に伴う急性炎症により, 移植細胞のアポトーシスや老化, 機能障害を誘導する酸化ストレスの惹起が懸念されている. 我々は, 細胞内に取り込まれて酸化ストレス抵抗性を高める抗酸化小分子化合物 N-acetyl-cysteine (NAC) に着目し, NACを用いた骨髄間葉系幹細胞 (BMSCs) の調整が局所移植による骨再生を促進することを明らかにしてきたが¹⁾, その作用機序の詳細は明らかとなっていない. 本研究では, NAC処理したBMSCsの局所移植による骨再生促進機序の探索を目的とし, NAC処理が酸化ストレスによるアポトーシスや老化, 機能障害および免疫制御に及ぼす影響について検討した.

II. 方法

BMSCsを8週齢雄性SDラットの大腿骨より採取し, 5 mMのNACを添加した増殖培養培地中で6時間前処理を行った. 酸化ストレス誘導試薬として100 μMの過酸化水素水を培地中に添加し, アポトーシスや老化の誘導, 細胞内レドックス環境および抗炎症性サイトカインの発現をフローサイトメトリー, ウェスタンブロッティング, 蛍光免疫染色, RT-PCR解析等で評価した. 次に, ラット大腿骨臨界サイズ骨欠損への自家細胞局所移植モデルを用いて, BMSCsに対するNAC前処理が移植後のアポトーシス誘導と骨再生に与える影響を評価した.

III. 結果と考察

フローサイトメトリー解析の結果, 過酸化水素水への24時間の曝露によるアポトーシス誘導率は, NAC無処理細胞集団では75%であったのに対し, NAC前処理細胞集団では14%であった. タンパク質発現解析の結果, NAC前処理は過酸化水素水への曝露により誘導されるcleaved-caspase 3やretinoblastoma-like protein 2, beta-galactosidaseといったアポトーシスや老化マーカーの発現を抑制した. また, NAC前処理は細胞内抗酸化物質を増加させ, 活性酸素種の上昇を抑制することで, 過酸化水素水への曝露によ

る酸化ストレスを軽減した. さらに, NAC前処理群では過酸化水素水への曝露に関わらず, インターロイキン (IL)-1ra, IL-10, IL-11等の抗炎症性サイトカインの遺伝子発現が増加した (図). TUNEL染色および蛍光量子ドット細胞追跡法を用いた組織学的解析の結果, NAC無処理のBMSCsを移植した骨欠損では, 移植3日後の広範囲なアポトーシス誘導と移植細胞の消失を認めた. 一方, NACで前処理したBMSCs移植群ではアポトーシス誘導が著しく抑制され, 多くの移植細胞が移植3週間後まで新生骨近傍領域に残存していた. 移植3週間後のHE染色像およびマイクロCT画像において, NAC無処理のBMSCsを移植した部位では, 欠損部における骨新生はわずかであったのに対し, NACで前処理したBMSCsを移植した骨欠損部は成熟骨による完全閉鎖を認めた (図).

以上の結果より, NACによるBMSCsの前処理は, 酸化ストレスによる細胞のアポトーシスや老化を防ぐとともに抗炎症性サイトカインの発現を上方制御することで, 局所移植後の骨再生を促進することが示された.

IV. 文献

- 1) Watanabe J, Yamada M, Niibe K, et al. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with N-acetyl-L-cysteine enhances bone regeneration via reinforced resistance to oxidative stress. *Biomaterials* 2018; 185: 25-38

(倫理審査委員会名: 東北大学動物実験センター動物実験専門委員会, 委員会番号: なし, 承認番号: 2016歯動-062)

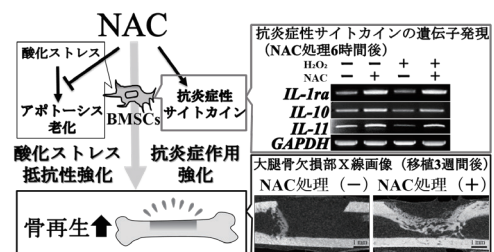


図 NAC処理によって抗アポトーシスおよび抗炎症性を獲得したBMSCsの移植による骨再生促進

課題4

新規アコースティックエミッション法を活用した歯科検査装置の開発

○江崎良真, 峯 篤史, 南野卓也, 東 真未, 川口(上村)明日香, 中谷早希, 矢谷博文

大阪大学大学院歯学研究科クラウンブリッジ補綴学分野

Development of a new dental examination device utilizing acoustic emission technique

