

**岩手医科大学
学位審査報告**



氏 名	遠 藤 真 (昭和48年8月8日生)
本 籍 地	北海道
学 位 の 種 類	博士(歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第169号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	ラット臼歯萌出過程における萌出路上皮組織の変化に関する形態学的並びに免疫組織化学的研究

論文内容の要旨

I 研究目的

歯の萌出の最終段階では、歯冠咬頭は被覆する上皮を貫通することがよく知られているが、その過程の詳細なメカニズムについてはいまだ不明瞭である。本研究では、ラット上顎臼歯萌出過程の晚期における歯肉上皮、歯原性上皮の形態学的、免疫組織化学的な変化について検討した。

II 研究方法

材料として雌雄 Wistar 系ラットを用い、生後 0 日から 17 日齢の幼若および成獣ラットを各 3 匹計 30 匹使用した。麻酔下にて灌流固定を施し、上顎臼歯部を採取した。試料はさらに同固定液で 4°C 24 時間浸漬固定を行ったのち、10% 蟻酸・クエン酸ナトリウム溶液または 10% EDTA で 4°C にて脱灰を行い、パラフィン包埋した。厚さ 5 μm の矢状断連続切片を作製し、H-E 染色および、免疫組織化学を施した。免疫組織化学は cytokeratin 14 (CK14), cytokeratin 18 (CK18), EGF receptor, p75NGFR receptor および PCNA に対する抗体をもちいて、高感度ポリマー法により施行した。一部の切片は TUNEL 法によりアポトーシス検索にもちいた。また細胞分裂活性の判定のため、歯堤とエナメル器の結合部、およびこの部位に隣接する外エナメル上皮相当部の抗-PCNA 陽性細胞数の計測を行った。各日齢間の有意差を t-test により検定した。

III 研究結果

H-E 染色と CK14 の免疫組織化学から、ラット臼歯歯堤は口腔上皮と結合する斜走部分と、歯胚と直接結合する水平部分から成っていることが認められた。歯堤斜走部は臼歯の発達を通して断裂することはなく歯胚と結合しており、萌出の晚期までに退縮した。退縮中の歯堤には多くの上皮真珠が認められたが、アポトーシスを示す細胞はほとんど認められなかった。すべての臼歯歯胚の頂部は歯堤水平部と重層した立方細胞からなる移行部上皮と幅広く結合していた。PCNA に対する免疫組織化学は、この移行部上皮は典型的な外エナメル上皮に比べて高い細胞分裂活性を持っていることを示した。萌出の進んだ段階では、移行部上皮に断裂が生じ、血管と共に結合組織がエナメル器の星状網に侵入するのが認められた。移行部上皮から増殖した上皮細胞もまた星状網層へ伸展し、enamel free area の中間層細胞から増殖した上皮索と癒合して網状の縮合エナメル上皮を形成した。その間、縮合エナメル上皮には弱い EGFR 様の免疫反応が認められたが、同上皮は抗-NGFR には陰性であった。萌出の最終段階では、縮合エナメル上皮は各咬頭部で口腔上皮と完全に癒合し、角化が癒合した上皮の外層および内層から進行するのがみられた。萌出路の形成にメルケル細胞が関与することが考えられたので、抗-CK18 を用いてその細胞分布を検討した。しかしながら、メルケル細胞は歯の萌出のどの時期においても認められなかった。

IV 考察及び結論

1. ラットの歯の発生においては歯堤に断裂は起こらず、歯堤は短縮し、歯堤—エナメル器結合部位の上皮および咬頭部 enamel free area の中間層細胞が網状に増殖して形成された縮合エナメル上皮とともに口腔上皮と癒合して萌出路の上皮となることが明らかとなった。
2. 萌出路に当たる上皮にはアポトーシス像は少なく、上皮中央部の細胞が角質化して萌出路を形成することが明らかとなった。
3. 増殖中の縮合エナメル上皮には EGFR の発現が認められ、EGF が縮合エナメル上皮増殖に関与している可能性が示された。NGFR の発現は認められなかった。
4. 萌出前の臼歯部口腔上皮や歯堤にはメルケル細胞は存在せず、この細胞が萌出路の上皮増殖に関与する可能性は低いと考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 名 和 橙黄雄（口腔解剖学第二講座）

副査 教授 野 坂 洋一郎（口腔解剖学第一講座）

副査 教授 佐 藤 方 信（口腔病理学講座）

歯の萌出のメカニズムについては不明の点があり、未だ完全にその機構は解明されていない。本研究は、ラットを材料に用い歯胚発生晚期の萌出に伴う歯肉上皮と歯原性上皮の動態変化について研究した報告である。ラット歯胚では発生過程で歯堤の断裂はみられず、歯堤は外エナメル上皮と結合して歯堤移行部上皮を形成し、この上皮の短縮過程で、上皮に断裂が生じ、この断裂から血管とともに結合組織が星状網に進入するようになる。このような現象と一致して移行部上皮と中間層細胞の増殖伸展が起こり、網状の縮合エナメル上皮が形成され、口腔上皮と癒合するようになる。口腔上皮との癒合部では癒合した上皮の外層と内層から角化が進行して萌出路を形成する。増殖中の縮合エナメル上皮は EGF レセプターの発現が認められることから、歯の萌出には EGF の関与が示唆された。

本研究は歯の萌出のメカニズムに新たな知見を加えるものであり、学位論文に十分に価するものと評価した。

試験・試問の結果の要旨

本研究に対して、それぞれの立場から論文の内容ならびに関連事項に関して、多方面な試問を行ったが、きわめて適切、明快な解答が得られた。また歯科全般に関しても十分な学識を有しており、あわせて研究指導能力においても優れているものと認めた。



氏 名	大 平 千 之 (昭和44年1月16日生)
本 籍 地	宮 城 県
学 位 の 種 類	博士(歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第170号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	視感色濃度値を基準とした天然歯の色体系の作成

論文内容の要旨

I 研究目的

視感比色法において用いられているシェードガイドは、天然歯の色空間を網羅していない、色構成に規則性がない、使用方法が複雑である、などの多くの問題を抱えており、天然歯の色調を的確に評価することが難しい場合がある。そこで、正確で簡便な天然歯の色調評価を可能とするため、単独の色彩学的基準値によって構成される新しい天然歯の色体系を作成した。

II 研究方法

当講座所有の500名の天然歯の画像データを用い、マルチスペクトルカメラシステム MSC-2000 (オリンパス社製)により健全上顎中切歯の分光反射率を測定、三刺激値 X, Y, Z を算出した。シェードガイド 4種類90本の分光反射率を測定し、Computer Color Searching (CCS) プログラムのデータベースとした。CCS プログラムにより500本の各天然歯に対して色差3.6以下で最小の色差を有するシェードタブを選択した (CCS タブ)。CCS タブを有さない天然歯に対し Computer Color Matching (CCM) により独自にシェードタブを作製した (CCM タブ)。70本の CCS タブおよび、CCM タブ (Tooth タブ) の視感色濃度 B 値を算出し、B 値に従いナンバリングを行った。視感色濃度 B 値、L*, a*, b* および CCS による選択頻度の三要素を基に、70本の Tooth タブの色体系の構成の最小化を行った。

III 研究成績

1. CCS による分析：500本の天然歯の中で、472本は54本の CCS タブのいずれかに対して3.6以下の色差を有していた。
2. CCM タブの色彩学的評価：28本の天然歯は独自に作製した16本の CCM タブのいずれかに対して3.6以下の色差を得た。
3. 視感色濃度による分析：70本の Tooth タブの B 値は、最小値 -14.9～最大値 22.66、平均 7.2 ± 8.0 (mean \pm SD) で、なだらかに増加する曲線を示した。
4. 最終 Tooth タブの決定：70本の Tooth タブを視感色濃度 B 値、L*, a*, b* および CCS による選択頻度の三要素を基に最小限の数に厳選した結果、52本の最終 Tooth タブに集約された。視感色濃度 B 値は、-10.76～22.66の範囲に分布し、CCS による選択回数との対応を分析した結果、天然歯は 8 つのグループに分類された。

IV 考察及び結論

1. CCS による分析：500本の中で CCS タブを有する天然歯は472本で、シェードガイド 4種類90本の色空間は 500名の天然歯の色空間に対して明度が低く、彩度が高い傾向が認められた。
2. CCM タブの色彩学的評価：CCS タブが存在しない28本の天然歯について分析した結果、90本のシェードタブに対して、L* が高く C* が低い値、L* が低く C* が高い値、L*, C* とも低い値という 3 つの傾向がみられた。さらに a*, b* について分析した結果、a* が高く b* が低い範囲にあった。これらの28本の天然歯に対しては、

当講座所有の CCM プログラムを用い CCM タブを作製することにより3.6以内の色差を得ることができた。

3. 視感色濃度による分析および最終 Tooth タブの決定：70本の Tooth タブをより単純化するため近似した B 値をもつ Tooth タブ群に対し前述の三要素により再検討を行った結果、視感色濃度 B 値を基準値とした天然歯の色体系は52本の Tooth タブに集約された。

本研究結果より以下の結論を得た。

この色体系は52本の Tooth タブによって構成され、500本の天然歯すべてを色差3.6以下で網羅するものであり、単純で正確な色調評価を可能とする新しい色体系であると判断する。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 石 橋 寛 二（歯科補綴学第二講座）
副査 教授 米 満 正 美（予防歯科学講座）
副査 教授 荒 木 吉 馬（歯科理工学講座）

クラウンの色調選択にシェードガイドが用いられる。この方法は簡便であるが、シェードガイドが天然歯の色空間を網羅していない、色構成に規則性がないことから、天然歯の色調を的確に評価することが難しい場合がある。

