

講演抄録

特別講演 1	2
特別講演 2	3
教育講演	4
シンポジウム 1	5
シンポジウム 2	8
認定研修会	12
ランチョンセミナー 1	13
ランチョンセミナー 2	14
ランチョンセミナー 3	15
ランチョンセミナー 4	16

一般研究発表

□演発表

第 1 日目 A 会場 : A 1~5 17~21

第 1 日目 B 会場 : B 1~5 22~26

第 2 日目 A 会場 : A 6~18 27~39

第 2 日目 B 会場 : B 6~16 40~50

ポスター発表

P1~115, TP1 51~166

歯と植物のバイオエコノミー： ある「種（たね）」から考えるバイオマスの持続性と再生可能なマテリアル

東京大学大学院農学生命科学研究科

VIT フィンランド技術研究センター

五十嵐圭日子

生物は柔らかい、多くの人は（本シンポジウムの参加者は若干違うかもしれないが）そのように考えていると思う。その一方で、太陽光のエネルギーを用いて生合成される地上で最も豊富なバイオマスである植物の細胞壁は、生物由来の素材でありながら建材や衣服など分解されてしまつては困るような用途に使われることからわかるように「堅い素材」であるといえる。近年、人間の活動によると考えられる気候変動が予想以上の速度で進んでおり、石油化学をベースにしたモノ作りが将来的に立ちゆかなくなることは明白である。その結果、資源として植物を主体としたバイオマス（biomass）を用い、生産工程として生物変換（biotechnology）し、できた製品が生物圏（biosphere）に負荷をかけないかという指標から価値が決まるという「バイオエコノミー（bioeconomy）」という概念の導入が、2009年にOECDで提唱されて以来、欧州を中心に盛んになってきている。わが国も遅ればせながら、2019年6月に発表された「バイオ戦略2019」の全体目標として「2030年に世界最先端のバイオエコノミー社会を実現」を掲げることとなり、2019年は令和とともにバイオエコノミー元年ともいえる年となった。

それでは、その「堅い素材」を私たちは将来的にどう利用していくのであろうか？ これまでの考え方では、とにかく経済的に効率的であれば、環境にどれだけ負荷をかけようともそれが正しいやり方であった。しかしながら、高度経済成長期の公害や、1990年代の環境ホルモン、今世紀の気候変動と環境問題は時代とともに深刻化・グローバル化しており、今後は「いかに生物圏に負荷をかけないか」というバイオエコノミー的概念が基幹となる。その考え方に基づく、いかに堅い素材であっても多くのエネルギーを使って高温・高圧、強酸・強塩基などの過酷な条件下で変換するのは明らかにナンセンスである。それでは、その「堅い素材」であるバイオマスを、何を使って変換すればよいのかという疑問が生まれるが、その答えとなるのが酵素によるバイオマス変換（もしくは発酵）なのである。自然界において植物細胞壁は、植物を食べて生きる生物によって分解されている。たとえば、草食動物の胃の中に棲む嫌気性細菌は、非常に優れた植物細胞壁の分解者であるし、きのこやカビなどの糸状菌は地球上の炭素循環の大部分を担っているといえる。このような微生物がバイオマスを分解する際に用いる酵素を自在に使うことができれば、人間にも植物細胞壁を構成成分（主に糖）にまで分解して利用することが可能となるのである。

ここで「ある種（たね）」に話題を移したい。その種は熱帯アメリカや南洋諸島、アフリカなどに生息する「象牙椰子」と呼ばれる植物の種で、アイボリーナッツ（ivory nut）とかタグアナッツ（tagua nut）と呼ばれている。その名のとおり象牙、すなわち「歯」のようなものであり、彫刻や工芸品に用いられるほど「堅い素材」である。ただ、この種の堅い部分は象牙椰子の胚乳であり、この椰子が芽を出すときには分解酵素で溶かされて栄養源として使われるのである。この胚乳部分の主成分は結晶性のマンナン（マンノースの多糖）であり、植物細胞壁の主成分であるセルロース（グルコースの多糖）や、昆虫や甲殻類の外骨格であるキチン（アセチルグルコサミンの多糖）とよく似た構造をしている。これらの多糖はすべて自然界では「堅い素材」として利用されつつ、必要となれば分解されてその他の生物の栄養分となることを考えると、「堅い素材」でありながら自然界ではきちんと循環をしており、しかも植物が光合成によって生産できる、または動物が植物（バイオマス）を食べることで生産できる持続可能な素材ということになるのである。

人間が作るすべてのマテリアルは、生産された時点が一番強度的に強く、そこから時間とともに劣化をする。しかしながらこのような生物が作るマテリアルは、堅さと柔らかさが自在にコントロールされながら利用されていることを考えると、「堅いけれども循環する自然素材」がどのようなメカニズムで合成され、酵素によっていかに分解されるかを調べることで、持続可能な社会を構築するためのマテリアルに対してアイデアを提供できると考えられる。本講演で紹介するようなアイデアが、歯科保存学の一助となればと考えている。

再生医療実用化の現状と課題—歯科領域との接点をいかに考えるか—

株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング

富士フイルム株式会社 R&D 統括本部 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

畠 賢一郎

【再生医療とは】再生医療とは1999年頃に提唱された概念で、「再生」の語感から夢の医療をもたらす期待がふくらんだ。生きた細胞を用いる医療であることや、これまで治療が困難であった疾患に対応できることなど、再生医療にはさまざまな解釈が存在し、むしろ定義が曖昧であったために広く知れわたった。一方、諸外国においては「再生医療」に相当する Regenerative Medicine との概念はあるものの、1993年に Vacanti と Langer によって提起された Tissue Engineering のほうが知られている。その定義は、生きた細胞、足場となる材料、細胞に機能発現を期待する生理活性物質の組合せによる人工臓器・組織創出といった工学的概念が基になっている。ともあれ、再生医療や Tissue Engineering はこれまでの医療に一石を投じるものとして古くから期待されてきた。

【再生医療の実用化と産業化】当初、これら再生医療は、研究的医療として医師の責任の下に実施されてきた。医師みずからが患者の組織から採取した細胞を培養し、患者との間の信頼関係によって医療が進められた。しかし、一般の医療機関においてあまねくこれを実施するには課題が多い。そのため、一般の医療機関に向けて培養細胞を提供しようとする企業が欧米にて起こり、わが国にもこの流れができた。再生医療が医薬品・医療機器のように製品となっていく歴史が始まったのである。われわれは、1999年に愛知県蒲郡市において自家細胞を用いた再生医療を実現すべく起業した。2007年に皮膚の再生医療として自家培養表皮『ジェイス』、2012年には軟骨の再生医療として自家培養軟骨『ジャック』を開発・上市した。自家培養表皮はわが国初の再生医療製品であり、広範囲の重症熱傷を対象に用いられてきた。ともに、患者自身の細胞を用いた究極のオーダーメイド製品であり、これまでの医薬品・医療機器とは全く異なる事業を創り出さなくてはならなかった。

