

研究活動報告－歯科保存学分野－

鳥居 光男¹⁾・徳田 雅行¹⁾・塚田 岳司²⁾・小山 徹¹⁾・作田 哲也¹⁾
富田 浩一²⁾・永山 祥子²⁾・梶原 武弘¹⁾・森園 克子¹⁾・山下 陽子²⁾
金丸 憲一²⁾・宮下 桂子²⁾・江本 真規子¹⁾・藤島 慶¹⁾・小林 加代子¹⁾

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 顎顔面再建学講座 歯科保存学分野
- 2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 成人系歯科センター 保存科

歯科保存学分野は、歯科補綴学と並んで臨床歯科学の基礎となる学問であり、保存修復学と歯内療法学を含む。歯の硬組織、歯髄、根尖歯周組織に生じる疾患の原因や病態の解明、診断法、治療法、予防法においてはまだ解明すべき研究テーマが多い。そこで、当分野では、これまで行ってきた細菌と生体の関連性における研究を中心とした象牙質-歯髄複合体の生体防御機構の解明および新規の歯科材料開発に関する研究を柱として、下記のような臨床研究と基礎研究を行っている。また、現在、歯科保存臨床で最も注目されており、かつ私共がこれまで先進的に行ってきた歯髄再生に関する研究も行っている。以下に、その概略と最近の業績(競争的外部資金と発表論文)について記載する。

細菌と生体の関連性を中心とした象牙質-歯髄複合体の生体防御機構の解明；歯髄生物学的研究

我々はこれまでう蝕の病原因子の遺伝子学的解明や歯周病原因子の遺伝子欠損株の作製により、これら病態の発生メカニズムや予防法について研究してきた。さらに、歯髄細胞や歯根膜細胞を用いた実験では、炎症性サイトカインの発現等を介して、歯髄炎や根尖性歯周炎の発症メカニズムを解明してきた。また、保存治療は疼痛除去という前提の上で成り立つことから、疼痛メカニズムの解明も臨床治療に反映されなければならない。この観点から、ラットの歯髄-象牙質複合体を用いて、痛覚にかかわる分子である TRP ファミリーの機能解析を行い、温度による痛覚分子の発現を確認している。さらには、歯髄炎や根尖性歯周炎の発症因子である LPS が誘導する鎮痛物質であるアナンドアミドが、細胞死や炎症因子 MMP の産生誘導を引き起こすことも報告している。

一方、う蝕や根尖性歯周炎を引き起こすバイオフィルムの形成機序に対して、分子生物学的手法を用いて個々の細菌間の耐性メカニズムも解明中である。

さらに、梅肉エキスをを用いた実験では、う蝕と歯周病細菌に対する抗菌性を有する薬剤の開発も行っている。

新規の歯科保存材料の開発

保存修復領域では、陶材、チタン、ジルコニアなどを組み合わせた傾斜機能材料の歯冠修復への応用についての研究を行っている。現在開発中の陶材とジルコニアを組合せた傾斜機能材料は、陶材の機械的強度やジルコニアの加工性が著しく改善され、また、材料として一体化されているため現行の陶材被覆冠にみられるような界面からの陶材の剥離は起こらないという特性を有している。今後は、さらに審美性や生体親和性なども兼ね備えた傾斜機能材料の開発を目的としている。歯内療法領域では、形状記憶ポリマーを根管充填材に応用した新規根管充填法についての研究を行っている。この方法は、根管充填材に備わった形状記憶機能により、根管の封鎖を根管充填材自らが行うというものであり、操作が簡単で確実性の高い根管充填法の開発が期待される。現在は、臨床研究に向けた動物実験を計画中である。

