

第 62 回 昭和大学 学士会 総会

日 時 平成 27 年 11 月 28 日 (土) 13 時 ~ 16 時 15 分
場 所 昭和大学 1 号館 7 階講堂
担 当 医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)
医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)
歯学部歯科薬理学講座

第 62 回昭和大学学士会総会

I. 教育講演

小児難聴の診断・治療

昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授 小林 一女…705

出生前遺伝学的検査の現状と課題

昭和大学医学部産婦人科学講座教授 関 沢 明 彦…705

破骨細胞の科学：パイオニア昭和大学の矜持

昭和大学歯学部歯科薬理学講座教授 高 見 正 道…706

II. 昭和大学学士会学術奨励賞授与

感染部位に移動したエフェクター T 細胞はメモリー T 細胞としてリンパ組織で維持される

医学部 微生物学講座 畑 明 宏

Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow Enhance Neovascularization and

Stromal Cell Proliferation in Rat Ischemic Limb in the Early Phase after Implantation

昭和大学藤が丘病院循環器内科 臼 井 清 香

Glucagon-like Peptide-1 Suppresses the Proliferation and Migration of Vascular

Smooth Muscle Cells: Implications for Preventive Effects on Atherosclerosis

医学部 内科学講座（糖尿病・代謝・内分泌内科学部門）友 安 雅 子

Construction and Expression of Ryanodine Receptor Mutants Relevant to

Malignant Hyperthermia Patients in Japan

医学部 薬理学講座（医科薬理学部門）中 野 賢 英

Influence of Hepatectomy on Body Temperature Change in Rats

保健医療学部 大 滝 周

医療過誤・医療訴訟の防止に向けての法医学的検討

—判例と医療関連死解剖例の分析をもとに—

医学部 法医学講座 岡 部 万 喜

III. ポスター発表

甲・乙学位論文演題, 一般演題発表

1. 透析導入期腎不全患者における心筋核医学検査による心機能評価（学位乙）

医学研究科 内科系内科学（腎臓内科学分野）専攻 小山 真理・ほか…707

2. 歯科用コーンビーム CT のグレイ値と骨塩量の定量化に関する検討（学位乙）

歯学研究科 口腔病態診断科学系歯科放射線医学専攻 石田 秀 樹・ほか…707

3. コーンビーム CT 画像により評価した垂直的骨格型における下顎骨体積（学位甲）

歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 中 脇 貴 俊・ほか…708

4. 膀胱癌検出における CT 尿路造影と MRI の比較（学位甲）

医学研究科 内科系放射線医学専攻 新 谷 暁 史・ほか…708

5. 術前乳房体積の 3D 計測による切除検体量・選択インプラントの推定（学位甲）

医学研究科 外科系形成外科学専攻 宇 都 宮 裕 己・ほか…709

6. 波長掃引光干渉断層撮影（SS-OCT）による人工初期エナメル質う蝕の検出（学位乙）

歯学研究科 歯科保存学系美容歯科学専攻 鈴 木 純 世・ほか…709

7. 慢性期統合失調症における血清抗コリン活性と精神症状の関連（学位甲）

医学研究科 内科系精神医学専攻 明 石 憲 尚・ほか…710

8. VSRAD Advance による変性性認知症と大うつ病の鑑別に関する研究（学位甲）

医学研究科 内科系精神医学専攻 徳 増 卓 宏・ほか…710

9. 入院中の統合失調症患者に対する多職種による心理教育の効果と

再入院のリスクファクターの特定（学位乙）

医学研究科 内科系精神医学専攻 常 岡 俊 昭・ほか…711

10. 日本人を対象とした認知機能の評価法の検証 (一般)
薬学部 社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門 高田 昂 輔・ほか…711
11. ボツリヌス療法 (BoNT-A) の脳卒中重症性片麻痺歩行に及ぼす効果について (学位乙)
医学研究科 内科系リハビリテーション医学専攻 柳澤志満子・ほか…712
12. 成長発育期からの咀嚼変化が脳発育に及ぼす影響について (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 宮野二美加・ほか…712
13. 下顎臼歯部欠損におけるオフセット配置の効果 (学位甲)
歯学研究科 全身管理歯科学系高齢者歯科学専攻 志村 雄 太・ほか…713
14. セメントレス人工膝関節全置換術後のコンポーネント周囲の骨密度低下 (学位甲)
医学部 整形外科学講座 澁木 崇 史・ほか…713
15. Cdc42 遺伝子の生後成長期の軟骨形成における機能解析 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 長 濱 諒・ほか…714
16. 活性型ビタミン D₃ による細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の
発現制御機構の解明 (学位甲)
歯学研究科 全身管理歯科学系歯科麻酔科学専攻 平 沼 克 洋・ほか…714
17. 内軟骨性骨化における軟骨細胞の分化に対する TPD52 ファミリーの役割の検索 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系口腔外科学専攻 伊 藤 千 洋・ほか…715
18. 大腸鋸歯状病変における拡大内視鏡観察の有用性に関する検討 (学位甲)
医学研究科 内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻 木原 俊 裕・ほか…715
19. 胆嚢癌隆起性病変の細胞異型度に注目した臨床病理学的検討 (学位甲)
医学研究科 病理系臨床病理診断学専攻 司 馬 信 一・ほか…716
20. 口腔扁平上皮癌間質における VEGF165b の病理学的意義の解明 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系口腔外科学専攻 長 崎 正 寛・ほか…716
21. エピガロカテキンガレートのア甲状腺未分化癌の接着能および
インテグリン抑制効果 (学位甲)
医学研究科 病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻 宮澤 昌 行・ほか…717
22. UFLC-MS/MS 法によるヒト涙液中 tegafur および 5-fluorouracil の高感度分析法 (学位甲)
医学研究科 社会医学系法医学専攻 小 淵 律 子・ほか…717
23. 鼻中隔浸潤を伴う口蓋粘表皮癌を口腔内および内視鏡下鼻内手術を併用し
切除し得た 1 例 (一般)
頭頸部腫瘍センター 勝田 秀 行・ほか…718
24. 片側唇顎口蓋裂初回手術における上顎形態の影響について (学位甲)
医学研究科 外科系形成外科学専攻 林 奈 津 子・ほか…718
25. 顎顔面外科手術を伴う歯科矯正治療における手術前後の咀嚼効率変化 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 常 岡 美 里・ほか…719
26. 顎顔面形態別にみた咀嚼運動時の上下顎の歯の接触解析と顎運動 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 峯村 英 一 郎・ほか…719
27. 頭頸部腫瘍センター開設前後における頭頸部腫瘍患者の推移 (一般)
頭頸部腫瘍センター 櫛 橋 幸 民・ほか…720
28. 頭頸部腫瘍センター (口腔腫瘍外科学部門) における 1 年間の臨床的統計 (一般)
頭頸部腫瘍センター 八 十 篤 聡・ほか…720
29. 初産婦における体温低下と切迫早産の関連性について
一切迫早産妊婦と正常妊婦を比較して (一般)
保健医療学部 看護学科 川 嶋 昌 美・ほか…721
30. ラット回盲部における slow wave の生後発達 (学位甲)
医学研究科 生理系生理学 (生体調節機能学分野) 専攻 遠 藤 利 行・ほか…721

31. 特異的読字障害児の音読における視線の特徴 (学位甲)
 医学研究科 内科系小児科学専攻 北條 彰・ほか…722
32. 幼児における口腔機能と全身の発達に関する研究
 一筋肉量を指標とした幼児の咬合力について (学位甲)
 歯学研究科 スペシャルニーズ口腔医学系口腔衛生学専攻 藤井香葉子・ほか…722
33. 発育性股関節形成不全に対する広範囲展開法の術後経過の検討 (学位乙)
 医学研究科 外科系整形外科専攻 吉川 泰司・ほか…723
34. 発達期脳神経における全身麻酔薬による細胞死誘導の検討 (学位甲)
 歯学研究科 全身管理歯科学系歯科麻酔科学専攻 今野 歩・ほか…723
35. 培養ヒト結膜上皮細胞における高浸透圧ストレス負荷に対する
 カテキンの抑制効果 (学位甲)
 医学研究科 病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻 木崎順一郎・ほか…724
36. オレキシン分泌の制御を介した抑肝散の抗ストレス作用 (学位甲)
 医学研究科 生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻 片平 治人・ほか…724
37. コラーゲン誘導型関節炎モデルマウスにおける窒素含有型
 ビスホスホネート製剤の影響 (学位甲)
 歯学研究科 歯科基礎医学系口腔解剖学専攻 新井 宏・ほか…725
38. 日本人の小腸における CYP2D6 の発現と活性に対する遺伝子多型の影響 (学位甲)
 医学研究科 病理系薬理学 (臨床薬理学分野) 専攻 川上 桃子・ほか…725
39. S-1 配合カプセルと OD 錠における副作用発現状況について (一般)
 薬学部 薬物療法学講座医薬情報解析学部門 守屋賀奈絵・ほか…726
40. 昭和大学 8 附属病院での治験の実施可能性調査 (患者数調査) と
 共同受託に関する取り組みの現状と今後の課題について (一般)
 臨床試験支援センター 内倉 健・ほか…726
41. オマリズマブ投与前後における特異的 IgE の変化 (学位甲)
 医学研究科 内科系内科学 (呼吸器・アレルギー内科学分野) 専攻 水間 絃子・ほか…727
42. アレルギー性鼻炎モデルラットに対するロズマリンの効果 (学位甲)
 医学研究科 生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻 山崎 永理・ほか…727
43. 掌蹠膿疱症における金属アレルギーの検討 (学位乙)
 医学研究科 内科系皮膚科学専攻 奥村 恵子・ほか…728
44. 敗血症病態では血管内皮グリコカリックス層の減衰が循環生理指標変化を惹起する (学位甲)
 歯学研究科 全身管理歯科学系歯科麻酔科学専攻 片岡 華恵・ほか…728
45. 糖尿病合併透析患者の Linagliptin による抗炎症効果 (学位乙)
 医学研究科 病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻 中村 裕也・ほか…729
46. 糖尿病血液透析患者の一酸化窒素 (NO), 一酸化窒素合成酵素 (NOS) および
 活性酸素消去酵素 (SOD) に対する linagliptin 単独療法の多面的効果 (学位乙)
 医学研究科 病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻 木村 謙吾・ほか…729
47. 非糖尿病血液透析患者において低 High Dense Lipoprotein 血症は
 末梢動脈疾患の新規発症と関連する (学位乙)
 医学研究科 内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻 廣瀬 真・ほか…730
48. サルコペニアへの運動トレーニングの効果および評価法 (一般)
 藤が丘リハビリテーション病院循環器内科 久野 越史・ほか…730
49. 心臓リハビリテーションによる急性冠症候群患者の
 コレステロール引き抜き能の改善効果 (学位甲)
 医学研究科 内科系内科学 (循環器内科学分野) 専攻 古山 史晃・ほか…731

50. 昭和大学および昭和大学スポーツ運動科学研究所と日本体育大学との連携
—これまでとこれからの展望— (一般)
スポーツ運動科学研究所 西中直也・ほか…731
51. 歯周基本治療による歯肉溝滲出液中の apoB, 酸化 LDL の変動解析 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯周病学専攻 石塚元規・ほか…732
52. 高齢者を対象としたラクトフェリン+ラクトパーオキシダーゼ配合食品の
口腔衛生改善効果の検討 (学位甲)
歯学研究科 スペシャルニーズ口腔医学系口腔衛生学専攻 森田 優・ほか…733
53. 乳歯と永久歯の歯肉溝滲出液中に含まれるタンパク質の網羅的解析 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯周病学専攻 守屋佑美・ほか…733
54. キャビテーション噴流を用いたフィクスチャー表面のバイオフィーム除去効果 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯周病学専攻 山田純輝・ほか…734
55. MPC ポリマーを用いたデンチャープラーク付着抑制の臨床評価 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科補綴学専攻 池谷賢二・ほか…734
56. iPS 細胞を用いた睡眠時ブラキシズムの疾患モデルの確立 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科補綴学専攻 帆足有理恵・ほか…735
57. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患発症機序の解明 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科矯正学専攻 泉田恵理・ほか…735
58. TPD52mRNA の転写後遺伝子発現制御機構の検索 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系口腔外科学専攻 本橋宏美・ほか…736
59. 口腔扁平上皮癌細胞の増殖・浸潤・転移に対する
TPD52 ファミリーの相互作用の検索 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系口腔外科学専攻 加藤光佑・ほか…736
60. 炎症性軟骨基質減少の分子メカニズムの解明 (学位甲)
歯学研究科 先端歯科学系歯科補綴学専攻 船登咲映・ほか…737

教育講演①

小児難聴の診断・治療

昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授 小林 一女

先天性難聴は出生 1,000 人に 1 人の割合で認められ、多くは高度難聴である。難聴の存在は音声言語の獲得に支障をきたし、その後のコミュニケーション障害、学習障害、情緒障害へとつながる。難聴児の早期発見をめざし、2001 年から新生児聴覚スクリーニング（新スク）が行われている。新スク後の精密聴力検査で両側中等度以上の難聴と診断されると、生後 6 か月以降補聴器装用を開始する。補聴器装用で効果が十分でない感音難聴児では人工内耳装用を検討する。2014 年人工内耳適応基準が改訂され、適応年齢が原則 1 歳以上（体重 8kg 以上）となった。また先天性難聴の遺伝子診断が 2012 年から保険収載され、臨床においても検出可能となっている。

一側性難聴、軽中等度難聴の場合、幼児期まで難聴が気づかれない場合がある。このような児では構音障害、学習の遅れ、情緒障害などが認められる事がある。一側性の難聴があると騒音下での会話聴取、音源定位能が劣り、学校生活などで支障をきたす。

伝音難聴には鼓室形成術、アブミ骨手術が従来から行われている。近年通常の中耳手術で効果の得られない症例、補聴器装用の困難な症例（両側外耳道閉鎖症など）に対し人工中耳が用いられるようになった。現在 BAHA (Bone-Anchored Hearing Aid)[®]が保険適用となり、その他 VSB (Vibrant Soundbridge)[®]が薬事、保険承認申請中である。

教育講演②

出生前遺伝学的検査の現状と課題

昭和大学医学部産婦人科学講座教授 関 沢 明 彦

母体血を用いた出生前遺伝学的検査は 2011 年 10 月に米国で臨床検査として開始され、その後、日本国内への導入は不可避な状況になっていた。しかし、我が国では、遺伝カウンセリング体制の整備が遅れており、また、出生前診断についての議論が未成熟で、NIPT を受け入れる社会的なコンセンサスは形成されていない状況にあった。そのような中で本検査が導入された場合、NIPT が極めて画期的な検査であるため、検査希望者の激増により、自律的な受検の判断が難しくなる、不十分な知識で受検して、結果に混乱する妊婦が発生するなど、社会的な混乱の原因になる可能性があると考えた。そこで、適切に遺伝カウンセリングできる施設で検査を臨床研究として開始し、社会的な評価や反応を確認しながら、次のステップとして適切な検査・遺伝カウンセリング体制についてのコンセンサス形成を模索する目的で NIPT コンソーシアムが組織された。

臨床研究は 2013 年 4 月に開始され、その後 2 年が経過し、合計 1 万 8 千件の検査が実際に行われた。検査を希望する妊婦に、一人ひとり時間をかけた遺伝カウンセリングが実施されており、現時点で大きな混乱は起こっていない。

この検査は、妊娠 10 週から母児に無侵襲に、高精度に可能である。染色体異常症の検出率や陰性的中率は極めて高く、羊水検査について悩んでいる妊婦にとっては信頼性の高い検査である。検査で陽性とする確率は平均 1.7%と年齢別の染色体疾患リスクと同等であり、逆に 98%以上の妊婦において羊水検査とそれに伴う流産リスクを回避できることになる。一方、この技術は、マイクロアレイで診断されるレベルの染色体微小欠失症候群や単一遺伝子病の診断にも利用可能であるばかりか、胎児の全ゲノムの解読すら可能である。この検査がどのような対象にどのような検査内容まで許容されるかなど、今後、議論を深めていく必要がある。

教育講演③

破骨細胞の科学：パイオニア昭和大学の矜持

昭和大学歯学部歯科薬理学講座教授 高見正道

破骨細胞 (Osteoclast) は文字通り骨を溶解・吸収する多核巨細胞であり、1年に5～10%の骨を吸収すると言われている。この営みは、骨のリモデリングをはじめ、歯の萌出、血中カルシウムの調節など、様々な生命活動に関与する。また、歯列矯正治療では、破骨細胞の性質を巧みに利用して歯の移動を調整している。一方、破骨細胞は骨転移を有する癌や骨粗鬆症、関節リウマチ、歯周病など、種々の疾患を増悪させる要因としても重要な研究対象であるが、最近では、破骨細胞形成を標的とした優れた薬物が開発されており、過去の研究成果が医療に貢献した1例といえるだろう。しかし、20年前までは破骨細胞がいかなるメカニズムで形成されるのか、その生態はベールに覆われていた。ブレークスルーとなったのは、1988年に本学の須田立雄名誉教授らが確立した破骨細胞の分化培養法である。この方法は、試験管内でマウスの骨髄細胞に活性型ビタミンD₃を添加し5～6日間培養するという簡便な方法であり、大学院生であった私でも1回で成功したのを覚えている。この方法は瞬く間に世界中に広がり、その後、破骨細胞分化誘導因子であるRANKL (須田名誉教授らはODFと名付けた) の発見をもたらした。このように昭和大学は破骨細胞研究のパイオニア的な役割を果たしてきた。本教育公演では、まもなく90周年を迎える昭和大学の足跡の1つとして破骨細胞の歴史と最新情報について紹介する。