【再生医療を進めるうえで知っていただきたいこと】再生医療を行う際、その安全性と有効性をいかに確保するかが重要である。もともとこうした医療材料のようなものは、提供する企業がルールに従って安全性や有効性を確保する。一方、再生医療は生きた細胞を用いている。とりわけ患者自身の細胞を使った場合には、細胞機能のばらつきもあり、何が安全性や有効性を担保するのか判断に迷う。さらに、移植医療のようなものでもあり、より医療現場に近い対応も求められる。これまでの医薬品や医療機器の考え方とどう違うのか。再生医療を行ううえで、改めて考えておくべき内容である。周知のとおり、再生医療は自家細胞を用いた再生医療と同種細胞（他家細胞）を用いた再生医療の2つに大別できる。もともと再生医療は、患者自身の細胞を使うことが長所の一つであり、感染症の伝播や免疫拒絶の問題を回避できる手段でもあった。しかし、最近では細胞の大量培養によるコスト削減などの提供側の都合から同種細胞が注目されている。はたしてこれからの再生医療は自家細胞なのか同種細胞なのか。両者の特徴を十分に整理しておくことも重要であろう。

【歯科領域との接点とこれからの再生医療】現在わが国では、再生医療等製品として7つの製品が上市されている。残念ながら、このなかには歯科領域に用いる製品はない。かつて、歯科は再生医療に適しているとされてきた。歯周組織や口腔粘膜など、少しの組織再生で大きな治療効果をもたらす領域である。歯科再生医療の普及に何が必要か、将来を見据えもう少し深掘りしたいところである。再生医療普及に向けた最大の課題は、医療コストの高騰である。先に述べた上市品目のほとんどが1治療当たり1000万円を超える保険収載価格で、最高額は3000万円を超える。国民皆保険を基軸にしたわが国の医療行政を鑑みると、こうした高額医療が今後どうなっていくのか。その解は、歯科領域への展開にも示唆を加えるものであろう。

【アナザーストーリー】演者は約13年間、口腔外科医として実臨床に従事してきた。1999年にベンチャー起業に携わり、2004年には100%企業人として事業に取り組んできた。その間、幸いにもわが国初の再生医療製品を上市でき、株式上場も経験した。振り返ると、経営の危機もたくさんあったが、随所で多くの人に救っていただいた。また、歯科医であったことが結果的に良かったことも経験した。本講演の箸休めとして、少しだけそのような話題にもお付き合いいただければ幸いである。

歯科保存学に口腔機能評価をどう活かすか

北海道大学大学院歯学研究院 口腔健康科学分野 高齢者歯科学教室

渡邊 裕

保存治療を含む歯科治療の目的には、まず「痛みをとる」という目的があり、次に歯の保存という目的がある。1970年代の子どもの「むし歯の洪水」といわれていた時代から、65歳以上の高齢者の現在歯数の平均が8.2本であった1989年(8020運動が開始された年)においては、歯の保存が歯科治療の主目的であった。しかし人生100年時代を見据えた社会システムの構築が議論され、かつ8020達成者が50%を超え、高齢者の現在歯数の平均が18.6本となり、さらに改善が予想されているなか、現在歯20本を有する高齢者のなかに「かめない」という主訴をもつ者が急増している。一方でそれら「かめない」という主訴をもつ75歳以上の高齢者は歯科を受診しなくなるという実態も明らかになっている。しかし医科受療率は75歳以降も増加していることから、身体的問題で歯科に通院できないということではない。また、これら高齢者に対するう蝕・歯周疾患・補綴治療の件数も歯科受療率と同様に急激に減少しており、「かめない」という主訴はう蝕・歯周疾患・補綴治療では改善できないと認識されていると思わざるをえない。このような現状を変えなければ、今後も増加する高齢患者のニーズに応えられず、歯科医療の未来も明るくなることはないだろう。

一般の人は、口の健康指標は現在歯数と考えている。確かに抜歯については「歯を抜かれた」などネガティブなコメントがなされるのに対して、「むし歯を詰めてもらった」「歯を入れてもらった」など保存・補綴治療に対してはポジティブなコメントが得られやすい。このことは、現在歯数が口の健康指標であり、抜歯はそれを損なう治療で、保存・補綴治療はそれを回復する治療であるという認識があるためと考える。しかし、う蝕・歯周疾患に罹患した現在歯が原因で「かめない」という状況に陥る者も相当数いることも確かである。高齢者は認知症をはじめとする多種多様な疾患を有しており、抜歯など侵襲的治療のリスクが高いことや、訪問診療など制限の多い状況下での診療になることから、積極的な治療が行えないこともあるかもしれない。認知症患者においては抜歯の適応および時期を検討する際は、認知機能評価・フレイルなど老年医学の視点、インシデント事例など医療安全の視点、適切な行為を保証し自己決定権を尊重する医療契約の視点に加えて、介護者等の有無や協力体制等も含め、考慮することが必要であるなどとされており、「かめない」原因となっている歯の積極的な治療が困難であることも多い。そのため抜歯など侵襲的治療の適応基準の提示が必要とされているが、歯科には客観的数値で表される検査が少なく、基準の確立が困難な状況にあった。

一方で現在歯の保存を目的に行われてきた8020運動の基準である現在歯20本は、20本あれば何でもかんで食べられるということから決められており、30年前から口の健康指標に「かめる」ということは含まれていた。この運動によって多くの現在歯数を有する高齢者が増加し、2006年から開始された介護予防の口腔機能向上にかかる啓発やサービスの普及によって、口の健康指標として口腔機能に注目が集まってきた。さらに2012年から始まった現代日本の高齢者を対象とした大規模コホート調査によって、口腔機能の低下がフレイルやサルコペニア、要介護、死亡のすべての発生に関連しているというエビデンスが出され、口腔機能の維持向上、さらにはその評価の重要性が明らかにされた。これら高齢者の口腔機能に対する関心の高まりと科学的根拠を背景に2016年度の診療報酬改定で、咀嚼機能検査・咬合圧測定・舌圧検査といった口腔機能の客観的な評価機器が導入され、2018年度の診療報酬改定では、それら評価に基づいた歯科疾患管理についても口腔機能管理加算で評価され、口腔機能評価の適用も拡大されたのである。

今後、保存治療においてもこれら評価を用いて、「かめない」という主訴の患者に対して、治療効果を見える化し、根拠をもって高齢者のニーズに応えていかなければならないと考える。本講演では歯科保存学に口腔機能評価をどのように位置づけ、活用していくのか、これまで得られた知見を基に考察してみたい。

講演1：iPS細胞由来歯根膜幹細胞様細胞の樹立

九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座 歯科保存学研究分野・OBT研究センター

濱野さゆり

歯周組織は、歯肉、セメント質、歯槽骨および歯根膜組織により構成されており、そのなかでも歯根膜組織は歯の植立において重要な役割を担う組織である。重度のう蝕や外傷、または歯周病により歯根膜組織に重篤なダメージが生じた場合、抜歯にいたることもある。したがって、破壊された歯根膜組織の新生または再生は歯の長期保存を可能にし、患者のQOLを大きく向上させると考えられる。

歯根膜組織中には幹細胞が存在し、歯周組織の再生において中心的役割をもつことが知られている。また、口腔内領域における幹細胞のなかで、歯根膜幹細胞が最も歯周組織の再生能が高く、歯根膜組織再生において有用であるとされている。しかしながら、歯根膜組織中に存在する幹細胞はきわめて少なく、研究および臨床への応用は困難である。そのため、歯根膜幹細胞を簡便かつ多量に獲得する方法の確立が求められている。

