

ONLINE ISSN 2188-0808

日本歯科保存学雑誌

*THE JAPANESE JOURNAL OF
CONSERVATIVE DENTISTRY*

日歯保存誌 Jpn J Conserv Dent

特定非営利活動法人

日本歯科保存学会

2025

<https://www.hozon.or.jp>

October Vol. 68 No. 5

J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/shikahozon/-char/ja>



1ステップ型 ボンディング材の一步先へ



管理医療機器 歯科用象牙質接着材

(歯科セラミックス用接着材料、歯科金属用接着材料、歯科用知覚過敏抑制材料、歯科用シーリング・コーティング材)

医療機器認証番号：305ABBZX00012000

クリアフィル®ユニバーサルボンド Quick 2

単品 ボンド (5 mL)

Wパック ボンド (5 mL) × 2個

メーカー希望小売価格 **14,070円**(税抜) 202440042

メーカー希望小売価格 **25,330円**(税抜) 202440043



「塗布後の待ち時間なし」と「高接着」「強固なボンディング層」を
両立する独自技術「**ADVANCED RAPID BOND TECHNOLOGY**」の
採用により、1ステップ型ボンディング材で課題とされていた
ボンディング層の「質」向上を実現しました。

製品の詳細や動画は
こちらから



●メーカー希望小売価格の後の9ケタの数字は株式会社モリタの商品コードです。 ●掲載商品のメーカー希望小売価格は2025年2月現在のものです。メーカー希望小売価格には消費税等は含まれておりません。
●印刷のため、現品と色調が異なることがあります。 ●仕様及び外観は、製品改良のため予告無く変更することがありますので、予めご了承下さい。 ●ご使用に際しましては電子添文等を必ずお読み下さい。

クラレノリタケデンタル株式会社

お問い合わせ

☎ 0120-330-922 平日 10:00~17:00

〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目6-4 常盤橋タワー

【製造販売元】クラレノリタケデンタル株式会社
〒959-2653 新潟県胎内市倉敷町2-28

【販売元】株式会社モリタ
〒564-8650 大阪府吹田市垂水町3-33-18
お客様相談センター：0800-222-8020 (医療従事者様向窓口)

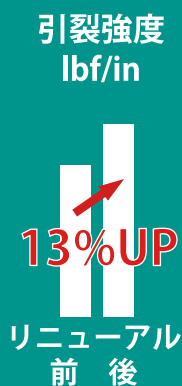
クラレノリタケデンタル
LINE公式アカウント

友だち追加はこちらから



最新情報
配信中!

- マット仕上げにより、顕微鏡下の視認性向上！
- 引裂き強さ・弾性の大幅改善！
- 色調改良でコントラストがより明確に！



デモ依頼申込みは
こちらから



ラバーダムは、
HYSOLATE「ハイズレート」(旧ハイジェニック)

NEW Finish
Trusted Quality
ラバーダムの【にだわりの進化】
8月21日 新発売
1シート67円～

用途自由自在：
すべてのファイルシステムに対応

進化したコントラ

⇒スーパーミニ

⇒精度UP! 絶縁性!

⇒反射しないマットブラック

デモ依頼申込みは
こちらから



コードレスエンドモーター
CANALPro X-Move

根管長測定器一体型

お問い合わせ コルテンジャパン合同会社 042-595-6945

販売名: デンタルダム
販売名: CanalPro X-Moveエンドモーター

届出番号: 13B1X10231000103
認証番号: 306AKBZ100063000

COLTENE

Bioceramic material

バイオセラミックスが
封鎖性と生体親和性を向上

根管充填シーラとして

充填法

- ・シングルポイント法*
- ・側方加圧法
- ・垂直加圧法



誰が練っても
いつも同じ仕上がり

歯科用覆髄材料・
歯科用根管充填シーラ

ニシカキャナルシーラー[®] BGmulti

覆髄材として

ペーストにパウダーを
混ぜると覆髄にも
使いやすい性状に。



[包装・標準価格]

ペースト：1本 [A材 4.5g(2.5mL)、B材 4.5g(2.5mL)]・12,000円 / パウダー：1個 [2g]・9,800円 / セット：ペースト1本、パウダー1個・21,000円

管理医療機器 一般の名称：歯科用覆髄材料・歯科用根管充填シーラ 医療機器認証番号：302ADBZX00055000 製造販売元：日本歯科薬品株式会社

*シングルポイント根管充填用ツール「BGFill」を販売しています。詳しくは、特設サイトをご覧ください。

【特設サイト】



日本歯科薬品株式会社

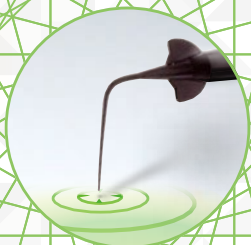
本 社 山口県下関市竹崎町4-7-24 〒750-0025
営業所 大阪・東京・福岡
<https://www.nishika.co.jp/>

お問合せ・資料請求《お客様窓口》
0120-8020-96



NEO DENTAL CHEMICAL
PRODUCTS CO., LTD.

RENEW



素材の品質も
性能の一部です。

1本で覆髄から裏層まで！

DirectCapping+BaseLiner CAVIOS with MTA

トドイデ タレナイ

新黒Sチップ 標準添付



MTA成分「ネオホワイトピュア®」を配合したスムーズで切れの良い、歯質へのなじみが高い直接覆髄裏層材です。MTAの効果発現を促す処方により光重合裏層材としての理工学的性質に加え、直接覆髄材としての性能を有します。1本で覆髄にも裏層にも使える2in1製材です。従来のMサイズチップに代わり新たにSサイズ遮光チップを標準添付しました。微細な部分への到達性が高まっただけでなく、適量がより細かくコントロール可能となり、同時にペーストの垂れも低減されました。

光重合 覆髄+裏層材

D-Cavios® MTA

ネオホワイトピュア® 配合

1.5g入シリンジ 1本
先端チップ 15本 (Sサイズ)
標準価格 6,500円

補充用 ネオ ブラックチップ(S) 30本
一般医療機器
医療機器届出番号 13B1X00154000013

NEW

標準価格 2,000円

※従来のMサイズは単品でお求めいただけます。

覆髄+裏層 2in1
D-キャビオス®MTA

医療機器認証番号 304ADBZX00054000
歯科用覆髄材料(歯科裏層用高分子系材料)
管理医療機器

製造販売業者

ネオ製薬工業株式会社

〒150-0012 東京都渋谷区広尾3丁目1番3号
Tel. 03-3400-3768 (代) Fax. 03-3499-0613

「ネオホワイトピュア」は太平洋セメント株式会社の登録商標第 6125963 号です。

LA2507



コンポジットレジン修復の Management

審美修復を極めるための基本の「き」

宮崎真至 著

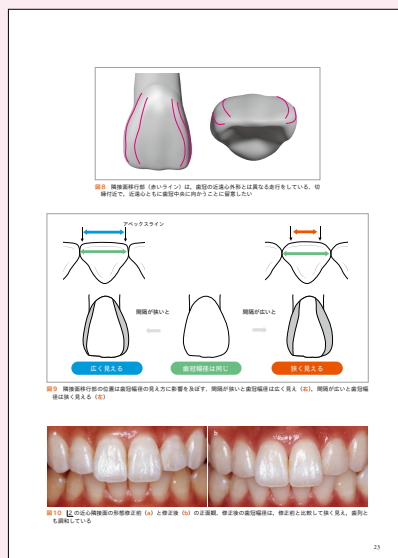
- A4判／124頁／カラー
- 定価 9,900円(本体 9,000円+税10%)
- ISBN978-4-263-44769-7
- 注文コード:447690



詳しい内容は
二次元コードの
リンク先から!

