

Identity of dental, oral and maxillofacial surgery research

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-09-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ueki, Koichiro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063895

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【研究紹介】

歯科口腔外科領域研究の独自性

上 木 耕 一 郎

山梨大学大学院総合研究部医学域臨床医学系歯科口腔外科学講座 教授

Identity of dental, oral and maxillofacial surgery research

Koichiro Ueki

はじめに

地方国立大学には歯学部がないところが多く、金沢同様、山梨にも歯学部は存在しない。医学部の中の歯科口腔外科は、組織の中で唯一の歯科医学の研究、臨床及び教育を一手に引き受けるべき部署となっている。ただ、いくつかの科、講座が集合した歯学部（通常、歯学部の中に、口腔外科、矯正科、補綴科、保存科、小児歯科、歯科放射線科などが存在する）に比べ、医学部歯科口腔外科は規模も非常に小さく、人員も少ない割には、多種多様な歯科口腔外科疾患を扱わざるを得ない。この状況は、私が以前在籍させていただいた金沢大学も、ここ山梨大学も同じであり、非常に苦勞を要している。しかし、歯科口腔外科の独自性を追求しながら、医学の発展に貢献できるように研究を行っている。

当科では、口腔癌、顎変形症及び歯科インプラント、さらに法歯学および疫学調査にも研究の幅を広げているので、その概要の一部を紹介する。

口腔癌

現在の口腔癌の治療は、抗分子標的薬の登場もあり様々な集学的治療が行われているが、残念ながら予後の飛躍的な改善はない。根治的治療の第一選択は、外科切除術であるが、術後の審美性、会話、摂食・嚥下の機能喪失により、社会性・生活の質の低下は免れず、まだ改善すべきことが多いがん種と言える。また、なかには浸潤・転移能の悪性度がとくに高い難治性口腔癌や低悪性度のタイプまで色々とあるため、術前にその悪性度を鑑別し、その個々の症例に応じたテーラーメイド治療を選択することが肝要と考えている。そして、その判断に貢献し得る組織学的悪性度評価として国内で頻用されている浸潤様式YK（山本・小浜）分類を提唱したのは、私の金沢大学入局時の教授であった

山本悦秀先生（第二代教授、現名誉教授）でした。当科においても、この浸潤様式の着眼点を重要視し、生命予後と強く関連するYK分類を見抜いた俯瞰的（マクロ的）な観点から、病理組織学的に高浸潤がんをさらに細分類化した集中的（ミクロ的）な捉え方の両面性を大切に口腔癌の研究を進展させたいと考えている。

口腔扁平上皮癌の浸潤・転移能が最も高い浸潤様式4D型は、他の浸潤様式とは異なり、上皮間葉移行を強く呈していることが多くの研究で判明し、その裏付けとして、4D型においてSnail, Twistが高発現する一方で、E-cadherin, tight junctionであるClaudin-7の減弱化が生じていることを見出した¹⁾。

一方で、先行研究者らも多くの分子生物化学的手法を用いて、口腔癌の浸潤機構の解明に精力的に取り組んでいるが、実際には診断・治療応用になかなか結び付いていない。そこで、私たちは、多くの口腔癌の病理組織切片浸潤画像を、あえて私たち人間ではなく機械学習が客観的に捉えた特徴量（Feature Value）を利用することに着想した。これまで臨床医・病理医が掴めなかった浸潤様式の特徴量を洗い出し、本学の工学部や基礎医学分野と連携し、画像から得られる情報と網羅的な遺伝子情報の両面を融合させるBioinformaticsを推進した研究^{2,3)}を行い、少しずつ成果を感じているところである。

顎変形症

顎変形症の治療は、顎矯正手術を施行することで外科的治療を行っている。その範囲は中顔面から下顔面であるため、機能の改善だけでなく審美的な改善も要求される。また、解剖学的にも複雑な部位であることから、治療の影響は周囲の多くの範囲に波及を認める。しかし、顎変形症の治療効果や合併症について、いまだ明らかになっていないことが多数ある。そのため、

われわれは術前後の骨形態の評価と共に、顎関節の形態評価や咬合に関する機能評価を行うことで術前、術後の変化を比較して治療効果や合併症について硬組織や軟組織を含め検討している^{4,5)}。