ポスター発表

甲・乙学位論文演題・一般演題発表

1. 透析導入期腎不全患者における心筋核医学検査による心機能評価 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻

小山 真理¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (腎臓内科学部門)

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (循環器内科学部門)

³⁾ 昭和大学横浜市北部病院内科

⁴⁾ 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

溝渕 正英¹⁾, 金子 堯一²⁾

渡辺 誠¹⁾, 緒方 浩顕³⁾

小岩 文彦⁴⁾, 秋澤 忠男¹⁾

阿久津 靖²⁾, 柴田 孝則¹⁾

【背景】 脂肪酸代謝心筋シンチグラフィ (BMIPP) は、透析患者の虚血性心疾患の検出に有用であるが、他の病態への有用性は不明である。

【目的】 虚血性心疾患の既往がなく、計画的に血液透析に導入された末期腎不全患者の BMIPP 所見を検討した。

【スタディ概要】 単施設、横断的研究。計画的に透析導入となった 42 例を対象に、スクリーニング検査および BMIPP を実施した。BMIPP 陽性症例には、心筋虚血の評価のため心筋血流シンチグラフィ (MPI) を実施した。

【結果】 BMIPP 陽性症例は 22 例で、そのうち MPI 陽性が 12 例、陰性が 10 例であった。BMIPP 陽性かつ MPI 陰性のミスマッチ症例は、MPI 陽性症例と比較して、女性が多く ($p = 0.02$)、血中クレアチニン値 ($p = 0.049$)、アルブミン値 ($p = 0.026$)、PTH 値 ($p = 0.006$) ALP 値 ($p = 0.015$) が有意に高かった。PTH を 3 分位に分割すると高分位に多く分布していた。ミスマッチ症例の心筋生検からは心筋リモデリング所見が観察された。

【考察】 PTH が心筋リモデリングを引き起こすことや、副甲状腺摘出術症例において脂肪酸代謝異常が改善することが示されている。本ミスマッチ症例は心筋リモデリングを呈している可能性が考えられた。

【結語】 透析導入症例において BMIPP は虚血以外の心病変を検出し、その心病変には PTH が関与していることが示唆された。

2. 歯科用コーンビーム CT のグレイ値と骨塩量の定量化に関する検討 (学位乙)

昭和大学大学院歯学研究科口腔病態診断科学系歯科放射線医学専攻

石田 秀樹^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座歯科放射線医学部門

²⁾ 昭和大学大学院保健医療学研究科

³⁾ 昭和大学歯学部歯科矯正学講座

⁴⁾ 昭和大学歯学部歯科保存学講座歯科理工学部門

荒木 和之¹⁾, 番場 純子¹⁾

榎 宏太郎³⁾, 宮崎 隆⁴⁾

【目的】 歯科用コーンビーム CT (3DX) で顎骨骨塩量の推定ができるかを明らかにするため、3DX 画像のグレイ値 (ピクセル値, ボクセル値) と骨塩量の定量化変換式を求める。

【材料と方法】 乾燥下顎骨頰側に骨塩量 (CaCO_3 量) の異なるウレタン樹脂ファントムブロック (タイプ UCA; 京都カガク) 3 種類, 舌側に 2 種類配置した。これを直径 16 cm の water bath に入れ 3DX で撮影した。得られた画像をパブリックドメインソフトウェアの ImageJ 1.44 で分析した。頰側の 4 個のブロックでグレイ値—骨塩量変換曲線を求め、その式から舌側に設置したブロックの骨塩量を推定し真の値との誤差を求めた。3DX の撮像条件は管電流 7 mA, 撮像時間 17.5sec, FOV4 cm 一定

とし、管電圧を 60, 70, 80, 90kV とした。

【結果】グレイ値と骨塩量の関係は各管電圧 (60, 70, 80, 90kV) において二次曲線で近似できた。これを元に推定した骨塩量は真の値に対して 5%~10% の誤差であった。

【考察】管電圧により誤差は異なっていた。これはビームハードニングや顎骨内の散乱線の程度が一定でないためと考えられた。

【まとめ】歯科用コーンビーム CT において管電流、撮影時間、FOV を一定にすれば、各管電圧を変化させても骨塩量とグレイ値に相関が得られ誤差はあるものの定量的解析が可能であることが示唆された。

3. コーンビーム CT 画像により評価した垂直的骨格型における下顎骨体積 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

中脇 貴俊

昭和大学歯学部歯科矯正学講座

山口徹太郎, 富田 大介
疋田 悠, 方山 光朱
楨 宏太郎

【目的】現在、矯正歯科臨床においてその診断や治療計画立案・評価等に側面頭部 X 線規格写真 (セファロ) 分析法における線分析・角度分析が用いられている。しかし、セファロ分析の線分析・角度分析は顎骨の体積などの三次元情報は加味されていない。そこで、セファロ分析法による顎顔面形態分析とコーンビーム CT 画像 (CBCT) より計測した下顎骨体積との関連性について検討することを本研究の目的とした。

【資料および方法】昭和大学歯科病院矯正歯科を受診した日本人成人 213 人を対象とした。全身疾患、あるいは唇顎口蓋裂などの先天性疾患を有するものは本研究対象者から除外した。セファロ分析は通法に従い、側面頭部 X 線規格写真の透写図を作成し、距離・角度計測を行った。CBCT 画像は歯・顎顔面用コーンビーム X 線 CT 装置 CB MercuRay, 3D eXam にて撮影した。下顎骨体積の計測は、画像処理ソフトウェア (AnalyzeTM) を用い、歯頸部にて歯冠部と下顎骨体を分離し、三次元構築を行

い計測した。

【結果および考察】下顎骨の全体量としての下顎骨体積とセファロ分析による形態計測値においては ANB, SNB による前後の関係では相関は認められなかった。しかし、性差を認めるものの下顎下縁平面角による垂直的評価では下顎下縁平面角が小さい hypodivergent のタイプで下顎骨体積は大きい傾向が認められた。

【結論】下顎骨体積と垂直的骨格型は相関する。

4. 膀胱癌検出における CT 尿路造影と MRI の比較 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻

新谷 暁史

昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線科学部門)

扇谷 芳光, 清野 哲孝

後閑 武彦

【目的】膀胱癌の最終診断は膀胱鏡と生検による病理診断によりなされる。近年、CT・MRI は血尿のスクリーニング検査として普及してきており、CT 尿路造影 (CTU), MRI 拡散強調像などの新しい撮像法が膀胱癌の検出に有用であるとの報告が散見されるようになった。しかし、CTU と MRI を比較した報告はみられない。今回の研究では、両者の検出能を比較する。

【方法】CTU および膀胱 MRI 検査が行われた膀胱癌 58 症例を対象とした。MRI は T2 強調像および拡散強調像、CTU は造影 CT の腎実質相および排泄相を評価の対象とした。膀胱癌は生検または手術により病理組織学的に確定されたものを対象とし、多発する膀胱癌では 1 症例につき 3 つまでを評価の対象とした。

【結果】58 症例 91 病変のうち Reader1 では MRI で 72 病変 (79.1%), CTU は 65 病変 (71.4%), Reader2 では MRI で 69 病変 (75.8%), CTU は 70 病変 (76.9%) が検出された。Reader1 および Reader2 の κ 値は MRI で 0.780, CT で 0.857 であり、診断の一致度は高かった。CTU に比べ MRI の方が病変の検出率は高かったが、統計学的有意差は得られなかった。

【結論】膀胱癌の検出率はCTUとMRIで有意差はなかった。X線被曝も造影剤使用もなく、侵襲性の低いMRIは膀胱癌検出の有用な検査法であることが示唆された。

5. 術前乳房体積の3D計測による切除検体量・選択インプラントの推定(学位甲)

昭和大文学士会医学研究科外科系形成外科学専攻

宇都宮裕己¹⁾

¹⁾ 昭和大文学士会医学部形成外科学講座(形成外科学部門)

²⁾ 昭和大文学士会医学部形成外科学講座(美容外科学部門)

³⁾ 昭和大文学士会医学部外科学講座(乳腺外科学部門)

草野 太郎¹⁾, 佐藤 伸弘²⁾

土屋 壮登¹⁾, 森岡 大地²⁾

黒木 知明¹⁾, 土佐 泰祥¹⁾

清水 祐紀¹⁾, 大久保文雄²⁾

吉本 信也¹⁾, 中村 清吾³⁾

【はじめに】現在多くの施設でtissue expander (TE)挿入後にsilicon breast implant (SBI)に入れ替える一次二期乳房再建が行われているが、われわれは今後SBIを用いた一次一期再建の適応につき検討すべきと考えている。仮に術前の乳房容積から切除検体量やSBI容量を予想できれば、一次一期再建を導入しやすい。今回われわれはこの点に着目し検討した。

【対象】2014年4月から2015年7月までに当院で施行した全乳房切除78症例を対象とした。術前にハンドタイプの3DスキャナーKINECT, キャプチャソフトARTEC STUDIO PRO, また画像解析ソフトBREAST Rugleを用いて乳房体積を測定し、腫瘍切除量およびサイズとの関係性を検討した。さらにTE挿入を経てSBI挿入にまで至った症例においてはSBI容量との相関についても調査した。

【結果】乳房体積, 腫瘍切除体積, SBI容量それぞれに強い相関を認め、切除検体量(ml) = 1.07 × 乳房体積(ml), SBI容量(ml) = 0.90 × 乳房体積(ml)の単回帰式が得られた。

【考察・まとめ】腫瘍切除量とSBIの間には高い相関があるという報告があるが、今回の調査では、さらに乳房体積との相関も強く、今回得られた回帰式がSBI選択の際の一助となると考える。

6. 波長掃引光干渉断層撮影(SS-OCT)による人工初期エナメル質う蝕の検出(学位乙)

昭和大文学士会歯学研究科歯科保存学系美容歯科学専攻

鈴木 純世¹⁾

¹⁾ 昭和大文学士会歯学部歯科保存学講座美容歯科学部門

²⁾ 昭和大文学士会歯学部歯科保存学講座歯科理工学部門

片岡 有²⁾, 宮崎 隆²⁾

真鍋 厚史¹⁾

光干渉断層撮影(Optical Coherence Tomography; OCT)は、人体に安全かつ被曝の影響のない中心波長1,310 nmの近赤外光を用いて、非侵襲性に対象物の精緻な断層像を得ることができる最先端の医療撮影法であり、近年、眼科領域で広く利用されている。歯科領域においても臨床活用が期待されているが、未だ実用化に至っていない。旧来より実質欠損を伴わない初期エナメル質う蝕の検出は困難であり、その進行度を客観的に評価する方法はなかった。

そこでわれわれは、OCTの中でも高速かつ最も分解能が高く、高解像が得られる波長掃引光干渉断層撮影(Swept Source OCT; SS-OCT)を用いて、X線撮影法では検出不可能であった人工初期エナメル質う蝕表層下の脱灰に伴う変化を検出した。また、同部位の切断面の微細構造を走査型電子顕微鏡(FE-SEM)にて観察するとともに、電子線マイクロアナライザ(EPMA)を用いて表層下脱灰層でのCaおよびPの元素分布を測定した。また、Contact Microradiogram (CMR)撮影によりミネラルプロファイルを作成して脱灰深度およびミネラル密度を測定し、ミネラル密度と照合することにより初期エナメル質う蝕の進行状態の解析を行った。

本研究により、SS-OCTを用いることで、初期エナメル質う蝕の進行度を客観的に判定、検出する新しい方法となりえることが示唆された。

7. 慢性期統合失調症における血清抗コリン活性と精神症状の関連 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻

明石 憲尚¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部精神医学講座

²⁾ 昭和大学横浜市北部病院メンタルケアセンター

谷 将之¹⁾, 堀 宏治²⁾

岩波 明¹⁾

統合失調症は慢性の経過を辿る難治性の精神疾患である。アセチルコリン系は自律神経系に広く分布するとともに、大脳の前脳部に分布し、運動や認知機能における重要な役割を担っており、統合失調症の運動症状や認知機能障害に深く関与しており、最近では統合失調症そのものへの病態生理にもその関与が指摘されている。このように統合失調症におけるアセチルコリン系の関与は従来から指摘されてきたが、生体内のアセチルコリン系の動向を測る指標は確立していない。血清抗コリン活性 (Serum anticholinergic activity ; SAA) は、血清における抗コリン作用の程度をアトロピン換算で定量化したものである。今回われわれは、慢性期の高齢統合失調症患者 15 名の血清抗コリン活性を、健康成人 10 名を対照として測定し、現在汎用されている錐体外路症状の評価尺度 (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale ; DIEPSS) を用いて関連の有無を検討した。同時に、精神症状の多様な側面について検討を行い、アセチルコリンコリン系が関与していると報告されている思路障害、せん妄症状、気分症状と認知機能について評価し、血清抗コリン活性との関連が認められるかどうかについても検討した。統合失調症群では SAA と DIEPSS の総点との間に有意な負の相関が認められ、SAA が高値であるほど、DIEPSS のスコアは低く、錐体外路症状は軽度であった。また、SAA が高値であるほど、思路障害の重症度が上がる傾向が示された。他の精神症状と SAA の間には有意な相関は認めなかった。

8. VSRAD Advance による変性性認知症と大うつ病の鑑別に関する研究 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻

徳増 卓宏¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部精神医学講座

²⁾ 昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線科学部門)

岡島 由佳¹⁾, 高塩 理¹⁾

谷 将之¹⁾, 伊津野拓司¹⁾

幾瀬 大介¹⁾, 森田 哲平¹⁾

新井 豪介¹⁾, 佐賀 信之¹⁾

後閑 武彦²⁾, 堀 宏治¹⁾

岩波 明¹⁾

【目的】早期アルツハイマー型認知症診断システム (VSRAD) は頭部 MRI 矢状断画像を健常者の脳画像と統計学的に比較することで、海馬、海馬傍回の局所脳容積を評価するソフトウェアであり、早期アルツハイマー病の診断に有用であるとされている。

今回われわれはアルツハイマー病 (AD) に関連するうつ状態と大うつ病 (MDD) を鑑別する目的で、認知症に対する VSRAD の診断精度を検討した。

【方法】各患者につき VSRAD による萎縮指標 (Z-score) を評価した。うつ症状はハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、認知症状は Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いた。2 か月後および 6 か月後に再度精神症状評価を施行し、その得点の変化と Z-score との関連を検討した。

【結果】患者は AD 群 30 名 (平均年齢 82.4 歳, 男女比 7 : 23)、MDD 群 19 名 (平均年齢 74.8 歳, 男女比 4 : 15) で、AD 群の平均 Z-score : 1.99, MMSE : 21.17 点, HAM-D : 5.72 点, MDD 群の平均 Z-score : 1.11, MMSE : 26.89 点, HAM-D : 9.58 点であった。

【結語】AD 群では MMSE と Z-score の間に有意な相関が認められたが、MDD 群では有意な相関が認められなかった。よって VSRAD が認知症の補助診断、および重症度の予測に有用である可能性が示された。

9. 入院中の統合失調症患者に対する多職種による心理教育の効果と再入院のリスクファクターの特定 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系精神医学専攻

常岡 俊昭¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部精神医学講座

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

稲本 淳子¹⁾, 杉 沢 諭²⁾

池田 朋広¹⁾, 堀 宏 治¹⁾

岩 波 明¹⁾

近年、精神科病院では在院期間の短縮、早期退院が重要視される一方で、退院して数か月後には再入院となる、回転ドア現象が目立ち始めた。回転ドア現象に対して当院では患者自身に疾病の事を理解してもらう多職種による心理教育を行っている。

心理教育プログラム全 8 回に 2009 年 12 月より 2013 年 7 月までの期間に参加した統合失調症患者の中で文章による研究の同意が得られたものは 160 名であった。プログラム前後で機能の全体的評定；GAF, 尺度, 病識評価尺度日本語版；SAI-J, 薬に対する構えの調査票；DAI-10, 統合失調症認知評価尺度日本語版；SCORS-J では有意な改善を認めた。退院群 137 名と非退院群 23 名では陽性・陰性症状評価尺度；PANSS, 簡易精神症状評価尺度；BPRS, プログラム施行前後の GAF とプログラム施行前の客観的 SCORS-J とプログラム施行後の SAI-J で有意差を認めたがプログラム終了後の SCORS-J では主観・客観共に有意差を認めなかった。退院後、当院に通院している患者 99 名に対して 1 年間入院しなかった非再入院群 77 名と 1 年以内に再入院した再入院群 22 名とではプログラム施行前後の客観的 SCORS-J のみが有意差を持って非再入院群の方が良い結果であった。統合失調症患者の再入院を防止には、認知機能が改善される働きかけが有効である事が示唆された。

