

第76回松本歯科大学学会（総会）

■日時：2013年7月13日(土) 14:00～16:15

■会場：講義館201教室

■日歯生涯研修の対象となります。

プログラム

14:00 開会の辞 高橋 直之 大学院歯学独立研究科長

一般講演

14:05 座長 影山 徹 講師

1. 破骨細胞の分化に必須な因子 NFATc1 の転写活性を抑制するアルクチゲニンの作用メカニズム

○山下照仁¹, 李 峰², 上原俊介³, 小林泰浩¹, 宇田川信之³, 門田重利², 高橋直之¹

¹(松本歯大・総歯研・機能解析), ²(富山大・和漢医薬学研究所)

³(松本歯大・口腔生化)

2. 重度慢性歯周炎の1症例

○窪川恵太¹, 山口正人², 武藤昭紀¹, 海瀬聖仁¹, 三木 学¹, 中山貴裕¹,
山本昭夫³, 岩井由紀子^{1,4}, ムルタザ サリーム⁴, 山田一尋⁵, 吉成伸夫¹

¹(松本歯大・歯科保存Ⅰ), ²(松本歯大・歯科補綴Ⅰ)

³(松本歯大・歯科保存Ⅱ), ⁴(松本歯大院・健康増進)

⁵(松本歯大・歯科矯正)

特別講演

15:45～16:15 座長 澁谷 徹 教授

演題：再生医療・細胞治療のこれから

講師：下平 滋隆 先生

(信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センター長)

研究科発表会

1. 局所麻酔薬の組織血流量への影響
-家兎背部への皮下注射による皮膚血流量の変化-

○大野忠男
(松本歯大院・生体調節)

16:15 閉会の辞 高橋 直之 大学院歯学独立研究科長

〔一般講演〕

1. 破骨細胞の分化に必須な因子 NFATc1 の転写活性を抑制するアルクチゲニンの作用メカニズム

○山下照仁¹, 李 峰², 上原俊介³, 小林泰浩¹, 宇田川信之³, 門田重利², 高橋直之¹¹(松本歯大・総歯研・機能解析), ²(富山大・和漢医薬学研究所)³(松本歯大・口腔生化)

【目的】

破骨細胞の分化や機能に関わる遺伝子群の発現には、転写因子 NFATc1 の活性化が必須である。我々はこれまで、破骨細胞の分化と骨吸収を抑制する天然化合物アルクチゲニンを見出し、NFATc1 シグナル経路を阻害することを示した。本研究では、その阻害メカニズムを詳細に検討した。

【方法】

アルクチゲニンは、牛蒡子からの精製標品を用いた。破骨細胞分化は、マウス骨芽細胞／骨髄細胞の共存培養系および M-CSF/RANKL 誘導骨髄マクロファージ系を用いた。NFATc1 の転写活性は、NFAT-Luc プラスミドを骨髄マクロファージに導入したルシフェレースアッセイで定量した。NFATc1 の DNA 結合能は、クロマチン免疫沈降法で検討した。破骨細胞の分化阻害の回復実験は、レトロウイルス遺伝子導入法を用い、活性型 NFATc1 を骨髄マクロファージに導入後、破骨細胞分化を M-CSF/RANKL で誘導した。

【結果】

アルクチゲニンは、共存培養および骨髄マクロファージからの破骨細胞分化を強く抑制した。一方、カルシニューリン阻害薬サイクロスポリン A は、共存培養における破骨細胞分化を抑制しなかった。アルクチゲニンは、TRAP, カテプシン K, OSCAR など破骨細胞のマーカー遺伝子群の発現を抑制した。これらの遺伝子発現は NFATc1 の転写活性に依存している。アルクチゲニンは、NFATc1 の核移行を阻害しなかったが、NFATc1 の転写活性および DNA 結合能いずれも強力に阻害した。活性型 NFATc1 の過剰発現は、アルクチゲニンによる破骨細胞分化阻害を解除できなかったが、サイクロスポリン A による阻害を解除した。

【考察】

アルクチゲニンは、NFATc1 に対する活性阻害において、カルシウム／カルシニューリン依存経路のみならず、カルシウム／カルシニューリン非依存経路も抑制することが明らかとなった。DNA 結合能が失われていることより、NFATc1 の DNA 結合に必要な翻訳後修飾が阻害されていることが示唆される。

2. 重度慢性歯周炎の 1 症例

○窪川恵太¹, 山口正人², 武藤昭紀¹, 海瀬聖仁¹, 三木 学¹, 中山貴裕¹,
山本昭夫³, 岩井由紀子^{1,4}, ムルタザ サリーム⁴, 山田一尋⁵, 吉成伸夫¹¹(松本歯大・歯科保存Ⅰ), ²(松本歯大・歯科補綴Ⅰ)³(松本歯大・歯科保存Ⅱ), ⁴(松本歯大院・健康増進)⁵(松本歯大・歯科矯正)

【はじめに】

高度に進行した慢性歯周炎の治療においては、炎症性因子の除去と外傷としての咬合のコントロールが重要である。今回、重度慢性歯周炎患者に対し、各診療科が連携した一口腔単位の治療を施行することにより、多数歯が保存可能となった症例を報告する。

【症例】

患者は39歳（初診時）の男性。主訴：全顎の歯の動揺。全身既往歴：特記事項なし。口腔既往歴：35歳（2003年）以前は、2歯程度のう蝕処置を近在歯科医院で受けた。35歳（2003年）時に全顎にわたる