本研究は、正確で合理的な天然歯の色調評価を可能とするため、歯科補綴学第二講座所有の12歳から78歳までの4人種を含む500名の天然歯の色彩学データを基に視感色濃度 B 値を基準とする天然歯の色体系の作成を行ったものである。

500本の天然歯の色調を対象として行った本研究によって、52本の Tooth タブのいずれかが3.6以下の色差で天然歯の色調分布に対応する新しい色体系が作成された意義は大きい。また、単独の基準値である視感色濃度 B 値で構成されていることから簡便な色調選択を可能としたことが特筆に値する。

本研究において合理的で正確な天然歯の色調評価を可能とする新しい色体系が作成された意義は大きく学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

本研究の臨床的意義、今後の研究の展開ならびに関連事項について試問したところ、適切な解答が得られた。学位に値する十分な知識を備えていることを認める。



氏名	長尾 亜希子（昭和48年6月7日生）
本籍地	青森県
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	岩医大院歯博第171号
学位授与の日付	平成14年3月22日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者（博士課程修了者）
学位論文題目	関節円板前方転位症例における顆路角と切齒路角の関係

論文内容の要旨

I 研究目的

関節円板前方転位を生じさせる寄与因子として、外傷、クレンチング、顎関節周囲靭帯の弛緩などがあげられている。当教室においては、急な顆路角が関与していることを報告し、これらの因子が単独または複合して作用することで関節円板前方転位を生じるものと考えられている。下顎運動を行う際の指導要素には、後方指導要素である顆路とともに前方指導要素である切齒路があげられることから、関節円板前方転位症例における両者の相対的な関係を追究することは、顎機能異常の寄与因子を探るうえで意義深いものと思われる。

そこで本研究では、顆路角と切齒路角の関係が関節円板前方転位に及ぼす影響を探ることを目的に、MR画像と前方および側方滑走運動時の下顎運動解析を行った。

II 研究方法

顎関節部矢状断MR画像により関節円板前方転位が認められた顎機能異常者53名（女性41名、男性12名、平均年齢32.0±12.7歳）を被験者群、関節円板前方転位が認められない顎機能異常者25名（女性17名、男性8名、平均年齢37.0±13.6歳）を対照群として、前方および側方滑走運動時の下顎運動解析を行った。それぞれの関節を関節円板の転位状態により、両側または片側に関節円板前方転位が認められた81関節を転位群、両側とも関節円板前方転位が認められない50関節を転位なし群とし、さらに転位群では、復位の有無により復位群45関節と非復位群36関節に分類した。下顎運動記録には6自由度下顎運動測定装置を用い、咬頭嵌合位から1.0mmごとに5.0mmまで移動した際の切齒路角と顆路角の差（△θ）を求めた。△θを求める際の分析区間として、咬頭嵌合位からの移動量で設定した区間（0-1, 0-2, 0-3, 0-4, 0-5）と、1.0mmごとの移動量で設定した分析区間（0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5）による解析を行い、転位の有無ならびに復位の有無による各群間で△θの比較を行った。

III 研究成績

前方滑走運動時の△θを比較した結果、咬頭嵌合位から5.0mmまでのすべての区間において、転位なし群は転位群に比べて有意に大きい値を示した（p<0.05；Mann-Whitney's U test）。また、転位なし群の顆路角は切齒路角より小さくなる傾向を示したのに対し、転位群の顆路角は切齒路角より大きくなる傾向を示した。さらに、転位群を復位群と非復位群で比較したところ、いずれの区間においても有意な差は認められなかった。この結果は、側方滑走運動時においても同様の傾向を認めた。

前方滑走運動時の△θが負の値を示したことより、顆路角と切齒路角の大小関係と転位の有無についてχ²検定を用いて比較を行ったところ、9の測定区間中7区間ににおいて有意差が認められた。

IV 考察および結論

前方滑走運動時の転位群では、顆路角が切齒路角より大きくなることから、前方位から咬頭嵌合位へ滑走する際、下顎が逆回転を生じ、関節円板を前に押し出そうとする回転モーメントが加わったことにより、関節円板が前に転位しやすくなることが考えられる。このことは、χ²検定結果から、顆路角が切齒路角より急傾斜であるこ

とと関節円板前方転位が生じることには関連性があることが考えられる。

前方および側方滑走運動時の復位群と非復位群間の $\Delta\theta$ に有意が認められなかったことから、 $\Delta\theta$ の関係は、復位、非復位を決定する寄与因子としては考えにくく、転位の有無に影響を及ぼしていることが考えられる。

以上のことより、矢状断MR画像と前方および側方滑走運動時の下顎運動解析から、顆路角が切齒路角より大きいことが関節円板前方転位に影響を及ぼす因子の一つと考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 石 橋 寛 二（歯科補綴学第二講座）

副査 教授 田 中 久 敏（歯科補綴学第一講座）

副査 教授 三 浦 廣 行（歯科矯正学講座）

関節円板前方転位を生じさせる寄与因子の一つに顆路角が急傾斜であることが示唆されている。本研究は、後方指導要素である顆路角と前方指導要素である切齒路角との関係が関節円板前方転位に及ぼす影響について追究したものである。

研究を遂行するに際し、解析する際の個人ごとの基準平面が異なるため顆路角と切齒路角との相対的な関係に着目していること、下顎運動の記録および解析では、クリック音やMR画像で確認し、関節円板前方転位の有無が顆頭運動に及ぼす影響を最小にするなど、生体を非侵襲的に測定するうえで十分な配慮を加えた方法を用いている。

得られた結果は、関節円板前方転位関節の顆路角が切齒路角より大きくなることが判明したことから、下顎が逆回転を生じることにより関節円板が前方に転位しやすくなることが示唆された。

このように、下顎運動時のモーメントに言及し、下顎の回転に対する原因論に新知見を加えた意義は大きく、学位論文に値するものと評価できる。

試験・試問の結果の要旨

本研究の臨床における意義、今後の研究の展開ならびに関連事項について試問したところ、いずれにおいても的確かつ十分な解答が得られた。学位に値する十分な知識を備えていることを認める。



氏 名	佐 藤 貴 彦 (昭和47年4月16日生)
本 籍 地	岩 手 県
学 位 の 種 類	博士 (歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第172号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者 (博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	培養歯髄細胞における BMP 発現と TNF- α の影響

論文内容の要旨

I 研究目的

高度の骨吸収を伴う歯周炎患者では、抜髓処置の際に歯髄腔の狭窄、根管閉鎖、歯髄内石灰化物に遭遇することは多い。これら歯髄内の石灰化は象牙芽細胞によるものほか、異栄養性の石灰変性としても生じるが、歯周炎との関連については明らかにされていない。そこで、歯周炎罹患歯から採取した歯髄組織由来の培養細胞を検索対象として、*in vitro* でその石灰化現象と bone morphogenetic protein (BMP) 等との関連性、さらに歯周炎に伴い病変部歯肉や歯周ポケット内に多く検出される炎症性サイトカインのひとつである tumor necrosis factor- α (TNF- α) の及ぼす影響を解明することを目的とした。

II 研究方法

岩手医科大学歯学部附属病院第二保存科を受診した歯周炎患者 7名（男性 4名、女性 3名）を被験者とした。抜髓処置時に採取した歯髄は、10%FBS 添加 D-MEM を用いて初代培養し、その後 4～10代まで継代培養し、検索対象とした。石灰化現象は、alcian blue 染色、von Kossa 染色、コンバインド・マイクロアナライザーによる Ca, P のマッピング像、免疫組織化学染色 (BMP-2, BMP-4, osteonectin, osteocalcin および OB-cadherin) で、BMP-2, BMP-4, transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) の遺伝子発現を RT-PCR で検索した。同様に nodule 形成に及ぼす TNF- α の影響を BMP-2, BMP-4 の免疫組織化学染色および RT-PCR 法による遺伝子発現で検索した。統計分析は paired *t*-test で行った。

III 研究結果

培養歯髄細胞は培養 4週後に結節状構造物 (nodule) を形成し、培養 8週後に同部が石灰化を示した。Nodule 内と周囲の細胞は、培養 4週後で alcian blue, BMP-2, BMP-4, osteonectin, osteocalcin に陽性を示し、nodule は 8週後で von Kossa 陽性を示した。マッピング像による Ca と P の分布は、培養 8週後の nodule 部位において確認された。RT-PCR による検索では培養 4週後で TGF- β 2 が発現し、培養 8週後でその強度が増強した。また、BMP-2 と BMP-4 はそれぞれ nodule 部位に陽性で、その陽性 nodule 数は BMP-2 が BMP-4 に比較して有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。また、TNF- α を添加した場合、BMP-2 の陽性 nodule 数は有意に減少した ($p < 0.05$) が、これに対して BMP-4 の陽性 nodule 数は増加した。これらの結果は BMP-2, BMP-4 の RT-PCR の結果と一致した。

IV 考察および結論

今回の検索結果において培養歯髄細胞の nodule 部位が von Kossa 陽性を示し、マッピング像による Ca と P の分布を認めることから nodule の石灰化が確認され、石灰化の過程において BMP-2, BMP-4, osteonectin, osteocalcin が重要な役割を果たしていると推察された。同様に TGF- β 2 の遺伝子発現が認められ、培養歯髄細胞の象牙芽細胞様細胞への分化が示唆された。また、TNF- α は BMP-4 発現を増加させ、歯周炎罹患歯における石灰化亢進の刺激となっている可能性を推察させた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 上野和之（歯科保存学第二講座）