Ezaki R, Mine A, Minamino T, Higashi M, Kawaguchi (uemura) A, Nakatani H, Yatani H

Department of Fixed Prothodontics, Osaka University Graduate School Of Dentistry

I. 目的

補綴装置と歯質との界面の破壊は装置の脱離や破折などによって初めて分かることが多く、症状がない段階で界面の破壊を検知することは困難である。現在のところ、X線撮影で検査することが多いが、X線非透過性の材料の内部を把握することは不可能である。そこで補綴装置と歯質の界面の結合状態を口腔内にて検査できる新規装置の開発をめざして、生体侵襲のない音波を利用し、さらに界面に負荷をかけることのないアコースティックエミッション法¹⁾(AE法)の応用を着想した。

本研究では、AE法を応用して新規開発したアクティブAE法を用いて歯根象牙質と支台築造用レジンならびに補綴装置と支台歯の結合状態の違いとその経時変化を観察するとともに、得られたデータの解析方法を確立することを目的とした。

II. 方法

実験1 根管象牙質-レジン接着界面の評価

う蝕に罹患していない14本のヒト抜去単根管歯を根管充填後、根管形成バーでポストの長さをセメントエナメル境より10 mmに統一して根管形成を行った。続いて、光重合型ボンディング材を塗布したアドヒーズあり群と、塗布しないアドヒーズなし群を設定し、それぞれのポスト孔に支台築造用レジンを填入した。

試料を2つのAEセンサーの間に挟み、一方のAEセンサーから振動波を送り、もう一方のAEセンサーで試料を介して得られた振動波を受け取った(アクティブAE法)(図)。得られたデータの振動特性を評価するため、時間周波数解析を行った。

実験2 アクティブAE法による冠-支台歯接着界面の評価

支台歯模型に対して、CAD/CAMレジン冠用ブロック(セラスマート)から冠を4装置作製した。装着には接着性レジンセメントを使用した。

接着界面の評価は、アクティブAE法によって、冠試適時、レジンセメントによる接着直後、2週間後の3回行った。得られたデータは時間周波数解析し、さらに解析結果を三次元描出した。

III. 結果と考察

実験1 根管象牙質-レジン接着界面の評価

振動特性のピークは、アドヒーズあり群では単一、アドヒーズなし群では複数となった。アドヒーズあ

り群では歯根象牙質と支台築造用レジンが接着によって1つの物質として振動し、アドヒーズなし群では接着していないため、複数の物質がそれぞれ振動していることを明確に捉えることができた。

実験2 冠-支台歯接着界面の評価

冠の試適時、接着直後、2週間後の振動特性に違いが確認された。多くの試料は振動特性のピークが時間経過に伴い、複数から単一へと次第に変化した。一方、実験1と異なる傾向を示した試料も存在した。これは、実験1は補綴装置が歯質の内部にあり、実験2は外周に補綴装置があるためと考えられた。このような異なる構造をもつことによる振動特性の違いを適切に解析するため、振動特性結果を三次元描出した。その結果、振動特性のピークが単一へ変化していく様子を明瞭に捉えることができた。

以上より、アクティブAE法は、歯根象牙質と支台築造用レジンや補綴装置と支台歯界面の結合状態の違いを非破壊的かつ無侵襲に観察する装置に応用する基本技術として有用であることが示された。今後はピンセットのように二つの端子を歯冠部に接触させるだけで、補綴装置と歯質の界面に問題がないか検査できる装置の開発をめざして改良を続ける予定である。

IV. 文献

- 1) Li H, Li J, Yun X et al. Non-destructive examination of interfacial debonding using acoustic emission. Dent Mater 2011; 27: 964-971.

