

## 第 168 回 岐阜歯科学会例会

- 1) 開催日 平成22年10月23日 (土)
- 2) 会場 朝日大学1号館3階 第1大講義室
- 3) 時間 13:00~

(担当分野：朝日大学歯学部口腔機能修復学講座歯科保存学分野歯内療法学)

### 特別講演 1

座長 柏俣 正典 教授  
歯周病関連細菌の表層蛋白質の解析

村上 幸孝  
(朝日大学歯学部 口腔感染医療学講座  
口腔微生物学分野 教授)

歯周病はプラーク中の細菌によって発症し進行する感染症である。そのうち歯周炎はいわゆる“Red complex”を形成する *Porphyromonas gingivalis* と *Tannerella forsythia* (旧名 *Tannerella forsythensis*) および *Treponema denticola* などの特定の細菌感染によって引き起こされる。炎症が歯周組織の深部にまで波及すると、歯槽骨が破壊され、最終的には歯の喪失を招く。慢性歯周炎が最も一般的にみられる歯周炎であり、通常35歳以上で発症し、罹患率は加齢とともに増加する。歯周病と動脈硬化や糖尿病などの全身疾患との関係が次第に明らかになってきた。高齢化社会を迎えた現在では、歯周病の予防および治療は、口腔および全身の健康維持のための重要な課題である。

病原細菌の表層成分は宿主の防御機構の標的となるため、表層成分の構造と機能の解明は病原性を理解する上で非常に重要である。私は一度大学の職を離れて、在野から再び大学に戻った1999年から、歯周病関連細菌の表層蛋白質に注目して研究を開始した。その当時、歯周病関連細菌のうち、最も研究が進んでいた *P. gingivalis* においては、線毛やプロテアーゼ (ジンジパイン) などが中心に調べられていた。ところが、菌体表層に存在する外膜に関しては比較的注目されていなかった。 *T. forsythia* においては現在に至っても全般的に病原因子の研究が進展していないが、当時は菌体最表層に存在する S-layer についての論文がわずかに発表されているにすぎなかった。

そこで、 *P. gingivalis* の主要外膜蛋白質および *T. forsythia* の S-layer 蛋白質に焦点を絞り、それぞれを構成する遺伝子群に対して系統的に変異株を作製し、性質を明らかにしてきた。また、実際の歯周ポケットの状態を想定した環境応答についても検討を行ってきた。

まず、 *P. gingivalis* において、主要外膜蛋白質を構成する蛋白質としてジンジパイン、RagA、RagB および OmpA 様蛋白質が存在することが明らかにした。遺伝子欠失株を用いた研究により、OmpA 様蛋白質が2種類の蛋白質からなるヘテロ3量体を形成し、外膜の安定性に寄与していることを明らかにした。RagA および RagB は物理的に近接して外膜表層に存在し、比較的分子量の大きな蛋白質分解物の菌体内への取り込みと本菌の病原性の発揮に関与することを明らかにした。また、主要外膜蛋白質をはじめとする病原因子の発現に対して環境変化が及ぼす影響を検討した。温度を上昇させると、線毛やジンジパインの発現は低下したが、RagA、RagB および OmpA 様蛋白質の発現はあまり変化しなかった。pH や浸透圧を変化させても主要外膜蛋白質の発現にはほとんど影響しなかった。さらに、培養環境の制御が可能な連続培養法を用いて増殖速度を増加させた場合、ジンジパインの産生量および活性が減少する傾向がみられた。

次いで、 *T. forsythia* の表層に存在する S-layer 蛋白質についても研究を進め、遺伝子欠失株を用いて、この蛋白質が口腔上皮細胞への付着に関与することを明らかにした。

これまでの研究で、上記のように主として *P. gingivalis* の主要外膜蛋白質の OmpA 様蛋白質と RagAB の概要および *T. forsythia* の S-layer 蛋白質の性質の一端を明らかにしてきたが、依然として検討すべき課題は残っている。

OmpA 様蛋白質は大腸菌の OmpA と相同性をもつ蛋白質である。OmpA は様々な細菌で発現しており、物質透過孔を形成するといわれているが、 *P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質では確定していない。他菌の OmpA では宿主細胞への付着、侵入や免疫回避にも関わるとい報告があるが、これらの性質についてもまだよく分かっていない。 *P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質はヘテロ3量体を形成する特徴をもつことは明らかにしたが、詳細な構造は不明である。