副査 教授 佐藤方信（口腔病理学講座）

副査 教授 戸塚盛雄（歯科放射線学講座）

歯髓の石灰化は種々の要因によって生じるとされており、局所的にはカリエス、咬耗などが、また全身的には加齢やステロイド投与などとの関連が示唆されている。一方、歯科臨床では歯髓内の石灰化亢進を呈する高度歯周病罹患歯に遭遇するが多く、歯周病における何らかの刺激が歯髓石灰化に何らかの影響を与えていていることが予測されるが、その関連については明らかにはされていない。近年、高齢化と共に歯周病罹患歯を可及的に保存させる必要性に迫られており、歯槽骨による支持の減少が著しい高度骨吸收歯では、歯周治療のために歯髓処置を避けられない症例が増加している。高度歯周病罹患歯髓における生理的石灰化形成の作用機序の解明は、高度歯周病における歯髓組織の取り扱いと関連して重要であると思われる。

著者はこれらの点を追究するために、高度歯周病罹患歯から摘出した歯髓組織の培養を通じて歯周病と歯髓組織の石灰化との関連について検索している。その結果、培養歯髓細胞は4週でnoduleを形成し8週で石灰化を示し、BMP-2, BMP-4, osteonectin, osteocalcinなどが歯髓石灰化に重要な役割を演じていることが確認された。また、TGF- β 2の遺伝子発現状況から培養歯髓細胞の象芽芽細胞様細胞への分化の可能性や、TNF- α はBMP-4発現を増加させることにより歯髓石灰化亢進の刺激となり得る可能性などについても示唆した。著者の培養歯髓細胞による歯周病罹患歯髓の石灰化に関する研究は、今後高度の骨吸收を伴う歯周病罹患歯の臨床的取り扱いに大きな役割を演じることが予測できるものであり、十分学位に値する研究であると思われる。

試験・試問の結果の要旨

歯髓培養法、免疫組織化学的検索法、RT-PCR法などについて試問をした結果、明確な解答が得られた。また、本研究から得た結果を今後の臨床と結び付ける上での本人の見解を問うたところ、診療と研究に対する的確な意向を得ることができた。本実験を礎とした今後の研究や展開についても十分な意欲と熱意が窺われた。これらの点から、学位に値する十分な学識と研究能力を有していることを確認した。



氏名	南 健太郎 (昭和44年5月12日生)
本籍地	富山県
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	岩医大院歯博第173号
学位授与の日付	平成14年3月22日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
学位論文題目	エナメル質の脱灰・再石灰化に果たす人工プラークの役割に関するin vitro研究

論文内容の要旨

I 研究目的

プラークはCa, P, Fイオンを唾液よりも高濃度に維持する口腔バイオフィルムであり、唾液の共存下において脱灰・再石灰化の循環を調節し、総合的には歯質保護に寄与する可能性が考えられる。本研究ではこの仮説を検証するため、生物学的な人工口腔モデルを構築し、人工プラーク直下におけるエナメル質再石灰化の発現状況を検討した。

II 研究方法

人工プラーク形成のための細菌懸濁液にはヒト混合唾液のBHI培養液、もしくはミュータンスレンサ球菌(MS菌)の標準株として*Streptococcus mutans* MT8148株のBHI培養液を使用した。人工プラークはこの細菌懸濁液と15%スクロース液を液送ポンプで毎分0.1mlで37°Cに保持した人工口腔装置内の牛歯エナメル質上に5日間、供給することにより形成した。ついで人工プラークを保持または除去したエナメル質試料に唾液基準のミネラル溶液(1.5mM CaCl₂, 0.9mM KH₂PO₄, 20mM Hepes, 2 ppm F as NaF)のみ、またはミネラル溶液+BHIを7日間供給して再石灰化試験とした。この間、人工プラークpHの変化を追跡するとともに、試験終了後、マイクロラジオグラフィ画像定量法でミネラル濃度を評価し、また蛍光X線分析装置を用いてエナメル質表面のフッ素濃度を非破壊条件下で測定した。

III 研究結果

- 混合唾液由来細菌のBHI培養液で形成した人工プラークのpHは、細菌懸濁液と15%スクロースの供給開始から36時間後で4.1に低下し、それ以降はこの値が維持されていた。その後、ミネラル溶液+BHIを供給した時点で上昇を示し、再石灰化試験開始の12時間後にはpH6.4に回復し、それ以降はほぼこの値を処理終了まで維持した。一方、MS菌由来人工プラークのpHは細菌懸濁液と15%スクロースの供給開始から12時間以内で急速に4.1へ低下した。その後、再石灰化試験開始により6.5付近に上昇したが、その回復には混合唾液由来プラークよりも時間を要する傾向を示した。
- ミネラル溶液の再石灰化試験に供した人工プラーク除去試料のフッ素濃度は3,000ppm、同じく人工プラーク保持試料では2,300ppmで、ミネラル溶液+BHIの再石灰化試験の場合、人工プラーク除去試料が1,600ppm、人工プラーク保持試料が1,000ppmであった。一方、未処理あるいは5日間の混合唾液由来人工プラーク形成直後のフッ素濃度は測定限界以下であった。
- 混合唾液由来プラーク保持状態でミネラル溶液+BHIを作用させた試料の脱灰深度Idは51±12μm、ミネラル喪失量ΔZは1,572±206vol%·μmであった。これはプラーク形成直後の値(Id=120±9 μm, ΔZ=4,105±573 vol%·μm)よりも有意に減少しており(p<0.01)、また、プラーク保持状態でミネラル溶液のみで処理した試料(Id=87±8 μm, ΔZ=2,870±317vol%·μm)、ならびにプラーク除去状態でミネラル溶液で処理した試料(Id=110±14 μm, ΔZ=4,225±1,295vol%·μm)よりも有意に低く(p<0.001)、今回の実験では最も高い再石

灰化状態を示した。

4. MS 菌由来人工プラーク形成直後の脱灰深度 Id は $125 \pm 7 \mu\text{m}$, ΔZ は $3,872 \pm 377 \text{vol\%} \cdot \mu\text{m}$ で, ミネラル溶液 + BHI の場合, 人工プラーク保持試料の Id は人工プラーク形成直後に比べ変化はなかった。一方, 人工プラーク除去試料の場合は $Id = 67 \pm 3 \mu\text{m}$, $\Delta Z = 1,760 \pm 256 \text{vol\%} \cdot \mu\text{m}$ と人工プラーク形成直後よりも有意に減少した ($p < 0.01$)。

IV 考察および結論

1. 本研究で構築した人工口腔装置は、齲蝕プロセスをプラーク代謝との関連から検討する手法として有用であった。
2. 本研究の結果から、周囲環境を調節することによってヒト混合唾液由来プラーク直下でエナメル質の初期齲蝕病巣が再石灰化しうることが示唆された。
3. その機構としては、プラークが歯質共通イオンの保持・供給源として機能し、それらがプラーク中 pH の中性域への回復にともない再帰的に歯質の結晶成長を促進した可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 米 満 正 美 (予防歯科学講座)

副査 教授 木 村 重 信 (口腔微生物学講座)

副査 教授 久保田 淳 (歯科保存学第一講座)

従来、プラークは齲蝕、歯周疾患の病原因子という観点からほとんどの研究が行われてきた。しかし、口腔内は多数の常在菌が生息し、宿主との commensalism が成立しているとも考えることができる。事実、スクロース消費量の少ない発展途上国や地域においては多量のプラーク付着が認められても極めて齲蝕の少ない所がある。

本研究は、このような背景からプラークの歯質保護機構の有無を検証することを目的として行ったものである。その結果、混合唾液由来のプラークでは、細菌を生きた状態で保持した場合において、細菌を死滅させた状態で保持した場合、並びにプラークを除去した場合に比べて有意に再石灰化が進んだ。一方、*Streptococcus mutans* の標準株由来のプラークでは、細菌が死滅した状態でプラークを保持した場合、プラークを除去した場合と比べて有意に再石灰化が進んだが、細菌が生きた状態でプラークを保持した場合、再石灰化は発現せず、プラークを除去した場合において再石灰化が進んだ。

この結果より、混合唾液由来のプラークでは初期齲蝕病巣の再石灰化を促進することが明らかになるとともに、プラークを構成する細菌とその基質の性状が脱灰再石灰化機構に密接に関与していることが示唆された。

これらの知見は、今後の齲蝕予防法の確立に重要な示唆を与えるものであり、学位論文として価値あるものと認めた。

試験・試問の結果の要旨

本研究の目的と意義、および結果について試問したところ、的確かつ十分な解答が得られた。また、齲蝕の病因論、予防歯科学全般に対する知識を有するとともに今後発展すべき研究課題についても明確な指針を持っており、学位授与に値する十分な学識と研究指導能力を有するものと認めた。



氏 名	石 岡 道 久 (昭和45年11月29日生)
本 籍 地	青 森 県
学 位 の 種 類	博士(歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第174号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	陽極酸化と水熱処理によりTi表面に析出するハイドロキシアパタイト皮膜の解析

論文内容の要旨

I 研究目的

PイオンとCaイオンを含む特殊な電解質溶液で陽極酸化と水熱処理(SA処理)によって純チタン表層にハイドロキシアパタイト(HA)の皮膜(SA皮膜)を析出させることができた。これまでの研究から、SA皮膜のすぐれた骨伝導性、長期安定性、チタン基盤との高い付着強度が認められている。しかし、SA皮膜がこのような特性を発現するメカニズムについては十分に解明されていない。そこで本研究では、SA皮膜の詳細な解明を目的とし、SA皮膜中のHAの形状と結晶構造を解析した。