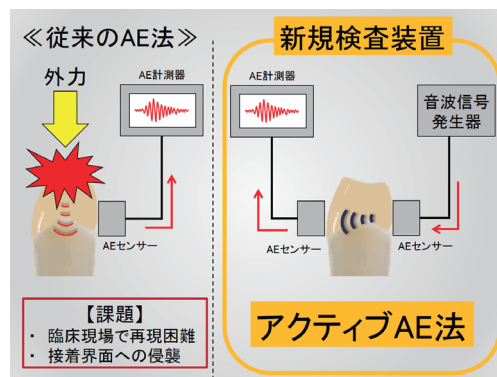


図 アクティブAE法を用いた新規検査装置

課題5

振動フィードバック刺激を用いた睡眠時ブラキシズムの抑制

○中里友香¹⁾, 中村浩崇¹⁾, 小原大宜¹⁾, 高場雅之¹⁾, 安部友佳¹⁾, 菅沼岳史²⁾, 馬場一美¹⁾¹⁾昭和大学歯学部歯科補綴学講座, ²⁾昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座 顎関節症治療学部門

Inhibition of sleep bruxism using vibration feedback stimulus

Nakazato Y¹⁾, Nakamura H¹⁾, Ohara H¹⁾, Takaba M¹⁾, Abe Y¹⁾, Suganuma T²⁾, Baba K¹⁾¹⁾Department of Prosthodontics, Showa University School of Dentistry, ²⁾Division of Temporomandibular Disorders and Orofacial Pain, Department of Special Needs Dentistry, Showa University School of Dentistry

I. 目的

補綴歯科治療の良好な予後を担保するためには、睡眠時ブラキシズム(SB)の適切な診断と管理が必須である。現状ではSB管理のために、オクルーザルスプリント療法が標準的に用いられている。スプリントを装着することにより歯や補綴装置をSBの力から保護することができ、短期的にSBを抑制することができるが、抑制効果については2週以上の継続利用により失われることが報告されている。我々は振動バイオフィードバック(BF)刺激のSB抑制効果に注目し、SB episodeに対応して振動刺激をBF可能なスプリント内包型振動刺激装置(Vibration Splint; v-Splint)を開発し、v-Splint装着直後のSB抑制効果を報告した¹⁾。しかし、その臨床有用性を実証するためにはスプリント長期使用を想定した検証が必要である。本研究の目的はスプリント順応後における振動BF刺激のSB抑制効果ならびに睡眠構造への影響を検証することである。

II. 方法

簡易型睡眠検査装置(Portable Polysomnogram; p-PSG, Sleep Profiler™, Advanced Brain Monitoring Ltd. USA)を用いてスクリーニングされたSB患者15名(男性6名, 女性9名, 平均年齢26.1±1.9歳)を被験者とした。v-Splintは上顎オクルーザルスプリント内に埋入したピエゾフィルムで咬合圧によるひずみを検知し、ひずみに対応してスプリント前方部の振動装置を駆動させる構造とした。

p-PSGを用いて3週間のSB測定を行い、被験者はベースライン(BL)測定夜以外のすべての測定夜にv-Splintを装着した。BL, v-Splint装着1, 8, 15, 17-20日後の各時点でのSBレベルならびに睡眠変数を解析対象とした。振動刺激は17-20日にのみ付与し、同一夜内で30分ごとに振動刺激の有無を切り替えた。

SBレベルの評価は就寝前に指示した最大咬みしめ時の咬筋筋活動量の10%以上をSB episodeとし、単位時間あたりSB持続時間(秒/h)を1名の歯科医師(Y.N)がスコア化した。また、睡眠変数については総睡眠時間, 睡眠効率, 睡眠潜時, 睡眠ステージについて簡易睡眠検査装置の自動解析結果を用いた。

SB持続時間ならびに各睡眠変数について測定夜間の違いをFriedmanの検定を用いて解析した(post-hoc test; Bonferroni法, 有意水準5%)。また17-20日後に得られたSB持続時間においてWilcoxon signed-rank testを用いて振動刺激の有無について比較を行った(有意水準5%)。

III. 結果と考察

測定不良が認められた1名を除外し計14名のデータ解析を行った。SB持続時間はv-Splint装着直後に有意に低下し、15日の順応期間後と1日後を比較して有意に増加した。17-20日後の振動刺激のBFにより、SB持続時間は有意に減少した(図)が、睡眠変数に有意差は認められなかった。

以上より、オクルーザルスプリントと振動刺激装置の併用療法は、歯や補綴装置の保護と、スプリントへの順応後においてもSB抑制効果を期待できる、新たなSB管理法であることが示唆された。

IV. 文献

- 1) Nakamura H, Takaba M, Abe Y et al. Effects of a contingent vibratory stimulus delivered by an intra-oral device on sleep bruxism: a pilot study. Sleep Breath., 2019. (in press) doi:10.1007/s11325-019-01782-x.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名:昭和大学臨床研究審査委員会, 委員会番号:CRB3180011, 承認番号:2)