Induced pluripotent stem cells (iPS細胞)は、2006年に山中伸弥教授らによって作製された細胞であり、胚性幹細胞と同様に高い自己複製能と多分化能を示すことは周知のとおりである。またiPS細胞は、さまざまな体細胞から作製可能であることから多量に入手することができる。これらの細胞を用いて組織再生を行う際、免疫拒絶のリスクを考慮し、患者から樹立したiPS細胞を自家移植することが望ましいが、その場合「コスト」も「時間」も莫大にかかることが問題である。そこで、近年では他家移植可能なHALホモドナーのiPS細胞をストックする“iPS細胞ストックプロジェクト”が進められており、臨床にも用いられつつある。現在、iPS細胞はさまざまな分野において臨床へと応用される段階にあり、2014年には加齢黄斑変性患者へのiPS細胞由来網膜色素上皮シートの移植が、2018年にはパーキンソン病患者へのiPS細胞由来神経細胞の移植が行われた。このように多分野において、iPS細胞を応用した再生療法が進められているが、歯周組織再生への応用は発表されていない。そこで、私たちの研究室では、iPS細胞を用いて歯根膜幹細胞様細胞を分化誘導することとした。

歯根膜組織は神経堤細胞由来の組織であるため、まずヒトiPS細胞を神経堤細胞様細胞へと分化させた。次に、初代ヒト歯根膜細胞の細胞外マトリックスを用いた方法で、この神経堤細胞様細胞を歯根膜幹細胞様細胞へと分化させることに成功した。

本シンポジウムでは、iPS細胞から歯根膜幹細胞様細胞への誘導法ならびにこれらの細胞を用いた“歯の再生への展望”について発表したい。

講演2：iPS細胞を用いた象牙質・歯髄再生へのアプローチ

岩手医科大学解剖学講座発生生物・再生医学分野

原田英光

歯の中心部にある歯髄は、血管が豊富な疎性結合組織でできており、象牙質に損傷や感染が生じると歯髄内に新たな修復象牙質を形成して歯を保護する。通常、歯髄内部まで感染が及んだ場合は歯髄除去が必要となるが、除去された歯髄腔内は人工的材料で充填するのみであり、その結果象牙質の知覚や修復能は失われ、歯自体も脆弱になると考えられている。そのため、不要になった歯からの歯髄幹細胞を取り出して除去された組織を回復させる歯髄再生療法が期待され、研究が行われてきている。しかしながら、実際には幹細胞の採取にどのような歯を用いるのか、あるいは歯以外のどの組織の幹細胞が利用可能であるか、また十分な幹細胞数が確保できるのかなどさまざまな課題も残されている。もし、iPS細胞から歯髄ならびに象牙芽細胞を分化誘導して歯髄を再生する技術開発がなされれば、将来的には解決できると考えている。

われわれの研究室では、象牙芽細胞や歯髄細胞が頭部神経堤細胞に由来することから、iPS細胞を神経堤細胞に分化誘導した後、間葉系幹細胞(MSC)に、さらには象牙芽細胞に分化する方法を確立した(Stem Cell Dev, 2012)。iPS細胞を神経誘導培地と低付着性培養皿を用いてニューロスフェアを形成させ、フィブロネクチンコート培養皿に付着させた後に、コロニーから遊走する細胞のみを採取して遺伝子発現を調べたところ、神経堤様細胞(NCLC)であることを確認した。NCLCの培養を血清含有培地に切り替えることでMsx2やSTRO-1などのMSCのマーカーを発現するようになる。しかしながら、この段階でのMSCは歯乳頭細胞に発現する転写因子Pax9や象牙芽細胞のマーカー特異的分泌タンパクである象牙質シアロプロテイン(DSPP)の発現は認めなかった。そこでこのMSCの細胞塊と胎生16日の下顎第一大臼歯歯胚エナメル上皮とをsemi-solid培養法にて共培養を行った。その結果、MSCはPax9を発現する歯乳頭へと分化誘導され、形態学的にも歯胚様の構造物を形成した。さらにこれをマウス腎被膜下に移植することで石灰化したエナメル質や象牙質を形成することに成功し、iPS細胞は最終的にネスチンやDSPPを発現する象牙芽細胞へと分化することが示された(Front Physiol, 2014)。しかし、どのようなメカニズムでMSCから象牙芽細胞への分化が誘導されたのかは明らかではない。われわれは、以前の研究でエナメル芽細胞株の培養上清をiPS細胞由来MSCの培養に添加することで、DSPPを発現する象牙芽細胞様細胞へと分化誘導できることを発見した(Dev Dyn, 2019)。その後、共同研究先であるソウル国立大学のPark教授らのグループが培養上清中のCopine-7がDsppの発現を誘導する物質であることを発見した(Biomaterials, 2015)。Copine-7は、細胞膜の受容体に結合後、核内に移動して直接象牙芽細胞の分化マーカーの転写を誘導するシグナル分子である。また象牙芽細胞の配列や極性はRhoシグナルによって制御されており、その上流には神経伝達物質であるセマフォリン4Dがかかわっていることを見いだした。

これらの研究からわれわれは、新たな分子機構で象牙芽細胞の分化を誘導するCopine-7と細胞極性を制御するSemaphorin4D(Sema4D)を応用して、iPS細胞から象牙芽細胞の分化誘導技術に加えて、機能や形態までもコントロールできる象牙質・歯髄複合体の形成を誘導する技術開発を試みている。胎児細胞や生体からの細胞を用いて歯髄や象牙芽細胞を再生する方法では、細胞採取にどうしても倫理的な制約が生じる。したがって、iPS細胞などのすでに確立されている既存の細胞を用いて再生する技術開発が、将来的には恒常的に供給可能な医療へとつながると考えている。iPS細胞を用いた再生医療の研究は目覚ましい発展を遂げており、開発当初に挙げられたさまざまな課題も解決されつつある。このような背景のなかで、他の分野での再生医療に後れを取らないように歯科再生医療の開発に貢献したい。

講演3：歯の発生から考えた再生医療の展開について

九州大学大学院歯学研究院 口腔保健推進学講座 小児口腔医学分野
東北大学大学院歯学研究科 小児発達歯科学分野・先端再生医学研究センター

福本 敏

これまで口腔組織に関連した再生医療に関しては、歯全体や歯髄を対象としたもの、さらには歯周組織の再生などさまざまな手法が開発されてきた。このなかで歯周組織を再生する技術に関してはすでに実用化されたものもあり、歯科領域における再生医療の推進に大きく貢献している。また歯髄に存在する幹細胞を利用した治療法も開発され、今年からは本国においても急性脳梗塞を対象とした治験が開始されるなど、大きな進展がみられる。またiPS細胞などの多能性細胞を用いた技術に関しては、歯を構成する細胞集団の人為的誘導法が開発され、iPS細胞のみを用いた歯の再生も可能となってきた。しかしながら複雑な分化誘導法や、使用する細胞の安全性確保の問題など、再生医療全体にかかわる問題点から、より広く国民に提供できるような技術にまで昇華できていないのが現状である。

細胞分化に関しては、たとえば骨髄由来幹細胞から血球系細胞の分化については、各段階の分化マーカーが同定され、これらのマーカーを指標とした分化誘導を確認することで、適切で効率的な細胞分化が可能となっている。さらにこれらの治験は、白血病細胞などの細胞特性の評価や抗がん剤の選択などにも大きく寄与している。しかしながら歯の細胞における分化に関しては、たとえばエナメル芽細胞分化では、エナメル基質の分泌前・分泌期・成熟期などのある程度大まかな分化段階においては、それぞれに対応した分化マーカーが同定されているが、上皮幹細胞から歯原性上皮細胞にいたるまでの段階、そこから細胞極性を有する細胞への分化過程など、いまだ形態学的な情報のみで詳細な分子機構が明らかになっていないのが現状である。そこでわれわれの研究グループでは、新たな解析手法を用いて網羅的に細胞譜系を明らかにし、個々の分化段階における詳細な分化マーカーを同定することを試みた。