II 研究方法

実験には純チタン製ディスクを使用した。PイオンとCaイオンを含む電解質溶液中で放電陽極酸化処理を行った。その後オートクレーブを使用し水熱処理を行った。試料として陽極酸化処理後の皮膜(陽極酸化膜)とSA皮膜を使用した。

実験1. 各皮膜を走査型電子顕微鏡(SEM)にて観察した。

実験2. 各皮膜をX線回折(XRD)にて物質の同定を行った。

実験3. 各皮膜をX線光電子分光分析(XPS)にて行った。またP2pとCa2pについて定量測定を行った。

III 研究成績

実験1. SEM観察から、陽極酸化膜ではチタン表面に陽極酸化処理前とは違い、凹凸と最大1.10μm、最小0.12μmで平均0.63μmの放電痕が観察された。SA皮膜ではチタン表面に陽極酸化膜の時と同様の放電痕がみられ、幅2.98μm、高さ5.81μm(n=10)の六角柱状を呈した結晶物が観察された。比較物質HAでは幅0.24μm、高さ1.22μm(n=10)の六角柱状の結晶物が大小の塊を形成しているのが観察された。

実験2. XRDの結果、陽極酸化膜ではTi、TiO₂、β-グリセロリン酸ナトリウム(β-GP)、酢酸カルシウム(CA)、酸化チタンカルシウムが同定された。SA皮膜では陽極酸化膜で同定された物質とα-TCP、TTCP、HAが同定された。またSA皮膜には六方晶系のHAが含まれていることがわかった。

実験3. XPSの結果、P2p、Ca2pにおいて、陽極酸化膜の結合エネルギーは比較物質HAより低エネルギー側へ、SA皮膜の結合エネルギーは比較物質HAより高エネルギー側に変化していた。定量測定の結果、SA皮膜のCa/P比が1.48で最大であった。

IV 考察および結論

実験1. SEM観察から、SA皮膜と比較物質のHAでは、六角柱状を呈した結晶が観察された。

実験2. XRDの結果から、陽極酸化膜では2層構造を、SA皮膜では3層構造をとっていると考えられた。さらに水熱処理によってSA皮膜にHAが析出されたと判断できた。また、析出したHAは、六方晶系のHAであることが同定された。

実験3. XPS結果から、比較物質のHAに対して、陽極酸化膜は低エネルギー側へ、SA皮膜は高エネルギー側へ移動していた。つまり陽極酸化膜では、元素間の結合状態が弱くイオン化の状態にあり、SA皮膜では、元素間の結合状態が強く、密接に結合していることがわかった。これによりSA皮膜では比較物質のHAより高い結晶性のHAを形成していると考えられた。

本実験結果より、以下の結論を得た。

1. SEM、XRDによりSA皮膜上に六方晶系のHAが析出し、SA皮膜が3層構造を呈していることが示唆された。
2. XPSによる分析から、比較物質のP2pとCa2pの結合エネルギーと比較して陽極酸化膜は低エネルギー側へ、SA皮膜は高エネルギー側へ移動しているのが解明された。
3. SA皮膜では元素間の結合状態が強く、密接に結合していることから高い結晶性のHAを形成していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 石橋 寛二（歯科補綴学第二講座）

副査 教授 荒木 吉馬（歯科理工学講座）

副査 教授 名和 橙黄雄（口腔解剖学第二講座）

チタン上に陽極酸化と水熱処理を施すことで得られた皮膜（SA皮膜）の特徴として、すぐれた骨伝導性、長期安定性、チタン基盤との高い付着強度が挙げられる。このような特性を発現するメカニズムの解明は、今まで動物実験による組織形態学的検討、細胞培養実験による細胞初期付着率や細胞骨格形態の観察、骨芽細胞の増殖・分化レベルの検討、さらに、理工学的実験でのSA皮膜の付着強度に関する検討がなされてきた。本研究では、SA皮膜側からの詳細な解明を目的として、SA皮膜中のHAの形状と結晶構造を解析している。

本研究の意義はSA皮膜が六方晶系のHA、 α -TCP、TTCPのリン酸カルシウムアパタイト層、Ca、Pイオンと酸化チタンカルシウムを含む酸化チタン層、そしてチタン基盤層の3層構造であることを解明したことにある。さらに、析出したHAが、比較物質の市販HAより元素間の結合が密接になっており、高い結晶性をもつことから早期骨伝導能の因子の一つであることを示唆した。これは、適応範囲が広く生体内で早期に安定するチタンインプレントのメカニズムをSA皮膜側から明らかにしたものとして高く評価されるものである。

試験・試問の結果の要旨

本研究の臨床的意義、HAに関する基礎的事項、X線回折、X線光電子分光分析の特性を試問したところ適切な解答が得られた。学位に値する十分な知識を備えていることを認める。



氏 名	佐々木 快 輔 (昭和48年2月16日生)
本 籍 地	岩 手 県
学 位 の 種 類	博士 (歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第175号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者 (博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	臼歯の咬合支持の喪失がラットの高次脳機能に及ぼす影響 —臼歯抜歯と臼歯歯冠切除の違い—

論文内容の要旨

I 研究目的

咬合支持の喪失が高次脳機能を障害するとの報告は少なくない。その実験モデルとして臼歯の抜歯や歯冠切除が用いられているが、これらは中枢神経系機能からみても同一視はできない。そこで本研究では、ラットで両実験モデルが高次脳機能に及ぼす影響を同一条件下で行動学的に比較検討し、あわせて大脳皮質、線条体、海馬における神経伝達物質の含有量を神経化学的に比較検討した。

II 研究方法

実験には5週齢Wistar系雄性ラットを用い、予備飼育、実験への馴化、放射状迷路課題を習得後、8週齢の時点で上顎両側第一、二、三臼歯を抜歯した臼歯喪失群、と上顎臼歯歯冠部(臼歯喪失群と同部位)のみを切除した歯冠切除群の2実験群(各10匹)および腹腔内麻酔のみを施した対照群(10匹)を設定した。飼育室内は室温23°C、湿度55±5%、照明は12時間の明暗周期とした。飼育飼料は形状、硬度の同一な固形飼料とし、水道水を自由摂取させた。上顎臼歯抜歯および臼歯歯冠切除後1、3、7週目に放射状迷路課題における遅延試行試験を1日1試行5日間行った。評価項目は正選択数、エラー数、走行時間とした。7週目の迷路実験終了後、大脳皮質、線条体、海馬における神経伝達物質のアセチルコリン(ACh)、ノルアドレナリン(NE)、ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT)、および代謝産物のコリン(Ch)、ドーパック(DOPAC)、5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)の含有量の測定を高速液体クロマトグラフィーにて測定した。

III 研究成績

- 放射状迷路課題における遅延試行試験の遂行阻害の違いから、臼歯喪失群では記憶の保持や再生といった過程に対する逆向性の影響を受け、一方、歯冠切除群では情報の獲得といった過程への順向性の障害を引き起こしている可能性が示唆された。
- ACh含有量はいずれの部位においても群間に有意差を認めなかった。DA含有量は歯冠切除群では海馬でのみ有意に低下したのに対して、臼歯喪失群では海馬および線条体で有意に低下した。また、NE、5-HT、Ch、DOPAC、5-HIAAの含有量は、大脳皮質、線条体、海馬において群間に有意差を認めなかった。
- 行動学的観察における成績と神経伝達物質の含有量の相関から、大脳皮質と海馬では有意な相関を認めなかったものの、線条体において、歯冠切除群はACh含有量のみに相関を認めたのに対して、臼歯喪失群はAChおよびDA含有量に相関を認めた。また、NE、5-HT、Ch、DOPAC、5-HIAAの含有量は行動学の成績と相関を認めなかった。

IV 考察および結論

高次脳機能に及ぼす影響は臼歯喪失群と歯冠切除群で異なり、その影響は臼歯喪失群で顕著であった。行動学的観察において、臼歯喪失群では遅延時間挿入後の正選択よりもエラー選択が増え、さらに走行時間の延長を認めた

ことから、記憶の保持や再生といった過程に対して逆向性の影響を受けていることが考えられる。神経化学的観察では、一般的には臼歯拔歯や歯冠切除により海馬 Ch 神経系は抑制効果を受けるとされているが、本研究では大脳皮質、線条体、海馬の ACh 含有量は群間に有意差を認めなかった。このことに関しては、不明な点も多く今後の検討課題として残った。一方 DA 含有量は線条体で臼歯喪失群は他群に比較して有意に低く、海馬で歯冠切除群および臼歯喪失群は対照群に比較して有意に低かった。この結果は DA 神経系は記憶の保持に関与していることを示唆している。また、行動学的観察における成績と神経伝達物質の含有量の相関関係では、線条体において歯冠切除群は ACh 含有量のみに相関を認めたのに対して、臼歯喪失群は ACh と DA 含有量に相関を認めた。これにより、本研究の迷路課題の遂行阻害は両実験群間では異なり、特に臼歯喪失群では Ch や DA 神経系の障害に伴い線条体を介して投射される記憶情報の伝達が阻害されたものと推察された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 田 中 久 敏（歯科補綴学第一講座）

副査 教授 北 田 泰 之（口腔生理学講座）

副査 教授 加 藤 裕 久（歯科薬理学講座）

咀嚼の神経調節機構については多くの研究があり、下顎や舌運動を司る生理的情報は多くの蓄積がみられる。しかし、咀嚼が脳機能にどのような影響を及ぼすかについての研究は少ない。そこで、本研究は臼歯の喪失と歯冠切除における咬合支持の喪失の違いが高次脳機能に及ぼす影響について比較検討した。