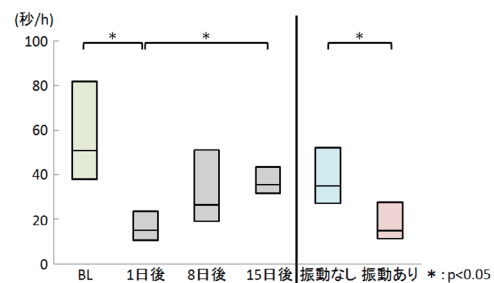


図 単位時間あたりのSB持続時間

課題6

要介護高齢者の口腔形態要素を評価する歯列崩壊指数の考案と信頼性・妥当性の検討

○沼本 賢¹⁾, 大野 彩²⁾, 三野卓哉¹⁾, 逢坂 卓¹⁾, 黒崎陽子¹⁾, 小山絵理¹⁾, 中川晋輔¹⁾, 徳本佳奈¹⁾, 樋口隆晴¹⁾, 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⁾岡山大学病院 新医療研究開発センター

Validity and reliability of newly-developed dental arch destruction index in the older people needing nursing care.

Numoto K¹⁾, Kimura-ono A²⁾, Mino T¹⁾, Osaka S¹⁾, Kurosaki Y¹⁾, Koyama E¹⁾, Nakagawa S¹⁾, Tokumoto K¹⁾, Higuchi T¹⁾, Maekawa K¹⁾, Kuboki T¹⁾

¹⁾Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ²⁾Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital

I. 目的

近年, 現在歯数や咬合支持の減少から高齢者の栄養不良が生じ, 生命予後や身体・認知機能の悪化に繋がる可能性が認識され, 現在歯と義歯を併せた口腔形態評価指標を, 多職種で共有する意義が高まっている。従来, この評価指標として, 機能歯数やアイヒナー分類といった咬合接触状態の評価が必要なツールが使用されてきた。しかし, 要介護高齢者には意思疎通の難しい者が多いこと, 歯科専門職種以外が咬合評価を行うのは難しいこと, 咬合に参画していなくても摂食嚥下機能等に重要な口腔内要素があることから, 介護現場で広く用いられるまでには至っていない。そこで本研究では, 義歯を含めた口腔形態要素を簡便に評価できる新指標として「歯列崩壊指数」を考案し, 要介護高齢者を対象に, 信頼性と妥当性を検討した。

II. 方法

歯列崩壊指数は, 口腔内を上下顎の前歯部・左右側臼歯部の6ブロックに分け, 各ブロックの総歯数の1/2以上が欠損または歯冠欠損歯(咬合面の半分以上が欠損した天然歯・補綴歯)の場合を1点とし, 6ブロックの合計点数を歯列崩壊指数とした。摂食時に未使用の義歯は欠損とした。歯列崩壊指数に求める要件は, ①咬合接触状態を正確に評価できなくても既存の要介護高齢者向け口腔評価指標と関連し, ②栄養状態, 認知機能, 基本的日常生活動作等の全身健康指標と関連することとした。

対象は, 2018年3月から5月に, 研究協力を得た特別養護老人ホームに入所中の全要介護高齢者とし, 口腔内診査と全身状態の調査を行った。信頼性は, 2名の歯科医師が歯列崩壊指数を独立して評価し, その検者間一致度を求めた。次に, 既存の口腔評価指標として現在歯数とOral Health Assessment Tool 日本語版 (OHAT-J)を採用し, それらと歯列崩壊指数との相関をSpearmanの順位相関を用いて検討した(基準関連妥当性)。また, 歯列崩壊指数が全身健康指標と相関するかを確認するため, 歯列崩壊指数と年齢, 要介護度, 簡易栄養状態評価表(MNA-SF), Body Mass Index (BMI), Barthel Index (BI), 臨床的認知症尺度 (CDR)との相関をSpearmanの順位相関を用いて検討した(内容妥当性)。さらに, 歯列崩壊指