- 長年、コンポジットレジン修復の普及に取り組んできた著者が贈る、上達のためのバイブル的テキスト!
- 筆者の蓄積してきた知識とテクニックを、理解しやすい図をもって解説。実際の臨床例だけでなく、模型も用いてステップを示しています。
- 修復の臨床において何を観るのか、観たものをどう具現化し、そしてどのような材料で完成させていくのか、その詳細を理解し、眼前の症例に即時対応できるようになります。

MMコンポジットレジン修復の集大成!



修復のためのポイントは図を使用して解説



臨床のステップは模型を用いて分かりやすく



臨床の実際も明確な写真で提示

歯科保存学の原点—予防と治療の接点を探る—

日本歯科保存学会 2026 年度春季学術大会（第 164 回）大会長
神奈川歯科大学歯科保存学講座保存修復学分野
向井 義晴



このたび、日本歯科保存学会 2026 年度春季学術大会（第 164 回）を私ども神奈川歯科大学歯科保存学講座保存修復学分野が担当することになりました。何卒、よろしくお願い申し上げます。学術大会は 2026 年 6 月 4 日（木）、5 日（金）の両日にわたり、鎌倉芸術館で開催の予定です。

今回の学会テーマは「歯科保存学の原点—予防と治療の接点を探る—」とさせていただきます。歯科保存学は文字どおり歯を長く保存し口腔内で機能させることが目的ではありますが、必ずしも治療の介入を追求する学問ではありません。どこまで予防が可能なのか、どこから適切に介入していくのかを考える学問でもあります。今回の学術大会では、常にこの二つを重ね合わせながら保存学の将来を展望していければと考えております。

大会プログラムは、一般口演・ポスター発表のほか、特別講演 1 では微生物生態学の研究で有名な Egija Zaura 先生（ACTA）を招聘いたしました。また、特別講演 2 では東京科学大学理事長の大竹尚登先生に、工医歯に跨るナノバイオサイエンスについてお話をいただく予定です。シンポジウム 1 は学会主導型シンポジウムとし、注目されている「国民皆歯科健診制度」について、関係する先生方にご講演いただく予定です。シンポジウム 2 としましては、大会テーマに直結する「保存 3 分野に跨るバイオフィルム研究—予防と治療の接点を探る—」と名付けたシンポジウムを企画しました。齲蝕、歯内病変、歯周病のいずれの病態進行にもバイオフィルムが関係しております。齲蝕関連では竹中彰治先生（新潟大学・保存）に、歯内関連は朝日陽子先生（大阪大学・保存）に、歯周関連は中島麻由佳先生（新潟大学・歯周）にご登壇いただき、バイオフィルムが関係する最新の研究と臨床についてご講演いただく予定です。その他、歯科衛生士教育講演、歯科衛生士シンポジウム、認定研修会、専門医機構共通研修会、ランチョンセミナーと盛りだくさんの内容を準備しております。

本大会でも引き続き、現地参加とオンデマンド型オンライン参加の組合せを予定しておりますが、対面できないディスカッションもございます。会場の最寄り駅は JR 大船駅で、横浜から東海道線で 15 分です。あじさい寺で有名な明月院は隣駅の北鎌倉に、頼朝ゆかりの鶴岡八幡宮は鎌倉駅にあります。江ノ電乗車もお勧めです。学会後の週末にぜひ、ご散策ください。医局員・関係者一同、全力で準備に取り組んでまいりますので、全国各地から多くの皆様のご参加を心よりお待ちしております。

日本歯科保存学会 2026 年度春季学術大会（第 164 回）案内

日本歯科保存学会 2026 年度春季学術大会（第 164 回）は、2026 年 6 月 4 日（木）・5 日（金）、神奈川県鎌倉市（担当校：神奈川県歯科大学歯科保存学講座保存修復学分野、大会長：向井義晴教授）において、下記のとおり開催（現地開催およびオンデマンド配信）することとなりました。多数の会員の皆様方の発表とご参加をお願い申し上げます。

2025 年 10 月

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会

理事長 北村知昭

1. 会 期 2026 年 6 月 4 日（木）・5 日（金）

本学術大会では、2026 年 6 月 18 日（木）正午～7 月 1 日（水）正午の期間、オンデマンド配信を予定しております。

2. 会 場 鎌倉芸術館

〒247-0056 神奈川県鎌倉市大船 6-1-2

TEL：0467-48-5500

3. 発表形式選択

下記、7 つの中から選択ください。

- ・一般発表（口演）
- ・一般発表（ポスター）
- ・一般発表（ポスター）※『優秀発表賞（優秀ポスター賞）』の選考対象（事前エントリー制）
- ・歯科保存専門医・上級医症例発表（ポスター）※『歯科保存専門医・上級医優秀症例発表賞』の選考対象（事前エントリー制）
- ・認定医症例発表（ポスター）※『認定医優秀症例発表賞』の選考対象（事前エントリー制）
- ・歯科衛生士発表（一般/症例）（口演）
- ・歯科衛生士発表（一般/症例）（ポスター）

筆頭発表者は本学会会員に限りませんが、共同発表者に非会員を含む場合は、演題 1 件につき抄録掲載料として 1 名当たり 5,000 円を徴収します。なお、学術大会参加時には別に参加費が必要となります。発表形式の要領は以下のとおりです。臨床家の先生方の参加に應えるよう、口演およびポスター発表においても、症例報告や検査・診断・治療テクニック・新材料・新技術の紹介など、臨床に即した内容の発表も歓迎します。

また、本学術大会におけるポスター発表では、これまでの事前エントリー制の『優秀発表賞（優秀ポスター賞）』に加え、歯科保存専門医・上級医および認定医による事前エントリー制のポスター症例発表演題を対象とする『歯科保存専門医・上級医優秀症例発表賞』と『認定医優秀症例発表賞』の選考と表彰を行いますので、奮って登録願います。

1) 口 演

- ◆現地発表または動画発表となります。
- ◆発表時間は 8 分、質疑応答が 2 分です。円滑な会の進行と討論を実現させるため、発表時間は厳守してください。
- ◆発表は液晶プロジェクターを使用します。プロジェクターは 1 台しか使用できません。
- ◆発表に使用するスライド中の図表およびその説明・注釈は英文で表記してください。
- ◆動画ファイルは、Microsoft PowerPoint ファイルに音声を書き込んだ mp4 データをお送りいただきます。
- ◆オンデマンド配信期間中は、専用ホームページにて口演発表として公開されます。
- ◆会場発表に使用するファイルを記録した CD-R の事前送付は不要です。学会当日、ファイルを記録した USB メモリ（または CD-R）をご持参ください。当日は「PC 受付」にて、口演開始 1 時間前までに必ずファイルの確認と修正を終えてください。
- ◆詳細は、後日ホームページにてご案内いたします。

2) ポスター発表

- ◆ポスター発表は、現地発表用（印刷版）とオンデマンド配信用（PDF ファイル）を作成いただきます。
- ◆オンデマンド配信期間中は、専用ホームページにてポスター発表として公開されます。
- ◆ポスターの掲示形式の詳細は「6. ポスター発表掲示形式」をご覧ください。

◆詳細は、大会ホームページにてご案内いたします。

4. 発表の申込み

学術大会ホームページ (<https://shikahozon.jp/164>) による受付となります。

1) 演題申込方法

- ・一般発表における筆頭発表者には、演題登録時に COI (conflicts of interest) に関する自己申告書の提出が求められます。様式等の詳細については学術大会ホームページをご参照ください。
- ・演題発表には、本会機関誌と同等の倫理規程が適用されます。詳細については、学会ホームページ (https://www.hozon.or.jp/member/ethics_code.html#meeting_ethics) をご確認ください。