その結果、高次脳機能に及ぼす影響は臼歯喪失群と歯冠切除群では異なり、記憶の保持・再生における阻害程度は臼歯喪失群で著明であった。また神経化学的には実験 2 群間でその様相を異にし、特に臼歯喪失群ではコリンやドバミン神経系の障害に伴い記憶情報の伝達が阻害されたものと推察された。

本研究で得られた研究成果は歯根膜の有無の違いによる咬合支持の喪失が脳機能に及ぼす影響の原因究明への糸口として有益な示唆を与えるものである。よって学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

高次脳機能に関する大脳生理および神経化学に関する事項、ならびに歯科補綴学との関連について試問した結果、満足すべき解答が得られた。また、今後の研究に対する姿勢も明確であることから、研究者としての能力を有するものと認めた。



氏 名	北 島 顕 良 (昭和46年9月10日生)
本 籍 地	青 森 県
学 位 の 種 類	博士(歯学)
学 位 授 与 番 号	岩医大院歯博第176号
学 位 授 与 の 日 付	平成14年3月22日
学 位 授 与 の 条 件	学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
学 位 論 文 題 目	IL-12/18のマウス扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果の検討

論文内容の要旨

I 研究目的

近年, interleukin-12 (IL-12), interleukin-18 (IL-18) などの強い抗腫瘍効果を有するサイトカインの発見により、癌の免疫療法に関する関心が高まりつつある。IL-12と IL-18はいずれも IFN- γ 産生を誘導する因子として発見された。Th1細胞への分化促進や NK活性増強作用をもち、細胞性免疫の活性化に重要な役割を果たしていると考えられている。IL-12と IL-18は単体での投与によっても抗腫瘍効果を発揮するが、併用で投与するとその効果は増強する。しかし、副作用が致死的であるとの報告もある。これらの研究は悪性黒色腫や肉腫を用いての研究がほとんどで、扁平上皮癌に関するものは少ない。

本研究では、近交系 WHT/Ht マウスに自然発生した可移植性の扁平上皮癌を用いて IL-12, IL-18の抗腫瘍効果について検討を行った。

II 研究方法

近交系 WHT/Ht マウスに自然発生し継代維持している扁平上皮癌を 8~12週令の雌、WHT/Ht マウスの背部に移植し実験に供した。

1. 自然経過における経日的变化

腫瘍移植後、7日目から IL-12を 0.5 μ g/day, IL-18を 1 μ g/day を単独または併用にて 3日間連続に腹腔内投与した。経日的に腫瘍体積を測定し、併せて生存日数を観察した。対照群には生理的食塩水を同様に投与した。

2. 産生 IFN- γ および IL-4 の測定

IL-12, IL-18最終投与24時間後に血清を回収し、ELISA 法を用いて IFN- γ および IL-4 濃度を測定した。

3. 細胞障害活性の測定

最終投与24時間後に摘出した脾細胞の同系腫瘍細胞および YAC-1 細胞に対する細胞傷害活性を cellular DNA fragmentation ELISA 法で測定した。

4. マウスの体重に関する影響

全身毒性の指標として最終投与24時間後のマウスの体重を測定した。

III 研究成績

1. 自然経過における腫瘍増殖曲線

腫瘍移植後 7日目の腫瘍体積は $218.4 \pm 34.8 \text{ mm}^3$, 22日目には $6,304.2 \pm 1,127.6 \text{ mm}^3$ となり、25日目には全例が腫瘍死した。

2. IL 投与群の腫瘍増殖曲線

移植後22日目の腫瘍体積は対照群と比較して併用投与群では $84.4 \pm 5.6\%$, IL-12投与群では $70.0 \pm 10.5\%$, IL-18投与群では $42.4 \pm 15.4\%$ と有意な増殖抑制を認めたが、全例とも最終的には腫瘍死した。

3. IL 投与群の平均生存日数

平均生存日数は、併用投与群では42.3±1.3日、IL-12投与群では34.5±2.0日、IL-18投与群では29.5±2.4日であり各群間で有意な延命効果を認めた。対照群では23.5±1.3日であり、IL投与群との間に有意差を認めた。

4. 產生サイトカイン

血清中のINF- γ 濃度は、併用投与群は2,467.4±542.6pg/ml、IL-12投与群は362.5±137.9pg/ml、IL-18投与群では83.6±28.8pg/mlと増加が認められ、各群間に有意差を認めた。対照群では検出限界の15.6pg/ml以下であり、各実験群と有意差を認めた。IL-4の血清中の濃度は各群とも検出限界の15.6pg/ml以下であった。

5. 細胞傷害活性

脾細胞の同系腫瘍細胞に対する細胞傷害活性は、いずれもE/T比が100:1のときに最大値を示し、併用投与群は20.6±0.9%と最大値を示した。IL-12投与群は13.9±0.4%、IL-18投与群は6.4±0.5%とそれぞれ最大値を示し、各群間に有意差が認められた。対照群の脾細胞に細胞傷害活性は認められなかった。

脾細胞のYAC-1細胞に対する細胞傷害活性は、いずれもE/T比が100:のときに最大値を示し、併用投与群は32.6±4.1%，IL-12投与群は22.4±1.6%，IL-18投与群は12.5±0.6%，対照群は4.1±0.3%とそれぞれ最大値を示し、各群間に有意差が認められた。

6. 体重に関する検討

IL-12、IL-18の全身毒性の指標として、各群の屠殺時の体重を計測した結果、併用投与群では各群と比較し体重が約90%と有意な減少を認めた。

IV 考察及び結論

1. IL-12、IL-18の投与は腫瘍増殖を抑制し、有意な延命効果が認められた。また、その効果はIL-12とIL-18を併用投与することで増強した。
2. 血清中のIFN- γ 濃度はIL-12、IL-18の投与により上昇を認め、併用投与群では顕著に高値を示した。
3. マウス脾細胞の同系腫瘍細胞およびYAC-1細胞に対する細胞傷害活性は、IL-12、IL-18の投与により活性に増強が認められた。
4. IL-12とIL-18の併用投与は抗腫瘍効果が極めて高く、IFN- γ の産生と細胞傷害活性の増強が大きな役割を果たしていると考えられた。
5. 併用投与群では体重の減少がみられ、併用投与による毒性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 関山三郎（口腔外科学第二講座）

副査 教授 水城春美（口腔外科学第一講座）

副査 教授 佐藤方信（口腔病理学講座）

IL-12、IL-18は強い抗腫瘍効果を有するサイトカインとして注目され、癌の免疫療法への期待が高まっているが、扁平上皮癌に対する報告はみられない。本研究は可移植性の扁平上皮癌を用い、IL-12、IL-18の抗腫瘍効果について検討を行ったものである。

研究は論理的に立案され、実験はサイトカイン単独投与群、併用投与群および対照群に対し、サイトカイン投与量、投与期間の予備実験を経た上で実施されている。

研究成果は、1)IL-12、IL-18の投与は移植腫瘍の増殖を抑制し有意な延命効果を認めた。特にその効果は併用投与することで増強した。2)血清中のIFN- γ の濃度はIL-12、IL-18投与で増強し、併用投与群では単独投与群の約7~30倍の高値を示した。3)脾細胞による同系腫瘍細胞およびNK細胞感受性YAC-1細胞に対する細胞傷害活性の測定はIL-12、IL-18の投与により活性の増強がみられ、併用投与群では有意に高かった。4)全身に対する毒

性の評価として体重の測定を行ったところ、併用投与群では体重の減少を認めた。

以上の結果から IL-12, IL-18投与による抗腫瘍効果は IFN- γ の産生と細胞傷害活性が大きな役割を果たしていると考えられ、特に併用投与はその作用を顕著に増強し、極めて高い抗腫瘍効果を示した。

腫瘍の免疫療法は今後の発展が期待される分野であり、本研究から得られた結果は IL-12, IL-18の併用投与に関する重要な基礎的データとなり得るものである。

これらの研究結果に対する考察も的確であり、学位授与に値するものと認めた。

試験・試問の結果の要旨

本研究の目的と結果、さらに腫瘍免疫に関連した事項について試問を行ったところ、適切な解答を得た。これらの点から学位授与に値する十分な学識を有し、研究指導力を備えているものと認めた。



氏名	佐藤 裕 (昭和38年1月3日生)
本籍地	岩手県
学位の種類	博士(歯学)
学位授与番号	岩医大歯博第89号
学位授与の日付	平成13年10月17日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	ブタ肺動脈における低酸素性肺血管収縮の発現機序に関する検討 —特に血管内皮細胞およびNOとの関係について—

論文内容の要旨

I 研究目的

肺循環では局所の肺胞酸素分圧が低下すると、それに関連した部分の肺動脈が収縮し、血流をより酸素分圧の高い他の肺胞部分へシフトさせて換気血流比を適切に保ち低酸素を防ぐ反応、すなわち低酸素性肺血管収縮(Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: 以下 HPV)がみられる。HPVは歯科麻酔の臨床に頻用される揮発性吸入麻酔薬や、各種血管作動薬により抑制され、血中酸素分圧の低下を招くとされる。一方、HPVは慢性閉塞性肺疾患では、肺高血圧の一因になるともいわれており、HPVは生理的あるいは病態生理的反応として麻醉臨床において重要な反応である。しかし、そのメカニズムの本質は未だ明らかにされていない。そこで本研究では、ブタ肺動脈をもちいて、血管平滑筋の等尺性収縮と細胞内カルシウムイオン濃度の変化を指標として、HPVと血管内皮細胞およびNOとの関係を検討し、HPV発現機序の一端を明らかにすることを目的とした。