数と現在歯数のどちらが栄養状態に関する横断的予測能が高いかを確認するため, MNA-SFおよびBMIをアウトカムとしたROC曲線下面積 (AUC)を算出した。

III. 結果と考察

信頼性解析対象は20名で, 歯列崩壊指数の検者間一致度は, 重み付け κ 統計量0.99と非常に高かった。また, 2名の検者の平均評価時間は52秒であった。妥当性解析対象は74名で, 歯列崩壊指数とOHAT-Jおよび現在歯数は, ともに有意な相関を認め, 歯列崩壊指数は基準関連妥当性を有することが示された。また, 歯列崩壊指数とMNA-SF, BMI, BI, CDRには有意な相関を認め, 歯列崩壊指数が高いほど栄養状態が悪く, 基本的日常生活動作や認知機能も低下していることが示された。MNA-SFをアウトカムとした歯列崩壊指数のAUCは0.67, 現在歯数のAUCは0.50だった。BMIをアウトカムとした歯列崩壊指数のAUCは0.75, 現在歯数のAUCは0.52だった(図)。

以上より, 要介護高齢者に対し, 歯科医師が評価した歯列崩壊指数の信頼性は高く, 既存の高齢者や有病者の口腔内状態を総合的に評価しているOHAT-Jおよび現在歯数と相関し, 全身の健康状態とも関連している指標として, 十分な妥当性を有すると考えられた。また, 現在歯数に比べて栄養状態に関する横断的予測能が高く, 歯列崩壊指数は介護現場における簡便な口腔形態評価指標として, 低栄養や低体重の横断的予測に有用である可能性が示唆された。

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名: 岡山大学研究倫理審査専門委員会, 委員会番号: 14000046, 承認番号: 研1802-039)

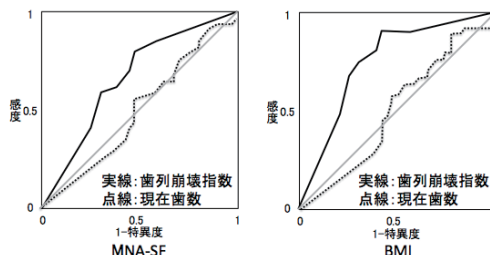


図 MNA-SF・BMIのROC曲線

課題7

都市部一般住民における最大咬合力と循環器病発症との追跡研究:吹田研究

○橋本 栄¹⁾, 小野高裕²⁾, 来田百代¹⁾, 高阪貴之¹⁾, 菊井美希¹⁾, 池邊一典¹⁾¹⁾大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座 有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野, ²⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科包括歯科補綴学分野

A follow-up study on the relationship between maximum occlusal force and incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese population: the Suita study.

Hashimoto S¹⁾, Ono T²⁾, Kida M¹⁾, Kosaka T¹⁾, Kikui M¹⁾, Ikebe K¹⁾¹⁾Department of Prosthodontics, Gerodontology and Oral Rehabilitation, Osaka University Graduate School of Dentistry, ²⁾Division of Comprehensive Prosthodontics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

I. 目的

我が国は、高齢化に伴い、脳卒中や心筋梗塞に代表される循環器病による死亡数が増加している。循環器病は、死亡率の高い疾病であり、急性期を脱したとしても、憎悪と再発を繰り返し、生活の質を損ない死に至る。そのため、健康寿命の延伸ならびに医療費削減のためには、循環器病の発症予防は極めて重要である。これまでの研究から、歯数や歯周病といった口腔の指標が、循環器病と関連することが報告されており、慢性炎症による影響と栄養摂取の偏りによる影響の2つの経路が報告されている¹⁾。しかし、栄養摂取と関係のある咀嚼機能と循環器病との関連については、ほとんど報告がない。

そこで本研究は、咀嚼機能の客観的指標の1つである最大咬合力に着目し、循環器病発症との関連について検討を行った。

II. 方法

対象は、循環器病コホートである吹田研究参加者のうち、平成20年6月から平成25年6月までのベースライン調査期間に、基本健診および歯科健診を受診した大阪府吹田市在住一般住民1547名(男性652名, 女性895名, 平均年齢66.1±7.9歳)とした。歯科健診時に、咬合力測定フィルム(デンタルプレスケール 50H Rタイプ, ジーシー社, 東京, 日本)を用いて最大咬合力を測定した。なお、義歯使用者は、義歯を装着した状態で測定した。本研究における循環器病は、脳卒中または虚血性心疾患とし、(1)死亡、(2)吹田市より転出、(3)平成25年12月末まで追跡、(4)循環器病発症のいずれか早い時点で追跡打ち切りとした。