2) 演題申込期間

2025 年 11 月 6 日 (木) 正午～2026 年 2 月 9 日 (月) 14:00

学術大会ホームページよりご登録ください。

演題申込期間の延長はいたしませんので、期間内に奮ってお申し込みください。

一般演題の登録は、すべて学術大会ホームページ内の「演題登録システム」にて受付いたします。

「演題登録システム」以外の受付は一切できませんのでご注意ください。

3) 登録項目

演題登録画面にて、以下の項目を入力してください。

- ・発表形式区分: 「口演」「ポスター」「歯科衛生士口演」「歯科衛生士ポスター」から選択ください。
- ・筆頭発表者: ①氏名 ②ふりがな ③英文氏名 ④会員番号
- ・所属: ①所属名 (日本語・英語) ②住所 ③電話 ④FAX ⑤E-mail アドレス
- ・共同発表者: ①氏名 (日本語・ふりがな・英語) ②会員資格の有無 ③会員番号 ④所属
- ・発表内容: 分野 (「修復」「歯内」「歯周」「その他」から選択ください。)
- ・図表・写真の有無: 図表・写真を掲載する場合は、グレースケールでご作成ください。図表についての説明・注釈は英文表記となります。ご協力をお願いいたします。
- ・『優秀発表賞 (優秀ポスター賞)』へのエントリーの有無について登録願います。
- ・『歯科保存専門医・上級医優秀症例発表賞』または『認定医優秀症例発表賞』へのエントリーの有無について登録願います。

備考: 患者国民が期待する質の高い治療法や機器等の活用法についての情報共有化を図るために、本学術大会では「ポスター」発表において、『歯科保存専門医・上級医優秀症例発表賞』と『認定医優秀症例発表賞』を設け、それぞれ1演題の選考と表彰を行いますので、奮って登録願います。

4) 演題・抄録提出時の注意点

- ・2026 年 2 月 9 日 (月) 14:00 の抄録提出期限まで、ホームページ上で何度でも更新・変更が可能です。
- ・演題・抄録の申込方法の詳細はホームページ上で公開いたしますので、ご確認ください。
- ・ご登録いただきました際には、受信確認の E-mail が自動送信されます。
- ・締切直前はアクセスが集中し回線の混雑が予想されますので、余裕をもってご登録ください。
- ・以下の研究発表および国内未承認薬・未承認治療法の使用を含む症例報告の場合は、所属機関の倫理委員会・動物実験委員会、未承認新規医薬品等審査委員会等、あるいは日本歯科保存学会臨床・疫学倫理審査委員会等の適切な審査機関による承認を得ている研究であることを抄録に明記してください。

(1) ヒトを対象とした研究発表

(2) 動物を対象とした研究発表

(3) 臨床試料 (ヒト抜去歯など) を用いた研究発表

(4) 適応外使用の薬剤・機器あるいは国内未承認薬・未承認治療法の使用を含む研究発表および症例報告

(5) 再生医療等安全性確保法に定められている再生医療等技術を含む研究発表および症例報告

なお、承認済の適応材料を用いた症例報告は大変貴重ですので、奮ってお申し込みください。

- ・採択の段階で、ご希望の形式以外での発表をお願いする場合があります。最終的な決定は、大会長にご一任ください。

5) その他

- ・学会開催期間中の演者による抄録訂正は認められておりません。
- ・筆頭発表者は日本歯科保存学会の会員に限ります。学会入会希望者は下記の学会事務局までお申し込みください。学術大会運営事務局ではございませんのでご注意ください。

【入会問合せ先】 〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-43-9

(一財) 口腔保健協会内 日本歯科保存学会事務局

TEL : 03-3947-8891 FAX : 03-3947-8341

5. 第164回学術大会に関する問い合わせ先

日本歯科保存学会 2026 年度春季学術大会（第164回）運営事務局

(一財) 口腔保健協会コンベンション事業部

TEL : 03-3947-8761 FAX : 03-3947-8341 E-mail : jsmdl64@kokuhoken.jp

ホームページ : <https://shikahozon.jp/164>

6. ポスター発表掲示形式

- 1) ポスターパネル（現地発表用）は、掲示可能なスペースが横 90 cm、縦 210 cm で、そのうち最上段の縦 20 cm は演題名等用のスペースとし、本文の示説用スペースは横 90 cm、縦 190 cm とします。
- 2) 最上段左側の横 20 cm、縦 20 cm は演題番号用スペースで、演題番号は大会事務局が用意します。
- 3) 最上段右側の横 70 cm、縦 20 cm のスペースに、演題名、所属、発表者名を表示してください。なお演題名の文字は、1 文字 4 cm 平方以上の大きさとし、また共同発表の場合、発表代表者の前に○印を付けてください。演題名を英文で併記することとなりました。ご協力をお願いいたします。
- 4) ポスター余白の見やすい位置に、発表代表者が容易にわかるように手札判（縦 105 mm、横 80 mm）程度の大きさの顔写真を掲示してください。
- 5) ポスターには図や表を多用し、見やすいように作成してください。3 m の距離からでも明瞭に読めるようにしてください。図表およびその説明・注釈は英文で表記してください。研究目的、材料および方法、成績、考察、結論などを簡潔に記載してください（※症例報告の場合は、緒言、症例、経過、予後、考察、結論）。
- 6) ポスター掲示用の押しピンは、大会事務局にて用意します。
- 7) ポスターを見やすくするために、バックに色紙を貼ることは発表者の自由です。
- 8) オンデマンド配信用の PDF ファイルについては、学術大会ホームページをご確認願います。



7. 事前登録について

本学術大会では事前登録を採用します。事前登録の詳細は学術大会ホームページ等にてご案内いたします。

8. 会員懇親会について

実施を予定しております。詳細は学術大会ホームページ等にてご案内いたします。

9. 抄録集について

冊子体としての抄録集発行は行いません。ホームページ上で公開いたしますので、各自必要箇所を事前に保存もしくはプリントアウトしてご用意ください。

2026 年度 日本歯科保存学会「学会賞」, 「学術賞」および 「奨励賞」の募集について

本誌前号(68 巻 4 号)にてお知らせいたしました上記各賞の募集につきまして, 再度ご案内申し上げます.

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会(以下「本会」という)の表彰制度は, 歯科保存学の領域において優れた業績をあげた本会の会員を表彰するとともに, 若手研究者の育成を図ることにより, 歯科保存学の発展と本会の活性化を期するものです. したがって, 「学会賞」は理事による推薦といたしますが, 「学術賞」および「奨励賞(40 歳未満)」は会員による個人応募としています.

つきましては, 学会ホームページに掲載しております学術賞応募申請書および奨励賞応募申請書をダウンロードのうえ, 奮ってご応募ください.

多数の方々からのご推薦・ご応募をお待ち申し上げます.

〔応募要綱〕

- * 申請締切日: 2025 年 12 月末日(必着)
- * 申請書提出先: 本会事務局
(〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-43-9 (一財)口腔保健協会内)
- * 表彰制度規程および同細則: 本誌 68 巻 4 号巻末および本会ホームページに掲載
- * 学術賞応募申請書, 奨励賞応募申請書および共著者・共同発表者の同意書: 本会ホームページに掲載

2025 年 10 月 31 日

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会
理事長 北 村 知 昭

日本歯科保存学雑誌

第 68 巻第 5 号

令和 7 年 10 月

目 次

2026 年度春季学術大会大会長挨拶・案内
2026 年度各賞募集

総 説

歯科における医療関連感染を防止するために……………野崎 剛徳 (195)

誌上シンポジウム「保存治療のイノベーションを目指した研究開発」

シンポジウム概要……………齋藤 正寛 (201)

光イノベーションが創出する次世代歯科医療……………矢野 隆章 (202)

3D バイオプリンターを応用した新たな外科的歯内療法確立を目指して……………鷺尾 絢子 (205)

歯肉幹細胞由来エクソソームを用いた新しい歯周治療……………福田 隆男 (208)

