

岩手医科大学歯学会
第96回例会プログラム

日時：令和6年2月24日（土）午後1時より
会場：岩手医科大学歯学部 講堂（A棟4階）

大学院歯学研究科第3学年研究発表会
会場：岩手医科大学歯学部 第一会議室（A棟4階）

12：30～ 受付開始
13：00～13：05 歯学会長挨拶
13：05～13：35 一般演題 座長 大津圭史

1. 自転車競技能力を向上のための足裏圧測定インソール開発

○吉田匠吾、清水智宇*、加藤哲也***、松尾小百合**、森川和政**、熊谷美保**、黒瀬雅之***

（歯学部4年、歯学部3年*、口腔保健育成学講座小児歯科学・障害者歯科学分野**、生理学講座病態生理学分野***）

2. 上顎側切歯に認められた切歯結節

○菅野江美、金森尚城、小川 淳*、泉澤 充、高橋徳明、田中良一、山田浩之*、藤原尚樹**、浅野明子***、工藤義之***、小林琢也***、藤村 朗***

（口腔顎顔面再建学講座歯科放射線学分野、口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野*、解剖学講座機能形態学分野**、口腔医学講座歯科医学教育学分野***）

3. 間葉系幹細胞の骨芽細胞分化における成長因子の影響

○帖佐直幸、横田聖司、吉田弘法*、横田 潤**、菊池恵美子*、佐藤和朗*、石崎 明
（生化学講座細胞情報科学分野、口腔保健育成学講座歯科矯正学分野*、補綴・インプラント学講座**）

（休憩 会長特別賞投票）

13：45～14：00 Study Abroad Program 参加報告 座長 石河太知

令和5年度 夏季 Study Abroad Program に参加して

○杉山莉佳子、春日結衣、佐藤正樹、戸塚百合子、平沢幸一、甫仮美緒、堀江 廉
（歯学部4年）

14：00～15：00 特別講演 座長 石崎 明

歯科医療革新のカギ：歯の発生・再生分子メカニズムの探求

大津 圭史 特任教授（解剖学講座 発生生物・再生医学分野）

会長特別賞発表

（休憩）

1. 唾液腺腫瘍モデルマウスの確立とその応用 —唾液腺腫瘍初期組織発生の解明に向けて—
○池田裕之介、山田浩之、入江太朗*、宮本郁也
(口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野、病理学講座病態解析学分野*)
2. 臨床応用に耐えうる移植骨を用いない新しい下顎骨再建法の開発
○川又慎介、矢菅絵里加、川井 忠、星 勲、山田浩之
(口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野)
3. チタン製人工下顎骨の生体適合性に関する研究
○矢菅絵里加、川又慎介、川井 忠、星 勲、山田浩之
(口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野)
4. マウス下顎臼歯形態形成における Chd3 遺伝子の役割
○嶋村健斗、田邊憲昌、入江太朗*、野尻俊樹
(補綴・インプラント学講座補綴・インプラント学分野、病理学講座病態解析学分野*)
5. 変形性顎関節症において発現誘導される炎症性サイトカインの網羅的解析と炎症抑制法の解明
○阿部カレン、佐藤和朗、石崎 明*、千葉俊美**、横田聖司*
(口腔保健育成学講座歯科矯正学分野、生化学講座細胞情報科学分野*、口腔医学講座関連医学分野**)
6. 付加製造による歯科矯正用金属製ブラケットの創製
○櫻井直人、桑島幸紀、澤田智史*、田中良一**、武本真治*、佐藤和朗
(口腔保健育成学講座歯科矯正学分野、医療工学講座*、口腔顎顔面再建学講座歯科放射線学分野**)
7. セファロ分析値を用いた Artificial Intelligence による小児における顎顔面骨格形態の分類に関する研究
○佐藤弘樹、佐藤和朗、間山寿代、桑島幸紀
(口腔保健育成学講座歯科矯正学分野)
8. 深層学習を利用したパノラマエックス線診断補助システムの研究・開発
○毛利裕希、泉澤 充、田中良一、高橋徳明
(口腔顎顔面再建学講座歯科放射線学分野)
9. ラット副腎髄質における細胞外 ATP 分解酵素 NTPDase2 の発現と機能
○前澤五月、横山拓矢*、坂野上和奏、平川正人**、齋野朝幸**、佐藤健一
(口腔顎顔面再建学講座歯科麻酔学分野、岩手大学農学部共同獣医学科獣医解剖学研究室*、統合基礎講座解剖学講座細胞生物学分野**)

閉会

(担当：歯科放射線学分野、医療工学講座)

一般演題

1. 自転車競技能力を向上のための足裏圧測定インソール開発

○吉田匠吾、清水智宇*、加藤哲也***、松尾小百合**、森川和政**、熊谷美保**、黒瀬雅之***（歯学部4年、歯学部3年*、口腔保健育成学講座小児歯科学・障害者歯科学分野**、生理学講座病態生理学分野***）

