

肘関節屈曲運動における屈曲筋力および上腕二頭筋活動量の測定に関しては、運動生理学分野の知識をもとに、適切な条件設定がなされている。

上記の装置を用いた研究結果では、肘関節屈曲運動時にクレンチングを自覚する被験者は、発現するクレンチングの強さにより、強クレンチング群と弱クレンチング群に顕著に分類され、また、最大クレンチング発現時の下顎位が両群で異なることから、クレンチングの発現には個人差のあることを確認した。また、強クレンチング群におけるクレンチング強さと前腕屈曲筋力がタッピングポイントにおいて最大値を示したことから、顎口腔系の保全のために、適正な咬頭嵌合位の確保が重要である

ことが示唆された。さらに、強クレンチング群においては、タッピングポイントにおけるクレンチング強さと前腕屈曲筋力との間に正の相関を認め、咬頭嵌合位における咬合力が身体運動機能に関与していることが示唆された。

本研究により得られたこれらの結果は、顎関節・筋と調和した咬頭嵌合位の新たな機能的意義を、また、咬合機能と身体運動機能が相互依存的関係にあることの可能性を示唆するものである。

以上の結果から、本論文は歯科補綴学ならびに関連諸学科の進歩発展に寄与するところが大きく、審査の結果、学位授与に値すると判定した。

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 加藤元康(北海道) |
| 学位の種類 | 博士(歯学) |
| 学位記番号 | 甲第22号 |
| 学位授与の日付 | 平成6年3月19日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当(課程博士) |
| 学位論文題目 | Endogenous oxygen radical scavengerによる マウス退縮型癌細胞の悪性化進展の抑制に関する研究 |
| 論文審査委員 | 主査 教授 村瀬博文 副査 教授 市田篤郎 副査 教授 賀来亨 |

論文内容の要旨

〔研究目的〕

口腔癌治療の進歩にともない、その治療成績は近年著しく改善されてきているが、再発、転移によって制御不能となる場合も少なくはなく、治療上克服すべき重要な課題となっている。この再発、転移に関する影響因子として、癌細胞自身が持つ造腫瘍性、浸潤・転移能などの悪性形質が重要な因子となっていると考えられ、悪性形質獲得の機序を解明することは、意義あるものと考えられる。現在、これら癌細胞の持つ悪性形質は、発癌当初より具備されているものではなく、その発生、増殖過程において癌細胞を取り巻く周囲環境との関わりによって獲得されてゆくものと考えられており、その要因のひとつとして活性酸素の関与が明らかとなってきている。しかし、その検討はin vitroにおいてなされており、in vivoにおける証明はない。そこで、活性酸素により悪性化進

展が促進されるマウスの腫瘍系に内因性活性酸素 scavenger誘導能を有する次硝酸ビスマス(BSN)およびPSK(クレスチン)を投与し、in vivoでの癌細胞の悪性化進展における活性酸素の関与と悪性化進展の制御の可能性について検討した。

〔実験材料と方法〕

1. 動物：日本クレア(株)より購入し、SPF環境下で飼育した7～8週齢の雌C57BL/6マウスを実験に用いた。
2. 腫瘍細胞：C57BL/6マウスのメチルコランズレン誘発線維肉腫(BMT-11)の培養クローンをケルセチン処理後、再クローニングして得た退縮型クローニング、QR-32細胞を用いた。
3. 悪性化進展モデル：QR-32細胞(2×10^5)を正常同系マウスに単独皮下移植すると全例自然退縮し、尾静脈内移植による肺転移結節能もほとんど認められない。所

が、この細胞を止血用ゼラチンスポンジとともに移植すると致死的増殖を示すようになる。

4. BSNおよびPSKの投与方法：この実験系に、あらかじめBSN (5 mg/kg) をマウスに経口投与した群、PSK (150mg/kg) をマウスに腹腔内投与した群、および3%PSK含有飼料を自由摂取させた群を設け、各群における腫瘍の増殖性および増殖した腫瘍の形質について検索した。