歯周病スクリーニングにおける唾液中カルプロテクチン測定の有用性
—国民皆歯科健診に向けた簡易な歯周病検査への挑戦—……………稲垣 裕司 (212)

原 著

歯髄創傷治癒を促進する Protein S100A7 のラット歯髄における標的分子の探索

……………渡邊 昌克, 武部 克希, 岡本 基岐, 森山 輝一, 中谷 公貴
……………泉井 陽菜, 田中 亮祐, 小道 俊吾, 高橋 雄介, 林 美加子 (218)

症例報告

広汎型重度慢性歯周炎患者 (Stage III, Grade C) に対し組織付着療法と

塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を用いた歯周組織再生療法で対応した一症例
……………須藤 瑞樹, 辰巳 順一 (227)

第 68 巻総目次…………… (245)

投稿規程…………… (249)

発 行

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会
〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-43-9 (一財)口腔保健協会内

THE JAPANESE JOURNAL OF CONSERVATIVE DENTISTRY

Vol. 68, No. 5

OCTOBER 2025

CONTENTS

Review

Prevention of Healthcare-associated Infections in Dental Treatment.....NOZAKI Takenori (195)

Symposium in the Journal

Overview of Symposium.....SAITO Masahiro (201)

Next-generation Dentistry Driven by Photonic Innovation.....YANO Taka-aki (202)

Establishing a Novel Surgical Endodontic Therapy Using 3D Bioprinting Technology.....WASHIO Ayako (205)

Novel Periodontal Therapy Using Exosomes from Gingiva-derived Mesenchymal Stem Cell.....FUKUDA Takao (208)

Salivary Calprotectin for Periodontal Screening:

A Simple Diagnostic Tool for Japan's Universal Dental Checkup.....INAGAKI Yuji (212)

Original Article

A Search for Target Molecules of Protein S100A7 in Rat Dental Pulp Tissue

.....WATANABE Masakatsu, TAKEBE Katsuki, OKAMOTO Motoki, MORIYAMA Kiichi,
NAKATANI Koki, IZUI Haruna, TANAKA Ryouusuke, KOMICHI Shungo,
TAKAHASHI Yusuke and HAYASHI Mikako (218)

Case Report

A Case Report of Comprehensive Periodontal Regenerative Therapy Using

Fibroblast Growth Factor (FGF)-2 and Tissue Attachment Therapy

for Generalized Severe Chronic Periodontitis.....SUTO Mizuki and TATSUMI Junichi (227)

Published
by
THE JAPANESE SOCIETY OF CONSERVATIVE DENTISTRY (JSCD)
c/o Oral Health Association of Japan (Kōkūhoken kyōkai)
1-43-9, Komagome, Toshima-ku, Tokyo 170-0003
Japan

歯科における医療関連感染を防止するために

野 崎 剛 徳

大阪大学歯学部附属病院口腔総合診療部

Prevention of Healthcare-associated Infections in Dental Treatment

NOZAKI Takenori

Division for Interdisciplinary Dentistry, The University of Osaka Dental Hospital

キーワード：医療関連感染，院内感染，感染対策，歯科治療

はじめに

医療関連感染の防止は安全で安心な医療の基盤となるものであり，すべての医療機関が果たすべき義務である．歯科において院内感染対策を行うためには，感染対策についての一般的な知識を修得するとともに，歯科診療の感染対策上の特徴を熟知して，実情に即した対策を実践する必要がある．そこで本稿では，新興感染症や輸入感染症のアウトブレイクに備えて感染予防の基本的な知識を整理するとともに，歯科に特徴的な感染対策上の問題点を検討することにより，日常の歯科診療でスタンダードとすべき感染対策を考察する．

感染対策に関する法律

感染対策は本来，生命への危険性が高く伝染力が高い1～5類感染症や指定感染症等の流行・拡大を防止するために，感染症予防法に基づいて実施される措置である．しかし現在では，医療行為を介した感染症の伝播を防止するために行う対策全般を，感染対策と呼ぶことが一般的になっている．この感染対策を行うための体制の整備は，「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律」（改正医療法：平成19年

施行）によってすべての医療機関に法的に義務づけられるとともに，院内感染防止体制の確保に関する通知や各種の指針，診療報酬にかかる施設基準の要件化等によって，その必要性が強く啓発されている．しかしながら，このような制度面からの推進がなくとも，社会を感染症から守るために感染対策を実践するという意識は，医療従事者に求められるコンピテンシーの一つであろう．

感染対策の基本的な考え方

感染症の拡大を防止するための基本的な方略は，①感染源である病原体そのものを除去すること，②病原体が人から人へと伝播する経路を遮断すること，③病原体が侵入しても重症化しないように宿主の抵抗力を向上させることの3点である（図1）^{1,2)}．医療関連感染で問題となる患者間の交差感染を防ぐためには，治療に使用する器具の洗浄・消毒・滅菌によって，また治療環境の清拭・整備によって，病原体を除去することが有効な対策となる．また，患者-医療従事者間の感染を予防するためには，標準予防策と感染経路別予防策を適切に組み合わせることによって歯科診療に特徴的な感染対策上の問題点に対処し，感染経路を遮断することが重要である．また，感染が生じて重症化しないよう備えておくことも大切で，受付担当者も含めたスタッフ全員のワクチン接種が

本稿は日本歯科保存学会 2025 年度春季学術大会（第 162 回）教育講演（日本歯科専門医機構共通研修）の講演内容をまとめたものである．

DOI : 10.11471/shikahozon.68.195

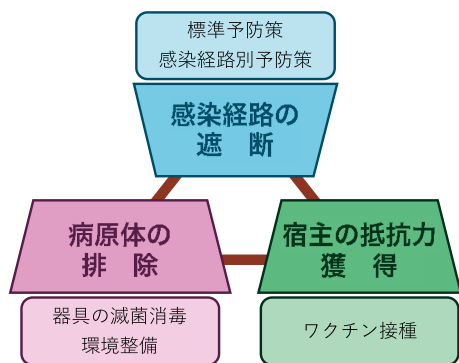


図1 感染予防の3原則

推奨される。

歯科診療に特徴的な感染対策上の問題点

感染対策に関する文献・資料は医科を想定したものが多く、歯科の診療環境を視野に入れたものは少ない。医科では、医療面接や診査は診察室で、検査は検査室（採血室等）で、処置は処置室で、入院加療は病室で、手術は手術室でと、目的に合わせた環境下（適切な清浄度の部屋や器材）で診療・処置を行うことが一般的であるため、それぞれの環境において行うべき対策を明確化しやすい。一方、歯科では問診・診断から治療までを一連の流れとして同じ環境（診療室の歯科用チェアユニット）で行うことが多いため、①治療中に清浄度の異なる器材を並行して使用することになり、整合性のある感染対策を行いにくい。さらに、②処置の際に唾液や血液との接触が生じやすいこと、③回転切削器具や超音波スケーラーを使用する頻度が高く、飛沫やエアロゾル・粉塵の発生が避けにくいこと、④構造が精密で単価が高く、医療経済的な理由からデスポーザブル化が難しい小器具（ファイル類やバー類）を数多く使用すること、⑤先端の鋭利な器具を多用することに加えて、⑥患者が感染症を有している否かを知るための手段が問診に限られることなど、歯科には特有の感染対策上の問題点が数多く存在する（表1）。

歯科における標準的な感染対策

歯科診療においては、血液や唾液との接触を感染経路とするB型、C型肝炎やHIV感染症/AIDS、咳や呼吸に含まれる飛沫やエアロゾルを感染経路とするCOVID-19や鳥インフルエンザに注意が必要とされる（表2）³⁾。また近年では、海外で発生した新興感染症や再興感染症が、数日のうちに国内に入ってくる可能性がある（表3）。これらの感染症に対して、歯科に特有の感染対策上