10. 日本人を対象とした認知機能の評価法の検証 (一般)

¹⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

³⁾ 昭和大学腫瘍分子生物学研究所

⁴⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (腫瘍内科学部門)

高田 昂輔^{1,2)}, 石井 麻菜¹⁾

竹本 伊織¹⁾, 亀井 大輔¹⁾

藤田 健一³⁾, 佐々木康綱^{3,4)}

岩井 信市¹⁾

【背景】欧米では 5-FU 等の抗がん薬を投与された患者が認知機能の低下をきたす報告がある。しかし、これらの報告による認知機能の標準的な評価法がなく、結果のばらつきが大きい。海外で推奨されている評価法が 9 検査あり、日本人のがん患者でも適合するかどうかの検証は実施されていない。よって日本人を対象に抗がん薬による認知機能低下の評価法を確立する必要がある。本研究では健常者を対象に推奨検査を含む 18 検査を実施し、認知機能の評価法を検証した。

【方法】昭和大学薬学部の 20 歳以上の学生を対象とし、1 日目にウェクスラー成人知能検査第 3 版 (WAIS-III) 計 14 検査を、2 日目に Mini Mental State Examination (MMSE) 1 検査, Trail Making Test A and B (TMT) 1 検査, Controlled Oral Word Association Test (COWA) 1 検査, および針溝ペグボード (PEG) 1 検査を専門家でない 1 人の同一検査者が実施し、点数を算出した。また各検査の所要時間を測定し、検査終了後にアンケートを実施した。

【結果】男性 3 人女性 17 人の 20 名を被験者とした。得られた値は各検査の標準値と同様であった。各検査の所要時間もそれぞれの標準的な時間で実施できた。アンケートでは 1 検査 10 分未満であれば集中力が持続するという結果が得られた。

【考察】健常者を対象に WAIS-III, TMT, COWA, および PEG の検査を適切に実施できた。また、推奨検査のみの合計時間は約 30 分であり、最後まで集中して検査を受けられると考えられる。今後は本研究をふまえ、5-FU 等の抗がん薬を投与された患者の認知機能の評価したい。

11. ボツリヌス療法 (BoNT-A) の脳卒中痙性片麻痺歩行に及ぼす効果について (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系リハビリテーション医学専攻
柳澤志満子
昭和大学医学部リハビリテーション医学講座
川手 信行, 水間 正澄

【緒言】ボツリヌス療法 (BoNT-A) は痙縮治療として用いられるが, 施注後の歩行改善に関する足圧接地足跡解析などを用いた客観的評価報告はない. 今回, われわれは BoNT-A 前後の痙性歩行の変化を機器を用いて客観的に評価した.

【対象】脳卒中患者 16 名 (脳出血 10 名, 脳梗塞 6 名) で, 裸足歩行可能な患者を対象とした.

【方法】麻痺側下肢痙縮筋 (腓腹筋・ヒラメ筋・後脛骨筋) に合計 200 ~ 300 単位の BoNT-A 製剤を施注し, 施注前と後 (1 か月後) に, シート式足圧接地足跡計測装置 (ANIMA 社製) を用いて, 対象者の歩行を計測し, 歩行速度および歩行周期における立脚 (St)・遊脚 (Sw)・両脚支持 (Ds) 期の割合を測定した. 施注後歩行速度が低下した群 7 名 (速度低下群), 歩行速度が上昇した群 9 名 (速度上昇群) について, 歩行周期における各要素 St・Sw・Ds 期の割合を比較した. 解析は t 検定にて行い, 危険率 5% 未満を有意とした.

【結果】速度低下群では患側の St 期が増加, Sw 期が減少, Ds 期が増加したが, 速度上昇群では患側の St 期が減少, Sw 期が増加, Ds 期が減少した.

【考察・結論】低下群は, 痙縮依存の歩行のため, BoNT-A による急激な痙縮減弱により, 患肢支持が不十分になり Ds 期が増加し速度が低下したと考えた. 一方, 上昇群では痙縮減弱により, St 期の患肢足関節の動きが円滑となり, Ds 期が減少し速度が上昇したと考えた. BoNT-A 後に機器を用いた客観的評価を行う事で, 問題点が明確化し, 適切なりハ訓練を行うための指標となる事が示唆された.

12. 成長発育期からの咀嚼変化が脳発育に及ぼす影響について (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

宮野二美加¹⁾

¹⁾ 昭和大学歯学部歯科矯正学講座

²⁾ 昭和大学歯学部口腔病態診断学講座口腔病理学部門

綿引 淳一¹⁾, 田中 準一²⁾

美島 健二²⁾, 榎 宏太郎¹⁾

【目的】離乳直後は脳神経において急激な発達が起こる時期であるとともに, 咀嚼機能の獲得に極めて重要な時期でもある. われわれのグループはこれまでに, 離乳直後の咀嚼変化が精神疾患様の異常行動を起こす可能性がある事を明らかにしてきた. 本研究においては成長発育期からの咀嚼変化が脳発育に影響を及ぼすメカニズムの解明を目的とした.

【方法】実験動物には C57BL/6 雄マウスを用いた. 実験群は, 離乳直後 (3 週齢) より軟食群と硬食群に分類し 7 週齢および 14 週齢で, 海馬, 前頭皮質, 頭頂皮質を採取し, 以下の比較検討を行った. ① Real-time PCR を用いた精神疾患関連遺伝子の発現解析, ② Microarray を用いた包括的遺伝子発現解析 (階層クラスタリング解析, GO 解析, Pathway 解析).

【結果】① 遺伝子発現解析の結果, 軟食群の海馬において統合失調症関連遺伝子である 5HT2A の発現が有意に低下していた. ② Microarray 解析を行った結果, 軟食群の前頭皮質において PI3K-Akt pathway と Calcium signaling pathway に抑制が見られた.

【結論】これらの結果から, 離乳後の軟食により海馬領域の細胞内伝達経路の活性に変化があることが明らかとなり, 今後この変化と精神疾患様の異常行動の関連について検証していきたいと考える.

13. 下顎臼歯部欠損におけるオフセット配置の効果 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科全身管理歯科学系
高齢者歯科学専攻

志村 雄太

昭和大学歯学部高齢者歯科学講座

佐藤 裕二, 北川 昇

内田圭一郎, 大森美由紀

【目的】インプラントの長期的な安定のためには、適切なインプラント配置が重要であるが、同一の条件で複数の解析を行った研究は報告されていない。そこで本研究では、オフセット配置による効果を明らかにすることを目的に、有限要素法 (FEA) とひずみゲージを用いて比較・検討を行った。

【方法】擬似下顎骨にインプラント体を 3 本埋入し、チタン製上部構造体を装着したモデル (実験モデル) を製作した。上部構造体に 3 か所の荷重点 (頬側・中央・舌側) を設定した。インプラント体を直線配置したモデルと、頬・舌側にそれぞれ 1 mm オフセットさせたモデル 2 種類の計 3 種類を各 3 個製作した。さらに、インプラント周囲に 4 枚のひずみゲージを貼付した。

実験モデルをマイクロ CT 撮影し、FEA モデルを製作した。実験モデルと、FEA モデルの荷重点に 100N の垂直荷重を加えた。被圧変位量およびインプラント周囲骨のひずみを実験モデルと FEA モデルで比較・検討した。

【結果】実験モデルと FEA モデルともに、全ての配置で中央荷重時の被圧変位量が最も小さかった。また 3 種類の配置間の被圧変位量は同程度であった。ひずみの解析については、3 種類全ての配置で荷重側の圧縮ひずみが最も大きかった。3 種類のモデルにおける、ひずみ分布は同様の傾向を示した。

【考察】下顎臼歯部欠損において、オフセット配置がインプラント周囲骨に与える生体力学的効果は小さい可能性が示唆された。

14. セメントレス人工膝関節全置換術後のコンポーネント周囲の骨密度低下 (学位甲)

昭和大学医学研究科外科系整形外科学専攻
澁木 崇史

昭和大学医学部整形外科学講座

助崎 文雄, 鈴木 達矢

永井 隆士, 豊島 洋一

稲垣 克記

【目的】人工膝関節全置換術 (TKA) の術後にコンポーネント周囲の骨萎縮像がみられることがあるがその成因に関する詳細は不明である。われわれは DXA 法を用いてコンポーネント周囲の骨の変化を経時的に評価・検討し荷重伝達に伴う変化を考察した。

【対象と方法】2011 年 7 月以降に当院で行ったセメントレス TKA 症例のうち術前後の骨密度を測定可能であった 22 膝を対象とした。原疾患は全例変形性膝関節症で男性 2, 女性 20 膝であった。手術時平均年齢 76.0 歳。術前 Femoro-Tibial Angle (FTA) は 182.3°であった。関心領域の骨密度を術前、術後 1・3・6・12・24 か月時に DXA 法を用いて測定した。下肢アライメント変化については FTA で評価した。

【結果】正面において脛骨外側では術前に比して術後 1・6 か月時に有意な骨密度増加を、脛骨内側では術後 1 か月時と比べて術後 12 か月時に有意な骨密度低下を認めた。側面では大腿骨顆部前方で術後 1 か月時と比べて術後 24 か月時に有意な骨密度低下を認めた。FTA は術後 171.2°に矯正されていた。

【考察】TKA 施行により下肢アライメント、荷重軸は変化する。脛骨内側・大腿骨顆部前方では骨密度は低下する傾向を認めた。stress shielding の影響と考えるがいつまでその影響が及ぶのかは明らかではなく今後も観察を継続し検討を重ねていく。

15. Cdc42 遺伝子の生後成長期の軟骨形成における機能解析 (学位甲)

昭和大大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

長濱 諒^{1,2)}

¹⁾ 昭和大大学歯学部歯科矯正学講座

²⁾ 昭和大大学歯学部口腔生化学講座

山田 篤²⁾, 上條竜太郎²⁾

槇 宏太郎¹⁾

Rho ファミリー低分子量 G タンパク質に属する Cdc42 は、細胞の様々な機能に重要な役割を果たしていると考えられている。Cdc42 を主に軟骨細胞特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの解析より、Cdc42 が胎生期における軟骨形成に重要であることが示唆されたが、このマウスは、生後数日で致死となるため、生後成長期の軟骨形成における機能は不明であった。そこで、時期特異的に軟骨細胞で Cdc42 遺伝子を欠損させるコンディショナルノックアウトマウス (Cdc42^{f/f};Col2CreERT:Cdc42 cKO) を作製し、生後成長期の軟骨形成における Cdc42 の機能を検討した。Cdc42 cKO マウスはコントロールマウスと比較し、生後 40 日齢までに、体重および体長が顕著に低下し、さらに長管骨成長板の組織解析より、肥大軟骨細胞層の肥厚、増殖軟骨細胞の柱状配列の乱れが認められた。また、軟骨形成に重要な役割を果たしている PTH/PTHrP 受容体を介する制御における Cdc42 の機能を検討するために、軟骨細胞に PTH を処理した際の cAMP 産生量を測定したところ、Cdc42 cKO では有意に cAMP 産生量の減少が認められた。これらの結果より、Cdc42 は胎生期および生後成長期の軟骨形成に重要な役割を果たしていること、PTH/PTHrP 受容体を介した軟骨細胞分化制御に関与していることが示唆された。

16. 活性型ビタミン D₃ による細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin の発現制御機構の解明 (学位甲)

昭和大大学大学院歯学研究科全身管理歯科学系歯科麻酔科学専攻

平沼 克洋^{1,2)}

¹⁾ 昭和大大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

²⁾ 昭和大大学歯学部口腔生化学講座

山田 篤²⁾, 上條竜太郎²⁾

飯島 毅彦¹⁾

細胞外マトリックスタンパク質 Nephronectin は骨および腎臓の器官形成における細胞-細胞外マトリックス相互作用に重要な役割を果たしていると考えられている。これまで TGF- β 、TNF- α および Oncostatin M に Nephronectin の発現を強く抑制する活性を有する報告がされてきた。申請者は、マウス頭蓋冠由来骨芽細胞株 MC3T3-E1 細胞を用い、Nephronectin の発現を制御する因子のスクリーニングを行ったところ、活性型ビタミン D₃ に発現を上昇させる作用があることを見出した。この発現上昇は活性型ビタミン D₃ の構造類縁体である EB1089 (100 ng/ml) および Caltipotriol (100 ng/ml) を処理した際にも同様に認められた。活性型ビタミン D₃ による発現上昇は、活性型ビタミン D₃ の濃度が 1ng/ml 以上で、また、12 時間以降有意に上昇し、濃度および時間依存的であった。活性型ビタミン D₃ はビタミン D 受容体を介し、細胞内に情報が伝達される。そこで、ビタミン D 受容体の発現量を siRNA により低下させたところ、活性型ビタミン D₃ により誘導される Nephronectin の発現量は抑制された。以上の結果より、骨形成に重要な役割を果たしている活性型ビタミン D₃ はビタミン D 受容体を介し Nephronectin の発現を制御していることが示唆された。

17. 内軟骨性骨化における軟骨細胞の分化に対する TPD52 ファミリーの役割の検索 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系口腔外科学専攻

伊藤 千洋¹⁾

¹⁾ 昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

²⁾ 昭和大学歯学部口腔生化学講座

椋代 義樹¹⁾, 加藤 光佑¹⁾

本橋 宏美¹⁾, 糸瀬 昌克^{1,2)}

近藤 誠二¹⁾, 代田 達夫¹⁾

【目的】TPD ファミリーは TPD52, 53, 54, 55 が単離されている。これらは種々の癌細胞に発現が認められているが、正常細胞ではあまり発現が認められておらず、その役割は解明されていない。そこで本研究では同ファミリーの骨芽・軟骨細胞の増殖・分化への役割の検索を行った。

【方法】MC3T3-E1 細胞, ATDC5 細胞および, RAW264.7 細胞の未分化群, 分化群で TPD52, 53, 54 遺伝子とタンパク発現を RT-PCR と Westernblot にて検索した。次に ATDC5 細胞に TPD52, 53, 54 を強制発現, ノックダウンし生物学的アッセイと RT-qPCR にて増殖および分化への役割を検索した。

【結果】MC3T3-E1 細胞は分化に応じ TPD52 のタンパク, TPD52, 53 遺伝子発現量が増強し ATDC5 細胞は逆の結果が得られた。ATDC5 細胞は, TPD52 強制発現群で ALPase 活性, Ca 蓄積, TypeX コラーゲン, ALP 遺伝子が抑制され, TPD54 強制発現群で ALPase 活性, Ca 蓄積が促進, TypeX コラーゲン, ALP 遺伝子が増強し, TPD54 ノックダウン群で ALPase 活性, TypeX コラーゲン, ALP 遺伝子が抑制された。

【結論】TPD ファミリーは軟骨細胞の増殖, 初期分化や成熟化にほぼ影響は無かったが, 最終分化において TPD52 は抑制的に, TPD54 は促進的に働くことが明らかになった。

18. 大腸鋸歯状病変における拡大内視鏡観察の有用性に関する検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (消化器内科学分野) 専攻

木原 俊裕¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (消化器内科学部門)

²⁾ 昭和大学病院内視鏡センター

久保田祐太郎¹⁾, 小西 一男¹⁾

牛腸 俊彦¹⁾, 柳澤 文人¹⁾

飯島堅太郎¹⁾, 田川 徹平¹⁾

紺田 健一¹⁾, 新村 健介¹⁾

東條 正幸¹⁾, 矢野雄一郎¹⁾

山村 冬彦²⁾, 吉田 仁¹⁾

【目的】Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) は大腸癌の前駆病変として注目されているが、内視鏡的に Hyperplastic polyp (HP) との鑑別が問題となる。SSA/P と HP における拡大内視鏡観察の有用性について検討する。

【方法】2010年6月から2012年5月までに当科で内視鏡的に切除しえた SSA/P 96 病変, HP 72 病変を対象とし, 臨床病理学的所見・内視鏡所見を比較検討した。拡大内視鏡所見の検討項目は pit pattern (開 II 型 pit を含む), capillary pattern (CP), varicose microvascular vessel (VMV) を加え検討した。

【結果】SSA/P は, 右側大腸 (84%) に局在し, II 型 pit (99%), CP type I (95%) を示す病変の頻度が高かった。一方, HP は左側大腸 (51%) にわずかに多く, II 型 pit (80%), CP type I (73%) を示す病変の頻度が高かった。開 II 型 pit および VMV を用いた SSA/P 診断の感度, 特異度は, 各々 62%; 85%, 36%; 70% であった。開 II 型 pit を用いた陽性的中率は 87% であった。さらに, II 型 pit を有する HP, SSA/P 病変に限り検討すると, 開 II 型 pit あるいは VMV 所見を認めた病変の 79% (44/56) が SSA/P であった。