【目的】競技能力向上はサイクリストにとって頭を悩ます課題であるが、練習過程でパフォーマンスを可視化することは容易ではない。そこで、クランクパワーを生み出す足裏圧を可視化するシステム開発を行い、有効性を検討した。

【方法】試作したソール内部に多軸力覚センサを埋め込んだシューズを両足に、両側大腿四頭筋と腓腹筋に筋電図電極を装着し、競技経験者と未経験者を対象に巡航速度を可変させペダリング動作を行った。

【結果と考察】高速度走行時では、競技経験者は賦活させる筋活動量が同様でも、①重心位置の高い安定性②踏み込み動作時の高いモーメント値を示した。持続的な高速度走行には、下肢筋群による踏力をクランクの回転運動に効率よく置換するための足裏圧の重心移動が重要であることが示唆された。

【結論】足裏圧測定がペダリング動作評価に有効なツールとして期待される。

2. 上顎側切歯に認められた切歯結節

○菅野江美、金森尚城、小川 淳*、泉澤 充、高橋徳明、田中良一、山田浩之*、藤原尚樹**、浅野明子***、工藤義之***、小林琢也***、藤村 朗***

（口腔顎顔面再建学講座歯科放射線学分野、口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野*、解剖学講座機能形態学分野**、口腔医学講座歯科医学教育学分野***）

我々は癒合歯との鑑別を必要とした切歯結節の症例を経験したので報告する。

患者は56歳、男性。下顎第三大臼歯の抜去目的に受診した。口腔内診査で上顎右側側切歯舌面に切縁まで達する結節様構造を認めた。歯科用コーンビームCTでは切歯結節内に歯髓腔は存在しなかったが、根尖途中まで2本の歯髓が確認された。また、歯根の舌側表面に縦溝が認められた。これらの所見から本症例は、総合的に側切歯と切歯部の過剰歯による癒合歯と考えられた。過剰歯の出現頻度は上顎中切歯と側切歯間が高いとされるが、本例では歯冠の近心部分が大きいことから近心部分が本来の側切歯で、遠心部分が過剰歯であると考えられた。

過去の切歯結節に関する文献には本症例と同様の形態を示す報告があり、切歯結節と癒合歯が混在している可能性がある。切歯結節と癒合歯の鑑別についての再検討が必要であると考えられた。

3. 間葉系幹細胞の骨芽細胞分化における成長因子の影響

○帖佐直幸、横田聖司、吉田弘法*、横田潤**、菊池恵美子*、佐藤和朗*、石崎明

（生化学講座細胞情報科学分野、口腔保健育成学講座歯科矯正学分野*、補綴・インプラント学講座**）

細胞の増殖や分化といった細胞動態は、生体内の微小環境や、その環境に由来する様々な成長因子によって制御されている。我々はこれまでに、細胞間相互作用や成長因子が間葉系幹細胞（MSC）の細胞動態に与える影響を報告してきた。加えて、transforming growth factor (TGF)- β や bone morphogenetic protein (BMP) によって誘導される MSC の骨芽細胞分化を調節する因子として、platelet-derived growth factor (PDGF) や connective tissue growth factor (CTGF)、vascular endothelial growth factor (VEGF) の影響を報告した。特に、それぞれの成長因子が誘導する細胞内シグナル伝達経路について、主として Smad 経路と MAP キナーゼ経路に着目して調査した。本発表では、これらの結果から複数の成長因子によって誘導される細胞内シグナル伝達経路の相互作用が MSC の骨芽細胞分化に及ぼす影響について考察する。

Study Abroad Program 参加報告

令和5年度 夏季 Study Abroad Program に参加して

○杉山莉佳子、春日結衣、佐藤正樹、戸塚百合子、平沢幸一、甫仮美緒、堀江廉
(歯学部4年)

本学歯学部は平成23年度よりハーバード大学との提携を交わし、歯学部改革プロジェクトを行なっている。その一環として、学生に歯科医療・教育・研究に関して世界的視野をもつ機会を早期に提供し、個々の学生の Career Development の一助とすることを目的として、短期留学プログラム (Study Abroad Program : SAP) を実施している。

本年度 (令和5年度) は8月7日から8月15日にかけて、ハーバード大学のみならず、ボストン大学やタフツ大学など、米国の様々な歯学部を訪問し、海外の歯科医療や研究を実際に見学してきた。また、異国での日常生活を通じて、日本国内では感じることのできない異文化間の差異を学んできた。

今回、我々第4学年の生徒7名がこのプログラムに参加し、海外での様々な経験をしたことにより得たものが多くあったため、ここで報告する。

特別講演

歯科医療革新のカギ：歯の発生・再生分子メカニズムの探求

解剖学講座 発生生物・再生医学分野

大津 圭史 特任教授

歯科医療の発展と革新は、基礎医学の継続的な進歩を基盤にしています。特に歯や歯周組織の発生に関わる分子メカニズムの解明は、歯科領域における疾患の原因を明らかにし、新たな治療法を確立する上で欠かせません。これらの分子レベルでの発見は、先天的な歯の異常のみならず、歯周病やう蝕といった一般的な疾患の治療や予防戦略の策定にも重要であり、さらには再生医療の分野においても、失われた歯を再生するという新しい可能性を示唆しています。このように、歯の発生分子メカニズムの深い理解は、未来の歯科医療を大きく変革する鍵となります。