循環器病の古典的関連因子を調整変数とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ベースライン調査時の最大咬合力と、その後の循環器病発症との関連について解析した。調整変数は、BMI、高血圧症(血圧2回測定平均値 $\geq 140/90$ mmHgまたは治療薬の使用)、脂質異常症(non-HDLコレステロール値 ≥ 170 mg/dLまたは治療薬の使用)、糖尿病(HbA1c値 $\geq 6.5\%$ または治療薬の使用)、喫煙習慣(現在の喫煙有無)、飲酒習慣(現在の飲酒有無)、身体活動状況(1日あたり60分以上の歩行に相当する活動の有無)を用い、有意水準は5%とした。なお、本研究参加者には、事前に研究内容について文書および口頭にて充分に説明を行い、研究参加の同意を得ている。

III. 結果と考察

平均追跡期間は、 3.5 ± 1.3 年であった。追跡期間中、循環器病の新規発症は、32名(男性21名, 女性11名)であった。最大咬合力100Nあたりでの循環器病発症のCox比例ハザード比(95%信頼区間)は、性年齢調整で0.83 (0.72-0.97)、多変量調整で0.85 (0.73-0.98)であった(表)。

本研究の結果より、循環器病の古典的関連因子で調整した上で、最大咬合力が低い場合は、高い場合に比べ、循環器病発症リスクが高いことが示された。最大咬合力が低い場合は、栄養摂取に影響を与えるため²⁾、栄養摂取の偏りにより循環器病発症に影響を与えた可能性が考えられる¹⁾。

本研究より得られた知見は、循環器病発症予防として、最大咬合力の回復とその維持が重要であることが示唆されるものと考えられる。

(研究協力者;国立循環器病研究センター:宮本恵宏, 小久保喜弘, 渡邊至, 東山綾, 中井陸運, 藤田医科大学:尾形宗士郎)

IV. 文献

- 1) Polzer I, Schwahn C, Völzke H et al. The association of tooth loss with all-cause and circulatory mortality. Is there a benefit of replaced teeth? A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Invest 2012; 16: 333-351.
- 2) Inomata C, Ikebe K, Kagawa R et al. Significance of occlusal force for dietary fibre and vitamin intakes in independently living 70-year-old Japanese: from SONIC Study. J Dent 2014; 42: 556-64.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名:国立循環器病研究センター倫理委員会, 委員会番号:11001001, 承認番号:M19-62)

表 循環器病発症に対するハザード比

	性年齢調整HR (95% CI)	多変量調整HR (95% CI)
*最大咬合力, N	0.83 (0.72-0.97)	0.85 (0.73-0.98)

HR, ハザード比; CI, 信頼区間

多変量調整: 性別, 年齢に加え, BMI, 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 喫煙習慣, 飲酒習慣, 身体活動状況 で調整

*最大咬合力(連続値), 100Nを1単位とする

課題8

3ユニットの接着および従来型ブリッジの予後に関する15年間の後向きコホート研究

○黒崎陽子¹⁾, 吉田利正¹⁾, 峯 篤史²⁾, 大野 彩³⁾, 三野卓哉¹⁾, 逢坂 卓¹⁾, 中川晋輔¹⁾, 前川賢治¹⁾, 窪木拓男¹⁾, 矢谷博文²⁾, 山下 敦⁴⁾

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⁾大阪大学大学院歯学研究科クラウンブリッジ補綴学分野, ³⁾岡山大学病院新医療研究開発センター, ⁴⁾中国・四国支部

15-year retrospective cohort study of resin-bonded and full-coverage fixed dental prostheses

Kurosaki Y¹⁾, Yoshida T¹⁾, Mine A²⁾, Kimura-ono A³⁾, Mino T¹⁾, Osaka S¹⁾, Nakagawa S¹⁾, Maekawa K¹⁾, Kuboki T¹⁾, Yatani H²⁾, Yamashita A⁴⁾

¹⁾Department of Oral Rehabilitation and Regenerative Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, ²⁾Department of Fixed Prosthodontics, Osaka University Graduate School of Dentistry, ³⁾Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, ⁴⁾Chugoku Shikoku Branch