主要外膜蛋白質 RagAB は物質を能動輸送するレセプターとして考えられてきた。RagA は TonB 依存性

レセプターと推定されているので、内膜で産生されたエネルギーを伝達する TonB システムとの相互作用の検討が必要になる。これまでの結果から、RagAB は比較的分子量の大きな蛋白質分解物を菌体内への取り込みに関与すると考えているが、実際にレセプターとして何を捕捉し、菌体内に輸送しているのかも分かっていない。現在 *P. gingivalis* の TonB 依存性レセプターとして報告されているものの多数は、鉄の利用に関与するものである。RagAB はこれらのレセプターとは全く機能が異なる特異的なレセプターであろうと考えている。

一般に S-layer 蛋白質は細菌の形態の決定、付着機能、菌体内外への物質の透過、補体抵抗性による病原性の発揮などの機能をもつと考えられているが、*T. forsythia* においては不明な点が多い。

主要外膜蛋白質および S-layer 蛋白質は菌体で多量に産生される蛋白質であるため、重要な機能を担っているはずである。生理活性を保ったままの状態での蛋白質の単離を行ったうえで、宿主に対する作用を含め、構造と機能を解明すべきであると考えている。

近年、宿主側の応答に関する研究が盛んに行われている。感染症は宿主側の防御と病原細菌側の攻撃のバランスにより成立するため、今後も細菌側の因子の研究を無視することはできない。生体内で実際に生じている細菌と宿主との接触を考えると、細菌の表層因子が最初に相互作用することは明らかである。その中でも多量に産生されている主要外膜蛋白質や S-layer の性質を解明する意義は大きいものと考えられる。これらの蛋白質の構造と機能をさらに追究することによって、病原因子としての全容を明らかにすることができる。すでに、*P. gingivalis* の OmpA 様蛋白質ではワクチンとしての基礎研究が行われているが、これからの研究の進展によりさらに実用化に寄与する有益な結果が得られるかもしれない。ワクチン以外にも、歯周病の予防、診断および治療への応用に繋がる重要な発見ができるものと考えている。

## 特別講演 2

座長 近藤 信夫 教授

Genetic and epigenetic alterations of the susceptibility genes for 4NQO-induced tongue carcinogenesis in the rats

田沼 順一

(朝日大学歯学部 口腔病態医療学講座  
口腔病理学分野 教授)

Carcinogenesis is a multistep phenomenon modified by a number of host genetic and epigenetic factors. Such modifier effects of the host are still poorly understood. Etiological factors of tongue cancer (TC) and other oral cancers are assumed to be mostly environmental, such as smoking, alcohol drinking or viral infection, but several epidemiological studies and reports on familial clustering suggest that genetic and epigenetic factors contribute to susceptibility to these cancers. Such genetic susceptibility, if recognized, would be important in identifying risk groups and elucidating critical steps in carcinogenesis. To elucidate host genetic and epigenetic effects, the analyses of appropriate animal models are very important. The rat model of TC induced by 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO) is one of the best studies in this respect. We have reported that DA strain of rats is highly susceptible to 4NQO-induced TC, but that the WF strain rats is highly resistant.

Our earlier studies confirmed that susceptibility depended on an aspect of the respective genetic backgrounds, and 5 quantitative trait loci (QTLs), *Tongue squamous cell carcinoma 1-5 (Tsc1-5)*, were identified as influencing susceptibility/resistance to 4NQO-induced TC, however, the gene products encoded by the *Tsc* loci, and the molecular mechanisms responsible for their allele-specific cancer-modifier activities, have been still unknown. To test whether *Tsc* genes display either an oncogene or an allele-specific tumour suppressor-like activity in TCs, we examined 4NQO-induced TCs in F1 rats for loss of heterozygosity (LOH) at these loci involved in cancer to characterize genetic alterations in TC and their possible relationship with *Tsc* loci. We examined F1 rats for LOH at the *Tsc* loci revealed a high frequency of LOH in chromosomal regions where the *Tsc 2-4* loci map. In most LOH, the allele of the resistant WF strain was lost, suggesting that these loci encode tumour suppressor genes. In some advanced TCs, 5' CpG island methylation and mutation of *p 15<sup>INK4B</sup>* and *p 16<sup>INK4A</sup>* genes were also detected. The accumulation of LOH, mutation and methylation in the tumour suppressor genes in the larger tumours suggests that they may play a role in TC progression. This work represents an important step toward the identification of clinically significant biomarkers for tongue carcinogenesis.