II 研究方法

ブタの肺から肺動脈を摘出し、周囲組織を剥離除去した後、長さ2~3mmの輪状標本を作製した。この標本にFura-2/AMをloadingし、細胞内カルシウムイオン測定装置の恒温槽内に浸漬し、標本をワイヤーを介して張力トランスジューサに接続した。高酸素分圧下ならびに低酸素分圧下における等尺性張力と蛍光強度比の変化を同時測定した。

III 研究成果

1. 高酸素分圧下では、ノルアドレナリン刺激により等尺性張力、蛍光強度比ともに増加した。それにひき続く低酸素分圧下では、等尺性張力と蛍光強度比はさらに増加した。
2. 高酸素分圧下では、KCl刺激により等尺性張力、蛍光強度比ともに増加した。それにひき続く低酸素分圧下では、等尺性張力と蛍光強度比に変化はなかった。
3. 内皮除去肺動脈標本では、高酸素分圧下でのノルアドレナリン刺激により等尺性張力、蛍光強度比ともに増加した。それにひき続く低酸素分圧下では、等尺性張力と蛍光強度比に変化はなかった。
4. NOの特異的合成酵素阻害薬であるL-NAMEによって前処置した肺動脈標本では、ノルアドレナリン刺激により等尺性張力は急激に増加した。それにひき続く低酸素分圧下では、等尺性張力と蛍光強度比に変化はなかった。

IV 考察及び結論

1. HPVの発現には、血管平滑筋収縮機構のなかで、受容体依存性カルシウムチャネルを介した収縮機構が関与していることが明らかになった。
2. HPVの発現には血管内皮細胞の関与が不可欠であることが明らかになった。
3. L-NAMEの前処置によりHPVの発現がみられないことから、HPV発現の一因としてNOの放出抑制が関与

していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 城 茂 治 (歯科麻酔学講座)

副査 教授 北 田 泰 之 (口腔生理学講座)

副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

低酸素性肺血管収縮は、低酸素血症を防ぐための合目的生理反応であるが、その発現メカニズムの本質は未だ十分には明らかにされていない。

そこで本研究において著者は、ブタ肺動脈の血管標本を用いて、血管平滑筋の等尺性収縮と細胞内カルシウムイオン濃度の変化を指標として、低酸素性肺血管収縮と血管内皮細胞およびNOとの関係を観察し、低酸素性肺血管収縮の発現機序を検討しようとしたものである。

その結果、低酸素性肺血管収縮の発現には、血管平滑筋収縮機構のなかで、受容体依存性カルシウムチャネルを介した収縮機構が関与していることが明らかになった。また、低酸素性肺血管収縮に内皮細胞が関与していることが明らかになった。さらにNOの特異的合成酵素阻害薬であるL-NAMEを用いた実験において、NO放出が抑制された状態では、低酸素性肺血管収縮が発現しないことがわかり、低酸素性肺血管収縮の発現の一因としてNOが関与していることを間接的に証明した。

以上の研究成果は、低酸素性肺血管収縮の発現機序の総括的解明に有用な知見を与えるものである。さらに、低酸素性肺血管収縮が吸入麻醉薬や各種血管作動薬により抑制され、血中酸素分圧の低下を招くさまざまな臨床上の問題に対して、解決するための基盤的研究として意義が大きい。よって、本研究は今後のさらなる遂行により、臨床における呼吸循環管理の発展に貢献するものと期待される。

試験・試問の結果の要旨

細胞内カルシウム実験法、内皮細胞の平滑筋に対する作用、NOに関する基礎的事項、さらに得られた結果に対する臨床的意義について試問したところ、的確な解答が得られた。歯科麻酔学に対する学識も豊富で、外国語についても十分な学識を有し、合格と判定した。これらの点から学位に値する十分な学識と研究指導力を有するものと認めた。



氏 名 矢菅 隆利 (昭和43年8月4日生)
 本 籍 地 栃木県
 学位の種類 博士(歯学)
 学位授与番号 岩医大歯博第92号
 学位授与の日付 平成14年3月14日
 学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当者(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 歯髄細胞の石灰化におけるアポトーシス発現について

論文内容の要旨

I 研究目的

歯髄細胞のアポトーシスは、石灰化現象に関連している歯髄腔周辺部の odontoblast layer や subodontoblast layer に近接した部位に多く認められると報告されている。一方、歯髄組織由来の培養細胞は、培養を継続し細胞密度が高くなると高頻度で nodule を形成し、その部位が石灰化することが確認されている。

そこで、今回は歯髄組織にみられる石灰化現象とアポトーシスの関連を想定し、*in vitro* の歯髄細胞系の石灰化現象において、nodule の形成部位に歯髄細胞のアポトーシスが起こっているかどうかを検討した。

II 研究方法

岩手医科大学歯学部附属病院に通院中の歯周炎患者から、治療のために抜髓した歯髄組織を10%FBS 添加D-MEMで初代培養を行い、outgrowthしててきた細胞(4~9代の継代)を検索対象とした。

1. 石灰化物の検出

D-MEM中にL-ascorbic acidと10mM β -glycerophosphate sodiumを添加し、6~8週間培養した。位相差顕微鏡上で、noduleが不透過性を呈した時点で、von Kossa染色し鏡検した。

2. アポトーシスの検出

Nodule形成部位の石灰化が確認された歯髄細胞に対し、Caspase-3の活性を顕微鏡にて観察した。また Caspase-3阻害剤を加えた場合についても観察した。また TUNEL陽性細胞について *In Situ* Apoptosis Detection Kitを用いて染色し鏡検した。

3. アポトーシス関連因子発現の検討

Nodule形成部位の石灰化が推測された歯髄細胞に対し Fas-ligand, Fas, FADD, TNF- α , TNFR1およびTRADDについて免疫染色し、それぞれの発現を検索した。また、Fas-ligand, Fas, TNF- α およびTNFR1の mRNAの発現について RT-PCRで検索した。

III 研究結果

1. Noduleを形成した部位で von Kossa 染色でカルシウム沈着を示す陽性所見が得られた。
2. Noduleを形成した部位およびその周囲細胞に、Caspase 3活性陽性を示す所見が認められた。また、同阻害剤を培地に加えると陽性所見は消失した。TUNEL陽性細胞の発現部位は、Caspase 3活性陽性部位とほぼ一致して観察された。
3. Fas-ligand, Fas, FADD, TNFR1およびTRADD陽性部位は Caspase 3活性陽性部位と TUNEL陽性細胞の発現部に一致して認められたが、TNF- α の陽性所見は認められなかった。また、Fas-ligand, Fas および TNFR1の各 mRNAの発現は認められたが、TNF- α の mRNAは検出されなかった。

IV 考察および結論

1. Nodule形成部で石灰化が認められ、その石灰化部位ならびにその周囲の細胞に Caspase-3活性陽性所見なら

びに同阻害剤による阻害作用が認められたこと、また、同部位に TUNEL 陽性細胞が検出されたことより、培養歯髄細胞の石灰化においても、*in vivo* と同様にアポトーシスが発現していると考えられる。

2. Nodule 形成部位に免疫染色により Fas-ligand, Fas, FADD, TNFR 1, TRADD が認められたが、TNF- α は認められなかったこと、RT-PCR においても Fas-ligand, Fas, FADD, TNFR 1, TRADD の各 mRNA は認められたが、TNF- α の mRNA は認められなかったことから、培養歯髄細胞の石灰化におけるアポトーシスには、Fas-ligand/Fas 系が、少なからず関与していることが示された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 上野和之（歯科保存学第二講座）

副査 教授 佐藤方信（口腔病理学講座）

副査 教授 木村重信（口腔微生物学講座）

生体内における石灰化には壊死に陥った組織に生じる石灰変性（異栄養性石灰化）と高カルシウム血症下で発生する石灰転移があり、骨や歯のように本来石灰化しやすい基質に鉱質が沈着する硬組織石灰化がある。いずれも生体防御機構の一環として生ずると捉えられているが、カルシウム塩が沈着する生化学的機序については明らかではない。歯髄内における石灰化についても同様であり、石灰変性として、あるいは石灰転移として石灰化が生じるが、その成り立ちについては不明な点が少なくない。一方、抜去歯を対象にした研究において、石灰化現象が観察される部位の近くでアポトーシスの発現が認められることが報告されている。しかし、その詳細については明らかにされていない。

著者は培養歯髄細胞を用いて、歯髄細胞の石灰化現象とアポトーシスの関連性について検索した。その結果、培養歯髄細胞の石灰化に先立ち、細胞密度の高い nodule 部位が形成されること、同部位にアポトーシスにいたる 2 つの経路に関連する TNF- α receptor, Fas, Fas-ligand 等が発現すること、さらにアポトーシス検出キットで nodule 形成部位が陽性所見を呈することが示された。著者は歯髄細胞の石灰化現象とアポトーシスが密接な関係にあることを明らかにした。本研究は、培養歯髄細胞における石灰化現象をアポトーシス発現という観点から捉えることが可能であることを示したという点で新知見である。さらに本研究成果は、歯周病治療における歯髄の取り扱いに重要な示唆を与えるものであると考えられる。

試験・試問の結果の要旨

歯髄培養法、アポトーシスの検出法、TUNEL 陽性細胞の検出法、免疫染色法、RT-PCR 法などについて種々試問を行った結果、明確な解答が得られた。さらに関連する一連の研究を含め、歯髄の石灰化、アポトーシスとの関連性、意義についても試問を行ったが、的確な解答が得られ、十分な学識と研究能力を有していると考えられた。また、外国語についても試験した結果、十分な能力を有していると考えられた。