【結語】SSA/P と HP の鑑別において, 占居部位, pit pattern に加え, 開 II 型 pit と VMV を用いることでより高精度の鑑別が期待できる。

19. 胆嚢癌隆起性病変の細胞異型度に注目した臨床病理学的検討 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系臨床病理診断学専攻

司馬 信一¹⁾

- 1) 昭和大学医学部臨床病理診断学講座
 2) 昭和大学藤が丘病院臨床病理診断科
 3) 昭和大学藤が丘病院消化器一般外科
 4) 昭和大学医学部外科学講座 (消化器一般外科学部門)
 5) 昭和大学藤が丘病院放射線科
 大池 信之²⁾, 鈴木 怜佳²⁾
 初鹿野誠也¹⁾, 野呂瀬朋子²⁾
 磯邊 友秀²⁾, 塩川 章²⁾
 竹山 信之⁵⁾, 田中 淳一³⁾
 村上 雅彦⁴⁾, 瀧本 雅文¹⁾

【背景】胆嚢癌はしばしば胆嚢内腔に突出する隆起性病変を形成するが、この中には多段階発癌を示す胆嚢内乳頭管状腫瘍 (ICPN) も含まれ、異型度は多様であると考えられる。今回、隆起性病変を構成する腫瘍細胞の異型度が病期や予後を含めた臨床病理像に關与するか検討した。

【対象・方法】胆嚢癌 (腺癌) 83 例のうち、胆嚢内腔にマクロサイズ (1 cm 以上) の隆起性病変を伴った 46 例を抽出し、隆起性病変の殆どが低分化腫瘍で構成された 5 例を除外した 41 例を対象とした。隆起性病変の腫瘍腺管の異型度から後述する 3 群に分類し、臨床病理学的検討を行った。A 群：低異型度の腫瘍腺管のみから構成される腫瘍、B 群：低異型度と高異型度の腫瘍腺管が混在する腫瘍、C 群：高異型度の腫瘍腺管のみから構成される腫瘍。

【結果】41 例中、13 例は A 群、11 例は B 群、17 例は C 群に分類された。平均腫瘍径は A 群 1.6 cm、B 群 3.7 cm、C 群 3.4 cm で、肉眼形態を有茎性、亜有茎性、広基性に分類すると、A 群は 7 例、5 例、1 例、B 群は 4 例、6 例、1 例、C 群は 0 例、10 例、7 例であった。隆起性病変内部に浸潤癌を含む割合は A 群 0%、B 群 9%、C 群 82% であった。細胞形質を固有型、化生型、混在型に分類すると、A 群は 2 例、1 例、10 例、B 群は 8 例、1 例、2 例、C 群は 14 例、1 例、2 例であった。p53 過剰発現率は A

群 8%、B 群 36%、C 群 41% であった。深達度を Tis+T1/T2/T3 で表すと、A 群、B 群、C 群の順で、13/0/0 例、7/4/0 例、3/10/4 例であった。リンパ節転移陽性率は A 群 0%、B 群 9%、C 群 24%、遠隔転移陽性率はいずれも 0% であった。3 年生存率は A 群 100%、B 群 100%、C 群 82%、5 年生存率は A 群 100%、B 群 100%、C 群 69% であり、5 年生存率では有意差が得られた (P = 0.02)。

【結論】C 群が A 群や B 群と比べ悪性度が高く、予後不良であった。隆起性病変を構成する腫瘍腺管の異型度によって、臨床病理像が大きく異なる傾向が得られた。

20. 口腔扁平上皮癌間質における VEGF165b の病理学的意義の解明 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系口腔外科学専攻

長崎 正寛

昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

近藤 誠二, 椋代 義樹

代田 達夫

【緒言】Vascular endothelial growth factor (VEGF) は最も重要な血管新生因子で、その遺伝子発現はオルタネイティブスプライシングにより複数のバリエーションフォームが存在する。中でもバリエーションフォーム VEGF165 は強力な血管新生作用を示し、さまざまな細胞の増殖・分化・腫瘍血管新生に重要な役割を果たしている。一方、バリエーションフォーム VEGF165b は、血管新生抑制作用を持っており、本研究では口腔扁平上皮癌が発現する VEGF165b が間質細胞の生物学的活性にどのような影響があるか、VEGF165b の発現と臨床病理学的特徴の關係性を検討した。

【材料・方法】ヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) と口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC2, 3, 4, SAS) を用い、VEGF165 および VEGF165b の発現状態を quantitative real-time PCR や Western blotting 法にて検討した。VEGF165b 添加による NHDF の細胞増殖、細胞接着、ゼラチナーゼ分解能を検討した。さらに臨床検体を使用し口腔扁平上皮癌組織における alpha-smooth-muscle actin (α -SMA)、VEGF165、VEGF

165b の発現状態を検討した。

【結果】NHDF に比較し HSC2, SAS で VEGF 165b の発現上昇を RNA, タンパクレベルで認めた。VEGF165b 刺激後の NHDF 増殖促進効果は認められなかったが, MMP-2, -9 の発現誘導がなく, 細胞外基質への細胞接着能を亢進させた。口腔扁平上皮癌組織の腫瘍細胞および間質細胞に VEGF165b の発現を認めた。

【結論】本研究により腫瘍間質環境下における口腔扁平上皮癌が発現する VEGF165b は, 腫瘍間質環境下において線維芽細胞のゼラチナーゼ発現を抑える事によって抗血管新生に関与している事が示唆された。

21. エピガロカテキングレート of 甲状腺未分化癌の接着能およびインテグリン抑制効果 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

宮澤 昌行^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

²⁾ 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座

³⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門

⁴⁾ 昭和大学薬学部創薬分子薬学講座薬品製造化学部門

岩井 信市³⁾, 林 武史^{1,2)}

宇高 結子¹⁾, 佐々木晶子¹⁾

橋本翔太郎¹⁾, 三邊 武彦¹⁾

福原 潔⁴⁾, 小口 勝司¹⁾

【目的】甲状腺未分化癌においても, 転移の有無は患者の予後を左右する極めて重要な因子である。われわれは, xCELLigence Real Time Cell Analyzer (RTCA) を用いて, 生体外で細胞の遊走能, 浸潤能を即時的に測定してきた。インテグリンのリガンドになっているペリオスチンは口腔癌と比べ甲状腺未分化癌 (TCO-1) で 150 倍以上極めて高く発現していることを報告してきた。また, (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) は, マトリックスメタロプロテアーゼの阻害能を有し, 抗腫瘍効果を持つことが知られている。今回われわれは, 3 種類の頭

頸部未分化癌細胞を用いて, EGCG の接着能および増殖能とペリオスチンおよびインテグリンに対する抑制効果を評価する目的で本研究を行った。

【方法】未分化癌であるヒト舌癌 (SAS), 口腔底癌 (HO-1-u-1) および TCO-1 細胞株を用いた。接着能と増殖能は SAS および HO-1-u-1 は最終濃度 50 ~ 200 μ M で, TCO-1 は最終濃度 10 ~ 200 μ M で EGCG を培地に添加し, RTCA にて測定を行った。EGCG を培地に添加した 6 時間後に mRNA を採取しリアルタイム PCR を用いて定量した。

【結果】EGCG により 3 種類の頭頸部癌の接着能は濃度依存的に抑制された。特に TCO-1 で 50 μ M 以上の濃度の EGCG ではほぼ完全に接着能と増殖能を阻害する強い抑制効果がみられた。さらに EGCG は, インテグリン αV の mRNA 発現量を減少させた。

【考察】われわれは, EGCG による頭頸部癌, 特に TCO-1 の接着能および増殖能に対する抑制効果を明らかにした。TCO-1 における EGCG による接着能および増殖能の強い抑制はインテグリン αV 発現抑制の関与が考えられる。

22. UFLC-MS/MS 法によるヒト涙液中 tegafur および 5-fluorouracil の高感度分析法 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科社会医学系法医学専攻

小淵 律子^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部法医学講座

²⁾ 昭和大学医学部眼科学講座

³⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (腫瘍内科学部門)

⁴⁾ 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座

⁵⁾ 昭和大学腫瘍分子生物学研究所

李 曉鵬¹⁾, 石田 博雄³⁾

熊澤 武志¹⁾, 廣澤 慎子²⁾

池田賢一郎⁴⁾, 藤城 雅也¹⁾

藤田 健一⁵⁾, 入野 晋¹⁾

小林 一女⁴⁾, 佐々木康綱³⁾

高橋 春男²⁾, 佐藤 啓造¹⁾

経口抗がん剤 S-1 は, テガフル (FT)・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤である。FT は,

肝臓で 5-フルオロウラシル (5-FU) に代謝され、抗腫瘍効果を発揮する。近年、S-1 療法による涙道閉塞、角膜炎などの眼合併症が報告され、涙液中 FT および 5-FU の関与が指摘されているが、涙液中薬物濃度の解析法は確立されていない。本研究は、ヒト涙液中 FT および 5-FU について、順相カラムを用いた超高速液体クロマトグラフィー (UFLC)-タンデム質量分析 (MS/MS) による簡便かつ高感度な解析法を確立した。涙液 10 μ l に薬物を添加した後、液一液抽出を行い、遠心分離した上清 15 μ l をダイレクトに分析システムにアプライして分析を行った。ネガティブ大気圧化学イオン化法 (APCI) を用いた多重反応モニタリング (MRM) 測定により、FT および 5-FU は、涙液から 1 分以内に感度よく検出された。検量線は 0.04 ~ 4.0 μ g/ml の範囲で相関係数が 0.9978 以上の良好な直線性が得られ、検出限界は 0.04 μ g/ml であった。回収率は 99 ~ 128% で、再現性を示す CV は 5.2% 以下であった。本法を用いて S-1 投与患者の涙液中 FT および 5-FU の分析を試みたところ、未変化体 FT だけでなく、活性代謝物 5-FU も同定かつ定量が可能であった。本法は微量生体試料中薬物成分について高感度ハイスループット分析が可能で、眼科をはじめとする臨床領域における薬物および代謝物の微量分析に有用と考える。

23. 鼻中隔浸潤を伴う口蓋粘表皮癌を口腔内および内視鏡下鼻内手術を併用し切除し得た 1 例 (一般)

- 1) 昭和大学頭頸部腫瘍センター
 - 2) 昭和大学歯学部口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門
 - 3) 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座
 - 4) 昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門
- 勝田 秀行^{1,2)}, 倉澤 侑也^{1,2)}
 八十 篤聡^{1,2)}, 江川 峻哉^{1,3)}
 櫛橋 幸民^{1,3)}, 池田賢一郎^{1,3)}
 近藤 誠二⁴⁾, 代田 達夫⁴⁾
 嶋根 俊和^{1,2,3)}

鼻中隔に浸潤した口蓋小唾液腺癌の切除を行う場合、口腔内からの切除では鼻中隔の安全域が不確実

になりやすい。また、鼻内からのアプローチでは口蓋側の切除が困難である。今回われわれは、鼻中隔浸潤を伴う正中口蓋粘表皮癌に対して、口腔内および内視鏡下鼻内手術により切除し得たため報告する。

【症例】47 歳，女性。

【初診】2014 年 12 月。

【主訴】口蓋正中部の腫瘍。

【既往歴・家族歴】特記事項なし。

【現病歴】2009 年頃から口蓋正中部に腫瘍を自覚するも放置していた。2014 年 11 月感冒症状のため耳鼻咽喉科を受診した際、口蓋正中部の腫瘍を指摘され、12 月精査加療目的に当センターを受診した。

【現症】口蓋正中部に被覆粘膜は正常の 21 × 24 mm 大の隆起を認めた。

【画像所見】口蓋正中から鼻中隔にかけて腫瘍性病変を認めた。

【処置】生検により粘表皮癌と病理組織学的診断を得たため、2015 年 2 月全身麻酔下に口蓋悪性腫瘍切除術を施行した。口蓋側は口腔外科医が鼻口蓋管後方から両側上顎口蓋側歯槽部を経て、軟口蓋前方までを安全域と設定し、鼻腔側は耳鼻咽喉科医が内視鏡下鼻内手術により鼻口蓋管より後方の鼻中隔軟骨から篩骨垂直板さらには鋤骨までを安全域に設定し腫瘍を一塊に切除した。

【病理組織学的所見】粘表皮癌，切除断端陰性。

【考察】口腔外科医と耳鼻咽喉科医が手術を行うことにより、低侵襲かつ確実な安全域の設定ができ鼻中隔浸潤を伴う正中口蓋粘表皮癌を切除し得た。

24. 片側唇顎口蓋裂初回手術における上顎形態の影響について (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科外科系形成外科学専攻

林 奈津子

昭和大学医学部形成外科学講座 (形成外科学部門)

林 稔, 吉本 信也

当院では口唇口蓋裂に対して生後 3 か月に口唇形成術、1 歳に口蓋形成術を施行し、手術の際に上顎歯槽模型を採型している。経時的な上顎の形態変化についての報告は多数認められ、その内容は上顎骨の成長や言語機能障害評価など多岐にわたって

る。また、口蓋形成術を施行する際に硬口蓋後方の破裂幅径が術式に及ぼすことは周知の通りである。今回われわれは口蓋形成術直前の硬口蓋後方の破裂縁に注目し計測したので報告する。

【対象と方法】2011年3月から2014年6月の3年間に昭和大学形成外科で治療を行った完全片側唇顎口蓋裂患者27例を対象とした。硬口蓋前方を閉鎖しない群を対照群として19例、Vomer flapを用いて閉鎖した群を比較群として8例で比較検討した。口唇形成術前、口蓋形成術前に採取した上顎歯槽模型を直接計測し実態測定を行った。計測部位は全歯槽弓長径、前方、中央、後方部の歯槽弓幅径および破裂幅径とした。

【結果】すべての項目で対照群、比較群に有意な差は認めなかった。硬口蓋前方を閉鎖することで、1歳の時点ではあきらかな顎成長障害は認めなかった。また硬口蓋を部分閉鎖することで口蓋形成術時に破裂幅径の狭小化を期待したが思うような結果にはならなかった。しかし硬口蓋前方の閉鎖は口蓋形成術時よりも口唇鼻形成術時に行う方が容易であることから、初回手術時に硬口蓋前方を部分閉鎖する意義があると思われた。

25. 顎顔面外科手術を伴う歯科矯正治療における手術前後の咀嚼効率変化 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

常岡 美里¹⁾

¹⁾昭和大学歯学部歯科矯正学講座

²⁾昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

山口徹太郎¹⁾、近藤 誠二²⁾

代田 達夫²⁾、榎 宏太郎¹⁾

【目的】顎顔面外科手術後の機能的変化を定量的に評価することは、外科的矯正治療の治療計画、治療目標の立案において有益である。機能的変化は経時的に回復することが知られているが、その回復に寄与する機構については不明な点が多い。今回、咀嚼効率の上昇に関与する要因を検討するため、昭和大学歯科病院において顎顔面外科手術が施行された顎変形症患者の咀嚼効率について経時的に観察した。

【資料および方法】調査対象は2013年8月から

2015年5月末日までに当科で手術を伴う矯正治療を行った患者27例(男性15名平均手術時年齢22.8歳、女性12名平均手術時年齢23.7歳)である。検査方法はガム咀嚼・シリコンバイト・咬合感圧シート・咀嚼筋電図(左右側頭筋前腹・左右側頭筋後腹・左右咬筋)を行い咀嚼効率について評価を行った。検査時期は術直前・術後3か月・術後6か月・術後1年とした。

【結果】術直前と比較し、術後3か月においてガム粒子残存率の増加、咀嚼効率値・咬合接触点・咬合接触面積・咬合力・咀嚼筋電図積分値の低下が認められた。術後3か月と比較し、術後6か月においてガム粒子残存率の低下、咀嚼効率値・咬合接触点・咬合接触面積・咬合力・咀嚼筋電図積分値の増加が認められた。

【考察】症例でその傾向は異なるが術後経時的に咀嚼効率の回復傾向が観察された。術後矯正による歯列の改善と同時に手術侵襲からの回復や術後の咬合への適応があるものと考えられる。

26. 顎顔面形態別にみた咀嚼運動時の上下顎の歯の接触解析と顎運動 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

峯村英一郎¹⁾

¹⁾昭和大学歯学部歯科矯正学講座

²⁾東京工業大学大学院理工学研究科機械制御システム学専攻

竹内 陽平¹⁾、馬目 佳人²⁾

伊能 教夫²⁾、榎 宏太郎¹⁾

【目的および緒言】軟骨性成長を主とする顎顔面領域の形態形成においては咀嚼や咬合状態などの顎口腔機能の成長と密接に関連し合い、相互に影響を及ぼしていると考えられる。しかしながら、現在まで顎顔面形態と顎運動等の顎口腔機能との関連性について言及している文献は多くない。そこで本研究では顎運動表示システムおよび関連プログラムを利用し、上下顎の歯列の接触に焦点を当てた際の顎顔面形態と顎口腔機能、主に顎運動との相互に及ぼす影響と関連性について検討することを目的とした。