これまでの研究により、歯の発生分子メカニズムが次第に解き明かされてきましたが、まだ探求すべき未知の領域は広がるばかりです。歯と歯周組織は、硬組織と軟組織の複合体であり、異なる起源を持つ細胞が複雑な分化と生化学的プロセスを辿りながら形成されます。これらのプロセスの解析には最先端技術と専門的な解析方法が必須ですが、適切な研究モデルの不足は長らく研究の妨げとなってきました。そこで私たちの研究チームは、自ら開発した細胞株や培養技術、遺伝子改変マウス、そして革新的なイメージング技術を駆使し、従来のはらにとらわれない新しい視点で歯の発生の謎に迫る研究を展開してきました。

本講演では私たちがこれまでに明らかにしてきた歯の発生分子メカニズム、特にエナメル芽細胞の分化・機能制御を中心に、これらの研究成果がどのように歯科医学の進歩に貢献するのかをお話しします。そしてこれらの成果を基盤とした歯や歯周組織の再生に関する先端研究と、国際的に進行中の最新知見を共有する予定です。また、臨床医とのコラボレーションの重要性や、今後の研究展開についても触れ、将来の歯科医療がどのように変化していくかについて議論を深めたいと考えています。この講演を通じて、歯の発生分子メカニズムの理解とその臨床応用の可能性を共有し、歯科医療のさらなる発展に向けた一歩を踏み出すことができればと思います。

大学院歯学研究科第3学年研究発表会

大学院歯学研究科

第3学年 (中期審査) 研究発表会 抄録

1. 唾液腺腫瘍モデルマウスの確立とその応用

—唾液腺腫瘍初期組織発生の解明に向けて—

池田裕之介 口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野

山田浩之 口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野

入江太朗 病理学講座 病態解析学分野

宮本郁也 口腔顎顔面再建学講座 口腔外科学分野

【背景・目的】現状では唾液腺腫瘍の組織発生の概念は仮説の域を出ない。そこで我々は唾液腺腫瘍の初期組織発生を時空間的に制御し得る唾液腺腫瘍モデルマウスの作製に取り組み、その確立に至った。今回はこの唾液腺腫瘍モデルマウスの腫瘍組織発生への応用の妥当性と、これを用いた唾液腺腫瘍の極めて初期段階の組織発生に関わる遺伝子を明らかにすることを目的として解析を行った。

【方法】①PLAG1を過剰発現する conditional knock-in mice (CAG-Z-PLAG1-EGFP flox mice)を作製した。本マウスはCre依存性にPLAG1およびGFPを発現する。唾液腺腫瘍組織発生のコンセプトに則ったモデルとすべく、正常唾液腺組織において介在部導管、腺房細胞や筋上皮細胞に発現する Sox9 の promotor 制御下に CreERT2 を発現するマウス (Sox9-CreERT2 mice) と交配させ、両アレルを有する唾液腺腫瘍モデルマウスを作製した。3週齢の唾液腺腫瘍モデルマウスに tamoxifen を投与し、形成された唾液腺腫瘍の形態学的解析を行った。

②胎生14日齢の唾液腺腫瘍モデルマウスの唾液腺原基を採取し器官培養を行った。器官培養後1日目に tamoxifen を添加後、経時的に形態学的解析を行った。Tamoxifen 添加後 GFP 発現が確認された唾液腺原基と非添加のその NGS 解析 (次世代シーケンス) を行った。

【結果及び考察】①唾液腺腫瘍モデルマウスに tamoxifen 投与後、7~14日後に顎下線に腫瘍が生じた。形成された腫瘍は境界明瞭な結節をなし、胞巣状を呈する腫瘍細胞の増殖より成っていた。腫瘍細胞は aquaporin 5, Keratin 18 陽性で calponin 陰性であり、腺房細胞への分化を伴う上皮性腫瘍と考えられた。背景の唾液腺組織の構造は野生型のそれと有意な差異は認められなかった。

②唾液腺腫瘍モデルマウス唾液腺原基器官培養では、tamoxifen 添加後2日目に GFP の発現がピークを示し、budding がやや不明瞭化した。GFP の発現が確認された唾液腺原基の腺房部には大小不同がみられ、導管の二相性が不明瞭化した。NGS 解析では RAS, mTOR, PI3K-Akt pathway などの癌に関わる遺伝子群に発現の亢進がみられた。

【結論】管腔側細胞優位に PLAG1 を過剰発現させることにより管腔側細胞のみから成る腫瘍が生じた。唾液腺腫瘍の初期組織発生において RAS, mTOR や PI3K-Akt signaling pathway に関わる遺伝子の発現が亢進した。本唾液腺腫瘍モデルマウスは唾液腺腫瘍組織発生の詳細を解析する重要な手段となり得る。