表1 歯科診療に特徴的な感染対策上の問題点

- ①清浄度の異なる器材を同時に使用する
- ②処置時に唾液や血液に接触する
- ③切削により飛沫やエアロゾル、粉塵が発生する
- ④デスポーザブル化が難しい器材が多い
- ⑤鋭利な治療器具を多用する
- ⑥患者の感染症の有無が不明なことが多い

の問題点を踏まえた対策を行うためには、感染対策の基本である標準予防策に加えて、本来は感染経路別予防策（各病原体に特異的な感染経路に合わせた予防策）⁴⁾である接触予防策と飛沫予防策の一部を、日常的に上乗せする形で組み入れておくことが望ましい。特に、外来診療では患者の感染症の有無を正確に知ることが難しいことを鑑みると、歯科の外来ではこれらの予防策を統合したものを、感染予防策の標準とすべきであろう（図2）。一方、入院患者をもつ診療所や病院においては、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やコアグラエゼ陰性ブドウ球菌（CNS）、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）等の薬剤耐性菌やクロストリジオイデス・ディフィシルによる日和見感染症が問題となることがあり、保菌者に対しては標準予防策と接触予防策で対処する。なお、空気感染（空気中を浮遊する飛沫核による感染）を経路とする疾患に対しては、陰圧管理が可能な病室等の設備をもたない診療所では対応が困難であるため、活動性の肺結核や麻疹等の患者は専門の医療機関に対応を依頼して、排菌がない状態を得た後に歯科診療を実施するよう計画する。

標準予防策

標準予防策は、感染症の有無にかかわらずすべての患者を対象として行う感染対策であり、「生体由来の汗以外の湿性物質や損傷した皮膚・粘膜を、すべて感染性をもつものとして取り扱う」ことにより、感染源への曝露を減らして感染リスクを減少させるという対策である。この標準予防策は病原体に非特異的な予防策であるため、未知の新興感染症や輸入感染症の拡大時においても有効な対策の基盤となるものであり、その中心は手指衛生、个人防护具（PPE）の使用、使用器材の処理（廃棄、滅菌・消毒）と環境整備である^{1,2)}。

1. 手指衛生

液体石けんと流水による手洗い（目に見える汚れがある場合）と、速乾性のアルコール擦式消毒剤による手指消毒（診療の各タイミングで行う）を組み合わせを行い、手指の衛生を保つ⁵⁾。WHOは、患者に触れる前、清潔/無菌操作の前、体液に触れた場合、患者に触れた後、患

表 2 歯科診療で注意すべき感染症

診療区分	感染経路	疾患名	ワクチン
外来	接触	B 型肝炎	あり
		C 型肝炎	なし
		HIV 感染症/AIDS	なし
		感染性胃腸炎	ロタウイルス あり
	飛沫	COVID-19	あり
入院	接触	鳥インフルエンザ	あり
		結核	あり
		メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	
		コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)	
		カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)	
		クロストリジオイデス・ディフィシル	

表 3 新興感染症・再興感染症

新興感染症	新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 後天性免疫不全症候群 (HIV/AIDS) 鳥インフルエンザ (H5N1, H7N9) バンコマイシン耐性 黄色ブドウ球菌感染症	腸管出血性大腸菌感染症 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 日本紅斑熱 エボラ出血熱
再興感染症	結核 マラリア 百日咳	デング熱 黄熱病 狂犬病

世界の 3 大感染症：結核、HIV/AIDS、マラリア

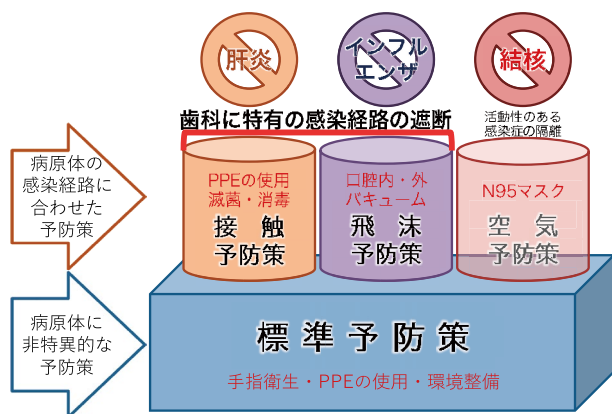


図 2 歯科診療で標準とすべき感染対策

者周辺の環境に触れた後の 5 つを手指衛生のタイミングとして推奨しているが⁶⁾、これは病室でナースが行う患者ケアを想定したものであり、歯科診療においては少し異なるタイミングで手指衛生を行うことを意識すべきであろう。具体的には、①器具の準備（清潔操作）の前、②患者の処置を開始する直前、③PC 操作の前、④処置の直後（PPE を外すとき）、⑤環境整備の後の、5 つのタ

イミングで手指衛生を行うべきである（表 4）。なお、手指に損傷があると感染のリスクが高まるため、手荒れを防止する成分が配合された手指消毒剤を使用するなど、手指のスキンケアに配慮することも大切である⁷⁾。

2. PPE の使用

歯科治療においては、標準予防策が規定する感染性物質への曝露が避けられず生じるため、PPE の使用は必須である。少なくとも、唾液・血液との接触を防護する手袋（ラテックス・ニトリル・ビニル手袋：JIS T 9113 など）、術者と近接した位置で発生する大量の飛沫やエアロゾルから鼻と口を防護する医療用マスク（ASTM 適合品、または JIS T 9001 適合 医療用クラス）と、目を防護するゴーグルまたはフェイスシールドを必ず使用する必要がある^{5,8-10)}。

なお、PPE は「正しい装着」と「外し方」が大切であることをよく理解するとともに、手袋には一定の割合でピンホールが存在するため¹¹⁾、外した直後に必ず手指消毒を行うことを習慣づけなければならない。

3. 使用した器具の清浄化（洗浄と減菌・消毒）

交差感染を防止するためには、器具をディスポーザブル化して再利用しないことが望ましい。しかし、歯科で

表 4 手指衛生のタイミングと方法

いつ行うか		
①器具準備（清潔操作）の前	②処置の直前	③PC 操作の前
④処置の直後（PPE を外す時）	⑤環境整備の後	
どう行うか		
目に見える汚れ	あり	
	アルコール消毒薬に抵抗性の微生物が疑われる場合※	手洗い（液体石けんと流水による洗浄）
	なし	
		手指消毒（擦式アルコール手指消毒剤）

※ノロウイルス、ロタウイルス、セレウス菌、クロストリジオイデス・ディフィシルなど。

表 5 歯科用器材のスポルディングの分類¹²⁾

カテゴリー	定義	処理	歯科器具・物品
クリティカル (高感染リスク)	無菌の組織や血管に到達する器具	滅菌	手術器具, ハンドピース*, バー, スケーラー, ポイント, リーマー, キュレットなど
セミクリティカル (準高感染リスク)	正常な粘膜や損傷のある皮膚に接触する器具	高水準消毒 または 中水準消毒	ミラー, ピンセット, 印象用トレー, 咬合紙ホルダーなど
ノンクリティカル (低感染リスク)	損傷のない皮膚にのみ接触する器具	低水準消毒 または 洗浄	チェアユニット, ラバーボール, セメントスパチュラ, パルスオキシメーターなど

文献 16 より改変

*: タービンのハンドピースは患者ごとに滅菌処理を行うこと。

は精密で使い捨てが難しい小器材を数多く使用するため、これらの器具を再利用できるよう、汚染を取り除いて清浄化する処理が必要となる。その処理の方法は感染性の有無によって決定するのではなく、器具を使用する際の感染リスクの大きさの分類(スポルディングの分類)に基づいて決定する(表5)^{1,2,12)}。