また、変色歯の審美性を回復する歯面コーティング材に漂白剤を添加することにより、即時の審美性の回復と同時に変色そのものを改善するシステムを開発した。

歯髄再生に関する研究

本研究は、従来の治療技術を高性能化し、歯の延命

化に対して画期的・革命的解決法を与えることを目的として、歯髄炎・根尖性歯周炎において、根管内に再生根管充填材（遊走因子 GCSF およびコラーゲン）および歯髄幹細胞を自家移植し、歯髄を完全に再生させる新しい歯内治療法の実用化を目指す。ヒト歯髄幹細胞は新規の膜遊走分離法を用いて分取し、安全性試験を行い、適切な品質規格、評価基準を設定する。非臨床試験による安全性・有効性を既に確認している。その後、倫理・利益相反委員会承認、ヒト臨床研究・ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会承認を得て、臨床研究を開始し、5 症例以上の成功例を得る予定である。

保存科臨床分野に関する研究

ニッケルチタンファイルで拡大した根管をシングルポイント充填することにより、簡便で精度の高い根管封鎖が期待されるため、外来診療において応用すると同時に、精度の向上のための研究を行っている。

外来診療において有意義な症例や所見を得られた際に、広く知識を共有する目的で、学会において症例報告を行っている。

現在取得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 C (~2015) 象牙質知覚過敏症における知覚メカニズムの解明：浸透圧による象牙芽細胞の応答
2. 科研費基盤 C (~2013) 歯内 - 歯周疾患に対する新たな治療法の確立；補体調節因子の制御
3. 科研費基盤 C (~2015) MK615 の歯科医学への応用に向けて：抗う蝕・抗歯周病特性の解析
4. 科研費基盤 C (~2013) 軸策反射によって産生される過剰神経ペプチドの特異性歯髄炎への関与
5. 科研費若手 B (~2014) 歯髄象牙芽細胞複合体における痛覚の発症メカニズムの解析
6. 科学技術振興調整費 (~2013) 健康研究成果の実用化加速のための研究開発システム関連の隘路解消を支援するプログラム「歯延命化をめざす歯髄再生実用化の隘路解消」

過去 1 年間の主な発表論文（受理を含む）

1. Fujishima K, Kawada-Matsuo M, Oogai Y, Tokuda M, Torii M, Komatsuzawa H; Involvement of Dpr, Sod and AhpCF in resistance to hydrogen peroxide produced by *Streptococcus sanguinis* and PerR association with their factors in *Streptococcus mutans*.

Appl. Environ. Microbiol. in press.

2. Morimoto-Yamashita Y, Ito T, Kawahara K, Kikuchi K, Tatsuyama-Nagayama S, Kawakami-Morizono Y, Fujisawa M, Miyashita K, Emoto M, Torii M, Tokuda M.; Periodontal diseases and type 2 diabetes mellitus: cap is HMGB1-RAGE axis the missing link? Medical Hypotheses 79: 452-455, 2012.
3. Miyashita K, Oyama T, Sakuta T, Tokuda M, Torii M: Anandamide induces matrix metalloproteinase-2 production through cannabinoid-1 receptor and transient receptor potential vanilloid-1 in human dental pulp cells in culture.; J Endod, 38: 786-790, 2012.
4. Fujisawa M, Tokuda M, Morimoto-Yamashita Y, Tatsuyama S, Arany S, Sugiyama T, Kitamura C, Shibukawa Y, Torii M: Hyperosmotic stress induces cell death in an odontoblast-lineage cell line.; J Endod., 38: 931-935, 2012.
5. Emoto M, Tomita K, Kanemaru N, Tokuda M, Torii M; Development of surface coating material for discolored tooth equipped with bleaching effect. Dental Materials Journal 31, 797-805, 2012.
6. Morimoto-Yamashita Y, Tokuda M, Kikuchi K, Ito T, Maruyama I, Torii M, Kawahara K: Japanese apricot (Ume): A novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis. Pathogenesis and Treatment of periodontitis. (Intec hope access publisher), 145-156, 2012.
7. Kikuchi K, Takashige N, Miura N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miyata K, Kikuchi C, Iida N, Uchikado H, Miyagi N, Shiomi N, Kuramoto T, Maruyama I, Morioka M, Kawahara K: Beyond free radical scavenging: Beneficial effects of edaravone (radicut) in various diseases (cap review). Experimental and Therapeutic Medicine, 3, 3-8, 2012.
8. Kikuchi K, Kawahara KI, Miura N, Ito T, Morimoto Y, Tancharoen S, Takeshige N, Uchikado H, Sakamoto R, Miyagi N, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Hirohata M, Maruyama I, Morioka M, and Tanaka E., Secondary prevention of stroke: Pleiotropic effects of optimal oral pharmacotherapy (Review)., Exp Ther Med, 4., 3-7, 2012.
9. 蟹江隆人, 富田浩一, 上川喜昭, 永山知宏, 徳田雅行, 鳥居光男, 門川昭彦: 歯科用軟質材料の臨床的使用期限を設定するための基礎的研究. 歯医学誌, 31, 79-83, 2012.