氏名	久保宮 幸（昭和34年4月28日生）
本籍地	岩手県
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	岩医大歯博第93号
学位授与の日付	平成14年3月14日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者（博士の学位論文提出者）
学位論文題目	Analysis of Cell Death in Meckel's Chondrocytes <i>In Vitro</i> Induced by Heat-Shock Treatment (加温処理によって培養メッケル軟骨細胞に誘導される細胞死の解析)

論文内容の要旨

I 研究目的

生体における細胞死はアポトーシスとネクローシスとに大別される。従来アポトーシスによる細胞死はプログラムされた細胞死とされてきた。しかしながら、最近の研究ではアポトーシスは、紫外線や化学薬品などの物理的、化学的要因によっても誘因されることが報告されている。本研究では、培養軟骨細胞の加温処理によって誘導される細胞死がアポトーシスかネクローシスによるものかを形態的に解析し、さらにヒートショック（ストレス）蛋白の発現との関連性から考察を加えた。

II 研究方法

材料には胎生17日のマウスマッケル軟骨から得られた軟骨細胞を用いた。培養1週間後のコンフルエンント軟骨細胞をウォーターバスで、30分間、40°Cから60°Cまでの範囲で加温処理した。これらの細胞はさらに37°Cで24時間培養後、アポトーシス細胞の有無について BrdU- 摂取細胞の免疫染色、TUNEL 法と光学および電子顕微鏡的に解析した。さらにヒートショック蛋白（HSP）-27と70の免疫局在を酵素抗体法で検出した。BrdU の取り込み実験では、0.5mg/ml の BrdU を含む α-MEM 培養液で30分間処理後、BrdU- 免疫染色キット（Oncogene）で染色し、組織学的、統計的に解析した。アポトーシス細胞の同定にはニックエンドラベリング法（TUNEL）を用いた。アポトーシスとネクローシスの形態的な検索にはエポン包埋切片による光顕観察と電鏡的観察に加え、核の形態観察のためにヘキスト染色を施した。さらに、HSP-27と70の発現とアポトーシスとの関与を観るために、様々な温度（40°C～60°C）で加温処理した細胞を用いて、免疫組織学的に検索した。

III 研究成績

1. 体での軟骨細胞の細胞死は肥大軟骨細胞だけで生じるものか疑問視されているが、本研究での培養メッケル軟骨細胞での結果では、すべての分化段階の軟骨細胞にアポトーシスが観察された。
2. 40°C～45°Cまでの準致死的温度では、BrdU の取り込みが促進され、TUNEL-陽性細胞が高頻度に出現した。光顕および電子顕微鏡による観察では、アポトーシス様の細胞死は核クロマチンの濃縮、核分葉とアポトーシス小体の形成によって特徴づけられた。
3. 50°Cの致死的温度では、アポトーシスとネクローシスとの細胞死が混在したが、より高温になるに連れて形態変化に乏しい軟骨細胞が大半を占めていた。このような細胞では、BrdU の取り込みや TUNEL 陽性細胞の減少が認められた。電顕的に高温処理細胞ではミトコンドリアの膨隆、細胞小器官の膜構造の崩壊と空胞化を伴っていた。これらの特徴は明らかにアポトーシスとは異なっており、ネクローシスと判定された。
4. HSP-27と70の免疫染色では、対照群の軟骨細胞には陽性反応が認められなかったが、両者は低温度（40°C～45°C）では、ほぼ一定の強さで局在していた。高温処理（50°C～60°C）に連れて、その強さは減弱傾向を示し、

60°CではHSP-70は消失した。

IV 考察および結論

本研究による形態的解析から、準致死的温度40°C～45°Cによる細胞死の形態的变化は生理的アポトーシスでの細胞死と一致していることから、この細胞死はアポトーシスによる細胞死であることが判明した。これに対し、50°C～60°Cまでの致死的温度では、急速な熱変化のため細胞活性が停止し、形態变化の少ないネクローシスに陥ることが示唆された。準致死的温度では、HSP-70の免疫局在が最も強く発現しており、アポトーシスへの関与が示唆されたが、HSP-27による細胞死への直接的な関与は認められなかった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 名 和 橙黄雄（口腔解剖学第二講座）

副査 教授 野 坂 洋一郎（口腔解剖学第一講座）

副査 教授 佐 藤 方 信（口腔病理学講座）

アポトーシスはプログラムされた細胞死とされてきたが、このアポトーシスが物理的、化学的要因によって誘発ないし抑制されることが判明してきた。胎生期に出現するメッケル軟骨の消失の要因については不明であるが、培養メッケル軟骨細胞を熱処理することにより出現する細胞死がアポトーシスなのかネクローシスなのかについて検討を行った報告である。培養メッケル軟骨細胞は40°C～60°Cの範囲で熱処理を行った。その結果、40°C～45°CではDNA合成が促進され、アポトーシスが高頻度に出現した。さらに、この温度で処理した細胞には対照群にはみられないヒートショック蛋白（HSP-27と70）の強い陽性反応が認められた。50°C～60°C処理ではDNA合成は抑制され、細胞死が増加するが、この細胞死は形態ならびにTUNEL法の結果からネクローシスであり、ヒートショック蛋白の減少することが判明した。したがって、熱処理40°C～45°Cで誘発される細胞死はアポトーシスであり、この細胞死にはヒートショック蛋白の関与が示唆された。本研究の結果は、加温処理におけるメッケル軟骨細胞の消失運命について基礎的な情報を提出するものであり、学位論文に値するものと認めた。

試験・試問の結果の要旨

本論文の要旨について明解な説明がなされ、関連項目に関する試問に適切な解答が得られ、十分に学識と研究能力を有すると認めた。英語の試験を実施した結果、合格と判定した。



氏名	久保田 宗次（昭和44年5月29日生）
本籍地	岩手県
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	岩医大歯博第94号
学位授与の日付	平成14年3月14日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者（博士の学位論文提出者）
学位論文題目	Relationship among biting force, maxillofacial morphology, and width and structure of mandibular alveolar bone in adults (成人における咬合力と顎顔面形態、下顎骨歯槽部の幅径および構造との関係)

論文内容の要旨

I 研究目的

骨の形態や構造は、骨に負荷される力学的な刺激と密接な関連を有するといわれている。顎顔面領域において、咀嚼機能に関連した力学的な刺激が顎顔面骨格の成長・発達に与える影響は、歯科矯正学において興味深い論点である。咀嚼機能に関連した力学的刺激に対する骨の適応反応は、筋の付着部位のみならず咬合力が伝達される歯槽部においても起こることが推測されるが、咀嚼機能と歯槽部の発達との関連性について顎顔面形態を含めて詳細に検討した研究はない。

そこで本研究では咀嚼機能を定量的に評価する指標として随意の最大咬合力を測定し、顎顔面形態、下顎骨歯槽部の幅径、皮質骨幅径および骨塩量との関係を調べることを目的として検討した。

II 研究方法

本研究の内容を説明した上で同意の得られた成人男子30名（平均年齢24歳2か月±2歳1か月）を対象者とした。最大咬合力の測定には感圧フィルム（Dental Prescale® : Regular-type50H, 富士フィルム社製, 圧力測定範囲5–120MPa）を用いた。顎顔面形態は側面頭部X線規格写真分析を行い、角度的計測の9項目と距離的計測の8項目から評価した。下顎骨歯槽部の幅径と皮質骨幅径の計測には、第一大臼歯の根尖部を通る下顎骨水平断CT画像を用いた。対象者の習慣性主咀嚼側において、第一小臼歯および第一大臼歯の歯槽部幅径、また第二小臼歯歯根と第一大臼歯近心根の間の頬側および舌側の皮質骨幅径を計測した。下顎骨歯槽部の骨塩量はデンタル型X線フィルムを用いたPhotodensitometry法によって測定した。

すべての計測項目について正規性の確認を行った後、Pearsonの相関係数を求めた。

III 研究成績

- 最大咬合力と下顎軸角、下顎骨体長、下顎枝長との間に正の有意な相関関係を認め、下顎角、下顎下縁平面角、下顎面高との間に負の有意な相関関係を認めた。
- 最大咬合力は下顎第一小臼歯および第一大臼歯の歯槽部幅径との間に正の有意な相関関係を認めた。また、最大咬合力は下顎骨歯槽部の頬・舌側皮質骨幅径および骨塩量と正の有意な相関関係を示した。
- 下顎骨歯槽部の頬・舌側皮質骨幅径は骨塩量と正の有意な相関関係を示した。
- 下顎第一小臼歯および第一大臼歯の歯槽部幅径は下顎軸角、下顎枝長と正の有意な相関関係を示し、下顎角、下顎下縁平面角、下顎面高と負の有意な相関関係を示した。また下顎骨歯槽部の頬側皮質骨幅径は下顎軸角と正の有意な相関関係を示し、下顎角、下顎下縁平面角、下顎面高、前顎面高と負の有意な相関関係を示した。さらに下顎骨歯槽部の骨塩量は下顎軸角、下顎枝長との間に正の有意な相関関係を認め、下顎角、下顎下縁平面角との間に負の有意な相関関係を認めた。

IV 考察および結論

本研究の結果より、咬合力は下顎骨歯槽部の発達に影響を及ぼす重要な要因の一つであることが示唆された。従って、咀嚼機能に関連した力学的な刺激は下顎骨形態、特に下顎枝や下顎角部の形態のみならず、下顎骨歯槽部の幅径、皮質骨幅径および骨塩量と密接な関連を有すると考えられた。