また、近年では、3次元画像内に機能評価を入力することにより有限要素解析を用いて顎骨形態の変化、特に下顎頭の形態変化について詳細に研究を行っている。この研究では、医学以外を専門とする方々の協力が必須であり、山梨大学工学部の先生方と共に研究を進めている。これまでは、詳細な3次元画像の作成に難渋していたが、新しいデバイスやアプローチにより3次元画像の構築が可能となりつつある⁶⁾。これにより、咬合変化による下顎頭への力学作用のシミュレーションがもう1歩で現実になろうとしている。顎矯正手術後の顎関節の形態変化については、治療予後に大きな影響を及ぼす症例があることから研究を進め、顎関節への影響も考慮した治療となるように研究に励んでいる。

歯科インプラント

歯科インプラント治療は、その有益性から急速に歯科医療に浸透した分野である。一般的な治療となり、どの歯科医院でも治療が受けられるものとなったが、歯槽骨の量によっては、その難易度は大きく異なってくる。そのため、基礎研究として、歯槽骨の増大や再生に寄与するマテリアルの開発・評価を行っており、臨床研究としてはインプラントの安定性に寄与する因子について研究を行っている。基礎研究におけるマテリアルでは主に、Ultra violet (UV) 照射を用いて表面改善を行うことで、生体活性を向上させる研究を行っている。金属ではその効果は広く知られており、生体内で用いられるチタニウムではUV照射を用いた臨床応用がなされている。しかし、それ以外の生体材料で用いられる無機質材料やプラスチックのような有機物複合体では、その効果が検討されていなかった。そこで、生体材料にUV照射を行い、表面改善ならびに生体活性の効果を検討した。その中でUV照射の有効性を認め、unsintered hydroxyapatite/Poly-L-lactic acid (uHA/PLLA) に対して、UV照射の有無による*vitro*の細胞接着試験、*vivo*における骨造成能の影響を評価し、有益な結果を得た^{7,8)}。今後も歯科インプラント治療を希望する方は、増加することが考えられる。多くの方々に治療が可能となるため、研究を通じて貢献できるように尽力している。

法歯学

身元不明者は、年齢、性別、血液型から身元を絞り込んでいく。法歯学において、歯に含まれるアミノ酸のラセミ化を利用した年齢推定法は正確な方法の一つとして、利用されている。歯に含まれるアミノ酸のD体とL体の比(D/L比)は、年齢依存的に増加することを応用した方法である。その一方で、70歳代以上の高齢者を含む検量線についてはデータが不足しており、未だ確立していない。特に、山梨県において、本分野の需要が高く、歯科口腔領域の関与は必須である。

そこで我々は、高齢者領域のアスパラギン酸ラセミ化率について研究を行った。60歳以上の高年齢帯においても、強い相関関係を認め、60歳未満と比べて、相関がやや低下し、推定と実年齢の差の分散が増加した。この結果から60歳未満と60歳以上では、個人差が大きくなることが示唆され、鑑定結果を解釈する際には注意を要することが解った⁹⁾。

アミノ酸のラセミ化における研究は、白内障やアルツハイマー病、近年では慢性腎不全といった慢性疾患にも研究が及んでおり、今後の歯科分野への開拓にも寄与する分野と思われる。

疫学調査研究：病院勤務歯科医師のメンタルヘルスと日中の過度の眠気との関連

近年、歯科医師の業務過多による長時間労働やメンタルヘルスの不調が課題となっており、心身のストレス等による日中の眠気増加が、集中力・判断力・作業効率等の低下につながる可能性が懸念される。そこで現在当科では歯科医師の職場でのメンタルヘルス向上に向けた研究を行っている。

歯科医師を対象にした質問票調査を行い歯科医師の労働時間やストレスと日中の眠気との関連性について分析した。国内の6つの大学病院へ勤務する歯科医師を対象として指標を使用した日中の眠気度ESS (Epworth Sleepiness Scale; Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness. *Sleep*.1991; 9: 519-524.)・職業性ストレス及び労働時間との関連性について国内の大学病院に勤務する歯科医師を対象に調査研究を行った。その結果、全体の半数以上(63.9%)が、週平均労働時間60時間以上となっていた。ストレスについては「対人関係ストレス」及び「イライラ感」「疲労感」「不安感」「抑うつ感」「身体愁訴」において、これらの要因を高く感じている群は日中強い眠気を感じるリスクが高かった。一方「仕事のコントロール度」「仕事の満足度」が高いと日中の眠気のリスクは低い結果と

なった。さらにパス解析では「人間関係ストレス」や「抑うつ感」が日中の眠気リスクとの直接的な正の関連を認め、一方「仕事の満足度」「仕事のコントロール度」は間接的に日中の眠気リスクと負の関係を示すことが分かった¹⁰⁾。