歯肉腫脹を自覚、松本歯科大学病院歯周病科を受診し、数回のスケーリングと歯肉処置を受けた。しかし、歯肉の違和感が消失せず、歯の動揺が増加したため、2007年6月に再度本学歯周病科を来科されるに至る。家族歴：両親は81歳（2013年）で、2人とも上下顎総義歯を装着している。口腔内所見：全顎的に辺縁歯肉に軽度の発赤と腫脹がみられ、下顎前歯部および16, 26歯に高度な歯肉退縮を認めた。歯列弓の形態は、上下顎とも放物線状であるが、12, 11歯の唇側傾斜、14, 13歯間、11, 21歯間、23, 24歯間に歯間離開および下顎前歯部の叢生を認めた。エックス線所見として、全顎的に高度の水平性骨吸収、36, 46歯近心に垂直性骨吸収がみられ、16, 11, 26歯は、根尖部にいたる垂直性骨吸収を認めた。

【治療経過】

2007年6月から2010年3月まで、歯周組織検査、口腔清掃指導、全顎のスケーリング・ルートプレーニング、拔牙処置（16, 11, 24, 26歯）、暫間固定（17, 15, 14, 12, 21, 22, 25, 27歯）、歯周治療用装置（上顎）、歯内治療（47歯）を施行した。2010年4月に再評価検査後、歯肉剥離搔爬術（16, 15, 14, 25, 27歯）を施行した。2010年9月に再評価検査後、2012年5月まで下顎の矯正治療を施行し、2012年6月から2013年4月まで上顎の補綴処置を施行した。その際、MRIの信号強度、および咬合接触面積をオクルーザーによる検査から咬合の安定化を図った。2013年5月に再評価検査後、サポータティブペリオドンタルセラピーへ移行した。

【考察・まとめ】

今回、重度慢性歯周炎患者に対し、歯周病科、保存科、矯正科、および補綴科の連携による一口腔単位での治療を施行し、良好な結果が得られた。このことより、各治療の専門性の重要性、および各診療科の連携が非常に重要であることが示された。

【研究科発表】

1. 局所麻酔薬の組織血流量への影響

—家兎背部への皮下注射による皮膚血流量の変化—

○大野忠男

（松本歯大院・生体調節）

【目的】

局所麻酔薬の皮膚血流量への影響については、成書や論文においても様々な見解が示されており、一定の結論は示されていない。そこで今回われわれは、局所麻酔薬の皮膚血流量への影響を明らかにする為、家兎の背部皮膚に各種局所麻酔薬の濃度を変えて皮下注射し、皮膚血流量の変化を調べた。

【方法】

実験には週齢15～20週、体重4.0～5.0 kgのニュージーランドホワイト系家兎8羽を用いた。家兎の耳介静脈にカテーテルを挿入し、チオペンタールナトリウムを持続投与し、自発呼吸下で実験を行った。直腸温をモニターし、皮膚血流量はレーザードップラー血流計（ALF-2100, アドバンス）を用いて測定した。実験に用いた局所麻酔薬は0.125～2.0%リドカイン、0.125～3.0%メピバカイン、0.125～0.75%ロピバカイン、0.125～0.5%プリピバカイン、0.125～0.75%レボプリピバカインとした。また、歯科臨床での使用頻度が高いものとして、1/80000アドレナリン添加2%リドカインとフェリプレシン添加3%プリロカインを使用した。対照には生理食塩液を用いた。注射前、注射3分後までは30秒間隔、注射3分後から10分後までは1分間隔で、組織血流量を記録した。

各局所麻酔薬の濃度別の皮膚血流量変化の比較には Kruskal Wallis 検定を行った後、Scheffe の多重比較検定を行った。また、対照と各濃度の局所麻酔薬の皮膚血流量を比較する場合と、皮膚血流量が増加または減少した局所麻酔薬間で比較する場合には Mann-Whitney 検定を行った。いずれも危険率5%未満を有意差ありとした。

【結果】

リドカインでは皮膚血流量は濃度依存的に有意に増加した。メピバカインでは0.75%以下では皮膚血

流量は有意に減少し、1.0%以上では皮膚血流量は有意に増加した。ロピバカインでは皮膚血流量は濃度依存的に減少した。ブピバカインでは濃度依存的に皮膚血流量は有意に増加した。レボブピバカインについては0.5%以下では皮膚血流量は有意に減少し、0.75%では皮膚血流量は有意に増加した。

【考察】

末梢組織血流量を変化させる要因としては、全身的要因と局所的要因が考えられる。本実験中の皮下注射を行わなかった部位の家兎の背部皮膚血流量は一定であったことから、皮膚血流量へ影響を及ぼすような循環動態の変動はなかったと推測され、局所麻酔薬による皮膚血流量の増減は、局所的要因によるものと考えられた。局所的要因には、 $\alpha 1$ 受容体の抑制と細胞内カルシウムイオン濃度上昇の抑制が関与する可能性がある。本研究の結果では、濃度依存的に皮膚血流量が増加したものと減少したものがあったことから、局所麻酔薬の皮膚血流量への影響には $\alpha 1$ 受容体以外の機序が関与していると思われる。また、本研究では局所麻酔薬による細胞内カルシウムイオン濃度の変化に関しては検討を行っておらず、局所麻酔薬が皮膚血流量を変化させる作用機序を解明するにはさらなる追加研究が必要であると考えられる。