【対象および方法】対象は昭和大学歯科病院矯正歯科を来院した著明なパラファンクション、ブラキ

シズムやクレンチング等の習癖を有さない永久歯列期の患者 5 名とし、顎運動表示システムおよび関連プログラムを用い、ガム咀嚼運動中の運動路、上下顎の歯の接触状態、咀嚼筋の起始・停止相当部の二点間距離の解析・計測を行った。

【結果】被験者 5 名にガム咀嚼運動中に作業側の上下顎の歯の接触が生じる前もしくはそれと同時期に平衡側臼歯での歯の接触が認められた。また、その際の咀嚼筋の起始・停止相当部の二点間距離の変化には顎顔面形態ごとで違いが見られた。

【考察】咀嚼運動における食物粉碎時には平衡側に上下顎の歯の接触を生じることがあり、その際には顎顔面形態によって、下顎運動に違いが生じている可能性がある。

27. 頭頸部腫瘍センター開設前後における頭頸部腫瘍患者の推移（一般）

- 1) 昭和大学頭頸部腫瘍センター
- 2) 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座
- 3) 昭和大学歯学部口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門
- 4) 昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門
 - 櫛橋 幸民^{1,2)}、勝田 秀行^{1,3)}
 - 池田賢一郎^{1,2)}、八十 篤聡^{1,3)}
 - 江川 峻哉^{1,2)}、倉澤 侑也^{1,3)}
 - 池谷 洋一²⁾、近藤 誠二⁴⁾
 - 小林 一女²⁾、嶋根 俊和^{1,3)}

頭頸部腫瘍センターは医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科医 4 名と歯学部口腔腫瘍外科医 4 名の計 8 名で構成され、頭頸部腫瘍に対する集学的治療に特化した部門として 2014 年 9 月 1 日に開設された。頭頸部腫瘍センターが対象とする疾患はいわゆる頭頸部癌であり、主に咽喉頭癌、鼻副鼻腔癌、舌口腔癌、甲状腺癌、唾液腺癌などであるが、良性疾患も含まれる。今回の目的は頭頸部腫瘍センター開設前後における頭頸部腫瘍患者数や疾患内容、治療内容などの変化を検討することである。対象および期間は、開設前の 2014 年 1 月から 8 月までの 8 か月間に耳鼻咽喉科で入院した頭頸部腫瘍患者と開設後の 2015 年 1 月から 8 月までの 8 か月間に頭頸部腫瘍センターで入院した頭頸部腫瘍患者とした。結果は

開設前の患者数が 110 人、そのうち頭頸部癌患者数が 49 人であった。治療内容としては初回手術治療が 14 例、放射線併用全身化学療法が 13 例、その他が 22 例であった。開設後の患者数は 139 人で頭頸部癌患者数が 78 人であった。初回手術治療が 49 例、放射線併用全身化学療法が 8 例、その他が 21 例であった。頭頸部腫瘍センター開設により頭頸部腫瘍患者数の増加がみられ、前年の約 1.6 倍であった。特に舌口腔癌患者数の数が大きく増えた。また初回手術症例数が大きく増加しており前年の 3.5 倍だった。頭頸部腫瘍センター開設の意義は大きかったと考える。

28. 頭頸部腫瘍センター（口腔腫瘍外科学部門）における 1 年間の臨床的統計（一般）

- 1) 昭和大学頭頸部腫瘍センター
- 2) 昭和大学歯学部口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門
- 3) 昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門
- 4) 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座
 - 八十 篤聡^{1,2)}、倉澤 侑也^{1,2)}
 - 勝田 秀行^{1,2)}、江川 峻哉^{1,4)}
 - 櫛橋 幸民^{1,4)}、池田賢一郎^{1,4)}
 - 嶋根 俊和^{1,2)}、近藤 誠二³⁾
 - 代田 達夫³⁾

がんを知り、がん向き合い、がんを負けない社会をつくることを目標とした厚生労働省のがん対策にのっとり、昭和大学では頭頸部腫瘍センターが、歯学部では口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門が 2014 年 10 月に新設された。

設立以来、当部門および、当センターにおける口腔癌治療について 1 年の臨床統計学的観察を行ったのでその結果を報告する。

【対象・方法・結果】2014 年 10 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日までの 1 年間に昭和大学歯科病院口腔腫瘍外科外来を受診した患者および、昭和大学病院頭頸部腫瘍センターにて口腔癌治療を受けた患者に対し、年齢、性別、疾患名、TNM 分類、Stage 分類、診療内容について診療録より転記し、新患数、再診率等について臨床統計学的に検討した。

また、チーム医療として行っている昭和大学病院

歯科・歯科口腔外科ならびに昭和大学歯科病院口腔リハビリテーション科との連携についても多少の結果が得られたので記載した。

【考察】口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門および昭和大学病院頭頸部腫瘍センター新設1年目の臨床統計を行った。月を追うごとに治療患者数の増加がみられた。また、5月以降の患者数増加は昭和大学頭頸部腫瘍センター外来の造設が大きく関与していると考えられた。

今後も、さらなる部門、頭頸部腫瘍センターのアップグレードおよび集学的治療を行うためにスタッフの充実が必要であると考えられた。

29. 初産婦における体温低下と切迫早産の関連性について

一切迫早産妊婦と正常妊婦を比較して—(一般)

1) 昭和大学保健医療学部看護学科

2) 昭和大学保健医療学部

川嶋 昌美¹⁾, 大滝 周¹⁾

浅野 和仁²⁾, 高木 睦子¹⁾

津川 博美¹⁾

妊婦は、妊娠により子宮が増大し下大静脈を圧迫することにより、骨盤内の血液循環が悪化し、下半身の体温が低下しやすいと言われている。妊婦の体温低下は、早産や微弱陣痛などさまざまな異常の誘引であるといわれている。しかし、早産になる危険性が高い切迫早産と体温低下との関連について明らかにされていないのが現状である。

そこで、本研究で、初産婦を対象とした切迫早産と体温低下との関連について調査を行った。

まず、切迫早産妊婦と正常妊婦を対象に質問紙を用いて体温低下の自覚に関する調査を行ったところ、両者間で有意差が認められ、切迫早産妊婦では体温低下を自覚している者が多いことが明らかとなった。次に、切迫早産妊婦と正常妊婦の体温を測定し、体温低下との関連性について検討した。その結果、腋窩温では有意な差が認められた。これらの結果より、切迫早産妊婦と体温低下に関連があることが推察され、切迫早産妊婦の体温低下に対する介入が必要であると考えられる。

30. ラット回盲部における slow wave の生後発達 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体調節機能学分野) 専攻

遠藤 利行

昭和大学医学部生理学講座 (生体調節機能学部門)

長谷川義真, 大熊 公樹

鬼丸 洋, 金丸みつ子

飯塚眞喜人, 泉崎 雅彦

乳幼児期に特徴的に見られる腸管運動機能異常の一つに腸重積がある。発症年齢は1歳未満が過半数を占め、その大半が特発性である。腸重積の好発部位は回盲部であり、この領域の腸管運動の生後発達異常が関与している可能性がある。また特発性の中にアデノウイルス、大腸菌等による先行感染の関与が示唆される症例があり、成ラット・マウスを用いてリポ多糖誘発性腸重積に関する研究が行われている。しかしラットの腸管運動機能の生後発達に関する研究は少ない。それゆえ本研究では回盲部の運動機能の生後発達について摘出腸管標本を用いて調べた。実験には生後0~2, 7±1, 14±1, 21±1日のラットを用い、回腸および回盲弁付近から吸引電極を用いて slow wave を記録した。

生後0~2日の新生ラットでは不規則な頻度・振幅の slow wave が回腸で観察された。生後7±1日以降安定し、どの日齢でも4から6秒程度であった。回盲弁付近では回腸に比べて slow wave の振幅が小さく記録できないことがあった。どの日齢のラットでも腸管を縦方向に切断し内側面を広げると slow wave は消失し、張力をかけるように広げると再び出現した。以上の結果より slow wave 発現には張力が必要であり、生後0±1日ラットでは壁性腸管神経叢や平滑筋間の協調機構が十分発達しておらず規則的な slow wave を誘発できないと考えられた。

31. 特異的読字障害児の音読における視線の特徴 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻

北條 彰

昭和大学医学部小児科学講座

田角 勝, 花岡健太郎

阿部 祥英, 板橋家頭夫

【背景】特異的読字障害は、学習障害の一つであり知的障害がないにもかかわらず、読字を苦手とする。近年の研究では、decodingの問題と考えられている。今回、特異的読字障害の児童が読字において、どのように読んでいるのか視線を分析し、その特徴を評価した。

【対象と方法】対象は、読字障害群 (17人)、ADHD (注意欠如多動障害) 群 (10人)、コントロール群 (12人) の児童である。対象の児童に音読検査課題 (「特異的発達障害診断・治療のための実践ガイドライン」の読み検査課題) を実施し、読み飛ばしと読み誤りの回数を測定した。同時に音読検査課題中の視線の動きを Tobii 社製の眼球運動計測・視線追跡装置を用いて、注視点の数 (視線を動かした数) や注視点の大きさ (視線が停滞した時間) を比較し検討した。

【結果】(1) 読み飛ばしの回数、読み誤りの回数ともにコントロール < ADHD < 読字障害の順に多い傾向があった。(2) 4種類すべての音読検査課題において、読字障害群の注視点数がコントロール群の注視点数よりも有意に多かった ($p < 0.01$)。

【結語】読字障害の児童は文字の decoding に問題があり、文字の配列を単語として認識することが苦手である。そのため、視線追跡検査では文節から文節に視線を円滑に動かせない。それを補うために指で文字を拾い、視線から一文字に時間をかけ、さらに元に戻りながら読む。そのため子どもの視線は、不自然な停滞や動きを示し、落ち着きがなく眼球運動に問題があるようにもみえてしまう。

32. 幼児における口腔機能と全身の発達に関する研究

一筋肉量を指標とした幼児の咬合力について一 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科スペシャルニーズ口腔医学系口腔衛生学専攻

藤井香菜子

昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座口腔衛生学部門

石崎 晶, 小川 綾野

浅見 拓哉, 権 暁成

弘中 祥司

幼児期の機能発達は著しく、口腔機能も例外ではない。特に咬合力は年齢と共に増加する。幼児の咬合力は握力や重心動揺などの全身的な発達との関連が多く報告されているが、筋肉量との関連性の報告は少ない。なぜならば、幼児では安全かつ簡便な筋肉量測定の方法が確立されていないからである。本研究では成人で広く使用されているバイオインピーダンス法 (以下 BIA 法) を用いて幼児の筋肉量を測定し、有用性を検討すること、さらに、幼児の咬合力と全身の筋肉量との関連を明らかにすることを目的とした。

対象は3歳から6歳の幼児79名とした。調査項目は、性別、年齢、身長、体重、咬合力、握力、咬筋 (筋厚、脂肪厚)、下腿後面 (筋厚、脂肪厚)、下腿周囲長、骨格筋量、体脂肪量とした。

BIA法を用いた幼児の体脂肪量は、先行論文の komiya (2009) の計算式での算出値と有意に相関していた。

咬合力は、年齢、身長、握力と有意に相関したが、咬筋厚や全身の骨格筋量とは有意な相関はなかった。骨格筋量は年齢、握力、下腿後面筋厚と有意に相関した。一方、咬筋の筋厚は増齢での変化は認めなかったが、脂肪厚は有意に減少した。

BIA法を用いた幼児の筋肉量測定は有用である可能性が示唆された。

幼児の咬合力は、握力と異なり骨格筋量や筋厚と関連がなかった。咬合力増加の背景因子として、既知の因子の他に咬筋の質的变化が示唆された。

33. 発育性股関節形成不全に対する広範囲展開法の術後経過の検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科外科系整形外科学専攻

吉川 泰司^{1,3)}

¹⁾ 昭和大学江東豊洲病院整形外科

²⁾ 昭和大学横浜市北部病院整形外科

³⁾ 昭和大学医学部整形外科学講座

中村 正則²⁾, 助崎 文雄³⁾

宮岡 英世³⁾, 稲垣 克記³⁾

【はじめに】発育性股関節形成不全 (以下 DDH) で保存加療による脱臼整復が困難な症例に対し、当科では 1992 年から広範囲展開法による観血的整復術 (以下 OR) を施行してきた。OR 施行後成人期に困難な補正手術が必要な症例が存在し、小児期補正手術を適切な適応条件で手術可能であれば、このような症例を減らすことができると考えられる。

【目的】DDH に対して OR を施行した症例で、小児期に補正手術を施行せず最終診察時に経過不良となった症例を調査した。

【対象】OR を施行し 6 年以上経過観察可能であった 39 関節のうち、補正手術の施行されていない 32 関節を対象とした。

【方法】全て股関節単純 X 線写真正面での脱臼整復後外固定除去時の骨頭位置、6 歳時の CE 角、大腿骨頸体角、骨頭側方移動、骨頭上方移動について調査した。

【結果】全ての項目で有意に経過不良例が多かった。

【考察】DDH の脱臼整復後に遺残した白蓋形成不全に対する小児期補正手術に関して、多くの有効性を示す報告がある。しかしながら、成長とともに白蓋形成不全が改善していく症例があり、本来補正手術の必要ない症例に対しても手術が施行される可能性がある。今回の研究では、6 歳時 CE 角、大腿骨形態角、骨頭側方移動、骨頭上方移動の項目で有意差があり、それぞれの項目を満たす症例は、より小児期補正手術を勧めても良いと考えられた。

【まとめ】DDH に対し OR を施行しなかった症例を調査し、小児期補正手術の適応について検討した。

34. 発達期脳神経における全身麻酔薬による細胞死誘導の検討 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科全身管理歯科学系歯科麻酔科学専攻

今野 歩¹⁾

¹⁾ 昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

²⁾ 昭和大学歯学部口腔生理学講座

³⁾ 昭和大学歯学部口腔生化学講座

西村 晶子¹⁾, 中村 史朗²⁾

山田 篤³⁾, 上條竜太郎³⁾

井上 富雄²⁾, 飯島 毅彦¹⁾

【目的】近年、脳神経発達期にあたる乳幼児期の全身麻酔が認知機能の発達に影響を及ぼすことが懸念されている。霊長類、齧歯類での過去の研究は組織学的検索によるものが多く、生細胞において経時的に検証した報告はない。本研究では全身麻酔薬であるプロポフォールが幼若脳の神経細胞に与える影響を生細胞で経時的に観察する手法を検討した。

【方法】FRET (蛍光共鳴エネルギー移動) 現象を利用しカスパーゼ 3 活性を可視化できる SCAT3 遺伝子を導入した新生マウス (P0-4) の脳スライス標本作製し、共焦点レーザー顕微鏡下で海馬 CA1 領域の蛍光波長強度比を継時的に観察した。

【結果】SCAT3 遺伝子導入マウスから大脳スライス標本作成し、顕微鏡下で生細胞のカスパーゼ活性を継時的に観察することに成功した。海馬 CA1 領域のカスパーゼ活性の増加率は、プロポフォール持続投与群ではコントロール群と比較し投与開始 4 時間後から有意に増大した。またプロポフォールの有機溶媒であるジメチルスルホキシドを単剤で持続投与した群はコントロール群と同程度の変化であった。

【考察】乳幼児期における長時間のプロポフォール持続投与は海馬 CA1 領域においてカスパーゼ 3 活性を増大させることから、海馬脳神経細胞のアポトーシス変化を増強し認知機能の発達に影響を与える可能性が示唆された。

35. 培養ヒト結膜上皮細胞における高浸透圧ストレス負荷に対するカテキンの抑制効果 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

木崎順一郎^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部門)

²⁾ 昭和大学医学部眼科学講座

³⁾ 昭和大学薬学部社会健康薬学講座 (医薬品評価薬学部門)

宇高 結子¹⁾, 佐々木晶子¹⁾

辻 まゆみ¹⁾, 友寄 英士^{1,2)}

當重 明子^{1,2)}, 岩井 信市^{1,3)}

小口 勝司¹⁾

ドライアイは、涙液層の浸透圧上昇と、これに伴う眼表面の炎症が主な病態と考えられている。近年、茶カテキン、特に (-)-Epigallocatechin Gallate (EGCG) および、(-)-Epigallocatekin 3- (3"-O-Methyl) Gallate (EGCG3"Me) の高い抗酸化活性が報告されている。そこで今回、眼表面における高浸透圧ストレス誘発炎症経路を明らかにし、これに対するEGCGとEGCG3"Meの抗炎症作用を比較検討した。

細胞はヒト結膜上皮細胞株を用い、培養液にスクロースを添加することで高浸透圧ストレス負荷を施し、アポトーシス解析、IL-6生成量および3種MAPK (ERK, JNK, p38MAPK) リン酸化能を測定した。さらに、EGCG, EGCG3"Me前処置で同様の検討を行った。