5. 培養腫瘍細胞における悪性化進展の評価：増殖した腫瘍の形質を見るために培養株樹立後10~14日目の腫瘍細胞 2×10^5 個を皮下および尾静脈内移植した時の腫瘍出現率を指標とし、元のQR-32細胞のそれと比較して有意に増強しているものを悪性化進展と判定した。

6. BSN投与による腫瘍組織内のメタロチオネイン (MT) の定量と分布：QR-32細胞とゼラチンスポンジを移植後21日目の増殖した腫瘍を検体として用い、HPLCによりMTの量を測定した。また、この腫瘍からパラフィン包埋標本を作成し、抗MT抗体を用い、通法のABC法による免疫組織染色を行なった。

7. PSK投与による腫瘍組織内の内因性活性酸素 scavengerの検索：QR-32細胞とゼラチンスポンジを移植後21日目の増殖した腫瘍を検体とし、その上清をニトロセルロース膜に転写した後、各種の抗体を用いてImmunoblotting法により検出し、デンストメーターで定量化した。

【結 果】

1. ゼラチンスポンジにより増強されるQR-32細胞の造腫瘍性に対するBSNおよびPSK投与の影響：ゼラチンスポンジとの混合皮下移植によりBSN投与群、PSK (腹腔内、経口) 投与群でも対照群とほぼ同様な増殖をした。

2. BSN, PSK投与群および非投与群で増殖した腫瘍から樹立した培養株のin vivo増殖性：BSN, PSK投与群に増殖してきた腫瘍から培養株を樹立し、悪性化進展をみるために、正常同系マウスにおける皮下増殖性および実験的肺転移能を検討した。その結果、悪性化進展と判定

するとBSN, PSK非投与群の全ての系で悪性化進展を起こしていたのに対し、BSN投与群では、7系中4系 (57.1%) また、同様にPSK投与群 (腹腔内、経口) でも6系中3系 (50%)、8系中4系 (50%) しか悪性化進展しておらず、BSN, PSK投与群において悪性化進展が有意に ($P < 0.05$) 抑制された。

3. BSN投与による腫瘍組織のMT量と分布：HPLCによるBSN投与群、非投与群での腫瘍局所のMT量は、両群で比較した2回の実験において、いずれもBSN投与群で非投与群に比べ、約1.5倍の増加が認められた。さらに、抗MT抗体を用い、免疫組織染色した結果、BSN投与群の腫瘍組織では対照群と比較した場合、明らかに強く、広範に染色されていた。

4. PSK投与による腫瘍局所における各種内因性活性酸素 scavengerの機能：Immunoblotting法によるPSK投与群、非投与群での腫瘍局所のMn-SOD, Cu/Zn-SOD, catalase, GSH-Pxの検出を行なった結果、PSK投与群では非投与群に比べ、各活性酸素 scavengerは約2~4倍に増強していた。

【考 察】

本研究の成績より、BSN, PSK投与は、QR-32細胞をゼラチンスポンジとともに皮下移植したときの増殖性に影響を与えなかったが、QR-32細胞の悪性化進展を有意に抑制した。ここで、この実験系における悪性化進展の機序としてin vivoで活性酸素が関与していることをすでに報告している。今回の実験では、BSN, PSK投与群、非投与群で同様に増殖したが、その腫瘍形質の違いがBSN, PSK投与により内因性活性酸素 scavengerが腫瘍組織に誘導され、それによりゼラチンスポンジ反応細胞から放出される活性酸素が抑制されたため、QR-32細胞の悪性化進展が阻止された。このことは同時に、癌細胞の悪性化進展にはin vivoにおいて活性酸素が深く関与していることが示されるとともに癌細胞の悪性化進展の予防・抑制として、活性酸素 scavengerを腫瘍組織内に誘導することが有用であると考えられた。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

口腔癌治療の進歩に伴い、治療成績は近年向上しているが、再発、転移による制御不能となる場合も少なくはなく、治療上克服すべき重要な課題となっている。この再発、転移に関する影響因子として、癌細胞自身が持つ造腫瘍性、浸潤、転移能などの悪性形質獲得の機序解明は、意義あるものと考えられる。