I. 目的

従来型ブリッジの15年累積生存率は64～85% (平均68.6%)と報告されている¹⁾。一方, 接着ブリッジに関する長期予後調査は少なく, 同一機関での従来型ブリッジと接着ブリッジの予後比較報告はない。また, ブリッジ治療の非生存やトラブルに影響する因子や対象ブリッジの支台歯の予後を報告したものもない。そこで本研究では, 3ユニット接着ブリッジの累積生存率ならびに累積トラブルフリー率を明らかにし, 従来型ブリッジと比較すること, 非生存・トラブル発生に関連するリスク因子を明らかにすることを目的とした。さらに, 補綴装置の予後のみではなく, 支台歯の抜歯発生状況ならびに抜歯発生関連リスク因子を検討した。

II. 方法

1990年5月から1994年2月までに, 岡山大学歯学部附属病院第一補綴科にて装着された, 3ユニットの接着もしくは従来型ブリッジのうち, 診療記録簿(以下ブリッジカルテ)に記録されたブリッジ323装置(接着ブリッジ群/従来型ブリッジ群/不明:138/184/1装置, 連続患者サンプル318名)を対象にブリッジカルテならびに診療録の調査を行った。エンドポイントは, 対象ブリッジの非生存, トラブル, 支台歯の抜歯の発生とした。そして, 対象ブリッジの累積生存率, 累積トラブルフリー率を算出し, 比較した(Kaplan-Meier法, Log-rank検定, 有意水準:危険率5%)。対象ブリッジの非生存とトラブルに関するリスク因子の検討には, 説明変数を治療法, 性別, 年齢, 現在歯数, 治療部位とし, 支台歯の抜歯の発生に関するリスク因子の検討には, 説明変数を治療法, 性別, 年齢, 現在歯数, 治療部位, 支台歯の状態(生活歯/失活歯)としたCOX比例ハザード解析を用いた。

III. 結果と考察

記載に不備がない対象の15年累積生存率は, 接着ブリッジ群(128名, 129装置)が66.5%, 従来型ブリッジ群(173名, 177装置)が61.6%であり, 2群間に有意差はなかった($p=0.59$)。15年累積トラブルフリー率

は, 接着ブリッジ群が53.4%, 従来型ブリッジ群が59.2%であり, 2群間に有意差はなかった($p=0.52$)。また, 非生存とトラブルの発生ともに関連するリスク因子は認められなかった。

一方, 支台歯の抜歯により非生存となった対象ブリッジは, 接着ブリッジ群が2装置, 従来型ブリッジ群が20装置で, 接着ブリッジ群が有意に少なかった($p<0.01$)。これは, 従来型ブリッジ群の方が支台歯に失活歯を有意に頻度高く含んでおり($p<0.01$), この失活歯が支台歯の抜歯の発生に関連する有意なリスク因子として働いたためと考えられた($p=0.04$)。

以上から, 接着ブリッジの支台歯形成量は従来型ブリッジと比較して少ないにもかかわらず, その予後は同等であること, また, この良好な予後に関しては, 支台歯が生活歯を多く含むことが寄与したことが明らかになった。

IV. 文献

- 1) 矢谷博文. 8020に対する歯科補綴学的文献レビュー. 補綴誌 2005;49(2):190-198.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名:岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学研究倫理審査委員会, 委員会番号:14000046, 承認番号:591)

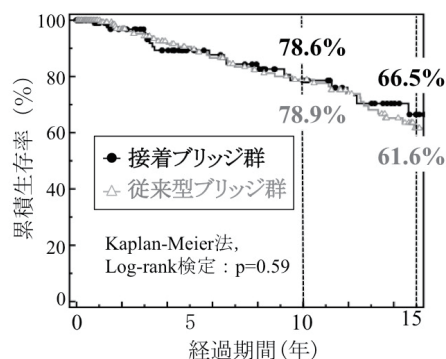


図 対象ブリッジの生存曲線

課題9

高齢者の咬合力と認知機能低下との関連:SONIC研究3年間の縦断研究

○八田昂大, 松田謙一, 福武元良, 三原佑介, 武下 肇, 佐藤仁美, 前田芳信, 池邊一典

大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座 有床義歯補綴学・高齢者歯科学分野

The relationship between occlusal force and cognitive decline among elderly Japanese: A 3-year longitudinal study from SONIC study

Hatta K, Matsuda K, Fukutake M, Mihara Y, Takeshita H, Sato H, Maeda Y, Ikebe K

Department of Prosthodontics, Gerodontology and Oral Rehabilitation, Osaka University Graduate School of Dentistry