その結果、高浸透圧ストレス負荷により、アポトーシスの割合とIL-6生成量が有意に増加した。また、EGCG, EGCG3"Me前処置による各パラメータを検討した結果、EGCG3"Me前処置で、p38MAPKリン酸化能およびIL-6生成量の有意な抑制を認めた。一方、EGCG前処置では、有意な抑制効果は認めなかった。

結膜上皮細胞に対する高浸透圧ストレスは、p38MAPKを介してアポトーシスや炎症を惹起し、特にEGCG3"Meはこれらのシグナル伝達を抑制することで、抗炎症作用を示すことが示唆された。

36. オレキシン分泌の制御を介した抑肝散の抗ストレス作用 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

片平 治人

昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

砂川 正隆, 渡辺 大士

山崎 永理, 池本 英志

石川慎太郎, 久光 正

【序論】ラットへの1週間の孤立ストレス負荷によって、視床下部におけるオレキシンの分泌は促進されることが報告されている。本研究ではラット社会的孤立ストレスモデルを用い、オレキシン分泌の制御を介した漢方薬・抑肝散の抗ストレス作用を検証した。

【方法と結果】無処置のWistar系雄性ラットに対し抑肝散 (300 mg/kgあるいは1,000 mg/kg p.o) を1日1回、1週間投与したところ、抑肝散 (300 mg/kg) の投与で血漿オレキシン濃度が有意に低下した。

次に、動物をグループ飼育群 (Con群)、孤立ストレス群 (St群)、ストレス+抑肝散 (300 mg/kg) 投与群 (St+YKS群) に分け、1週間の飼育後、攻撃性試験 (侵入ラットに対する攻撃行動を示す時間を測定) ならび血漿オレキシンとコルチコステロン濃度の測定を行った。結果、St群では攻撃行動を示す時間が有意に延長し、血漿オレキシンならびコルチコステロン濃度は有意に上昇したが、St+YKS群ではいずれの変化も有意に抑制された。

更に、攻撃行動にオレキシンが関与しているかを調べるため、ストレス負荷した動物にオレキシン受容体拮抗薬 (TCS 1102; 10 mg/kg i.p) を投与したところ、攻撃行動が有意に抑制された。

【結論】ストレス反応の制御にオレキシンが関与し、抑肝散はオレキシン分泌の制御を介して抗ストレス作用をもたらすことが示唆された。

37. コラーゲン誘導型関節炎モデルマウスにおける窒素含有型ビスホスホネート製剤の影響 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科歯科基礎医学系口腔解剖学専攻

新井 宏

昭和大学歯学部口腔解剖学講座

大塚 裕忠, 瀧戸 次郎

柳澤 伸彰, 井上 知

野中 直子, 中村 雅典

窒素含有型ビスホスホネート (NBP) は、骨吸収抑制剤として臨床で広く用いられている一方で、炎症や壊死誘導等の副作用についての報告もなされている。近年承認されたミノドロネート (MIN) は、これまでの NBP と比較して非常に強い骨吸収抑制作用を示すが、関節リウマチ (RA) 等の炎症性骨疾患における副作用の報告は少ない。本研究では、RA モデルであるコラーゲン誘導型関節炎 (CIA) マウスに MIN を投与し、骨破壊および炎症に対する影響について解析した。雄性 DBA/1 マウスを用い、MIN (4 μ mol/kg) 投与群と非投与群に CIA を誘導し、II 型コラーゲンによる二次感作後 2, 4, 8 週で試料採取を行った。

関節炎スコアでは、MIN 投与群が非投与群よりも全ての期間で高いスコアを示した。組織学的解析では、MIN 投与群において成長軟骨板および骨梁骨の残存が見られた。また、膝関節滑膜および関節腔への持続的な好中球の浸潤と関節頭部における軟骨と骨の破壊が認められた。Flow Cytometry 解析においても、膝関節腔滑液中に持続的な好中球の浸潤が確認された。また、RT-PCR 解析で、MIN 投与群滑膜組織では持続的な炎症性サイトカイン mRNA 発現が強く認められた。これらの結果より、MIN は炎症性サイトカインを介して好中球浸潤を伴う炎症を持続的に誘発することで RA のような炎症性骨疾患の症状を増悪させる可能性が示唆された。

38. 日本人の小腸における CYP2D6 の発現と活性に対する遺伝子多型の影響 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (臨床薬理学分野) 専攻

川上 桃子^{1,3)}

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部 門)

²⁾ 昭和大学臨床薬理研究所

³⁾ 聖マリアンナ医科大学薬理学

⁴⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部 門)

⁵⁾ 聖マリアンナ医科大学大学院遺伝子多型・機能解析学

⁶⁾ 聖マリアンナ医科大学大学院実験動物飼育管理研究施設

竹ノ下 - 中谷 祥子²⁾, 武半 優子³⁾

西村 有希⁴⁾, 小田 昌幸⁵⁾

渡辺 実⁶⁾, 太田 有紀³⁾

小林 真一²⁾, 松本 直樹³⁾

内田 直樹^{1,2)}

【目的】チトクローム P450 (CYP) 2D6 は、主に肝臓に発現し、コデインなどの薬物代謝に関与する。CYP3A は肝臓だけでなく小腸にも発現することが報告されているが、CYP2D6 の小腸での発現についてはまだ報告はない。特に日本人の CYP2D6 は変異型の遺伝子多型が存在し、初回通過効果に影響する可能性がある。そこで日本人小腸における CYP2D6 の薬物代謝機能を評価するために、蛋白量および酵素活性を測定し、遺伝子多型の影響について検討した。

【方法】小腸は、手術適応となった 15 人の患者から文書で同意を得て使用した。比較対象として肝疾患患者からの非病変部位の肝臓組織を用いた。遺伝子多型はダイレクトシーケンス法で、蛋白量は Western Blot 法で評価した。酵素活性はブフラロールを基質とし HPLC で測定した。蛋白の局在は免疫組織染色を行った。

【結果】小腸組織の CYP2D6 蛋白は、粘膜上皮細胞や杯細胞での発現を確認した。CYP2D6 の遺伝子多型は、野生型アレル (*1) が 57.1%、変異型アレル (*10) が 42.9%であった。ホモ接合体 *10/*10 は 28.6%であった。CYP2D6 の蛋白量および酵素活

性値は有意な正の相関 ($R = 0.748$) がみられたが、遺伝子多型別に蛋白量と活性値を評価すると、有意な差は認められなかった。また、小腸の蛋白量と活性値は、肝臓と比較して有意に低値を示した。

【考察】日本人小腸において CYP2D6 の発現は確認できたが、肝臓と比較し、その代謝能は低く、CYP2D6 で代謝される薬物の初回通過効果に与える影響は相対的に低いことが考えられた。

39. S-1 配合カプセルと OD 錠における副作用発現状況について (一般)

- 1) 昭和大学薬学部薬物療法学講座医薬情報解析学部門
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学医学部内科学講座 (腫瘍内科学部門)
- 4) 昭和大学医学部外科学講座 (乳腺外科学部門)

守屋賀奈絵^{1,2)}, 半田 智子¹⁾
 佐々木忠徳²⁾, 佐々木康綱³⁾
 中村 清吾⁴⁾, 加藤 裕久¹⁾

【目的】S-1 配合 OD 錠の承認・発売後、OD 錠を用いた臨床試験による副作用発現率は未だ報告されていない。本調査では、当院における S-1 配合カプセルおよび OD 錠の副作用発現状況を明らかにすることを目的とした。

【方法】2012 年 1 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日までに、当院腫瘍内科および乳腺外科において、胃がん、結腸・直腸がん、非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、手術不能又は再発乳がんと診断され、S-1 を含むレジメンを 1 コース以上終了した患者を対象とし、入院および外来診療録を用い後方視的に調査を行った。

【結果】対象患者は、Cap 群 92 例 (男性 32.6%, 女性 67.4%) と OD 錠群 58 例 (男性 32.8%, 女性 67.2%) であった。がん種はカプセル群と OD 錠群で、胃がんが 23.9% と 31.0%, 結腸・直腸がんが 6.5% と 5.2%, 非小細胞肺癌が 2.2% と 12.1%, 膵がんが 10.9% と 1.7%, 胆道がんが 3.3% と 0%, 乳がんが 53.3% と 50.0% とバラつきが認められた。使用レジメンは、S-1 単独レジメンが 49.0% と 61.3%, 多剤併用レジメンが 51.0% と 38.7% であった。非血

液毒性としてカプセル群と OD 錠群で、口内炎が 25.0% と 27.6%, 食欲不振が 28.3% と 19.0%, 悪心が 23.9% と 12.1%, 嘔吐が 8.7% と 5.2%, 下痢が 21.7% と 15.5% で認められた。両群間で有意な差は認められなかったが、口内炎以外では OD 錠群で副作用発現率が低い傾向が認められた。

【考察】本調査において OD 錠群とカプセル群の副作用発現率に有意差は認められず、OD 錠が安全に使用できることが示唆された。

40. 昭和大学 8 附属病院での治験の実施可能性調査 (患者数調査) と共同受託に関する取り組みの現状と今後の課題について (一般)

- 1) 昭和大学病院臨床試験支援センター
- 2) 昭和大学薬学部病院薬剤学講座
- 3) 昭和大学臨床薬理研究所
- 4) 昭和大学医学部薬理学講座 (臨床薬理学部門)

内倉 健^{1,2)}, 山崎 太義³⁾
 龍 家 圭³⁾, 竹ノ下祥子³⁾
 三邊 武彦^{3,4)}, 内田 直樹^{3,4)}
 小林 真一^{1,3)}

【背景/目的】治験において昭和大学では、2013 年より 8 附属病院で疾患名やプロトコルベースでの患者数調査の依頼者からの要望にて実施すると共に、1 つの治験を複数病院で共同受託できる体制を構築してきた。これらの取り組みの現状を精査し今度の課題について検討することを目的とした。

【方法】患者数調査は、2013 年 7 月から 2015 年 7 月までの調査依頼案件について詳細に分析した。また共同受託に関する取り組みについては、臨床研究コーディネーター (CRC) と事務局スタッフを対象に実施上の問題点等についてのアンケート調査を行った。

【結果】依頼者からの要望に対応した患者数調査は、疾患名ベースで 37 件、プロトコルベースで 24 件だった。また共同受託は、6 件であった。アンケート調査からは、共同受託により施設側の窓口を 1 つにすることで手続きが効率化し時間短縮につながったとの意見がある一方で、病院間での手続き漏れなどが懸念されることが明らかとなった。

【考察】患者数調査では、開始当初と比べ調査依頼数が増加傾向であり、実際に治験受託に繋がっていることから今後も継続していく必要があると考えられた。共同受託においては、業務運用の標準化を図るなど実施体制の改善を行っていくことで、受託件数を増やしていけると考えられた。

41. オマリズマブ投与前後における特異的 IgE の変化 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (呼吸器・アレルギー内科学分野) 専攻

水間 紘子¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (呼吸器アレルギー内科学部門)

²⁾ 昭和大学藤が丘病院呼吸器内科

田中 明彦¹⁾, 本間 哲也¹⁾

大田 進¹⁾, 山本 真弓¹⁾

渡部 良雄¹⁾, 鈴木慎太郎¹⁾

横江 琢也¹⁾, 松倉 聡²⁾

相良 博典¹⁾

【目的】抗 IgE 抗体 (オマリズマブ) 投与によって血清中総 IgE 値は上昇することが知られているが、抗原特異的 IgE 抗体 (sIgE) がどのように変化するかは知られていない。今回、われわれはオマリズマブ投与前後の sIgE を測定しその動態について検討した。

【方法】対象はオマリズマブ投与前と投与後 (2~6 か月) に総 IgE および sIgE (11 種類) を測定し得た 47 名の重症喘息患者。

【成績】オマリズマブ投与前後の sIgE の変化は抗原の種類に関係なく、sIgE をクラスレベルで評価しても実測値で評価しても投与前の sIgE レベルに依存していた。一方、投与前にクラスレベルが 0 であった sIgE に関しては、スギ特異的 IgE、カンジダ特異的 IgE そしてガ特異的 IgE がオマリズマブ投与によって他の sIgE と比較して高率に陽転化していた (スギ 13 名中 4 名が陽転化、カンジダ 31 名中 9 名陽転化、ガ 25 名中 7 名が陽転化)。スギ花粉が陽転化した 4 名全員がスギ花粉症の時期に鼻炎および結膜炎症状の悪化を訴えており、スギ花粉症の存在が強く疑われた。

【結語】クラスレベルが 0 であっても臨床的意義

のある抗原特異的 IgE の存在が確認された。

42. アレルギー性鼻炎モデルラットに対するロズマリン酸の効果 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科生理系生理学 (生体制御学分野) 専攻

山崎 永理

¹⁾ 昭和大学医学部生理学講座 (生体制御学部門)

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (神経内科学部門)

砂川 正隆¹⁾, 渡辺 大士^{1,2)}

石川慎太郎¹⁾, 久光 正¹⁾

【序論】アレルギー性鼻炎 (AR) では、抗原の暴露により主に肥満細胞が関与する即時相反応と炎症による遅発相反応が誘発される。即時相では鼻粘膜上皮細胞から分泌される IL-33 が鼻炎症状の誘発に関与し、遅発相では神経ペプチドであるサブスタンス P (SP) やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、更には神経成長因子 (NGF) が症状の増悪に関与している。本研究は、ポリフェノールの一種であるロズマリン酸の AR に対する有効性ならびにその機序を検討する目的で行なった。

【方法】TDI 誘発 AR モデルラットを作製し、ロズマリン酸 (3 mg/kg ; ip) を 21 日間投与した。22 日目、TDI の点鼻によってアレルギー症状を誘発し、直後 10 分間のくしゃみと鼻掻きの回数を測定した。また、症状誘発から 1 時間後の鼻汁と血漿 IL-33 濃度ならび、6 時間後の鼻汁 SP, CGRP, NGF 濃度を測定した。

【結果】AR モデルでは、くしゃみと鼻掻きの回数、鼻汁ならび血漿 IL-33 濃度、また鼻汁 SP, CGRP, NGF 濃度は有意に上昇した。ロズマリン酸の投与により NGF の分泌には有意な変化は認められなかったが、鼻過敏症状ならび IL-33, SP, CGRP 濃度の上昇は有意に抑制された。

【結論】ロズマリン酸は AR に対して有効であり、その機序として即時相では IL-33 の、遅発相では SP, CGRP の分泌抑制が関与していることが示唆された。

43. 掌蹠膿疱症における金属アレルギーの検討 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系皮膚科学専攻

奥村 恵子¹⁾

¹⁾ 昭和大学藤が丘病院皮膚科

²⁾ 昭和大学医学部皮膚科学講座

伊藤 雄太¹⁾, 濱田 裕子¹⁾

宇野 裕和¹⁾, 末木 博彦²⁾

中田土起丈¹⁾

掌蹠膿疱症は原因不明の難治性疾患であるが、誘因として病巣感染、喫煙、金属アレルギー等が指摘されている。本症における金属アレルギーを検討する目的で、22年間のパッチテスト結果を検討した。1990年4月より2012年3月までに昭和大学病院附属東病院皮膚科を受診し、歯科金属シリーズのパッチテストを施行した1,025名(男210名,女815名,平均年齢40.1,SD±18.1歳)を対象に、掌蹠膿疱症群(148名)と他疾患群(877名)で陽性率の比較を行った。パッチテストは18種類の金属試薬を健常皮膚に貼付し、48時間後に除去した。判定は72時間後にICDRG(International Contact Dermatitis Research Group)基準に基づいて施行し、+~+++を陽性とした。掌蹠膿疱症群/他疾患群で金属の陽性率を比較すると、0.5%塩化白金酸に対する陽性率が前者では6.8%(148名中10名)であったのに対して、後者では2.6%(877名中23名)に過ぎず、 χ^2 検定で両群間に有意差が認められた($p < 0.05$)。したがって、掌蹠膿疱症においては、白金(Pt)に対するアレルギー反応が重要な役割を担っている可能性が高いと考えられた。本症のパッチテスト結果について、1施設での長期間にわたるデータの検討結果は報告されておらず、新知見を与える研究と考えられる。

44. 敗血症病態では血管内皮グリコカリックス層の減衰が循環生理指標変化を惹起する (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科全身管理歯科学系
歯科麻酔科学専攻

片岡 華恵

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

飯島 毅彦

【目的】血管内皮表層にあるglycocalyx layer (GCX)は血管内外の物質透過性制御に関与していると考えられ、周術期の輸液管理において重要である。先行研究ではGCXは電子顕微鏡による観察が主であり、厚みが数百nmの非常に薄い層であると報告されている。本研究では、蛍光顕微鏡を用い、動物が生きた状態でGCXを可視化する手法を構築し、敗血症病態時の挙動変化を調べ、併せて循環生理学的機能も検討した。さらに電子顕微鏡像との対比も行った。