遺伝子発現の包括的なスクリーニングとして従来のマイクロアレイやESTデータベースを用いた方法に加え、RNAシーケンズ (RNAseq)、単一細胞 RNA シーケンズ (single cell RNAseq)、や転写開始点の同定のための CAGE 法を用いて、歯の発生段階における遺伝子発現データベースの構築を行った。これらの解析により、発生初期に陥入した上皮幹細胞から歯を構成するすべての細胞集団の分化段階におけるマーカー分子の決定に成功した。

歯原性上皮細胞の分化においては、Sox2 陽性の幹細胞から一過性に細胞増殖を行う TA 細胞に分化する過程において、bHLH 型転写因子である AmeloD が発現し、細胞の移動を制御することを見いだした。細胞の移動により歯胚は大きさを増し、内外エナメル上皮細胞、中間層、星状網の細胞へと分化する。実際、AmeloD 欠損マウスにおいては、歯の大きさが小さくなり、細胞間結合の維持にかかわる E-カドヘリンの発現が継続するため、細胞の移動が著しく阻害されることが明らかとなった。幹細胞における Sox2 の発現低下には、基底膜分子の1つであるネフロネクチンが細胞外からの刺激として作用し、その遺伝子発現を低下させること、また Sox21 が発現することで Sox2 の発現を細胞内から抑制することを見いだした。さらに Sox2 の発現が減少し Sox21 が発現した細胞においては、エナメル基質関連分子の発現が上昇し、エナメル芽細胞へと分化することを明らかにした。これら分子の厳密な制御により、より安定したエナメル質形成が誘導できる可能性が出てきた。象牙質形成に関しては、陥入した上皮細胞の周囲に神経堤由来細胞が集積するが、この細胞集積過程において歯に特異的な miRNA が発現することを見いだした。この miRNA が発現することで、上皮細胞の方向に細胞が移動し、上皮-間葉相互作用を形成すること、さらに集積した細胞のうちギャップ結合タンパク Panx3 陽性細胞が基底膜に存在するラミニン1と接することで、DSPP 陽性の象牙芽細胞に分化することを見いだした。この歯特異的 miRNA の発現を抑制すると、上皮細胞周囲の間葉細胞の集積が認められず、歯の発生が進行しない。これらの知見を基に、人為的に miRNA を用いて上皮-間葉相互作用を再現することが可能となり、同様の発生過程を示す毛や唾液腺の再生にも応用可能な技術となりうる。

以上より、詳細な歯の発生過程を分子レベルで理解することで、歯の再生技術の開発がより加速化されると期待している。

講演1：口腔細菌パターンを“健康型”へと変える試み

大阪歯科大学歯学部細菌学講座

南部隆之

われわれは、自身の細胞数を超える数の常在菌群を体表に棲まわせていますが、それを特段意識することなく毎日生活しています。近年の次世代シーケンサーの登場による塩基配列解読技術の爆発的な進歩とビッグデータの処理に必要なコンピュートースペックの向上から、われわれのカラダの各部位に棲んでいる常在菌のパターン（菌叢）を比較的容易に解析できるようになりました。そして、菌叢とさまざまな疾患との関連性が明らかになるにつれ、われわれの健康にカラダ各部位の菌叢が大きく影響している可能性が示されるようになってきました。特に腸内菌叢研究は最も進展しており、まだ議論の余地が残されていますが、炎症性腸疾患、大腸癌、肝疾患、アレルギー、2型糖尿病、肥満などを含め数多くの疾患と腸内菌叢との関連性が指摘されています。近い将来、「肥満は感染症」という言葉が教科書に掲載されるかもしれません。また、腸内菌叢が抗癌剤や多くの疾患治療薬剤の代謝にかかわっていると報告もあり、将来的には腸内菌叢を考慮して薬剤の種類や投与量を決定するようになるかもしれません。

口腔中には、700種類以上、数千億の細菌が生息しており、一つの生態系を構築しています。口腔細菌研究も、この菌叢解析という新たな解析手法の登場で大きな転機を迎えており、これまでのコッホの原則に従って定義された「齲蝕原性菌」や「歯周病原菌」といった考え方とは少し違った概念を提示する必要があります。すでに世界中でさまざまな疾患と口腔菌叢との関連性が解析されつつあり、歯周病と関連がある菌叢、齲蝕病巣の菌叢、健常者がもつ口腔菌叢など、口腔状態と関連した口腔細菌ネットワークが複数提示されています。さらに、糖尿病や脳心臓血管疾患などの全身疾患との関係や誤嚥性肺炎のリスクとなる口腔菌叢も報告されています。一方、住んでいる国によって口腔菌叢が異なるとの報告があることや、疾患の「原因菌叢」を探るためには中長期的に口腔菌叢と健康状態を追跡する必要があります。日本でも、久山町研究や東北メディカルメガバンク事業など、国や自治体と大学が連携して各個人の口腔細菌パターンを網羅的かつ経時的に解析する研究が進行しています。このようなコホート研究により、近い将来、各個人がもつ口腔菌叢のパターン化分類が可能となり、パターンごとに口腔および全身疾患に罹患するリスクが提示できるようになるでしょう。

では、患者さんの口腔菌叢が「疾患リスクの高い細菌バランス」であることがわかった場合、われわれはどのような治療や予防などの介入を行うことができるのでしょうか。残念ながら、現時点では口腔菌叢を特定の方向に変えることができる方法はほとんど明らかになっていません。また細菌バランスと並んで、菌叢の「多様性」と「レジリエンス（復元力・弾力性・自己組織化能）」も重要なファクターとなります。たとえば、齲蝕病巣や歯周病病巣では著しく菌の多様性が低下していることが報告されており、菌叢の多様性確保が口腔の健康に重要であると考えられます。一方、レジリエンスの高い菌叢をもっている人ほど細菌バランスの悪化を防ぐことができ、たとえば口腔清掃を徹底しても齲蝕や歯周病を繰り返す人は、口腔菌叢のレジリエンスが低いのかもかもしれません。消毒薬や抗菌薬は、口腔菌叢の多様性やレジリエンスを低下させる方向に作用すること、血管柔軟性の向上に寄与する口腔の硝酸還元菌を殺してしまうことから、菌叢改善という面も適正使用が推奨されます。

われわれは、口腔菌叢と健康状態との関係を解析しつつ、菌叢を変える因子や条件の探索も行っています。たとえば、舌清掃、微量のラジカル発生、光照射、糖、硝酸塩、さまざまな生理活性物質などによって、*in vivo*と*in vitro*両面で口腔菌叢がどのように遷移するのか、また個人間での菌叢の多様性やレジリエンスがどのように影響するのかを明らかにしようとしています。また、菌叢解析で全体像の解析を行うほど、その生態系を明らかにするためには、個々の細菌の性質や細菌同士の相互作用を地道に解析しなければならぬというジレンマも出てきました。本講演では、このような細菌学研究のレジームシフトを臨床にどのように生かすことができるか議論させていただければと考えております。