2. 臨床応用に耐えうる移植骨を用いない新しい下顎骨再建法の開発

川又 慎介	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
矢菅 絵里加	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
川井 忠	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
星 勲	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
山田 浩之	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野

【背景・目的】下顎骨欠損に対する再建手術では血管柄付遊離骨移植が一般的に用いられているが、この方法は移植に伴う身体への侵襲が大きく、採骨部位に機能障害が残存するリスクがある。一方、外科的侵襲の軽減を目的としたチタンメッシュトレーと腸骨海綿骨骨髓細片を用いた下顎骨再建は、放射線照射が行われていない症例において適応がある。しかしながら、この方法も採骨部位の手術が必要であることに加えて、チタンメッシュトレーの強度に問題があり、トレーが破折する症例を経験する。そこで、われわれは十分な強度を有する金属製人工下顎骨による移植骨を用いない再建法を開発することにした。本研究では咬合力に耐えうる金属製人工下顎骨に必要なラティス構造の条件を調査する。

【方法】電子ビーム積層造形装置 A2X (Arcam 社製) を用いて、Ti-6Al-4V ELI (extra low interstitial) を材料とするラティス構造を付与した試験片を作製して、以下の試験を行った。

(1) 数値材料試験：有限要素法ソフト ANSYS による工学的応用の多いラティス構造 28 種類の仮想的な材料物性値を検索した。

(2) 圧縮試験：(1) の結果より選択した 3 種類の構造体の現実的な材料物性を比較した。

(3) 曲げ試験：(1) の結果より選択した 3 種類の構造体の現実的な材料物性を比較した。

【結果】(1) 数値材料試験：ラティス構造の密度に比例した結果ではなく、断面積や入力荷重の方向による特性の違いを見せた。

(2) 圧縮試験：応力対ひずみ曲線から構造を構成する格子方向による強度的な特性の違いを見せた。

(3) 曲げ試験：荷重対変形曲線から構造を構成する格子方向による強度的な特性の違いを見せた。

【考察及びまとめ】電子ビーム積層造形を応用して作製した造形物での強度学的検討では、構造体として使用されるラティスの形状、セルサイズ、材料の特性など、複数の要因がその強度に影響を与えることが明らかとなった。今回の試験は静的な評価を中心に行ったものであるが、臨床応用に向けたヒトでの人工骨の使用を考えると、人工骨の耐久性 (動的な評価) も非常に重要な課題である。今後は、これまでに得られた強度試験結果に基づいて選択した最適化形状 (ラティス構造) が臨床応用に耐えうるか否か、疲労的評価を行ない明らかにしていく予定である。

3. チタン製人工下顎骨の生体適合性に関する研究

矢菅 絵里加	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
川又 慎介	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
川井 忠	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
星 勲	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野
山田 浩之	口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野

【背景・目的】口腔外科領域において、腫瘍や炎症などによる顎骨欠損が生じる症例は多い。特に顎骨の連続性が失われた場合では顎口腔機能が著しく障害され、形態的障害も併発するため、これまでは様々な材料を用いた再建方法が研究され、臨床でも応用されてきた。しかし、使用される材料の強度においてはまだ改善の必要性がある。高剛性かつ軽量な特性を持つ周期セルであるラティス構造を人工下顎骨に適用できれば、金属材料の強度維持と生体適合性の両立を図ることが可能となる。そこで本研究では、チタン製人工骨に適切なラティス構造や周期セルサイズを模索し、生体適合性の面から評価することを目的とした。

【方法】既に臨床に用いられている Ti-6Al-4V ELI(extra low interstitial)を材料とし、直径 6mm、高さ 4mm のラティス構造の円柱状の試験片を作製する。構造体は body diagonals with nodes[MSG]、Dode-Medium[MSG]の構造特性が異なる 2 種類、セルサイズは実験結果の差異を確認するために 3.5mm と 4.5mm の 2 種類とした。ウサギ(Slc:NZW、雄、13 週齢)の脛骨に試験片を埋入し、埋入後 2 週と 4 週で標本を摘出する(n=3)。軟 X 線撮影検査装置(SOFTEX®)で撮影し、試験片周囲への骨の新生状態を評価する。その後、組織学的評価のため標本を Technovit9100 で樹脂包埋し 20~40µm の切片を作成する。H-E 染色を行い、骨や線維性結合組織の状態を評価する。

【研究経過と予想される結果】現在、ウサギにおける麻酔薬の安全性と麻酔効果を検討し、メドミジン・ミダゾラム・ブトルフェールの 3 種混合麻酔薬を筋肉内投与する方法を確立した。予備実験にて、試験片の埋入手技を習得し、埋入後 4 週で骨新生が認められることが明らかとなった。今後軟 X 線撮影検査では、全ての標本において骨様密度を有する組織がラティス構造周囲に存在すると予想される。また、組織学的評価では、骨に接触していないセル内にみられる骨様組織にハバース管を囲む層状配列の成熟骨を有し、線維芽細胞、線維細胞および血管を含む血管新生の多いコラーゲン組織で構成されていることと、骨の切断部の近傍以外は、線維性結合組織がラティス構造の深部まで進入して死腔が閉鎖されると予想される。また、2 週で摘出した標本と比較して、4 週で摘出した標本は成熟骨が増加すると予想される。