今後はさらに詳細な調査研究を行い、歯科医師が最も安全に診療を行えるメンタルヘルスの状態を実現できる環境を模索していきたい。

また、山梨大学医学部では山梨県において大規模なエコチル調査が行われており、歯科口腔領域と他領域との様々な疾患の関連性も調査している。

おわりに

今回は、研究の一部の紹介をさせていただいた。まだ発展途上である研究がほとんどであり、今後は充実した研究結果が得られるものと考えている。また、研究は、各分野の垣根を超え、既存の概念にとらわれないことが重要であり、若い先生方の新しい発想力、活力、将来性にかかっているといても過言ではないと考えている。上記内容は当講座の先生方が分筆しているのでご了承いただきたい(吉澤邦夫、諸井明徳、井口蘭、馬場菜安奈)。

謝辞

金沢大学十全医学会雑誌は、学内誌が全国的に衰退している中(山梨大学では紙媒体が消失)、歴史と伝統を保ちながら、その存在価値を十分に維持している非常に貴重な雑誌と思われまます。会員の皆様におきましても、本学会会員であることに誇りを持ち今後もますますご活躍し医学に発展に寄与されますことを祈念しております。また、本寄稿文を作成するにあたり、推薦していただきました吉崎智一教授に深謝いたします。

参考文献

1) Yoshizawa K, Nozaki S, Ueki K, Kawashiri S. Loss of claudin-7 is a negative prognostic factor for invasion and metastasis in oral

- squamous cell carcinoma. *Oncology Report*, 29(2): 445-450, 2013
- 2) 井上瑛広, 安藤英俊, 吉澤邦夫, 上木耕一郎, 他. 口腔扁平上皮がん病理組織標本のデジタル画像による機械学習に基づくがん浸潤様式の自動判別法. *Medical Imaging Technology*, 34: 279-285, 2016
- 3) Yoshizawa K, Ando H, Hotta A, Tsunoda T, Kimura Y, Moroi A, Ueki K. Automatic classification of the mode of invasion (Yamamoto Kohama-criteria) using machine learning with pathological specimens of oral squamous cell carcinoma. 7th WORLD CONGRESS of the International Academy of Oral Oncology, Roma, 2019
- 4) Ueki K, Yoshizawa K, Moroi A, Tsutsui T, Hotta A, Hiraide R, Takayama A, Tsunoda T, Saito Y, Sato M, Baba N. Relationship between occlusal force and condylar morphology in class II and III after bi-maxillary osteotomy. *J Craniomaxillofac Surg* 46(12): 2103-2107, 2018
- 5) Ueki K, Moroi A, Takayama A, Tsutsui T, Saito Y, Yoshizawa K. Evaluation of border movement of the mandible before and after orthognathic surgery using a kinesiograph. *J Craniomaxillofac Surg* 48(5): 477-482, 2020
- 6) 尾上慶次, 横田太, 上木耕一郎, 鍵山善之, 伊藤安海: 下顎枝矢状分割術の術前計画支援フレームワークの開発金属アーチファクト対応を含めたSSMを用いた下顎骨自動セグメンテーション. 山梨講演会論文集, 606: 173-174, 2016
- 7) Ikawa H, Moroi A, Yoshizawa K, Saida Y, Hotta A, Tsutsui T, Fukaya K, Hiraide R, Takayama A, Tsunoda T, Saito Y, Ueki K. Bone regeneration enhancement by ultra-violet (UV) treatment for uHA/PLLA absorbable mesh. *J Craniomaxillofac Surg* 45(5): 634-641, 2017
- 8) Moroi A, Okuno M, Kobayashi G, Gamo H, Serizawa I, Yoshizawa K, Ikawa H, Ueki K. Effect on surface character and mechanical property of unsintered hydroxyapatite/poly-l-lactic acid (uHA/PLLA) material by UV treatment. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 106(1): 191-200, 2018
- 9) 井口蘭, 平出諒太, 筒井隆光, 堀田麻実, 諸井明徳, 吉澤邦夫, 上木耕一郎: アミノ酸ラセミ化を利用した歯からの年齢推定: 高年齢帯での有用性 第28回日本口腔内科学会, 第31回日本口腔診断学会 平成30年9月14-15日
- 10) Baba N, Hiraide R, Iguchi R, Shinohara R, Yamagata Z, Ueki K. A survey of dentist's stress factors. 4th Meeting of the International Association for Dental Research Asian Pacific Region in Brisbane 2019