講演2：インドシアニングリーン封入ナノ粒子と半導体レーザーによる 抗菌光線力学療法の歯内治療への応用

愛知学院大学歯学部歯内治療学講座

樋口直也

わが国は世界に類を見ないほどの超高齢社会を迎えており、高齢化率はさらに上昇すると予測されている。また、残存歯数が健康寿命に影響するという認識も一般に広がり、高齢者の残存歯数も増加傾向にある。さらに、歯周病とさまざまな全身疾患との関連が明らかになりつつあり、歯の保存および歯周状態の改善に関する低侵襲で安全な治療法への国民の関心はますます高まっている。

歯科における多くの疾患は感染症であり、細菌数をいかに少なくするかが重要である。これまでの歯および歯周に対する保存治療は、外科的あるいは機械的な処置の補助療法として、化学的な清掃や薬物療法により、除菌や殺菌が行われてきた。しかし現在、社会からは、低侵襲で副作用が少なく、より安全な治療が求められており、その対策は重要な課題である。たとえば、現在の歯内治療においては次亜塩素酸ナトリウムは欠かせない有効な化学的清掃剤であるが、その一方で安全性に問題があり、誤った使用方法などに起因した重篤な医療事故が報告されており、次亜塩素酸ナトリウムを使用しない補助的清掃法の開発は課題の1つである。また、歯周治療においては、ブラッシングやスケーリング・ルートプレーニングなどの機械的プラークコントロールを主体とした治療を行うが、補助的に化学的プラークコントロール/薬物療法が行われており、抗菌薬の乱用による薬剤耐性菌の出現への対応を考慮しなければならない。

抗菌光線力学療法 (aPDT) は、光感受性物質を特定波長の光線で励起して惹起される一重項酸素の作用により殺菌する新しい医療技術として、近年、歯科への応用が注目されている。また aPDT は、これまでの多くの研究論文により殺菌効果が証明されており、薬剤耐性菌を作らない殺菌方法として期待されている。詳細な殺菌メカニズムの解明にはいたっていないが、一重項酸素による直接的な殺菌作用のほかに、好中球の遊走促進による間接的な殺菌作用の可能性も報告されている。また aPDT は、グラム陰性菌の内毒素や産生されるプロテアーゼの活性を低下させることも報告されており、細菌由来の有毒物質の無毒化の可能性も期待されている。さらに、光自体による細胞増殖促進作用や抗炎症作用などの生物学的効果についても論じられている。歯科においては、歯内治療・歯周治療・インプラント周囲炎の治療などにおいて臨床応用が検討されている。しかしながら、光感受性物質の種類・濃度・ナノ粒子化・光源の種類・照射条件など、異なった条件下による研究結果であることから、临床上の至適条件に関してはいまだ統一した見解が得られていない。

これまでに、愛知学院大学歯学部歯周病学講座の研究チームは、生体への安全性が認められ、肝機能検査などに使用されているインドシアニンググリーン (ICG) に着目し、細菌への付着性を付与するためにキトサンコーティングを施した ICG 封入ナノ粒子 (ICG-Nano/c) を作製し、歯周治療に対する aPDT への応用を検討し、報告してきている。また同チームは、ICG-Nano/c を励起させる半導体レーザーの波長が 810 nm であり組織透過性が高いという特徴を生かして、歯周ポケットの外からの照射でポケット内細菌を殺菌する方法について研究してきた。さらに近年、われわれ歯内治療学講座が同研究チームに加わり、aPDT の歯内治療への応用を検討している。その基礎研究として、ICG-Nano/c と半導体レーザーを用いた aPDT による、*Enterococcus faecalis* に対する殺菌効果を確認し、レーザーの照射条件を検討後、抜去歯を用いた感染根管モデルにおいて、根管壁バイオフィームに対する殺菌効果を検討している。

本講演では、まず歯周治療に対する aPDT のこれまでの基礎研究を紹介し、さらに ICG-Nano/c と半導体レーザーを用いた aPDT の歯内治療への応用について報告する。

講演3：光干渉断層計（OCT）を用いた齲蝕の診断

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯科保存修復学分野

島田康史

光干渉断層計（Optical Coherence Tomography, OCT）は光を用いて生体組織や材料の断層画像を得る装置である。原理は超音波断層装置（Ultrasonography）に類似し、超音波断層装置は音を用いるのに対し、OCTは光の反射シグナルを捉え画像を構築する。光は高速であることから、深さ方向の計測に光の干渉作用を利用している。

OCTは放射線を用いないため、被曝リスクを伴わない。したがって、妊婦や小児にも安全に画像診断を行うことができる。装置を小型化すれば、訪問診療や病棟にも持ち込み使用することができる。撮影時間も短く、必要に応じてリアルタイムに近い断層画像を繰り返し撮影することも可能である。

OCTの画像深度は、光を用いることから観察対象の光透過性の影響を強く受ける。歯科領域ではエナメル質の光透過性が高く、また象牙質もある程度の光を通すことから、齲蝕の診断など、歯の内部の観察に適している。コンポジットレジンなど光を透過する材料であれば、口腔内に装着した修復物の非破壊検査が可能である。一方、メタルインレーの内面や歯槽骨の変化など、光を透さない物体や生体深部の観察は困難である。OCTの光シグナルは観察対象の内部で減衰するため、表層部の画像は明るく、深部は暗くなる。健全歯質を観察すると、エナメル質は光透過性が高く、平滑面であれば全層が表示され、その内部の象牙質と境界に位置するDEJを明瞭に観察することができる。象牙質は光の減衰がエナメル質よりも大きく、現在のOCTでは深さ数ミリまでの画像は得られるが、全層表示は困難である。現在、OCTのなかでも光源の波長を高速で変換し、干渉シグナルを得る波長掃引型OCT（swept-source OCT）の画像深度が深く、また画像解像度も高いことから、歯科領域での開発が進められている。

エナメル質や象牙質に齲蝕が生じると、脱灰病巣部に微小な欠陥が無数に形成され、その境界面で後方散乱光が増加する。結果、OCT画像では脱灰歯質の輝度が上昇し、グレースケールにて健全歯質よりも白く表示される。したがって、齲蝕が暗い透過像として描影されるX線写真とは対照的な画像になる。OCT画像のエナメル質脱灰における輝度の上昇は、初期脱灰でも感度が高く、精度に優れている。脱灰エナメル質に再石灰化処理を行うと、OCT画像の輝度の上昇は低下し、健全歯質に近づく様子を非破壊でモニタリングすることもできる。

齲蝕が象牙質に及ぶと、OCT画像では輝度の上昇部がDEJを越え、象牙質まで侵入する。また通常の象牙質齲蝕の進行は、初期の段階でDEJに沿って側方に拡大することから、OCT画像では齲窩の形成がみられなくてもDEJの剝離や崩壊した部位から反射シグナルが得られ、明瞭な白線となって表示される。さらに齲蝕が進行し、歯の内部に実質欠損が生じると、齲窩の壁面に沿って強い反射シグナルが得られ、不規則に広がった齲窩の上縁が明瞭な白線となって画像表示される。これらDEJにおける病巣の拡大や、齲窩の形成によるOCT画像の変化は、臨床における象牙質齲蝕の診断と介入の判断に利用できると思われる。