【考察及びまとめ】臨床応用の移植骨を用いない下顎骨再建法は将来患者の負担を大きく軽減させると考えられる。ラティス構造の周囲およびセル内部に新生される組織の構造および経時的变化の評価は臨床応用する上で重要である。これまでの研究では、ウサギ脛骨を用いた実験方法を確立させ、X 線学的評価と組織学的評価を進めてきた。今後はサンプル数を増やし、さらに精密な評価を行っていく予定である。

4. マウス下顎臼歯形態形成における Chd3 遺伝子の役割

嶋村健斗 補綴・インプラント学講座 補綴・インプラント学分野

田邊憲昌 補綴・インプラント学講座 補綴・インプラント学分野

入江太朗 病理学講座 病態解析学分野

野尻俊樹 補綴・インプラント学講座 補綴・インプラント学分野

【背景・目的】 歯の欠損補綴を検討する際に、インプラントが第1の選択肢となりつつあるのが現状であるが、天然歯の再生に関する検討も報告されている。我々はこれまでにクロマチンリモデリング因子の1つである Chd3 遺伝子転写産物が、ヘルトヴィッヒ上皮鞘、内エナメル上皮や歯髄細胞に発現することを明らかにし、本遺伝子が歯の発生と形態形成に関係する可能性を指摘していた。今回、我々は Chd3 遺伝子ノックアウトマウスを作製し、マウス下顎臼歯の形態やその組織発生について検討したので報告する。

【方法】 Chd3 遺伝子ノックアウトマウスと野生型マウスの頭胴長、体重を生後 40 日齢で計測した。両マウスを下顎臼歯歯根形成完了後である生後 35 日で安楽死させ、ホルマリン固定後に下顎臼歯を採取した。下顎臼歯形態の差異について KEYENCE VR5000 と μ CT にて解析を行った。さらに歯冠形成期の歯胚の変化を検討するため、生後 8 日齢の Chd3 遺伝子ノックアウトマウスと野生型マウスの病理学的解析を行った。

【結果】 Chd3 遺伝子ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して生後 40 日齢において頭胴長、体重ともに有意に低値を示した。Chd3 遺伝子ノックアウトマウスの下顎第一大臼歯歯頸部では野生型マウスに比べて歯頸部付近のくびれの角度が大きく、その幅径も減少していた。病理組織学的には、エナメル質や象牙質の厚みには大きな変化は明らかではないが、歯冠形成期の歯胚においても歯頸部付近の幅径が小さい傾向が窺われた。

【考察及びまとめ】 Chd3 遺伝子のノックアウトにより、歯頸部付近の歯の形態に有意な変化を来すことから、同遺伝子が歯の歯頸部付近の幅径の制御に関わる可能性が示唆された。歯のカントゥアが歯頸部の幅径の制御により規定されている可能性も窺われる。

5. 変形性顎関節症において発現誘導される炎症性サイトカインの網羅的解析と炎症抑制法の解明

阿部 カレン 口腔保健育成学講座歯科矯正学分野

佐藤 和朗 口腔保健育成学講座歯科矯正学分野

石崎 明 生化学講座細胞情報科学分野

千葉 俊美 口腔医学講座関連医学分野

横田 聖司 生化学講座細胞情報科学分野

【背景・目的】変形性顎関節症 (Temporomandibular joint-osteoarthritis: TMJ-OA) は、下顎頭軟骨の組織破壊、顎関節周囲滑膜炎などの退行性病変を呈することを特徴とする炎症性疾患である。一般的に、活性酸素が炎症の増悪を助長することが知られているが、TMJ-OA の炎症の発症においてどのように影響するのかは不明である。本研究ではマウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞 (fibroblast-like synoviocytes1: FLS1) へ酸化ストレスを与えた際の炎症性サイトカインの発現様式の変化を網羅的に明らかにし、TMJ-OA における酸化ストレス誘導性の炎症の発症メカニズムを明らかとすることで、新たな TMJ-OA 治療法開発が期待される。

【方法】FLS1 細胞に活性酸素として過酸化水素 (H₂O₂) を作用させ、炎症性サイトカイン/ケモカイン Primer array を用いて RT-qPCR 法で網羅的に炎症性サイトカイン/ケモカイン 或いはその受容体の mRNA の発現量を調査した。また、Primer Array の結果により、H₂O₂ 刺激で発現が上昇したとされ、TMJ-OA や関節リウマチ (RA) と関連が予測されるモデルサイトカイン/ケモカイン 或いはその受容体について、RT-qPCR 法を用いた mRNA 発現頻度差解析による検証実験を実施した。