【方法】背側皮膚透明窓(DSC)を装着したマウスを用いた。敗血症群はLPS(*E.coli*O26:B6由来)腹腔内投与で誘導し、健常群を対照とした。

両群にGCXと結合する蛍光標識WGAレクチンを静脈内投与し、30分後に蛍光標識される血管内皮表層をGCXと定義し、その厚みを計測した。またDSC内の血管透過性と白血球粘着も測定した。さらに硝酸ランタン含有固定液で灌流固定した背側皮膚を電子顕微鏡で観察し、GCXの変化について検討した。

【結果および考察】敗血症病態群では、血管内皮表層の蛍光標識WGA染色は明らかに減衰し、厚みも減少した。また、電子顕微鏡像においてもGCXの厚みは有意に減少した。さらに敗血症群でDSC内の血管透過性亢進、白血球粘着の増加も見られた。以上の結果から、敗血症病態ではGCXの厚みの減衰が循環生理指標の変化を惹起することが示唆された。

45. 糖尿病合併透析患者の Linagliptin による抗炎症効果 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

中村 裕也¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部 門)

²⁾ 昭和大学富士吉田教育部化学

長谷川仁美¹⁾, 辻 まゆみ¹⁾

木村 謙吾¹⁾, 稲垣 昌博²⁾

小口 勝司¹⁾

【背景】糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬で抗炎症効果の報告は多い。糖尿病合併透析患者 (以下 DMHD) は生命予後増悪要因である高炎症状態に陥りやすい。しかし DPP-4 阻害薬の抗炎症作用を DMHD で検討した *in vivo* 研究はほとんどない。

【目的】DMHD で, DPP-4 阻害薬の抗炎症作用を, 抗炎症作用が期待される Linagliptin で検討した。

【方法】対象は食事・運動療法 (インスリン治療・経口糖尿病薬内服者は除外) で GA \geq 20% の DMHD 21 例 (65.5 \pm 2.7 歳, 男女比 17 : 4) とした。NSAIDs 等の抗炎症薬を内服していた患者はいなかった。Linagliptin を 1 日 5 mg 投薬し, 活性型 GLP-1, GA, PGE2, IL-6, hsCRP を投薬 6 か月まで測定した。

【結果】投薬開始前の活性型 GLP-1 値は 4.7 \pm 0.7 pmol/l で, 投薬後に約 2.5 倍有意に上昇した。投薬開始前の GA は 21.3 \pm 0.6% で, 投薬 1 か月で開始前と比べ有意に低下し, 投薬 6 か月で 18.0 \pm 0.6% まで有意に低下した。PGE2, IL-6 はそれぞれ, 投薬前と投薬 6 か月で, 187.6 \pm 49.7 から 25.5 \pm 5.2 pg/ml まで, 1.5 \pm 0.4 から 0.6 \pm 0.1 pg/ml まで有意に低下した。hsCRP は投薬前後で変化しなかった。

【結語】DMHD での Linagliptin の投薬は, 血糖降下作用に加え抗炎症効果も期待される。

46. 糖尿病血液透析患者の一酸化窒素 (NO), 一酸化窒素合成酵素 (NOS) および活性酸素消去酵素 (SOD) に対する linagliptin 単独療法の多面的効果 (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科病理系薬理学 (医科薬理学分野) 専攻

木村 謙吾¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部薬理学講座 (医科薬理学部 門)

²⁾ 昭和大学富士吉田教育部化学

中村 裕也¹⁾, 長谷川仁美¹⁾

辻 まゆみ¹⁾, 小口 達敬¹⁾

土屋 洋道¹⁾, 稲垣 昌博²⁾

小口 勝司¹⁾

【背景】動脈硬化は糖尿病血液透析患者 (DMHD) の予後因子である。以前, われわれは DMHD で Linagliptin の抗炎症効果を示したが, 動脈硬化に関わる酸化ストレスや血管拡張への効果を検討した報告は少ない。

【目的】DMHD で Linagliptin の酸化ストレスや血管拡張因子への多面的効果を検討した。

【方法】対象は食事・運動療法で GA \geq 20% の DMHD 20 例 (65.5 \pm 2.8 歳, 男女比 16 : 4) とした。Linagliptin を 1 日 5 mg 投薬し, superoxide dismutase (SOD), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), nitric oxide (NO), nitric oxide synthase (NOS), asymmetric dimethylarginine (ADMA) を投薬 6 か月まで測定した。

【結果】投薬前後で SOD 活性は 8.8 \pm 0.5 U/ml から 7.0 \pm 0.5 U/ml に有意に減少し, NOS 値は 31.6 \pm 5.5 μ g/ml から 94.2 \pm 13.2 μ g/ml に, NO 値は 64.5 \pm 6.6 μ M から 104 \pm 15.4 μ M に有意に増加した。ADMA 値と 8-OHdG 値は変化しなかった。

【結論】DMHD で Linagliptin は酸化ストレスを抑制し, 血管拡張を促進する可能性がある。

47. 非糖尿病血液透析患者において低 High Dense Lipoprotein 血症は末梢動脈疾患の新規発症と関連する (学位乙)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (腎臓内科学分野) 専攻

廣瀬 真^{1,2)}

¹⁾ 富士吉田市立病院

²⁾ 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

³⁾ 福島県立医科大学附属病院臨床研究教育推進部

長谷川 毅^{2,3)}, 小岩 文彦²⁾

吉村吾志夫²⁾

【背景と目的】血液透析 (Hemodialysis : HD) 患者において末梢動脈疾患 (Peripheral Arterial Disease : PAD) は一般人口と同様に冠動脈疾患や脳卒中などと強く関連し, 全死亡や冠血管死亡の強力な予後因子になることが報告されている。

一般集団では低 High Dense Lipoprotein (HDL) 血症と PAD の新規発症との関連について示されているが, その関連について血液透析患者において調査した研究は非常に少ない。私達は HD 患者において低 HDL 血症と PAD の新規発症との関連について探索的に検討した。

【方法】ベースラインの下肢動脈エコーで PAD を認めない単施設の非糖尿病 HD 患者 106 人を対象として過去起点コホート研究を行った。5 年後の下肢動脈エコーで PAD の有無を評価し, PAD を認めるものを PAD 新規発症とした。

年齢・性別・透析歴・喫煙歴・血清総コレステロール値・低 HDL 血症の有無・スタチン内服の有無の中から PAD の新規発症に寄与する因子を探るため, ロジスティック回帰による多変量分析を用いて検討した。

【結果】低 HDL 血症のみで PAD の新規発症の寄与について有意な関連が認められた (OR 1.94, $p = 0.02$)。

【結論】非糖尿病 HD 患者において低 HDL 血症は PAD の新規発症と関連する。

48. サルコペニアへの運動トレーニングの効果および評価法 (一般)

¹⁾ 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院循環器内科

²⁾ 昭和大学スポーツ運動科学研究所

³⁾ 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院生理機能検査室

⁴⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (循環器内科学部門)

⁵⁾ 昭和大学藤が丘病院循環器内科

久野 越史¹⁾, 礪 良崇^{1,2)}

北井 仁美³⁾, 西中 直也²⁾

下司 映一²⁾, 小林 洋一⁴⁾

橋本 通²⁾, 鈴木 洋⁵⁾

三邊 武幸²⁾

サルコペニア合併心疾患症例における入院集中型心臓リハビリの効果と身体機能評価および大腿筋超音波検査で検討した。

【方法と結果】心臓リハビリ目的で入院し, 低強度レジスタンストレーニングを実施したサルコペニア合併患者 10 例 (80.6 ± 5.6 歳, 男性 5 例, BMI : 19.2 ± 2.7) を対象とした。DXA 法, 超音波 B モード法による大腿筋厚測定, 握力・膝伸展力測定および short physical performance battery (SPPB) による評価を行った。DXA 法で四肢筋量指数 : 5.0 ± 0.8, 握力 15.2 ± 4.1 kg, SPPB スコア : 6.9 ± 3.3 と筋量・身体機能においてサルコペニアの基準であった。心リハ導入時の大腿筋厚 (直筋 + 中間広筋) : 14.1 ± 3.2 mm で筋厚からの四肢筋量推定値 : 10.2 ± 3.8 kg であり, DXA 法による四肢筋量 : 11.8 ± 2.9 kg と有意な正相関を示した ($r = 0.741$, $p = 0.01$)。低強度レジスタンス運動による介入 3 週後の再評価において, 膝伸展力, SPPB 立ち上り試験とともに大腿直筋厚 (7.2 ± 1.8 → 7.7 ± 2.1 mm) において有意な改善を認めた。中間広筋厚では差はなかった。超音波検査では, 筋組織形態ならびに輝度の変化も一部認められた。

【結語】当院の入院集中型心臓リハビリのトレーニングプログラムは, サルコペニア症例の筋量・機能の改善に有効であった。超音波検査による筋厚測定は新しい試みであるが, 四肢筋量を反映し, 筋力測定や SPPB とともにサルコペニアへの運動介入効

果を簡便に判定できる評価法になると考えられた。

49. 心臓リハビリテーションによる急性冠症候群患者のコレステロール引き抜き能の改善効果 (学位甲)

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学 (循環器内科学分野) 専攻

古山 史晃

昭和大学医学部内科学講座 (循環器内科学部門)

木庭 新治, 横田 裕哉

角田 史敬, 正 司 真

小林 洋一

【背景】急性冠症候群 (ACS) における心臓リハビリテーション (CR) は HDL コレステロール (HDL-C) を増加させ、予後を改善させるが、HDL 機能に対する影響は明らかでない。

【方法】対象は ACS 患者 75 人と CAD を有さない高血圧患者 62 人 (63.6 ± 10.8 歳; HT 群) である。ACS 群では入院時と 6 か月後の空腹時、HT 群では 6 か月間隔での空腹時の血清を採取した。ACS 患者は CR の参加回数が 10 回以上 (n = 60, 66.9 ± 11.7 歳; CR 群) と 10 回未満 (n = 15, 60.7 ± 14.1 歳; nonCR 群) の 2 群に分けた。患者血清をポリエチレングリコール処理し HDL 分画を抽出した。3H コレステロールを貪食させたマウス由来マクロファージ細胞株 J774 培地に HDL 含有血清を添加し、4 時間後にコレステロール引き抜き能 (CEC) を測定した。血流依存性血管拡張反応 (FMD)、最高酸素摂取量 (peakVO₂) と比較した。

【結果】前値の CEC は、CR 群、nonCR 群は HT 群に比し有意に低値であった。6 か月後の HDL-C は 3 群ともに不変であったが、CEC は CR 群でのみ有意に増加した。CEC の変化率は HDL-C、FMD、peakVO₂ のいずれとも相関しなかった。

【結語】ACS 患者における CR の二次予防効果の機序には、HDL-C の上昇よりも CEC の増加による、HDL の機能の改善が関与することが示唆された。

50. 昭和大学および昭和大学スポーツ運動科学研究所と日本体育大学との連携

—これまでとこれからの展望— (一般)

- 1) 昭和大学スポーツ運動科学研究所
- 2) 昭和大学藤が丘病院整形外科
- 3) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院循環器内科
- 4) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院スポーツ整形外科
- 5) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院健康スポーツ内科
- 6) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院リハビリテーション科
- 7) 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座顎関節治療学部門
- 8) 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座地域連携歯科学部門
- 9) 昭和大学歯学部歯科矯正学講座
- 10) 昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座 (公衆衛生学部門)
- 11) 昭和大学藤が丘リハビリテーション病院リハビリテーション部
- 12) 昭和大学病院リハビリテーションセンター
- 13) 昭和大学藤が丘病院リハビリテーション部
- 14) 昭和大学医学部産婦人科学講座
- 15) 昭和大学藤が丘病院産婦人科
- 16) 昭和大学医学部整形外科講座
- 17) 昭和大学薬学部薬物療法学講座臨床薬学部門
- 18) 昭和大学薬学部社会健康薬学講座医薬品評価薬学部門
- 19) 昭和大学藤が丘病院栄養科
 - 西中 直也^{1,2)}, 磯 義 崇^{1,3)}
 - 高 木 博^{1,2)}, 筒井 廣明^{1,4)}
 - 橋 本 通^{1,5)}, 水間 正澄^{1,6)}
 - 船登 雅彦^{1,7)}, 村山 隆夫^{1,8)}
 - 芳賀 秀郷⁹⁾, 落合 裕隆^{1,10)}
 - 大野 範夫^{1,11)}, 千葉 慎一^{1,12)}
 - 尾崎 尚代¹³⁾, 島田 周輔¹¹⁾
 - 白土なほ子¹⁴⁾, 横 川 香^{1,15)}

中西 亮介²⁾, 神崎 浩二²⁾
藤巻 良昌¹⁶⁾, 稲垣 克記¹⁶⁾
大林 真幸^{1,17)}, 岩井 信一¹⁸⁾
玉木 大輔¹⁹⁾, 三邊 武幸¹⁾

【背景と目的】昭和大学はこれまで、人間を科学する分野を有するという共通点から臨床面のサポートを中心に日本体育大学（以下日体大）と連携してきた。本年の昭和大学スポーツ運動科学研究所（以下、スポ研）の発足に伴い臨床のみならず教育、研究でも協力が求められるようになった。本発表では今後の両大学間連携の展望を考察する。

【これまでの連携と今後の展望】スポ研は「医系総合大学」である本学の特徴を生かした学術連携による教育・研究・臨床を網羅した融合型研究創造のための拠点として1) スポーツ科学・健康科学に関する研究および教育を行う。2) 基礎から臨床に至るまでの先進的研究を行う。をミッションとしている。

そして、125年近い歴史を持つ日体大が掲げるミッションの一つにも1) スポーツ科学全般の先駆的研究およびその実践を通じて、人間の心身が有する可能性を総合的に究明し、国民の体力向上、ひいては国際的な競技力向上に貢献する。とあり、まさにスポ研の理念と共通している。これまでに日体大健志台、および深沢キャンパスを訪問し施設見学、意見交換を行った。藤が丘病院においては夜間救急を含めていつでも対応可能な診療体制を開始した。そして本年中には現場への介入の第一歩としてラグビーチームへのメディカルチェックを中心にサポートを開始する予定である。今後、日体大と学術交流や地域貢献を行いつつ、全人類に貢献すべく相互発展を目指す。

51. 歯周基本治療による歯肉溝滲出液中の apoB, 酸化 LDL の変動解析 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯周病学専攻

石塚 元規^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学歯学部歯周病学講座

²⁾ 昭和大学薬学部生体分子薬学講座生物化学部門

加藤 里奈²⁾, 守屋 佑美^{1,2)}

小出 容子¹⁾, 板部 洋之²⁾

山本 松男¹⁾

【目的】歯周病は口腔内細菌の感染による炎症性疾患で、歯を喪失する主な原因であり、糖尿病など全身疾患との関連性が報告されている。当教室では、歯肉溝滲出液 (GCF) 中に、低比重リポタンパク質 (LDL) の主要構成タンパクである apoB および酸化 LDL を初めて検出した。しかし、GCF 中 apoB, 酸化 LDL と歯周病の病態との関連はこれまで明らかにされていない。そこで本研究では、歯周基本治療 [スケーリング・ルートプレーニング (SRP)] による GCF 中の apoB, 酸化 LDL 変動を解析した。

【方法】対象は昭和大学歯科病院歯周病科に通院する患者 11 名。同一被験者の歯周病罹患部位と健全部位を選択し、歯周治療前、SRP 後 4, 8 週に GCF 採取した。GCF 量、GCF 中のタンパク濃度、apoB 濃度、酸化 LDL 濃度を測定した。

本研究は昭和大学歯学部医の倫理委員会承認の下に遂行した (承認番号 2014-006 号)。

【結果】GCF 量は約 1.3 倍、GCF 中タンパク濃度は約 4 倍、apoB 濃度は約 12 倍、酸化 LDL 濃度は約 17 倍、歯周病罹患部位で健全部位に比べ有意に高い値を示した。また、GCF を採取した歯周ポケット深さ (PD) とこれらの値には正の相関が認められた。SRP 処置後、歯周病罹患部位の GCF 中 apoB, 酸化 LDL 濃度は減少した。

【結論】GCF 中の apoB, 酸化 LDL は、歯周病罹患部位で高値を示し、歯周治療による歯周組織の治癒に伴い、それらの値は減少した。これらのことより、GCF 中の apoB および酸化 LDL は、歯周病に伴う歯周組織の傷害の状態を示すマーカーとして有用性が示唆された。

52. 高齢者を対象としたラクトフェリン+ラクトパーオキシダーゼ配合食品の口腔衛生改善効果の検討 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科スペシャルニーズ
口腔医学系口腔衛生学専攻