コンポジットレジン修復では、通常の窩洞の深さであれば修復物内面の適合状態をOCT画像で観察することができる。修復物辺縁にギャップが生じた場合、ギャップの境界面でO輝度が上昇し、白線となって表示される。また修復物の下に齲蝕があれば、輝度の上昇部として表示される。近年、OCT画像による修復物辺縁のギャップの観察は、接着修復材料の評価に利用され、多くの成果が報告されている。

また超高齢社会の日本では、齲蝕や歯周疾患のみならず、歯の亀裂や摩耗など、加齢に伴う歯の病的な変化が顕在化している。OCTは歯の断層画像を得られることから、齲蝕などの疾患に加え、歯の亀裂や摩耗のような変化も高解像度で検出し、診断を行うことができる。亀裂を観察すると、亀裂面から強い反射シグナルが得られ、明らかな白線として表示される。特にOCT画像では、エナメル質亀裂のみならず、象牙質まで侵入した亀裂も白線状に表示され、亀裂の深さも診断することができる。

本講演ではOCT画像の特性と齲蝕の診断、また亀裂の画像について、解説を試みたい。

講演4：歯肉幹細胞由来エクソソームによる炎症制御

九州大学病院歯周病科

福田隆男

近年、歯周組織再生を目的とした再生治療が新たな治療オプションとして精力的に行われている。骨移植術から始まった歯周組織再生の試みは、その後GTR法およびエナメル基質タンパク（EMD）の応用、さらに2016年からは塩基性線維芽細胞増殖因子（リグロス）の導入へと変遷を経ながら一定の成果を上げている。一方、近年注目されている幹細胞を中心とした細胞移植による再生治療は、めざましい成果を上げつつも、必要設備・コストなどの面から、歯科臨床現場への普及には多くのハードルが課せられているのが現状である。いずれの治療においても、統一の見解に基づいた分子基盤の確立は、安全性と治療効果の向上に必須である。

細胞治療の代表的なツールである間葉系幹細胞（MSC）は、組織再生に必須である多分化能のみならず、抗炎症作用・免疫制御機能なども有することから、優れたソースとして注目を集めている。最近ではMSCによる治療効果について、その多分化能のみならず分泌能にも注目が集まっている。すなわち、MSCは障害を受けた組織の再生を分泌物によってサポートすることで、治療効果を発揮している可能性が示唆されている。その中心的役割を担う分泌物として、エクソソームが注目されている。

現在、われわれは歯肉幹細胞（GMSCs）由来エクソソームの歯周病治療応用に向けた基礎研究を進めている。歯肉幹細胞は、他組織のMSCに比べ採取が容易であるうえにエクソソームの分泌量が高いという特性をもつ。一方、マクロファージは歯周炎の各ステージにおいて異なる表現型で存在する。マクロファージには、大別すると炎症誘導型のM1マクロファージと創傷治癒型のM2マクロファージの2つの表現系が存在し、それぞれTh1/Th2タイプの応答性を有している。炎症誘導型のM1マクロファージは、LPSもしくはIFN- γ のようなTh1サイトカインにより活性化され、iNOS, ROS, TNF- α , IL-1 β , IL-6などの炎症誘導性因子を産生する。対照的に、創傷治癒型のM2マクロファージは、Th2サイトカインであるIL-4, IL-13によって誘導され、IL-10やTGF- β , VEGFなどの抗炎症性サイトカインを産生し、血管新生、スカベンジングを促進し、炎症応答を収束させ組織修復へと転換していくフェーズにおいて中心的役割を担っている。

GMSCs由来エクソソームが、マクロファージの表現型に及ぼす影響について検証した結果、M2マクロファージを誘導することを確認した。MSCの特性の一つに、疾患に由来する刺激に応じて、治療効果を増大させる効果があることが報告されている。GMSCsにさまざまな炎症性刺激を行って比較した結果、TNF- α 刺激したGMSCs由来エクソソームは、有意にM2マクロファージ誘導能が増強されるのと同時に、エクソソームにおけるCD73発現の亢進が確認された。細胞障害等によって放出されたATPは、細胞膜上のATP受容体を介して炎症反応を惹起することが知られている。幹細胞マーカーでもある膜型酵素CD73は、ATPを分解し、アデノシンを産生することで炎症反応の収束にかかわると考えられている。すなわち、GMSCs由来エクソソームによるM2マクロファージ誘導には、エクソソーム中のCD73が重要であることが示唆された。さらに、TNF- α 刺激したGMSCs由来エクソソームは、内包されたmiRNAの発現変動を介して、歯根膜細胞におけるRANKL発現を抑制することも確認している。

以上のように、GMSCs由来エクソソームによりもたらされる抗炎症効果は、歯周組織のみならず、根尖性歯周炎の治癒においても、早期の炎症反応収束と組織リモデリングを促進すると考えられる。GMSCs由来エクソソームを用いた、最小限のMSCから効果的な治療効果を得ることを可能にする、安全性に秀でた次世代型幹細胞治療の可能性について論じる。

認定医/専門医申請の解説および発表に用いられる接着試験の紹介

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 歯科保存学分野

西谷佳浩

2019年3月31日現在において日本歯科保存学会は会員総数4,536名であり、学会ホームページでは認定医426名、専門医766名の名前が掲載されている。本研修会のはじめに、これから新規に申請する、あるいはすでに認定医/専門医を取得している会員に求められる申請および更新要件について解説したい。またあらゆる分野でグローバル化が進む時代であり、国外に目を向けると、他国においても同様に専門医制度がある。一例として米国では、一般的に2~3年間のResidency program(専門医研修プログラム)を経て専門医となる。専門医を取得した後はContinues educationや全米あるいは各州で要求される最新版のInfection control, BLS(Basic life support), プライバシー保護に関するHIPAA(Health Insurance Portability and Accountability Act)などを定期的に更新する必要がある。このように、国が違えば専門医の申請や更新の制度が異なることから、他国の制度についても紹介したいと思う。

認定医を取得してから専門医の申請を行う際には、本学会会誌への研究論文発表および学術大会での発表が必要とされており、なんらかの研究活動を報告される方も多いと思う。

本学会で発表される研究分野は多岐にわたっており、研究テーマが異なれば、試料作製や実験方法を直接目にする機会は少ないと思う。他分野の研究活動を身近に感じていただく、あるいは今後の研究の参考になればという思いから、本研修会の後半では演者が長年にわたり行ってきた歯科用接着材料の接着に関する研究の一部を紹介したい。接着試験の試料作製や破壊試験法について紹介をするにあたり、複数の大学研究室の協力を得た。また論文や学会発表では文字や図説でのみ示されているこれらの手法について、動画を用いて解説を試みたい。演者の所属する教室では、接着歯学に興味のある開業医の会員が参加して研究を行っている。このような形で、勤務先では研究施設が身近になり会員にとっても実験データを発表する方法で専門医を取得する道も開かれている。今後も認定医/専門医を志す会員が増え、本学会での研究発表が活発に行われることを楽しみにしている。

骨に学ぶ骨補填材「ジーシー サイトランス グラニューール」の開発

九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座 生体材料学分野

石川邦夫

骨の無機組成が炭酸アパタイト $[\text{CO}_3\text{Ap} : \text{Ca}_{10-a}(\text{CO}_3)_b(\text{PO}_4)_{6-c}]$ であることは科学的常識であり、骨の分析結果からも明白である。しかし、わが国では「骨の組成は hidroキシアパタイト $[\text{HAp} : \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ である。」という間違っただけの教育が行われてきた。