1) 洗 浄

再処理の最初のステップが洗浄で、すみやかに器具を洗い付着物を除去することが大切である。この処理で感染性物質の99%以上が除去されるが、付着した血液が凝固すると後の消毒・滅菌処理にも悪影響を及ぼすので、すぐに洗浄できない場合は予備洗浄スプレー等を使って乾燥を防ぐことが望ましい。なお、洗浄の作業はスタッフの大きな負担であり、また怪我や感染のリスクを高めるので、予算が見合えば機械洗浄と熱水消毒を同時に行うウォッシャー・ディスインフェクター(WD)の導入を検討するのも一案であろう。

2) 消 毒

消毒はすべての微生物を殺滅・除去しうる処理ではないが、芽胞以外の一般細菌の生存数を、感染が防止でき

る水準まで減らすことが可能なため、クリティカルでない診療器材や印象体については消毒を行う。消毒法には、消毒剤を用いる化学的消毒法と熱水消毒などの物理的消毒法があり、歯科ではいずれも頻用されている。消毒剤は効果によって高・中・低水準消毒剤に区分されるとともに、用途と使用対象によって分類されているので、目的に合ったものを選択して使用する。なお、歯科用器材の熱水消毒には、Ao-3000(80℃の熱湯で3,000秒間洗う処理)以上の処理が推奨されている。

3) 滅 菌

滅菌はすべての微生物を殺滅・除去する(医療では無菌性保証水準が 10^{-6} を満たす)処理である。各種の滅菌法のうち、確実性が高く安価で、残留毒性がないなどの理由から、歯科では高圧蒸気滅菌法(オートクレーブ)が採用されることが多い。かつてはオートクレーブ処理の温度と時間の組合せが日本薬局方に記載されていたが、現在は記載がない。医療機関では一般に、121℃で15分以上や、134℃で3～5分(非包装)等の温度・時間の組合せで滅菌を行っている例が多いが、刃物類やNi-Tiファイル等についてはメーカーが指定する条件で滅

菌を行う。なお、歯科用ハンドピース等の中空物の滅菌には、クラス B もしくはクラス S (EN13060) のオートクレーブが推奨されるが、いずれの場合でも、インジケーター等を用いて滅菌状態の検証 (バリデーション) を行い、滅菌不良を防ぐ必要がある。

4. 環境整備

術者が頻繁に触れる歯科用ユニットの器具トレイやバキューム、ライトハンドル、操作パネル、トレーハンドル、診療用 PC のキーボードやマウス等の表面は、ラッピングして患者ごとに交換するか、もしくは消毒剤を用いた清拭を行って交差感染を予防する。清拭の際には、汚染を広げないように、汚染度の低い場所から高い場所に向けて処理を進めるが、ノンエンベロープウイルス (ノロウイルスやアデノウイルス等) には一般的なアルコール消毒剤が無効なため、これらの関与が疑われる場合には次亜塩素酸ナトリウム製剤や酸性アルコール消毒剤を用いる必要がある。一方、感染源との接触がない一般環境表面については、環境用クロスや一般的な洗剤等を用いて定期的に清掃を行う。

感染経路別予防策

繰り返しになるが、歯科診療には感染予防上の特徴的な問題が数多く存在する。それゆえ、本来は感染経路別予防策として行われる接触予防策と飛沫予防策の一部を、標準予防策に上乗せする形で日常的に組み入れておくことが望ましい。

歯科における接触予防策を考えるうえで特に盲点となりやすいのは、PC 操作部 (マウスやキーボード) の汚染であろう。近年では画像診断やカルテ入力のためから術中や術直後に PC を操作する頻度が増しているため、その都度グローブを外して手指消毒を行うよりも、ラッピングやオーバーグラブ等の対策によって操作部位の汚染を防ぐ工夫が必要と思われる。また、歯科に特有の汚染物である印象体は、患者の感染症の有無によらず水洗と消毒等の処理を行い、その後に技工操作を行うべきである。一方、飛沫予防策としては口腔内・外のバキューム装置の使用が有効で、飛沫、エアロゾル、切削粉塵による診療環境汚染の大幅な低減に有効である¹³⁾。保存領域の診療ではラバーダムを使用することも多く、他領域に比べると飛沫の問題は相対的に小さいが、口腔内・外バキュームは常に使用することが望ましい。

大切なのは意識の共有と実践

本稿では、歯科において医療関連感染を防止するための知識と、効果的な感染対策を行うための方略について解

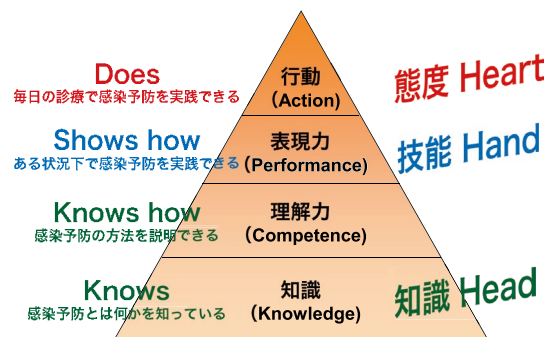


図 3 臨床能力に関する評価のフレーム¹⁵⁾
(文献 15 より改変)

説してきたが、これを具現化して日常の行動とするうえで最も大切なことは、スタッフ全員で感染対策についてのコンセンサスを形成し、モチベーションを維持していくことであろう。すべてのスタッフが感染対策の必要性を理解しており (知識)、対策を実施するための十分なトレーニング (技能) を受けていても、それを実際の行動として実行できるか否かは各人の意識 (態度・習慣) によるところが大きく、現実的にはこの部分のハードルが最も高い (図 3)¹⁴⁾。それゆえ、感染対策はスタッフ全員が丸となって行うものだという意識を共有し、決めたことを確実に実施することが肝要である。

毎日の多忙な診療業務のなかで感染対策を継続することは、決して容易なことではない。しかし、私たち歯科医療従事者はプロフェッションとしての矜持をもって感染対策を実践し、社会からの信頼を維持していかなければならない。

文 献

- Centers for Disease Control and Prevention. CDC's core infection prevention and control practices for safe healthcare delivery in all settings. 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention. Summary of infection prevention practices in dental settings: basic expectations for safe care. 2016.
- Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. Science 2021; 373 (6558): eabd9149.
- Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices. Am J Infect Control 1996; 24: 24-31.
- Pittet D. Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. Emerg Infect Dis 2001; 7: 234-240.
- World Health Organization. Infection prevention and

- control in health care: WHO guidelines. Geneva: WHO; 2016.
- 7) World Health Organization. WHO research for hand hygiene in health care 2023-2030: Summary. Geneva: WHO; 2023.
- 8) 日本歯科医学会連合. エビデンスに基づく歯科診療における医療関連感染対策実践マニュアル. 永末書店: 京都: 2023.
- 9) 日本歯科医師会. 新たな感染症を踏まえた歯科診療の指針: 2021.
- 10) 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症に対する感染管理. 2020年5月20日版.
- 11) 和田耕治, 芳川 徹, 黒須一見. 手袋の選定基準と使用上の注意点. 労働の科学 2015; 70: 32-35.
- 12) Spaulding EH. Chemical disinfection of medical and surgical materials. Lawrence CA, Block SS. Disinfection, sterilization and preservation. Lea & Febiger: Philadelphia; 1968. 517-531.
- 13) Onoyama K, Matsui S, Kikuchi M, Sato D, Fukamachi H, Kadena M, Funatsu T, Maruoka Y, Baba K, Maki K, Kuwata H. Particle size analysis in aerosol-generating dental procedures using laser diffraction technique. Front Oral Health 2022; 3: 804314.
- 14) Kuroda H, Sawai NY, Yamazaki Y, Matsumoto H, Tsujigami H, Tsukimoto S, Handa T, Ino S, Abe T, Sanuki T. Impact of direct observation on hand hygiene compliance in a dental university hospital: a retrospective cohort study. Cureus 2024; 16: e68827.
- 15) Miller GE. The assessment of clinical skills/competence/performance. Acad Med 1990; 65 (9 Suppl): S63-67.