森田 優

昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座
口腔衛生学部門

石川健太郎, 弘中 祥司

LF+LPO 配合錠菓を用いて高齢者の口腔衛生状態の維持改善方法の検討を目的とした。特別養護老人ホーム入居者 31 名および健康高齢者 15 名の計 46 名を対象とし、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験で行った。錠菓は 8 週間、1 日 3 回毎食後に摂取を指示し、摂取前、4 週、8 週に口腔内診査や細菌検査を行った。解析対象は 37 名 (試験群 20 名: 平均年齢 80.4 ± 6.4 歳, プラセボ群 17 名: 平均年齢 85.9 ± 6.7 歳) となった。舌苔スコアでは両群とも有意な改善を示した。試験群では舌苔中の総菌数が 4 週と 8 週, *P. gingivalis* (*Pg*) 数および, *F. nucleatum* (*Fn*) 数が 8 週で有意に減少した。歯肉縁上プラーク中の総菌数と *Pg* 数も 8 週で有意に減少した。*Pg* 数の変化量においては群間差がみられ、試験群で減少した。また、全対象者において錠菓に起因する有害事象は認められなかった。舌苔スコアの改善は錠菓を舐める際の機械的刺激によるものと考えられた。結果から LF+LPO の歯肉縁上プラーク中の細菌数増加の抑制による歯周病菌抑制効果が示唆された。以上より、高齢者に対する LF+LPO 配合錠菓の安全性が確認され、本錠菓の継続摂取が高齢者の日常的な口腔衛生改善方法として有用である可能性が示唆された。

53. 乳歯と永久歯の歯肉溝滲出液中に含まれるタンパク質の網羅的解析 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯周病学専攻

守屋 佑美^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学歯学部歯周病学講座

²⁾ 昭和大学薬学部生体分子薬学講座生物化学部門

³⁾ 昭和大学歯学部小児成育歯科学講座

小浜 孝士²⁾, 杉山 智美³⁾

遠藤由美子³⁾, 小出 容子¹⁾

野口江美子¹⁾, 石塚 元規^{1,2)}

井上美津子³⁾, 板部 洋之²⁾

山本 松男¹⁾

【目的】乳歯の歯肉炎は歯周炎へ進行することがほとんどない。歯周炎発症メカニズムの一端を明らかにするため、永久歯と乳歯の歯肉の特性を比較することに着目した。本研究は、健康な乳歯と永久歯の歯肉溝から歯肉溝滲出液 (GCF) を採取し、両者に含まれるタンパク質成分を網羅的に比較した。

【方法】昭和大学歯科病院小児歯科に通院中の混合歯列期 (Hellman の歯齢Ⅲ A) の小児 36 名を対象とした。GCF は上顎中切歯と乳犬歯から採取した。22 名の GCF サンプルを用いて相対定量解析が可能な標識法 (iTRAQ 法) と質量分析法 (LC-MS/MS) を組合せた方法で、網羅的定量解析を行った。網羅的定量解析の結果、顕著に差がみられたタンパク質について、14 名の GCF サンプルを用いて ELISA 法で解析した (昭和大学歯学部医の倫理委員会承認 2013-033 号)。

【結果と考察】GCF 中に延べ 296 種のタンパク質が同定され、永久歯と乳歯で存在比率が異なるタンパク質を多数認めた。その内、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) は、永久歯に比べて乳歯で顕著に高かった。また、ELISA 法によっても乳歯 GCF 中で有意に高いことが確認された ($P < 0.01$)。乳歯は永久歯と比較して、自然免疫における MPO がより強く役割を担っていることが考察された。

54. キャビテーション噴流を用いたフィクスチャー表面のバイオフィーム除去効果 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯周病学専攻

山田 純輝

昭和大学歯学部歯周病学講座

滝口 尚, 齊藤 彰大

小田中 響, 山本 松男

【背景・目的】インプラント周囲炎が進行しフィクスチャーが露出すると、多孔質に加工された表面にバイオフィームが付着し、除去は困難となる。一方、水中で水がベンチュリノズル内を通過すると急速な減圧に伴いキャビテーションが発生する。キャビテーション気泡の崩壊による衝撃力は金属材料の表面改質や種々の洗浄へ応用されている。そこで今回キャビテーション噴流を用いて多孔質なフィクスチャー表面に形成されたバイオフィームの除去効果を検討した。

【材料と方法】噴射条件は、先行研究よりノズルの内径 $\phi = 0.5 \text{ mm}$ 、スタンドオフ距離 $s = 1.0 \text{ mm}$ 条件下で、圧力 $p = 0.5 \text{ MPa}$ 、時間 $t = 60 \text{ 秒}$ で実施した。バイオフィームを4人の口腔内ステント上に固定したフィクスチャー上に形成し、実験に供した。除去効果はキャビテーション噴射前後の状態をデジタルマイクロスコップと走査型電子顕微鏡にて観察・評価した。

【結果・考察】フィクスチャー上のバイオフィームはキャビテーション噴流により、有意に減少することが観察され、フィクスチャー表面小窩内部の菌体も除去されていることがSEMにより観察された。一方、キャビテーション噴流による表面の形態の変化は観察されなかった。

本研究から、キャビテーション噴流はフィクスチャー表面からバイオフィームを除去するための有効な方法であることが考察された。

55. MPC ポリマーを用いたデンチャーブラーク付着抑制の臨床評価 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科補綴学専攻

池谷 賢二

昭和大学歯学部歯科補綴学講座

岩佐 文則, 福西 美弥

高橋 那奈, 塚原 明弘

馬場 一美

【目的】MPC ポリマーはタンパク質付着抑制機能をもつ生体材料である。われわれはMPCポリマーを義歯床用レジンにコーティングすることで *S. mutans* のバイオフィーム形成を抑制することを *in vitro* で実証した。本研究の目的は、全部床義歯へMPCポリマーをコーティングし、デンチャーブラーク付着抑制の臨床評価を行うことである。

【方法】被験者は上顎全部床義歯を装着した患者14名(平均 74.8 ± 7.6 歳)。義歯は使用前に洗浄し、PMBPAz (MPC-co-BMA-co-MPAz) を用いてコーティングした。対照群の義歯は洗浄のみを行い、それぞれ1および2週間の義歯使用を依頼した。義歯は使用後に、メチレンブルーで染色して画像解析し、粘膜面と研磨面のPPI (percentage plaque index) を計算した。結果は対照群とコーティング義歯群間で比較・検討した (t-test, $p < 0.05$)。

【結果】対照群の1週間使用後の平均PPIは粘膜面と研磨面でそれぞれ $36.3 \pm 16.3\%$ 、 $24.7 \pm 10.5\%$ であった。PMBPAzコーティング義歯の平均PPIはそれぞれ $12.7 \pm 7.6\%$ 、 $12.9 \pm 6.7\%$ で、対照群と比較して粘膜面、研磨面ともに有意に減少していた ($p < 0.0001$)。

2週間の義歯使用後の平均PPIもそれぞれ粘膜面が $33.5 \pm 17.9\%$ から $14.0 \pm 9.9\%$ ($p < 0.001$)、研磨面が $23.7 \pm 15.2\%$ から $15.1 \pm 9.7\%$ ($p < 0.01$)と有意に減少していた。1週間使用後、2週間使用後の平均抑制率はそれぞれ粘膜面で $61.2 \pm 20.5\%$ 、 $55.1 \pm 27.6\%$ 、研磨面で $44.9 \pm 19.4\%$ 、 $30.6 \pm 28.1\%$ であった。

【考察】本研究で、全部床義歯へPMBPAzコーティングをすることによりプラーク付着抑制が確認された。また2週間使用後の結果から、特に粘膜面でより高い抑制効果を示していることが分かった。

56. iPS 細胞を用いた睡眠時ブラキシズムの疾患モデルの確立 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科補綴学専攻

帆足有理恵

¹⁾ 昭和大学歯科補綴学講座

²⁾ 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学部門

松本 貴志¹⁾, 吉田 裕哉¹⁾

田中 準一²⁾, 安部 友佳¹⁾

美島 健二²⁾, 馬場 一美¹⁾

【目的】先行研究において、睡眠時ブラキシズム (SB) と遺伝子多型との関連性を検討し、セロトニン 2A 受容体遺伝子 (HTR2A) の SNP rs6313 の C アレルが SB に強く関連していることを報告した。しかし、脳内に広く分布する HTR2A の SB との機能的関連を患者で検証することは困難である。本研究の目的は、SB 患者および健常成人から iPS 細胞を樹立してセロトニン神経細胞を誘導し、電気生理学的性質を検討するための SB 疾患モデルを構築することである。

【方法】睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を用いて咬筋筋活動レベルを測定し、SB 群と健常 (Control) 群を設定し、rs6313 の遺伝子型を解析した。SB 群のうち rs6313 の C/C または T/C 遺伝子型を有するもの 3 名、Control 群のうち rs6313 の T/T 遺伝子型を有するもの 3 名より、それぞれ末梢静脈血を採取し、初期化因子を用いて iPS 細胞を樹立した。樹立した iPS 細胞は種々のサイトカインや小分子化合物を用いてセロトニン神経系細胞へと分化させ、免疫染色にて確認した。また、HTR2A の発現を qPCR により確認した。

【結果】各群の iPS 細胞から、セロトニン神経細胞を分化させることに成功した。さらに、qPCR により分化したセロトニン神経細胞における HTR2A の発現を確認した。

【考察】本研究では、iPS 細胞を用いて HTR2A を発現するセロトニン神経細胞を初めて確立することができ、これはヒト SB の疾患モデルとなり得る。今後、電気生理学的検討を行うことで、疾患メカニズムの解明へのアプローチが期待できる。

57. 疾患特異的 iPS 細胞を用いた疾患発症機序の解明 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科矯正学専攻

泉田 恵理^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学歯学部歯科矯正学講座

²⁾ 昭和大学歯学部口腔生化学講座

³⁾ 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター ステムセルバンク

宮本 洋一²⁾, 山口徹太郎¹⁾

山田 篤²⁾, 大津 真³⁾

上條竜太郎²⁾, 横 宏太郎¹⁾

永久歯萌出は健全な咀嚼機能や顎発育の獲得にとって重要である。原発性萌出不全 (PFE) は側方歯開咬を特徴とする成長障害で、本疾患患者に共通して副甲状腺ホルモン (PTH) および PTH 関連ペプチド (PTHrP) の受容体である PTH1R の遺伝子にミスセンス変異が同定されている。そこで、変異 PTH1R を強制発現させた細胞および患者由来の iPS 細胞を用いて、PFE の病態形成における PTH1R 遺伝子の変異の意義を解析した。

レンチウイルスを用いて、PTH1R を発現しない HeLa 細胞に野生型および 4 人の PFE 患者でそれぞれ同定された変異 (P119L, P132L, R147C, R383Q) を持つ PTH1R 遺伝子を導入し、PTH 刺激後の細胞内 cAMP シグナルを評価した。また、正常対照者および P132L の変異を持つ PFE 患者の末梢血単核細胞にセンダイウイルスを用いて山中 4 因子を導入し、それぞれの iPS 細胞を樹立した。

野生型および変異 PTH1R 遺伝子を導入した HeLa 細胞における PTH1R タンパク質の発現をウェスタンブロット法および免疫染色により確認した。野生型 PTH1R を発現した細胞は、PTH 刺激に応じて細胞内 cAMP 産生が誘導されたが、変異導入 PTH1R を発現した細胞では PTH 刺激後の cAMP 産生は低下していた。また、24 株の PFE 特異的 iPS 細胞を樹立した。ゲノム DNA の塩基配列を分析し、患者で同定されている PTH1R 遺伝子の変異を確認した。

4 種類の変異 PTH1R を発現した HeLa 細胞における PTH 刺激後の cAMP 産生が野生型に比べ低下

していたことから、PFE 発症に PTH 応答の低下の関与が示唆される。今後、PFE 特異的 iPS 細胞由来の骨芽細胞における PTH 応答を解析したい。

58. TPD52mRNA の転写後遺伝子発現制御機構の検索 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系口腔外科学専攻

本橋 宏美

昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

椋代 義樹, 加藤 光佑

伊藤 千洋, 近藤 誠二

代田 達夫

【目的】TPD52 ファミリータンパクのうち TPD52 は長い 3'-UTR (非翻訳領域) を持ち、AU リッチ配列 (ARE: AUUUA) を多く含むため TPD52 遺伝子の発現制御機構の検索をした。

【材料および方法】TPD52 mRNA の全長および様々な断片の cDNA を作製し、CMV プロモーター下流にある GFP 遺伝子の終結コドンの 3'-末端に繋いでレポーターベクターを作製し、ヒト扁平上皮癌細胞株である SAS 細胞にトランスフェクションし、FACS 解析およびアクチノマイシン D を用いた RNA degradation assay を行い最小活性単位 (cis-element) の検索を行った。次にジゴキシゲニン (DIG) で標識した RNA 断片を T7 RNA ポリメラーゼで in vitro 転写 RNA electromobility shift assay (REMSA) を行った。

【結果】FACS 解析より GFP の発現量が TPD52 mRNA 3'-UTR のさまざまな deletion mutant のうち 5'-proximal region である 78-280 が最も RNA の安定性に関与していた。REMZA の結果 TPD52 mRNA 3'-UTR には細胞質タンパクが特異的に結合した。

【結論】TPD52mRNA 3'-UTR のある断片に最小活性部位が存在し、転写後遺伝子発現制御の影響を最も受けている部位だと分かった。

59. 口腔扁平上皮癌細胞の増殖・浸潤・転移に対する TPD52 ファミリーの相互作用の検索 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系口腔外科学専攻

加藤 光佑

昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

椋代 義樹, 本橋 宏美

伊藤 千洋, 近藤 誠二

代田 達夫

【緒言】TPD52 ファミリーは癌の増殖、浸潤、転移において重要な役割を果たすと言われる。最近われわれは、TPD54 が癌細胞の細胞外基質 (ECM) に対する接着および ECM 依存性の細胞移動を抑制し、また同ファミリーに属する TPD52, 53 がもつ悪性化亢進作用を拮抗的に抑制することを明らかにした。そこで本研究では、TPD54 を中心に、TPD52 ファミリーの相互作用について検討を行った。

【方法】TPD54 および TPD54shRNA を恒常発現した SAS 細胞株を作製し、これらの細胞に TPD52, 53 遺伝子の強制発現ベクターを用いて遺伝子共発現を行った。その後、TPD52 ファミリーの共同的発現およびノックダウンが癌細胞の増殖、浸潤、転移に与える影響を検討した。

【結果】細胞増殖数では有意差は認めなかった。軟寒天コロニーアッセイでは、TPD54shRNA 恒常発現細胞株に TPD52 遺伝子を強制発現した場合で最もコロニーを形成した。

TPD54 恒常発現細胞株では、TPD52, 53 遺伝子のどちらを共発現させた場合でもコロニー形成は抑制された。細胞遊走および浸潤アッセイでは、TPD54 恒常発現細胞株で細胞遊走、浸潤が抑制された。

【結論】TPD52 ファミリーは、単層培養下では癌細胞の発育に影響を与えないが、足場非依存性環境下において TPD54 が癌細胞の腫瘍化を抑制し、細胞遊走、浸潤を抑制することが示唆された。

60. 炎症性軟骨基質減少の分子メカニズムの
解明 (学位甲)

昭和大学大学院歯学研究科先端歯科学系歯科
補綴学専攻

船登 咲映^{1,2)}

1) 昭和大学歯学部歯科補綴学講座

2) 昭和大学歯学部口腔生化学講座

3) 昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔
病理学部門

安原 理佳³⁾, 宮本 洋一²⁾

吉村健太郎²⁾, 美島 健二³⁾

上條竜太郎²⁾, 馬場 一美¹⁾

変形性関節症 (OA) は、関節軟骨における軟骨細胞の細胞死と基質タンパク質の減少を主要な病態とする。OA の発症にはインターロイキン-1 β (IL-1 β) 等の炎症性サイトカインや活性酸素種 (ROS) が関与することが知られている。そこで、軟骨細胞培養系に IL-1 β を添加したところ、細胞死と細胞外基質の減少が観察された。IL-1 β で刺激した軟骨細胞では、ROS 産生酵素である食細胞型 NADPH オキシダーゼ (NOX-2) の発現を介して細胞死が誘導される (J Biol Chem 286 : 14744-52, 2011)。そこで、IL-1 β 刺激後の軟骨細胞における細胞外基質の産生と分解における NOX-2 の役割を解析した。マウス軟骨細胞を IL-1 β 刺激すると、主要な軟骨基質タンパク質である II 型コラーゲンおよびアグリカンの mRNA 発現が抑制されたが、NOX-2 の siRNA はこれらの遺伝子発現に影響を及ぼさなかった。一方、NOX-2 の siRNA、NOX 阻害剤あるいは ROS 除去活性を有する N-アセチルシステインは、IL-1 β によって引き起こされる細胞外プロテオグリカンおよびヒアルロン酸の減少を抑制した。このことは、IL-1 β によって発現が誘導される NOX-2 由来の ROS が、IL-1 β 刺激後の軟骨基質の分解に関与することを示唆する。さらに、軟骨細胞のヒアルロニダーゼ活性は NOX 阻害剤により抑制された。以上より、IL-1 β で刺激された軟骨細胞における細胞外基質の消失には、IL-1 β によって発現が誘導される NOX-2 の活性に依存したヒアルロニダーゼの活性化が重要な役割を果たすと考えられた。