この原因は HAp 開発の経緯にある。アパタイト粉末を含む粉末は、生体内では炎症反応を惹起する。一般的にセラミックス材料は粉末を原料として、焼成してブロック化する。CO₃Ap 粉末は容易に化学合成できるが、炭酸基を含むため約 400°C から熱分解を受け、焼結体を調製できない。当時の研究者は、熱分解の原因である炭酸基をアパタイトから除去し、骨組成に類似した HAp 焼結体の調製に成功した。また、HAp 焼結体が骨伝導性を示すことを見だし、骨補填材として臨床応用されるようになった。

しかし、骨組成に必須の炭酸を排除した代償も大きかった。HAp 焼結体の機能は自家骨に大きく及ばない。まず、骨伝導性が低い。そして、骨リモデリングに調和されることはなく、新しい骨には置換されない。つまり、HAp の機能では自家骨を代替できない。

電気炉がない体内で、骨が形成される。そのため、骨に学び、溶解析出型の組成変換反応で CO₃Ap ブロックの調製を検討した。きわめて簡単な方法で、炭酸カルシウムブロックをリン酸塩水溶液に浸漬するだけである。それだけで炭酸カルシウムブロックはマクロ形態を保ったまま組成が CO₃Ap に変換される。

自家骨は破骨細胞と骨芽細胞が担う骨リモデリングによって新しい骨に置換されるが、CO₃Ap ブロックは破骨細胞によって吸収され、骨芽細胞の分化を up-regulation することが確認された。またビーグル犬顎骨に形成したインプラントに隣接する骨欠損部を CO₃Ap 顆粒および対照としての HAp 顆粒 (NEOBONE®) を用いて再建した。再建3カ月後の段階でも HAp 顆粒周囲への骨伝導は限定的であり、骨欠損部表面に骨は伝導しておらず、インプラント体、HAp 顆粒、骨は十分に結合されていなかった。一方、CO₃Ap 顆粒の場合は、CO₃Ap 顆粒周囲への旺盛な骨形成が認められ、骨欠損部表面は新生骨で被覆されていた。また、インプラント体、CO₃Ap 顆粒、骨が結合されていた。

わが国ではインプラントを前提とする骨欠損部治療に用いることができる骨補填材は薬事承認されていなかった。そこで、ビーグル犬を用いた使用模擬試験の結果を基盤に、CO₃Ap 顆粒の上顎洞底挙上術への適用に関する多施設共同治験を実施した。1回法および2回法の全症例で、CO₃Ap 顆粒の有効性が確認された。2回法ではバイオプシを行うことができるが、6カ月後のバイオプシによって CO₃Ap 顆粒が新しい骨に置換されていることも確認された。

治験の結果を受けて、CO₃Ap 顆粒は、わが国で初めて、インプラントを前提とした骨再建術を含めて、すべての口腔外科・歯科治療に用いることができる骨補填材 (ジーシー サイトランス グラニューール) として 2017 年 12 月に薬事承認された。

ジーシー サイトランス グラニューールは、骨の組成に学んだ「世界初の骨組成骨補填材」であるが、骨補填材の機能は組成だけでなく、形態にも支配される。また、骨の配向が新生骨の「質」を支配することも明らかになってきた。人工骨補填材の大きな特徴の一つは、形態形成が容易であることである。ハチの巣のような構造の CO₃Ap ハニカム顆粒およびブロックが最終開発段階にある。連通気孔性多孔体である CO₃Ap ハニカム顆粒は迅速な骨置換が期待され、CO₃Ap ハニカムブロックを用いると垂直骨形成・水平骨形成が容易に行えるため、CO₃Ap ハニカムは新しい治療手技を提供できるとも考えられる。

わが国の歯科界発の骨組成骨補填材ジーシー サイトランス グラニューールは生まれたばかりである。先生方からご指導を仰ぎ、さらに機能アップした骨補填材を創製したいと考えている。

Bioactive Glass-based Endodontic Biomaterials の展開 —ニシカチャンネルシーラー BG が変える根管充填材の役割—

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

北村知昭

クオリティの高いモダン・エンドドンティクスへと歯内治療を変えた代表的な最新機材として、歯科用マイクロスコープ、コーンビームCT、そしてNi-Ti製ファイルが挙げられる。そして近年、バイオセラミックス系バイオマテリアルがモダン・エンドドンティクスの4番目の必須アイテムとして挙げられるようになってきた。

2017年に登場した根管充填用シーラー「ニシカチャンネルシーラーBG」はバイオセラミックス系バイオマテリアルであり、九州歯科大学口腔保存治療学分野と日本歯科薬品株式会社が2009年からゼロベースでスタートしたBioactive Glass-based Biomaterials 開発に関するトランスレーショナル・リサーチの成果の一つである。本材料はMTA系材料とは異なり、MTAやケイ酸カルシウム等は含まれておらず、いわゆる生体活性バイオセラミックスであるBioactive Glassを構成成分としている。根管内に注入することで本材は根管象牙質表層と接触するが、構成成分であるBioactive Glassが根管象牙質表層に微量に存在する水分と反応し、ハイドロキシアパタイト層を形成して象牙質と結合する。それにより、本材を用いることでシングルポイント法による根管充填においても高い封鎖性を示す。また、伝統的な根管充填用シーラーに含まれる抗菌・殺菌効果を示す成分は含まれておらず、非常に高い生体親和性を有していることが*in vitro*, *in vivo*の実験結果から証明されている。ニシカチャンネルシーラーBGは、いまだ国内の多くの歯科医師が使用している根管充填用シーラーとは別次元の能力を備えており、もはや根管充填用シーラーの域を超えたBiomaterialといえる。2年間という短期間であるが蓄積された臨床データは良好な成績を示しており、今後、さらに蓄積されるデータを分析することで、そのハイレベルな性能が示されると考えている。

われわれのトランスレーショナル・リサーチは根管充填用シーラーにとどまらず、覆髄材、逆根管充填材、リペア材、そして再生医療用スキャフォールドへと展開を進めている。一方で、ニシカチャンネルシーラーBGを用いた根管充填システムに関する研究も継続しており、その性能を最大限に引き出すとともに臨床における操作性を格段に向上させるデバイスの開発を進めてきた。そして、ニシカチャンネルシーラーBG発売から2年間を経て、その専用デバイスとして開発したのが「BGフィル」である。BGフィルはニシカチャンネルシーラーBGの封鎖性や生体親和性といった機能を最大限に引き出し、根管内に適切に充填するためにデザインされたデリバリー・デバイスであり、ディスプレイ・チップと専用シリンジから構成されている。ディスプレイ・チップの先端ノズルは根尖部近くまで到達できる形態と柔軟性を備えている。またチップ基部には根管内に充填されたニシカチャンネルシーラーBG量の指標となる目盛りが付いている。専用シリンジは臨床における操作性・機能性を念頭においた形態となっている。BGフィルを用いることでニシカチャンネルシーラーBGの根尖部までの予測可能な移送が実現し、より精度の高い根管充填が可能となった。

今回の講演では、国内で開発された初のBioactive Glass-based Endodontic BiomaterialsであるニシカチャンネルシーラーBGの詳細とともに、2019年秋にリリースされたデリバリー・デバイスであるBGフィルの詳細について紹介する。また、Bioactive Glass-based Endodontic Biomaterialsに関するトランスレーショナル・リサーチを通して、ガッタパーチャポイント等のSemisolid Core Materialを根管充填材の主材料とし、根管充填用シーラーを補助的材料とする現在の定義について再考する。