I. 目的

世界有数の超高齢社会である我が国において、2015年の認知症患者数は462万人に上ると厚生労働省は発表しており、社会全体の課題となっている。しかしながら、認知症の根本治療はないとされるため、認知機能低下の危険因子の特定と早期対応が重要とされる。これまでに、口腔と認知機能との関連については、多くの報告がなされているものの、これらの報告では、歯数や歯周状態の評価に留まり、口腔機能と認知機能との関連について検討した縦断研究はない。

そこで、本研究では、地域在住の高齢者を対象に、3年間の縦断研究を行い、咬合力と認知機能低下との関連を検討することを目的とした。

II. 方法

本研究の対象者は、研究参加に同意の得られた70歳ならびに80歳の自立した地域在住高齢者とした。ベースライン調査に参加した1973名のうち、3年後の追跡調査に参加した1204名を最終的な解析の対象とした。

口腔内検査により、残存歯数、歯周ポケット深さ4mm以上の歯数を記録した。咬合力の測定には咬合力測定フィルム(デンタルプレスケール 50H Rタイプ, ジーシー社, 東京, 日本)を用いた。義歯を使用している者は、義歯装着状態で測定を行った。また、認知機能の評価は、日本語版 Montreal Cognitive Assessment¹⁾(MoCA-J)を用いた。交絡因子として、過去に認知機能との関連が報告されている性別、年齢、教育年数、Body Mass Index、握力、歩行速度、うつ傾向(Geriatric Depression Scale 5)、血清CRP定量、脳卒中既往、飲酒・喫煙習慣、高血圧、糖尿病、脂質異常症、経済状況、同居状況、1週間あたりの外出頻度、1か月あたりの家族以外の他者との交流回数、遺伝素因(APOE ε 4)を調査した。MoCA-Jは、ベースライン時および追跡調査時の得点を解析に用い、その他の変数は、ベースライン時の値を用いた。欠損値は多重代入法にて補完を行った。

統計学的分析には、咬合力と認知機能との関連を検討するために、目的変数をMoCA-J得点とした一般化推定方程式(GEE)を用いた。説明変数に咬合力、さらに3年間の認知機能低下との関連を検討するために、ベースライン時から追跡調査時の時間経過

と咬合力との交互作用項を投入し、性別、年齢、その他の交絡因子を調整変数として加えた。なお、有意水準は5%とした。

III. 結果と考察

MoCA-J得点を目的変数としたGEEの結果、咬合力(非標準化係数; $B=0.084$, $p=0.019$)は、他の交絡因子を調整した上でも、認知機能に有意な関連を認めた。さらに、咬合力と時間経過の交互作用項($B=0.058$, $p=0.031$)は、認知機能に有意な関連を認めた。また、性別、年齢、教育年数、時間経過、血清CRP定量、握力、歩行速度、経済状況は、認知機能に有意な関連を認めなかった(表)。しかしながら、その他の変数は、認知機能に有意な関連を認めなかった。

本研究の結果より、咬合力は残存歯数と独立して認知機能および認知機能低下に関連していることが明らかとなった。以上より、歯の欠損を有する高齢者において、義歯やインプラントを用いた補綴治療による口腔機能の維持が認知機能低下の抑制に寄与していることが示唆された。

IV. 文献

- 1) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older Japanese: validation of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 225-32.

(発表に際して患者・被験者の同意を得た。倫理審査委員会名:大阪大学大学院歯学研究科・歯学部及び歯学部附属病院倫理審査委員会, 委員会番号:11000078, 承認番号:H22-E9)

表 一般化推定方程式(目的変数: MoCA-J得点)

説明変数 (有意な変数のみ記載)	B	標準誤差	p値
性別 (ref: 男性)	1.497	0.265	<0.001
年齢 (ref: 70歳群)	-1.568	0.193	<0.001
教育年数 (年)	0.167	0.032	<0.001
時間経過 (ref: ベースライン)	-0.975	0.052	<0.001
残存歯数 (本)	0.009	0.012	0.480
咬合力 (100N)	0.084	0.036	0.019
血清CRP定量 (mg/dl)	-0.286	0.142	0.045
握力 (kgf)	0.075	0.014	<0.001
歩行速度 (m/s)	1.830	0.442	<0.001
経済状況 (ref: ゆとりなし) ふつう	0.352	0.227	0.121
経済状況 (ref: ゆとりなし) ゆとりあり	0.852	0.257	0.001
咬合力×時間経過	0.058	0.027	0.031

ref: 参照カテゴリ