【結果】FLS1 細胞に活性酸素としての H₂O₂ を作用させたところ、CCR9, CCL22, CXCL16 など複数の炎症性サイトカイン/ケモカイン およびその受容体の mRNA 発現量の上昇が、Primer array で確認された。次に、FLS1 細胞に同様に H₂O₂ を作用させ、mRNA 発現頻度差解析を RT-qPCR 法で実施した。その結果、CCL22 と CXCL16 については、Primer array の結果と異なり、H₂O₂ 投与後の各 mRNA レベルの発現量の上昇は確認できなかったが、H₂O₂ 投与後の CCR9 mRNA レベルでの発現量の有意な上昇が確認できた。

【考察及びまとめ】FLS1 細胞に酸化ストレスを与えることにより、ケモカインである CCL25 の受容体として知られる CCR9 mRNA の発現量が上昇することが明らかとなった。CCR9 は、関節炎を症状の一つとする RA 患者の滑膜では健常者の滑膜に比べて発現が増加し、単球からマクロファージへの分化に関与している可能性があることを報告されている。また、興味深いことに、CCL25 で RA 患者滑膜組織由来 FLS (RA FLS) を刺激すると、炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現が誘導されることが報告されている。現在、酸化ストレス環境下の FLS1 細胞に CCL25 を作用させ、MMP やどのような炎症性サイトカインが発現誘導されるかどうかについて調査中である。また、RA FLS において CCL25 は、MAPK シグナル伝達経路を介して IL-8 を産生誘導することにより、炎症の進行に働くことも知られている。これらの報告をもとに、FLS1 細胞においても、CCL25/CCR9 による刺激は、MAPK シグナル伝達経路の活性化を介して炎症性サイトカインやケモカイン あるいは MMP の発現に影響するののかについての調査を進め、TMJ-OA 新規治療法開発のためのターゲット分子の特定に役立てたい。

6. 付加製造による歯科矯正用金属製ブラケットの創製

櫻井 直人 口腔保健育成学講座 歯科矯正学分野

桑島 幸紀 口腔保健育成学講座 歯科矯正学分野

澤田 智史 医療工学講座

田中 良一 口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線分野

武本 真治 医療工学講座

佐藤 和朗 口腔保健育成学講座 歯科矯正学分野

【背景・目的】 歯科矯正用金属製ブラケット（以下、ブラケット）は非貴金属であるステンレス鋼やコバルトクロム合金、チタン合金が用いられている。その製作方法は、鋳造法や金属射出成形法による製造が主流であるが、デジタル技術の発展にともなって付加製造（AM: Additive Manufacturing）が注目されている。AMでは複雑な形状が造形できるが、使用できる材料に制限があり、生体内での安全性についての知見は少ない。口腔内環境下でブラケットは稀に腐食し、溶出した金属イオンにより接触皮膚炎を発症する可能性がある。本研究ではAMでの金属製ブラケットの創製を目的として、AMで製作したコバルトクロム合金（以下、CCM）製試料の乳酸酸性生理食塩水中での腐食挙動を調べた。

【方法】 CCM試料をAM法で直径16mm、厚さ2mmの円板状試料を金属粉末（Matsuura）からレーザービーム（LB: Laser Beam）を用いた金属積層造形複合機（LUMEX Avance-25）で18個造形した（LB1_AS）。そのうち、3分の1の試料は、造形が終了した後、表面を切削した（LB1_ME）。すべての試料をエポキシ樹脂で包埋し、LB1_ASの半数を通法の研磨手順にしたがって600番の耐水研磨紙まで研磨した（LB1_P0）。参考試料として、小型AM機（Concept Laser）で造形した試料（LB2_P0）および鋳造した試料（CAST）をエポキシ樹脂に包埋し、600番まで研磨した（n=6）。

得られた試料をISO 10271に準拠した乳酸酸性生理食塩水（pH 2.3）に37°Cで7日間浸漬した。浸漬後の溶液のpH（Horiba）および高周波誘導結合発光分析装置（Vista-MPX, SII）で溶出金属イオン濃度を測定した。一部の試料は電子プローブマイクロアナライザー（EPMA: JXA-8200, JEOL）、走査型電子顕微鏡（SEM: SU8010, Hitachi High-Tech）で観察を行った。

【結果】 各試料を浸漬した後の溶液のpH値は 2.3 ± 0.1 であった。LB1_ASは溶液中にFeが $1.6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 溶出しており、元素の総溶出量は $3.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。LB1_MEおよびLB1_P0およびLB2_P0の総溶出量は $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下であった。一方で、CASTからはCoが最も多く溶出し、その総溶出量は $14.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり試験した試料の中で最も多かった。しかし、総溶出量はすべての試料でISO 10271で規定される溶出上限値の $200 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下であった。EPMAでの分析の結果、LB1_ASの一部にFeの偏析を認め、またSEMではCASTの一部に鑄巣が認められた。