## 【結論】

朝日大学附属病院の歯科医師臨床スキルの満足度はプログラム A, B ともに歯科診療における基本的な項目では満足はしているものの、タービンを用いて歯質削除を要したり臨床難度が比較的高い項目では満足にはいたらなかった。

しかし、プログラム間で前期から後期への臨床スキルの満足度の推移にはそれぞれ差異が有ることが示唆された。今後これらの結果を再検討し、歯科医師臨床研修の内容および指導方法をより充実させ、満足いくものとした。

## 一般口演 1

座長 藤原 周 教授

抜歯後早期埋入で初期固定が得られなかったのをリカバーした 1 例

○福井 達真<sup>1,2)</sup>・小川 雅之<sup>1,2)</sup>・柴田 俊一<sup>1,2)</sup>  
岩崎ひとみ<sup>1,2)</sup>・真喜屋 建<sup>1,2)</sup>・藤原 周<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>朝日大学歯学部 口腔機能修復学講座歯科  
補綴学分野)

(<sup>2)</sup>朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所)

目的：近年、インプラント治療が一般的に行われるようになってきたが、それに伴い患者の多様なニーズに合わせた治療が求められている。抜歯後即時埋入や早期埋入により、審美や咬合の回復といった患者の要望に答えるにとどまらず、治療期間の短縮化や骨吸収を最小限に止められるようになった。今回、抜歯後早期埋入を行い、固定が不良だったため再埋入を行った 1 症例を報告する。

症例の概要：患者 31 歳、女性。全身疾患は特になし。下顎左側の違和感を主訴に来院し、下顎左側第 2 小臼歯に歯根破折を認めた。そのため抜歯の必要性和欠損補綴の説明を行ったところ、インプラント治療を希望した。患者の暫間義歯は入れたくないという希望と、審美性の観点から歯槽骨の吸収を少なくしたいという事から、抜歯後 2 ヶ月でインプラントの埋入を行い、早期にプロビジョナルレストレーションを装着していくことを説明し、患者の理解を得た。H20 年 10 月末に抜歯。骨吸収を防止するため抜歯窩にコラーゲン使用吸収性局所止血剤（テルプラグ、オリンパステルモバイオマテリアル）を填入した。コーンビーム CT (VerAv-viewepocs3D, モリタ) にて抜歯窩の状態および大きさを確認したのち、H21 年 1 月初旬にテーパのついていないシリンダータイプであるエレメント  $\phi 4.5 \times 9.5$  mm インプラント体 (SPI システム, モリタ)

の埋入を行った。

結果：抜歯後 2 カ月の早期埋入という事もあり、骨もまだ粗造であるため、ドリリングは最終径のドリルを用いず、セルフタッピングにてインプラントを埋入し、2 週間後にプロビジョナルレストレーションの装着を行った。しかし約 5 ヶ月間経過観察を行うもインプラント体の初期固定が得られず、歯肉にフィステルとインプラント体に若干の動揺も認められた。インジケーターをつけて撮影を行ったデンタル X 線写真で確認したところ、インプラントネック部と骨との間に隙間が確認された。インプラント体再埋入の必要性を患者に説明、インプラント体を除去、十分に搔爬を行い、前回と形状の異なるテーパが付いているコニカル・シリンダータイプであるコンタクト  $\phi 5.0 \times 9.5$  mm インプラント体の再埋入を行った。フィステルや動揺は認められず、前回と同じ条件でデンタル X 線写真撮影を行ったところ、隙間は認められなかった。初期固定が得られたことを確認後、H21 年 10 月に上部構造物を装着。現在、経過は良好である。

考察：抜歯後早期埋入では、抜歯窩へのインプラント埋入は初期固定が得られにくい。今回テーパのあまりついていないシリンダータイプのインプラント体を最初に選択したものの初期固定が得られず、テーパのついたコニカル・シリンダータイプに換え、再埋入に至った。今回の結果から、抜歯後早期埋入には、抜歯窩の治癒の状態にもよるが、抜歯窩の形態に類似したテーパのついたコニカル・シリンダータイプを最初から選択することで再埋入を防ぐことが出来たのではないかと考えられ、抜歯窩の十分な搔爬やドリリング、骨の状態や抜歯窩のサイズに十分考慮した埋入方法を選択することが、早期の埋入における初期固定を得るには重要であることが示唆された。