保存治療のイノベーションを目指した研究開発

シンポジウム概要

齋 藤 正 寛

東北大学大学院歯学研究科 エコロジー歯学講座 歯科保存学分野

Overview of Symposium

“Advancing Innovation in Operative and Conservative Dentistry through Research and Development”

SAITO Masahiro

Tohoku University Graduate School of Dentistry, Department of Ecological Dentistry

キーワード：LED, 3D プリンティング, エクソソーム, 歯周病スクリーニング

近年、歯科医療は「再生」「診断」「光」「デジタル」といった多領域融合のなかで急速に進化している。本シンポジウムでは、光科学、再生医療、幹細胞由来因子、バイオマーカーといった最先端技術を活用し、歯の保存と機能回復を目指す4つの研究が紹介された。

徳島大学・矢野隆章先生は、紫外・可視・赤外光を用いた分光技術の進歩が歯科材料や生体組織の非破壊評価を可能にすることを示し、金属ナノ構造を応用した高感度分光法により、微小領域の成分解析や虫歯・歯周病の早期診断など、光イノベーションによる新たな臨床応用の可能性を提唱した。九州歯科大学・鷺尾絢子先生は、吸収性逆根管充填材の課題を踏まえ、Bioactive glass と 3D バイオプリンターを組み合わせた外科的歯内療法の確立を目指す研究を報告した。歯根端面への歯根膜付着や確実な封鎖性を再現し、難症例でも自歯の長期保存を実現する再建的アプローチを提唱した。九州大学・福田

隆男先生は、歯肉幹細胞由来エクソソーム (GMSC-Exo) の抗炎症作用と再生促進機能に注目し、マウス歯周炎モデルでの治療効果とその分子機構 (CD73 および miR-1260b の関与) を報告。採取の容易さ、免疫拒絶の少なさ、保存安定性などから、臨床応用にきわめて有望な細胞外療法として位置づけた。最後に徳島大学・稲垣裕司先生は、国民皆歯科健診に向けた唾液検査法の開発として、炎症マーカー「カルプロテクチン」を用いた歯周病スクリーニングの有用性を示した。唾液中 CPT 濃度が臨床指標と高く相関し、非侵襲・簡便なセルフチェック法として普及すれば、歯周病の早期発見・早期治療を大きく推進する可能性があることを提唱した。

これら4題はいずれも、診断から再生・機能回復までの歯科医療の新しい地平を示すものであり、未来の低侵襲・高精度な「保存歯科」の方向性を明確に描き出している。

保存治療のイノベーションを目指した研究開発

光イノベーションが創出する次世代歯科医療

矢野 隆 章

徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所

Next-generation Dentistry Driven by Photonic Innovation

YANO Taka-aki

Institute of Post-LED Photonics, Tokushima University

キーワード：光バイオセンサー、予防歯学

はじめに：治療から予防，そして健口長寿へ

歯科疾患は依然として世界的に最も有病率の高い疾患群であり，日本国内においてもその社会経済的損失は年間16兆円にのぼると試算されている．むし歯や歯周病は多くの人々が生涯を通じて経験する疾患であり，生活の質の低下や全身の健康にも影響を及ぼす．これまでの歯科医療，特に保存修復領域では「治療中心」の考え方が主流であり，疾患が発症した後に修復・補綴を行うことが一般的であった．しかし，超高齢社会の到来と健康寿命延伸への要請を背景に，治療に加えて予防を重視する視点が強く求められている．

予防歯科の重要なターゲットの一つとして，唾液や呼吸といった非侵襲的に得られる体液中の分子バイオマーカーが注目されている．唾液中には炎症性サイトカイン（IL-6，IL-8 など）や miRNA（miR-146a など）が微量に存在し，歯周病や口腔がん，さらには全身疾患の発症リスクと関連することが報告されている．呼吸に含まれる揮発性有機化合物（VOC）もまた代謝や炎症状態を反映し，歯科における新しい予防的診断手段となりうる．これらを無症状期に高感度で検出できれば，早期発見と予防的介入が可能となり，保存修復学を目指す「歯の寿命の延伸」と「健口長寿社会」の実現に大きく寄与する．

しかしながら，その実現には依然として技術的課題がある．バイオマーカーの濃度はしばしば 10^{-15} g/mL という極低濃度であり，これは「東京ドームの中から砂糖1粒を探し出す」ほどの感度を必要とする．既存の診断法では限界があり，今後は光学技術や材料科学の進展を取り込んだ新しいアプローチが求められている．

高感度光バイオセンサーの原理と進展

高感度光バイオセンサーは，抗原抗体反応を光学的にとらえる技術に基づく．標的分子（抗原）が抗体に結合すると光の散乱や吸収特性が変化し，その変化を光の強度として検出する方法が基本である．ところが，低濃度領域では信号が小さく，従来法には明確な検出限界があった．

そこでわれわれは，金属ナノ粒子を導入し，その周囲で光が特に強く集まる性質を利用して，散乱・吸収信号を飛躍的に増幅する手法を開発した¹⁻⁴⁾ (Fig. 1)．これにより，従来では検出困難であった超低濃度領域においても，分子の存在を確実にとらえることが可能となった．金ナノ粒子は光を「アンテナ」のように働かせる役割を果たし，微小な反応を大きな信号に変換する．

この技術を新型コロナウイルス抗原（Nタンパク質）の検出に応用したところ，85 fM という当時としては世

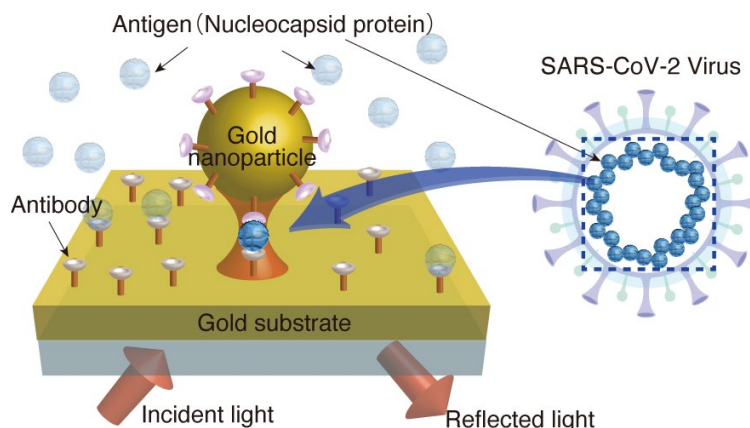


Fig. 1 Schematic illustration of an optical biosensor for SARS-CoV-2 detection

Antibodies are immobilized on the gold substrate, and nanoscale gold particles modified with antibodies specifically capture the nucleocapsid protein antigen of SARS-CoV-2. Upon antigen-antibody binding, the gold nanoparticles enhance the scattering and reflected light, enabling highly sensitive optical detection.