10. 梶原武弘, 徳田雅行, 小山徹, 川上克子, 鳥居光男: 嚢胞摘出後に穿孔部をMTAで封鎖した1症例. 日歯内療誌, 33(3), 180-185, 2012.
11. 徳田雅行, 川上克子, 鳥居光男: 側枝由来のために原因歯特定が困難な症例. 日歯内療誌, 32(2), 108-111, 2011.
12. 川上克子, 徳田雅行, 森元陽子, 梶原武弘, 藤澤真理, 宮下桂子, 江本真規子, 鳥居光男: エンドウェーブシステムによる彎曲根管へのポイントの適合性. 日歯保存誌, 54(5), 341-346, 2011.
13. Morimoto-Yamashita Y, Matsuo M, Komatsuzawa H, Kawahara K, Kikuchi K, Torii M, Tokuda M: MK615: A new therapeutic approach for the treatment of oral disease. *Medical Hypotheses* 77: 258-260, 2011.
14. Morimoto-Yamashita Y, Tokuda M, Kikuchi K, Maruyama I, Torii M, Kawahara K: HMGB1: A Novel Inflammatory Mediator in Chronic Periodontitis. *Periodontal Disease: Symptoms, Treatment and Prevention*. 1st quarter p273-286, 2011.
15. Yano J., Kitamura C, Nishihara T, Tokuda M, Washio A, Chen K-K, Terashita M: Apoptosis and survivability of human dental cells under exposure to Bis-GMA. *J. Appl. Oral Sci.* 19(3): 218-22, 2011.
16. Kikuchi K, Miura N, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miyata K, Kikuchi C, Iida N, Takeshige N, Uchikado H, Miyagi N, Shiomi N, Kuramoto T, Hashiguchi T, Maruyama I, Morioka M, Kawahara K: Beneficial effects of the free radical scavenger edaravone (radicut) in neurologic diseases. *J Neurol Neurophysiol*, 1, 1-5, 2011.
17. Kikuchi K, Kawahara K, Uchikado H, Miyagi N, Kuramoto T, Miyagi T, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Takenouchi K, Oyama Y, Shrestha B, Matsuda F, Yoshida Y, Arimura S, Mera K, Tada K, Yoshinaga N, Maenosono R, Ohno Y, Hashiguchi T, Maruyama I, Shigemori M: Potential of edaravone for neuroprotection in neurologic diseases tant do not involve cerebral intarction (Review)., *Exp Ther Med*, 2, 771-775, 2011.
18. Kikuchi K, Uchikado H, Morimoto Y, Ito T, Tancharoen S, Miura N, Miyata K, Sakamoto R, Kikuchi C, Iida N, Shiomi N, Kuramoto T, Miyagi N, Kawahara K: HMGB1 as a therapeutic target in spinal cord injury:A hypothesis for novel therapy development (Review)., *Exp Ther Med*, 2, 767-770, 2011.
19. Kikuchi K, Uchikado H, Miyagi N, Morimoto Y, Kawahara K: Beyond neurological disease: New targets for edaravone (Review). *Int J Mol Med*, 28, 899-906, 2011.
20. 森元陽子, 徳田雅行, 鳥居光男: 梅肉抽出エキスMK615は歯周病抑制に効果あり. 鹿児島県歯科医師会会報 6・7月号, 8-10, 2011.