## 一般口演 2

座長 藤原 周 教授

朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所における初診患者の特徴

○岩崎ひとみ<sup>1,2)</sup>・真喜屋 建<sup>1,2)</sup>・大森 俊和<sup>1)</sup>  
松岡なつき<sup>2)</sup>・川口真美賀<sup>2)</sup>・浦田 裕介<sup>2)</sup>  
浅原 忠雄<sup>2)</sup>・福井 達真<sup>1)</sup>・菊池 隆<sup>1)</sup>  
小松 史寛<sup>1)</sup>・多田 幸恵<sup>1)</sup>・古澤 学<sup>1)</sup>  
藤原 周<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup>朝日大学歯学部 口腔機能修復学講座  
歯科補綴学分野)

(<sup>2)</sup>朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所)

## 緒言

朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所は2007年7月に新設移転した。患者動向の特徴を把握し、問題点を明らかにし、改善していくことが重要であると考えた。そこで今回我々は、2005年度2006年度の朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所における初診患者の特徴の調査を行った。

## 調査対象及び調査項目

調査対象は、2005年4月1日から2007年3月31日の2年間に朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所を受診した初診患者（2005年度1056人、2006年度992人、合計2048人）である。

調査項目は、診療録及び問診表をもとに、患者数、住所、年齢、性別、疼痛の有無、全身疾患の有無、治療経過について行った。

## 結果および考察

月別の初診患者数はほぼ一定して80人前後を示したが、学休期にはやや増加傾向がみられた。岐阜市の人口統計における0～10歳の比率は4.5%であるが本診療所の同年齢の初診来院患者の比率は9.5%を占めていた。これは小児歯科の専門医が診療に従事しているということが患者の来院意欲を向上させたと考えられる。初診患者の年齢分布は20～60歳代が多くみられ、20歳代と50歳代が多かった。岐阜市の人口統計では50歳代は5～6%と多くはないが、本診療所では50歳代の通院が最も多く約16%であった。本診療所が9時～17時の診療時間であることを考えると、比較的昼間に通いやすい年代であることが伺われた。本診療所の所在する岐阜市からの来院が最も多くみられた。硬組織疾患を主訴とする初診患者の割合が最も多くみられた。主訴に対する治療期間は3ヵ月で89.4%完了していた。

## 結論

朝日大学 PDI 岐阜歯科診療所の状況を把握するため、初診患者の特徴の調査を行った。

小児歯科の専門医が診療に従事しているため、0～10歳代の来院患者が多くみられた。20歳代50歳代の初診患者が多く、硬組織疾患を主訴に来院した患者が最も多かった。

## 一般口演 3

座長 平田 健一 教授

### 同一口腔内で2部位の歯牙移植を行った症例

#### — 9年経過例と最近の症例 —

○堀 雅晴<sup>1)</sup>・吉田 隆一<sup>1)</sup>・住友伸一郎<sup>2)</sup>  
河野 哲<sup>1)</sup>・森 春菜<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>朝日大学歯学部 口腔機能修復学講座  
歯科保存学分野歯内療法学)

<sup>2)</sup>朝日大学歯学部 口腔病態医療学講座  
口腔外科学分野)

## 緒言

自家歯牙移植は同一個体の口腔内で実施されることが最大のメリットで、埋伏歯、咬合に関与しないなど不要な歯を利用して行われる。患者の全身状態や年齢、抜歯部位の顎骨の状態や抜歯術に左右されるが成功率は高いといわれている。移植後の歯内療法については、歯根の完成度によるが歯内療法処置が必要なケースもある。今回、最初の移植後9年経過した患者が他部位の移植を希望して来院し、同一口腔内で短期と長期、2部位の歯牙移植を実施した症例を経験したので報告する。

## 症例

患者は36歳の女性。下顎右側第一大臼歯が破折し、治療のため来院した。患歯は約10年前に治療を受け、約2年前より歯肉の腫脹を繰り返しているという。患者は平成13年に本院で下顎左側第一大臼歯部に移植処置を受けており、同じ治療ができるならば今回も希望している。診査の結果、患歯は歯冠崩壊が大きく、残根状態で保存不可能と診断され、移植可能な歯もあるため抜去後、自家歯牙移植法を実施することとした。