生物学的フローラコントロールが切り拓く歯科医療の未来 —新患予約3年待ちの開業医が取り組んでいる15年間の試み—

たなべ保存歯科

田邊一成

「私は、虫歯や歯周病などの歯科疾患をきちんと治療して、治癒させているのだろうか？ ただ単に、対処療法を行っているだけではないのか？」26年前、私が研修医として歯科医療に携わり始めた頃、目の前のカリエス多発症例や重篤な歯周病患者さん、なぜか多発する根尖病巣を見て思った絶望感である。懸命に治療を行い、患者さんもプラークコントロールを頑張っているが、長期的にみると少しずつ悪化していく。

従来から行われている歯ブラシを使った物理（機械）的プラークコントロールと抗菌薬を用いた化学的プラークコントロールに、善玉菌の力を借りる生物的プラークコントロールを組み合わせ、歯科保存治療の未来を切り拓けないだろうか？

口腔は、食道～胃～腸へと続く消化器官の入り口である。

その下流である腸管では、古来より善玉菌を用いた整腸剤や食品等で腸内フローラ（細菌叢）を改善、維持する試みが行われていた。近年、抗菌薬の発達によりフローラの乱れを抗生物質等で改善する方法が主流になりつつあった。しかし耐性菌の問題や難治性潰瘍性大腸炎の出現など、限界を感じつつある。そのような背景のなか2013年にオランダで、抗菌薬が効かない難治性潰瘍性大腸炎に対して腸内フローラ移植としての糞便移植（便微生物移植：FMT）が試行され、奏功した。日本においても2015年、慶應義塾大学消化器内科で便微生物移植が行われ、その後順天堂大学・東京医科歯科大学・理化学研究所などで行われている。現在、欧米諸国では腸内フローラを正常に戻すための通常医療としてFMTは行われている。

口腔における2大疾患、う蝕と歯周病はともに原因菌が特定された感染症である。しかしながらわれわれは、う蝕と歯周病をきちんと治療し再発を予防できているかという、はなはだ疑問である。現実には再治療を繰り返しても保存できずに抜歯にいたるケースも多い。その一方で、歯磨きをあまりやらなくても何も問題なく、歯科受診もしない人たちが存在するのも事実である。この二者の差は、口腔内フローラ（細菌叢）の違いである。そこでう蝕と歯周病の治療として口腔内フローラのコントロールができないかと考えた。

歯科医療において重要視されているのは、プラークコントロールである。従来から行われているブラッシング、すなわち物理（機械）的プラークコントロールに加えて、抗菌薬等を用いた化学的プラークコントロールが併用されている。演者は2000年頃より、さまざまな乳酸菌を使用した生物的プラークコントロールの試行錯誤を繰り返した。そのなかから特に臨床成績が良かった善玉菌WB21を用いた生物的プラークコントロールに関して、2004年より本格的な取り組みを開始した。そしてこれら3種の物理（機械）的・化学的・生物的プラークコントロールを組み合わせることにより、健康な口腔内フローラを維持する、生物学的フローラコントロールの可能性を模索している。そして、15年が経過した。この間の臨床例も交えながら生物学的フローラコントロールの可能性についてについてお話しします。

NiTi ファイルによる根管形成とマッチドコーンテクニックによる根管充填 —HyFlex EDM による根管形成とガッタフロー 2 を用いた マッチドコーンテクニック—

日本歯科大学附属病院総合診療科

北村和夫

湾曲根管の拡大形成に適した柔軟性のある器具の開発を目指し、ニッケルチタン製ロータリー (NiTi) ファイルが誕生した。しかし、初期の NiTi ファイルは破折しやすかったため、刃部の形態に関する工夫、金属の熱処理、回転などに関する研究がなされ、多くの NiTi ファイルが開発され、商品化が続いている。

従来の超弾性 NiTi ファイルとは異なった性質 (非超弾性形状記憶性) をもった NiTi ファイル HyFlexCM, HyFlexEDM (Coltene, スイス, 東京歯科産業株式会社) が国内発売され、3年が経過した。形状記憶性 NiTi ファイルは根管の湾曲に応じて自由自在に曲がり、想定以上の負荷が加わると刃部のスパイラルが形を変えて破折を防止する。使用後は、加熱滅菌すると元の形態に戻り、繰り返し使用できる。

HyFlexEDM には、一昨年 12 月より待望の 21 mm サイズが加わり、さらに昨年、20 号 05 テーパーの新しいプレバレーションファイルが追加された。また本年、新しいグライドパスファイル 15 号 03 テーパーが追加され、拡大形成の手順も変わったので、その概要と利点を紹介する。

近年、根管洗浄には NaClO と EDTA の併用が推奨されている。NaClO には有機質溶解能があり、EDTA の作用によってスミヤ層を除去するとともに、象牙細管の開放や根管の封鎖物の除去も期待できる。根管洗浄剤は誤滴を防止するために、スクリュロック式を使用する。また、いずれも透明の液体で見ただけでは区別できない。そのため、根管洗浄剤による事故防止の観点から、カラー・シリンジ (赤, 黄, 透明) を使用して区別するとよい。赤は NaClO, 黄は EDTA, 透明は生理食塩液とし、危険度の高い根管洗浄剤からそれとわかる色で管理する。

根管の乾燥には、滅菌ペーパーポイントを使用する。その際、ペーパーポイント カラーを用いると、接着阻害因子となる NaClO が根管に残留している場合、漂白されて白くなるので一目でわかる。また、根管内が乾燥できていないと色が濃くなるので、根管の乾燥状態も一目で確認できる。

NiTi ファイルで拡大形成された根管は、根尖孔から根管口まで規格化されたテーパーを有する根管形態を呈している。この根管に適した根管充填法には、最終形成ファイルと同様の個別形状を備えた非規格ガッタパーチャポイント 1 本で根管充填する方法があり、マッチドコーンテクニックと呼ばれ、従来のシングルポイント法と区別している。マッチドコーンテクニックは、側方加圧充填法と同程度あるいはそれ以上の封鎖性を有するとの報告がある。

支台築造は、メタルコアポストからファイバーコアレジン築造へと移行している。また、酸化亜鉛ユーージノールセメントはレジンの接着阻害因子となる。根管充填のグローバルスタンダードは、ガッタパーチャとシーラーを用いた加圧充填であった。以前のシーラーは硬化収縮を起こすため、シーラー層はできるだけ薄いほうが良く、そのために加圧が必要であった。近年、根管充填用シーラーの開発も進み、硬化後収縮せず微膨張するため、シーラー層を薄くする必要はなく、加圧も必須ではなくなっている。ガッタフロー 2 (coltene, スイス, 東京歯科産業株式会社) は、30 μm 以下のガッタパーチャ粉末とシーラーを一つにしたツインワンのコールド根管充填システムで、硬化時の微膨張と不溶解性により、根管を確実に封鎖する。優れた流動性を有し、10~15 分の作業時間があるため、マッチドコーンテクニックを用いれば、大白歯の根管充填も一度の練和で行える。

本講演では、NiTi ファイルによる拡大形成と、グレートテーパーのガッタパーチャポイントとガッタフロー 2 を用いたマッチドコーンテクニックを中心に症例を交えて解説する。