一方、歯槽部の幅径は歯肉退縮や歯根吸収、骨欠損など矯正治療による医原性の続発症と関連することが指摘されており、歯槽部の幅径と顎顔面形態との関係を的確に把握することは矯正治療を行ううえで重要であると考えられる。得られた結果より、下顎骨歯槽部の幅径および頬側皮質骨幅径が薄く、骨塩量の小さい者は、下顎角、下顎下縁平面角および下顎面高が大きく、下顎軸角と下顎枝長が小さいといった形態的特徴を有することが示された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 三浦廣行（歯科矯正学講座）

副査 教授 北田泰之（口腔生理学講座）

副査 教授 坂巻公男（歯科放射線学講座）

咀嚼機能の違いが下顎骨形態、特に下顎枝や下顎角部の形態に反映されることは過去の臨床的研究によって明らかにされている。しかし、矯正歯科臨床において通常使用する側面頭部X線規格写真から下顎臼歯部の歯槽部の形態は把握できないことから、咀嚼機能と歯槽部の発達の関連性についての検討は少ないのが現状である。また歯槽部の形態や構造は、歯肉退縮や骨吸収など矯正治療による医原性続発症の発症と深く関連することが指摘され、顎顔面形態との関係を理解することは臨床上有益である。これらの観点から本研究は、最大咬合力、顎顔面形態、下顎骨歯槽部の幅径、皮質骨幅径および骨塩量との関係を検討することを目的として行った。

その結果、最大咬合力は下顎軸角、下顎骨体長、下顎枝長、下顎角、下顎下縁平面角、下顎面高との間に高い相関関係を示したのに加え、下顎小臼歯および大臼歯部における歯槽部の幅径、頬・舌側皮質骨幅径および骨塩量との間に正の有意な相関関係を示した。これらの結果から咀嚼機能は下顎骨形態、とくに閉口筋の付着部位周辺のみならず、下顎小臼歯および大臼歯部における歯槽部の幅径、皮質骨幅径および骨塩量と密接な関連を有することが示唆された。

さらに下顎骨歯槽部の幅径、皮質骨幅径および骨塩量と顎顔面形態との相関関係から、下顎小臼歯および大臼歯において歯槽部が薄く骨塩量の小さい者は、長顎型の形態的特徴を有する傾向にあることが示唆された。

以上の研究成果は、咀嚼機能が下顎骨に与える影響の一端を明らかにしたものであり、この知見は今後の矯正歯科臨床に極めて有益な示唆を与えるものである。また研究結果に対する考察も適切であることから学位論文に値すると評価した。

試験・試問の結果の要旨

本研究の目的と矯正臨床における意義、ならびに研究結果に対する考察について試問を行ったところ、適切な解答が得られた。また、外国語（英語）の試験においても優れており、合格と判定した。これらの点から学位に値する十分な学識を備えていることを認めた。



氏名	大平明範（昭和37年10月6日生）
本籍地	岩手県
学位の種類	博士（歯学）
学位授与番号	岩医大歯博第95号
学位授与の日付	平成14年3月14日
学位規則第4条第2項該当者	（博士の学位論文提出者）
学位論文題目	顎関節腔洗浄能力に関する流体力学的研究

論文内容の要旨

I 研究目的

顎関節痛や開口障害を有する顎関節症患者のうち、各種の保存療法に奏功しない症例に対して、上顎関節腔洗浄療法 (arthrocentesis : 以下 AC と略す) や上顎関節腔パンピング洗浄システム (pumping lavage system : 以下 PLS と略す) 法による上顎関節腔の洗浄療法が行われ、ともに高い治療成績が得られている。AC 法は PLS 法と比較して、多くの洗浄量で上顎関節腔洗浄が行われており、それだけ治療時間が長い傾向がある。本研究では、両洗浄法の洗浄能力および洗浄機構の違いについて流体力学的に解析し、少ない洗浄量で効率的に顎関節腔の洗浄が可能な方法を解明することを目的に、上顎関節腔モデルを用いたシミュレーション実験を行った。

II 研究方法

1994年4月から2000年3月までの間に顎関節単一造影 X 線検査を行った顎関節症患者88例（95関節）の矢状断方向の X 線画像および1996年1月から1999年12月までの間に顎関節鏡視下手術を行った48例（71関節）に用いた外套管の計測値をもとにエチレンビニール樹脂を用いて熱成型法により上顎関節腔モデル（以下モデルと略す）を作製した。

両法の洗浄能力についてはモデルに予め注入した1%インジゴカルミン溶液の排出液および残留液中の S 量でもって評価し、洗浄機構については、透明なモデルにより可視化されたインジゴカルミン溶液の流れを観察することによって確認した。

残留液中に含まれる S 量（洗浄能力）の比較は、平均値の有意差の検定（t 検定；有意水準5%）を Student 法で行った。排出液と残留液中に含まれる S 量の比較は、平均値の有意差の検定（t 検定；有意水準5%）を Paired 法で行った。

III 研究成績

- 矢状断造影 X 線画像上で計測した距離のうち G-G', G'-G'', C-C', C'-C'' 間に大きなばらつきがあった。
- モデルの素材を透明樹脂としたことで、モデル内のインジゴカルミン溶液の流動状態の観察が可能となった。
- 今回の洗浄方法では、モデル内のインジゴカルミン溶液は 1/200 から 1/2,000 まで希釈された。
- AC 法で流入速度を 2 倍にすると、前方腔にアウトフロー針を穿刺した場合には排出液および残留液中の S 量は約 1/2 から 1/4 に減少し、後方腔にアウトフロー針を穿刺した場合は、排出液および残留液の S 量は約 1/2 に減少した。
- 穿刺位置による S 量の違いをみると、針の径および流入速度の違いによらず、いずれも前方腔に穿刺した方が後方腔に穿刺した場合よりも排出液および残留液中の S 量は少なかった。
- アウトフロー針の径による S 量の違いをみると、アウトフロー針を後方腔に穿刺した場合は太い径の方が排出液および残留液中の S 量は少なかった。
- 後方腔にアウトフロー針を穿刺した場合には、排出液より残留液中の S 量が多くなる傾向があった。

8. PLS 法は、排出液および残留液中の S 量に差がなかった。
9. 洗浄過程の視覚的な所見では、AC 法でアウトフロー針を前方腔に穿刺した場合は、前方腔に押しやられたインジゴカルミン溶液を吸引する形で洗浄が進み、後方腔に穿刺した場合は、針の周囲で回転する溶液を吸引する形で洗浄が進んだ。一方、PLS 法は、ほぼ均一に希釈された溶液を回収する形で洗浄が進んだ。

IV 考察および結論

1. 洗浄能力は、AC 法で前方腔にアウトフロー針を穿刺し、速い流速で洗浄した場合と PLS 法が高かった。
2. AC 法は、流入速度を速めた場合、アウトフロー針を前方腔に穿刺した場合、インフロー針に対しアウトフロー針の径を太くした場合に洗浄能力が高まる傾向があった。
3. PLS 法で吸引回収率の差が10%の場合は洗浄能力に影響しなかった。

以上のことから、モデルを用いたシミュレーション実験では、AC 法は排出液と残留液中の S 量に差を生じる場合があり、それぞれ洗浄条件の違いによって洗浄能力に違いを生じ、PLS 法は排出液と残留液中の S 量に差がなく、比較的高い洗浄能力を有する方法であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 関山三郎（口腔外科学第二講座）
 副査 教授 荒木吉馬（歯科理工学講座）
 副査 教授 戸塚盛雄（歯科放射線学講座）

頸関節腔内洗浄療法による治療効果の発現機序として滑液中に含まれる発痛物質の排出などが考えられているが、各洗浄法での洗浄能力の違いについて流体力学的に検索した報告はみあたらない。

本研究は、造影 X 線画像および頸関節鏡視下手術での計測値をもとに上頸関節腔モデルを作製し、AC 法と PLS 法の洗浄能力を流体力学的に検討したものである。研究は緻密な実験計画のもとに実施されている。

研究成果は、矢状断方向の造影 X 線画像を計測した結果、頸関節症患者の関節腔前方および後方辺縁部の計測值にはらつきを生じることを示した。

AC 法は、洗浄液の流入速度を 400ml/h から 800ml/h の 2 倍にすることで洗浄能力は増し、インフロー針を後方腔、アウトフロー針を前方腔に穿刺しすることで、アウトフロー針とインフロー針を後方腔に穿刺し近接させた場合より洗浄能力が有意に高くなり、アウトフロー針を後方腔に穿刺した場合ではアウトフロー針の径が太い方が洗浄能力が高いことを示した。AC 法の排出液とモデル内残留液中の S 量との比較では、後方腔にアウトフロー針を穿刺した場合には排出液中より残留液中の S 量が多くなることを示した。AC 法の洗浄機構はアウトフロー針の穿刺部位によって大きく異なることを明らかにした。一方、PLS 法は、AC 法で前方腔にアウトフロー針を穿刺し、800ml/h の流速で洗浄した場合に次ぐ高い洗浄能力を有することを示した。さらに、PLS 法は排出液と残留液中の S 量に差がなく、モデル内のインジゴカルミン溶液の希釈程度が排出液に反映されることを示し、このことを洗浄過程の視覚的な所見からも裏付けた。

これら実験結果に対する考察も適切であり、頸関節腔の洗浄処置の具体的な条件を明らかにするものであり、学位に十分値することを認めた。

試験・試問の結果の要旨

本研究の目的、結果の意義、流体力学的事項について、基礎的ならびに臨床的立場から多面的な試問を行ったところ、いずれも適切な解答が得られた。また、実験手技、操作に精通し、結果に対する考察も明確であった。これらの点から十分な学識と研究指導能力を有するものと認める。また、英語の試験を実施した結果、合格と判定した。