## 治療および経過

症例1) 平成22年4月2日。伝達麻酔下、まず患歯の下顎右側第一大臼歯の抜去を行った。次いで、移植歯として上顎左側第三大臼歯を選択し、抜去した。直ちに移植床を形成し、植立を完了した。縫合後、両隣在歯とスーパーボンド<sup>®</sup>にて暫間固定を行った。約1週間後の診査では、移植側の抜歯窩治癒状態は良好、受容側の下顎右側第一大臼歯部には歯肉の発赤、腫脹、圧痛がわずかにみられた。縫合糸の除去から20日後より移植歯の歯内療法を開始した。通法により髓室開拓ののち根管長測定と根管拡大を行い、水酸化カルシウム系の根管消毒剤を貼薬した。5月18日、経過良好と判断し、根管充填を行った。

1か月後、下顎右側第二大臼歯の歯内療法のため来院した時、移植歯の診査では動揺度1度、歯周ポケットの深さは全周3mmであった。当日スーパーボンド<sup>®</sup>の暫間固定を除去した。その後現在まで異常は見られない。

症例2) 患者は約9年前の平成13年4月に、違和感のため近医を受診し、応急処置（補綴物除去）を受け症状が軽減したため、放置していたが、気になって当科を受診した。診査の結果、保存不可と診断し、抜歯の必要性を告げた。その後の機能回復については種々の

方法を呈示したが、患者は移植による方法を選択した。平成13年4月12日、伝達麻酔下、まず患歯を抜歯し、その後同側第三大臼歯を抜歯し、病変部の搔爬後、移植床を形成し、同部に移植した。縫合の後、MMシーネ、0.4mmワイヤーとスーパーボンド<sup>®</sup>による暫間固定を行った。翌日の口腔内所見は頬部の腫脹が著明で自発痛も訴えた。1週間後の来院時には症状は消退し、縫合糸を除去した。5月10日より歯内療法を開始し、5月24日に状態良好のため根管充填を行い、同日、シーネの除去をおこなった。骨の欠損部が大きかったためスーパーボンド<sup>®</sup>は除去せずしばらくそのままの状態を維持した。約2か月後、光重合型コンポジットレジンによる仮修復を行った。動揺度は0度、歯周ポケット深さは全周2～3mmであった。11月1日来院時に再度エックス線写真を撮影し、明確な骨性の治癒傾向を確認したので、暫間固定を除去した。その後補綴処置を開始し、全部被覆冠による修復を行った。良好に経過し現在に至っている。

考察：移植の予後は歯根完成歯では74～100%との報告があり、未完成歯に比べて低下することは想像できるものの、インプラントや補綴処置の予後と比較してもすぐれている。これには、種々の条件を満たしていることが重要で、抜歯術を含めた高度の外科テクニッ

クとその後の歯内療法処置、修復処置も成功のカギを握っている。歯内療法処置は移植後1～3週間以内に実施されるのが良いとされている。9年前の症例2では移植歯に問題はないものの、受容側に、きわめて大きな病変を有していた。病変部の処理によっては予後に影響することは言うまでもない。固定期間は損傷の程度によって異なり、特に外傷では損傷が歯根膜に限局する場合は2～3週間、歯槽骨骨折を伴う場合は3～4週間、歯槽骨の破折を伴う場合は6～8週間必要とされる。本症例では病変部の骨の修復を考慮しながらであったため、6か月間の固定を行っている。これは、大きな病変を有している症例への、移植報告が多くなく、経験に基づいた決定であるが、現在まで歯根吸収や根尖の病変も認められないため、今回のケースでは適切であったと考えている。

また症例1のケースでは、以前のケースに比べて病変は小さくなく、通法どおり抜歯、移植床形成後、移植を行っている。その後現在まで経過は良好である。

外科的歯内療法の項目で、教科書に歯の移植が登場したのはごく最近であり、通常の治療で治癒しない症例や治療が困難で治癒が望めない症例に対する次の治療法として、期待は大きい。

## 岐阜歯科学会開催予定

第169回例会 担当分野：歯科保存学分野（歯冠修復学）	平成23年2月19日（土）
平成23年度総会および第170回例会 担当分野：歯科補綴学分野（固定性義歯学）	平成23年6月18日（土）
第171回例会 担当分野：歯科補綴学分野（可綴性義歯学）	平成23年10月22日（土）