【考察及びまとめ】 付加製造で製作したCCM合金は、表層を切削または研磨によって除去すると均質な微細構造となった。造形による偏析や鋳造による鑄巣がある試料では金属イオンの溶出が僅かに認められた。しかし、溶出上限値以下であり、CCM合金は製造方法に関わらず十分な耐食性を有することが示唆された。

7. セファロ分析値を用いた Artificial Intelligence による小児における顎顔面骨格形態の分類に関する研究

佐藤 弘樹	岩手医科大学歯学部	口腔保健育成学講座	歯科矯正学分野
佐藤 和朗	岩手医科大学歯学部	口腔保健育成学講座	歯科矯正学分野
間山 寿代	岩手医科大学歯学部	口腔保健育成学講座	歯科矯正学分野
桑島 幸紀	岩手医科大学歯学部	口腔保健育成学講座	歯科矯正学分野

【背景・目的】矯正歯科治療において、診断と治療計画を立案する際に、咬合異常と顎顔面骨格形態の把握を行うことは重要である。Sassouni は顎顔面骨格形態を水平および垂直的な不調和を基にして9つのカテゴリーに分類した¹⁾。この顎顔面の分類に用いる側面頭部エックス線規格写真の分析項目および基準値に明確な指標はなく、経験豊かな矯正歯科医の間でも分類の結果にばらつきがみられる事がある。本研究では成長期患者における側面頭部エックス線規格写真の分析データを利用した AI モデルを開発し、顎顔面骨格形態の分類をより正確に行えるかを検証する事を目的とする。本研究は岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認を得て実施した。

1) Sassouni V.: A classification of skeletal facial types. Am J Orthod. 1969 ;55(2):109-23.

【方法】本研究では、岩手医科大学附属内丸メディカルセンター歯科医療センター矯正歯科を受診した、6歳6か月から10歳7か月で、Hellman の歯齢ⅢA～ⅢB期に該当し、先天性疾患および永久歯先天性欠如を持たない患者300名(男児130名、女児170名)を対象とした。対象の初診時の側面セファロの分析値から8つの基準値(ANB angle, Mandibular plane to FH, Mandibular plane to SN, Ramus plane to FH, Ramus plane to SN, Gonial angle, N-Me/Cd-Go, overbite)を抽出し、水平方向(Class I、Class II、Class III)と垂直方向(short、medium、long)のそれぞれ3つのカテゴリーの組み合わせで9つの顎顔面骨格分類を行った。

【結果】側面セファロの分析値から分類したそれぞれのカテゴリーには、Class I short 50名、Class II short 25名、Class III short 38名、Class I medium 106名、Class II medium 23名、Class III medium 27名、Class I long 15名、Class II long 7名、Class III long 9名であった。

【考察及びまとめ】成人における同様の顎顔面の分類においても、最も平均的な Class I medium に分類された対象が多く²⁾、本研究の対象とした小児においても同様の傾向であった。今後、成長期患者 AI モデルには Python の Scikit-Learn を使用して、ランダムフォレスト、ロジスティック回帰、サポートベクターマシンの3つの機械教師あり学習モデルで、それぞれの性能を検証する予定である。

2) Akane Ueda et al: Classification of Maxillofacial Morphology by Artificial Intelligence Using Cephalometric Analysis Measurements. Diagnostics 2023, 13, 2134. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132134>

8. 深層学習を利用したパノラマエックス線診断補助システムの研究・開発

毛利 裕希 口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野

泉澤 充 口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野

田中 良一 口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野

高橋 徳明 口腔顎顔面再建学講座 歯科放射線学分野

【背景・目的】パノラマエックス線検査（以下、パノラマ）は歯科診療における代表的なスクリーニング検査である。人工知能を活用したパノラマの画像診断では物体検出および歯種判別の研究が散見されるものの、対象は正常パノラマ画像を対象とした報告が多い。実臨床では撮影時の位置設定の違いにより画像に変化が生じるが、これらに対応し精度を検証した研究はない。本研究ではパノラマの撮影条件に影響されない診断精度を担保する高い診断補助システムを開発することを目的とする。

【方法】撮影時の位置づけに不備のないパノラマ画像（正常群）100例、位置づけに不備のあるパノラマ画像20例を取得し、画像表示条件を調整、統一し匿名化した。パノラマ画像の各々の歯に対しセグメンテーションを行った。深層学習には Detectron2 の Mask R-CNN のモデルを用い、ベースモデルに対し正常群を用いて強化学習を行い、歯列抽出および歯種判別のモデルを作成した。モデルは判定精度を上げるために5分割交差検証の手法を用いて検証した。

【結果】セグメンテーションした領域の一致率が50パーセントを超えるもの (average precision 50: AP50) は全体では73.0~76.9 (参考基準値: 42.9) であった。それぞれの歯種の識別結果を表に示す。