癌細胞の持つ悪性形質は、癌細胞を取巻く周囲環境と

の関わりによって獲得されてゆくものと考えられており、その要因のひとつとして活性酸素の関与が注目されている。しかし、癌細胞の悪性化進展に活性酸素が関与している証明は、主としてin vitroに於いてなされており、in vivoでの証明はほとんどないのが現状である。

そこで、本研究は、活性酸素により悪性化進展が抑制されることがin vitroにおいて証明されているマウス

QR-32細胞を用いて内因性radical scavengerであるMetallothionein (MT) を誘導する次硝酸ビスマス、同時にMT, Mn-SOD, Cu-/Zn-SODなどの各種scavengerを誘導するPSK (クレスチン®) を投与し, in vivoでの癌細胞の悪性化進展における活性酸素の関与と悪性化進展の制御の可能性について検討した。

その結果, QR-32細胞のin vivoでの悪性化進展にも活性酸素が深く関与している可能性を強く示唆し, BSK, PSK 投与によりMT, Mn-SOD等の内因性radical

scavengerが誘導された。それにより, ゼラチンスポンジ移植によって生じた宿主炎症細胞が産生する活性酸素が抑制されたため, QR-32細胞の悪性化進展が阻止されたものと推測され, in vivoにおける活性酸素がQR-32細胞の悪性化促進に関与することが示唆された。

以上の審査結果について, 本審査委員会は本論文が歯科医学の進歩発展に寄与するところ極めて大であり, 博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。

| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 小 松 正 三 (福島県) |
| 学位の種類 | 博 士 (歯学) |
| 学位記番号 | 甲 第23号 |
| 学位授与の日付 | 平成6年3月19日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 (課程博士) |
| 学位論文題目 | 抜去後における根面齲蝕の組織学的研究 |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 松 田 浩 一 副 査 教 授 武 田 正 子 副 査 教 授 矢 嶋 俊 彦 |

論 文 内 容 の 要 旨

1. 目 的

歯根表面は歯冠と異なり, 本来, 歯の支持を担うセメント質に覆われている。この根面から発生する齲蝕のメカニズムと進行は, エナメル質齲蝕と同様とは考えにくい。したがって, 根面齲蝕の予防法や修復法は, セメント質の組織構造や化学組成を考慮するべきである。しかし, 根面齲蝕の研究は少なく, 歯頸部を中心に発生した根面齲蝕の報告はほとんどない。中でもエナメル・セメント境の形態を考慮した検討は行われていない。そこで本研究は, 根面齲蝕とセメント質に発生した根面齲蝕の組織構造, およびその進行過程を光学顕微鏡とコンタクトマイクロラジオグラフィを用いて比較観察し, 検討した。

2. 材料および方法

試料は, 抜去後直ちに10%中性ホルマリンで固定されたヒト抜去歯で, 埋伏歯や残根歯および歯冠補綴物を有する歯を除いた150歯を用いた。なお試料は, 2名の歯科医師によって年齢, 性別, 全身既往歴, 抜歯時の診断名を確認記録したものである。

はじめに, 全試料を肉眼と実体顕微鏡で診査後, Banitingの根面齲蝕診断基準に従って診断し, 試料の齲蝕罹患状況を検討した。次に根面齲蝕なしと診断された54歯のうち抜歯時の侵襲が少ない30歯と, また根面齲蝕と診断された96歯のうち齲蝕による崩壊の少ない40歯の計70歯を硬組織切断機で近遠心方向に縦断し, 薄切片を作成した。薄切片をさらに研磨砥を用いて厚さ70 μ mの研磨試料とし, 光学顕微鏡とコンタクトマイクロラジオグラフィで比較観察し, 検討した。

3. 結果および考察

3.1 試料の根面齲蝕状況

全試料150歯の64%に根面齲蝕が認められ, その罹患率に男女差はなかった。

年齢における根面齲蝕は20才代から認められ, 加齢に伴って増加し, 60才代以上では全ての歯に認められた。

3.2 根面齲蝕診査で齲蝕なしと診断された試料に存在した齲蝕

診査において齲蝕なしと診断され, 光学顕微鏡とコンタクトマイクロラジオグラフィで観察した30歯のうち30%に齲蝕病巣が認められた。これらの齲蝕病巣は, セ