FDI	AP50	FDI	AP50	FDI	AP50	FDI	AP50
11	48.6~67.4	21	45.9~54.0	31	29.7~39.7	41	34.2~49.4
12	50.0~69.3	22	56.7~72.2	32	42.2~58.7	42	43.3~54.8
13	61.3~76.5	23	53.7~67.2	33	52.1~65.0	43	43.7~67.4
14	63.2~77.8	24	52.6~69.7	34	46.3~57.7	44	62.3~72.4
15	55.3~70.2	25	45.8~63.0	35	53.3~64.8	45	65.6~71.1
16	57.8~72.5	26	55.8~65.5	36	53.0~61.7	46	65.1~74.7
17	42.9~60.2	27	44.9~53.9	37	48.3~56.9	47	63.3~73.7

【考察及びまとめ】正常群で深層学習しモデルを作成したところ、長方形のボックスで物体位置を示す box AP は高い数値を示し、モデルの精度が良いことを示した。一方で、個別には下顎中切歯の値が基準値である COCO Instance Segmentation Baselines with Mask R-CNN を大きく下回った。下顎前歯部は断層域が狭く頸椎の障害陰影と重複するため歯根形態の把握が難しいことが原因と思われたが、これは教師データを増やすことで改善する可能性がある。今後、モデルの精度を高めたのち、異常群を評価用データとして検出精度を検証する。検証環境は既に整備されており、結果が得られ次第、論文にまとめ、報告する。

9. ラット副腎髄質における細胞外 ATP 分解酵素 NTPDase2 の発現と機能

Expression and function of extracellular ATP-degrading enzyme NTPDase2 in the rat adrenal medulla

前澤五月¹, 横山拓矢², 坂野上和奏¹, 平川正人³, 齋野朝幸³, 佐藤健一¹

¹ 岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座歯科麻酔学分野, ² 岩手大学農学部共同獣医学科獣医解剖学研究室³, 岩手医科大学統合基礎講座解剖学講座細胞生物学分野

【背景・目的】 副腎髄質は、カテコールアミンや ATP を開口放出するクロム親和性細胞と、グリア様支持細胞からなる。神経系のグリア細胞は NTPDase2 によって細胞外 ATP を ADP に分解することから、グリア様支持細胞も NTPDase2 を発現している可能性がある。また、クロム親和性細胞には ADP に対して高い親和性を示す Gi 蛋白共役型 P2Y12 受容体が発現することが報告されている。本研究では、ラット副腎髄質における NTPDase2 の免疫組織化学的局在を調べた。生物発光法により副腎髄質における NTPDase による ATP の分解活性を解析した。カルシウムイメージングによりクロム親和性細胞の細胞内 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) における ADP の作用を解析した。

【方法】 ラットの副腎を採取後、凍結切片を作製した。切片は、NTPDase2 および DBH (クロム親和性細胞を標識), GFAP・S100B (グリア様支持細胞を標識), VNUT (ATP の開口放出関連分子), P2Y12 に対する抗体を用いて蛍光免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。生物発光法では、副腎髄質のスライス標本を作製後、ATP および NTPDase 阻害薬を適用した。上清中の ATP 残量から分解率を算出した。カルシウムイメージングでは、スライス標本に Ca^{2+} 感受性指示薬 Fluo-4AM を導入後、P2Y12 受容体関連試薬に対するクロム親和性細胞の $[Ca^{2+}]_i$ 変化を解析した。

【結果・考察】 副腎髄質において NTPDase2 陽性細胞が認められた。陽性細胞は数本の突起を伸ばし、DBH 陽性クロム親和性細胞を取り囲んでいた。NTPDase2 陽性細胞は GFAP および S100B 陽性反応を示し、グリア様支持細胞であることが示唆された。生物発光法では、ATP の分解率が NTPDase 阻害薬 POM-1 および ARL67156 によって有意に減弱したことから、副腎髄質の NTPDase は ATP 分解機能を有することが示唆された。NTPDase2 陽性細胞に取り囲まれるクロム親和性細胞は VNUT および P2Y12 陽性反応を示したことから、開口放出された ATP はグリア様支持細胞によって ADP に分解され、ADP は P2Y12 受容体を介してクロム親和性細胞に作用するという興奮調節経路の存在が推測された。カルシウムイメージングでは、非特異的アセチルコリン受容体作動薬カルバコールによってクロム親和性細胞の $[Ca^{2+}]_i$ が上昇し、この反応は ADP および P2Y12 受容体の活性化によって可逆的に抑制された。

【考察及びまとめ】 副腎髄質のグリア様支持細胞は NTPDase2 を発現し、クロム親和性細胞由来の ATP を分解することが示唆された。ATP の分解産物 ADP は、P2Y12 受容体を介してクロム親和性細胞の細胞興奮を負にフィードバック調節している可能性がある。本研究の結果は、麻酔管理において重要な心循環器の活動調節に関わるカテコールアミンの分泌制御機構に新たな知見を与える可能性がある。

今後は、カルシウムイメージングによって P2Y12 受容体を介したクロム親和性細胞の細胞内シグナル伝達経路の詳細を解析する。