界最高レベルの感度を達成した。この値は従来のイムノアッセイを数桁上回り、感染症の早期診断にきわめて有効であることを示している。さらに、この方式は原理的に他の疾患マーカーにも応用可能であり、口腔内の炎症やがん関連分子を対象とした研究にも広がりを見せている。

イムノクロマト検査の高度化

金ナノ粒子はすでに、妊娠検査薬や新型コロナウイルス検査キットなどに広く応用されている。金ナノ粒子は可視光のうち緑色を吸収するため、集まると肉眼では赤色に見えるという特性をもつ。従来の検査では、この性質を利用し、試料中に抗原が存在すると抗体を修飾した金ナノ粒子が抗体列に捕捉され、一列に並ぶことで「赤い線」として観察できる仕組みになっていた。

われわれの研究では、金ナノ粒子の色変化観察を組み合わせることで、抗原抗体反応の有無に加え、その程度を数値化することに成功した。たとえば、抗原抗体反応が起こる前は金ナノ粒子の散乱光は橙色を呈するが、反応後には緑色へと変化する。この緑色粒子の数をカウントすることで、疾患由来分子の濃度をデジタルに評価することが可能となり、従来のイムノクロマト法を「Yes/No 判定」から「病気の度合いを測る定量診断」へと進化させる道筋が開かれた。

本技術の応用範囲は感染症にとどまらない。前立腺がん腫瘍マーカーの検出実験では、0.1 fM (100 分子/ μ L) という極低濃度を識別可能であることを示した。これは従来法では測定不可能であった領域であり、デジタルバイオセンシングによる新時代のがん診断を切り開く成果

である。

このような検出技術が、将来的に自宅での簡便な検査や AI 歯科医院でのバイオマーカー探索に応用されることが期待される。

呼気診断とメタマテリアル技術

唾液に加え、呼気に含まれる分子は非侵襲的なバイオマーカーとして近年大きな注目を集めている。呼気は採取が容易で患者の負担も少なく、繰り返し測定が可能な点で予防歯科に適している。呼気中には水素、メタン、一酸化炭素、アセトン、イソプレネン、アンモニア、ノネナールなど多様な成分が含まれ、それぞれが腸内環境、酸化ストレス、糖尿病、老化、歯周病といった疾患や生理状態と密接に関連することが知られている。たとえばアセトンは糖尿病由来の代謝異常の指標となり、イソプレネンは脂質代謝や酸化ストレスに関与する。またアンモニアは口腔内細菌の活動や肝機能低下を反映し、ノネナールは加齢や老化のマーカーとして注目されている。歯周病との関連も明らかであり、呼気分子は歯科診療と全身健康をつなぐ架け橋となりうる。

これら微量ガスの検出には、高感度かつ選択性の高い技術が求められる。従来のガスクロマトグラフィーや質量分析は高精度だが、大型機器を要し即時診断には適さない。そこでわれわれは、メタマテリアルを利用した光センサーの開発に取り組んでいる (Fig. 2-a)。メタマテリアルとは、ナノ～マイクロメートルサイズの微細構造を周期的に配列した人工光学材料であり、特定の波長の光を効率的に閉じ込めて増強できる特性をもつ。たとえ

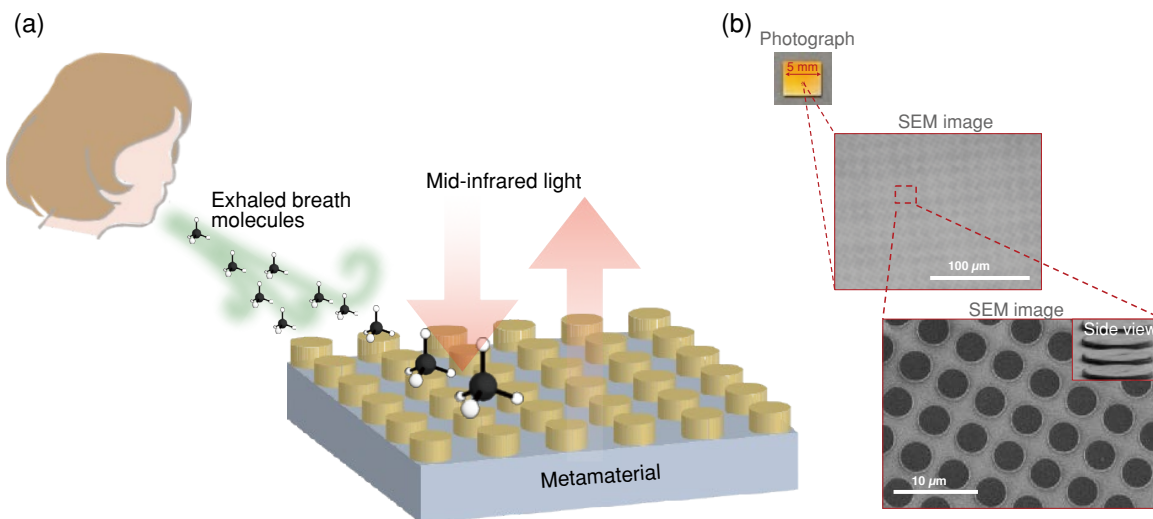


Fig. 2

(a) Concept of exhaled breath analysis using a mid-infrared metamaterial sensor. Exhaled breath molecules are selectively detected through enhanced interaction with mid-infrared light.

(b) Photograph and SEM images of the fabricated metamaterial. The periodic nanostructures are clearly observed from the top view and side view, demonstrating the designed geometry for infrared sensing.

ば、糖尿病関連分子がもつ赤外吸収の波長に合わせて設計したメタマテリアルはその分子を、歯周病関連分子の吸収波長に合わせた設計ではその分子を選択的に検出することができる。この波長選択性により、混合した呼気成分の中から目的の分子のみを高精度に識別可能となる。

さらに、この技術を応用すれば指先サイズの小型チップに呼気センサーを集積でき (Fig. 2-b), ウェハーレベルでの一括製造によって量産化・低価格化が実現可能である。コストは理論的に1枚100円程度まで低減でき、使い捨てセンサーとしての応用が視野に入る。小型で携帯可能な呼気センサーは、在宅診断や歯科医院での即時評価に適しており、従来の質量分析や赤外分光と比べて診断速度・感度・選択性において優位性を示す。

おわりに

本研究で展開してきた歯科医療に資する光バイオセンサーは、それぞれ独立した革新性をもちながらも、最終的には「健口長寿社会の実現」という共通の目標に収斂する。

在宅での唾液・呼気モニタリング、AIによるビッグデータ解析、歯科医院での新規バイオマーカー探索を組み合わせることで、疾患の超早期診断と予防的介入が可能となる。さらに、接着技術の革新により、低侵襲かつ長期安定な修復治療が標準化すれば、患者の生活の質は大きく向上する。

光工学と歯科医学の融合は、従来の歯科治療の枠を超え、全身健康を守る予防医療へと発展していくであろう。光イノベーションの力は、歯科医療を変革するだけでなく、社会全体の健康寿命延伸に直結するゲームチェンジャーであると確信している。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Fukuta T, Kato R, Tanaka T, Yano T. Fabrication of Mie-resonant silicon nanoparticles using laser annealing for surface-enhanced fluorescence spectroscopy. *Microsyst Nanoeng* 2024; 10: 45.
- 2) Kato R, Uesugi M, Komatsu Y, Okamoto F, Tanaka T, Kitawaki F, Yano T. Highly stable polymer coating on silver nanoparticles for efficient plasmonic enhancement of fluorescence. *ACS Omega* 2022; 5: 4286-4292.
- 3) Yano T, Kajisa T, Ono M, Miyasaka Y, Hasegawa Y, Saito A, Otsuka K, Sakane A, Sasaki T, Yasutomo K, Hamajima R, Kanai Y, Kobayashi T, Matsuura Y, Itonaga M, Yasui T. Ultrasensitive detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein using large gold nanoparticle-enhanced surface plasmon resonance. *Sci Rep* 2022; 12: 1060.
- 4) Tanaka T, Yano T, Kato R. Nanostructure-enhanced infrared spectroscopy. *Nanophotonics* 2022; 11: 2541-2561.

保存治療のイノベーションを目指した研究開発

3D バイオプリンターを応用した新たな外科的歯内療法確立を目指して

鷲 尾 絢 子

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

Establishing a Novel Surgical Endodontic Therapy Using 3D Bioprinting Technology

WASHIO Ayako

Division of Endodontics and Restorative Dentistry, Department of Oral Functions, Kyushu Dental University

キーワード：3D バイオプリンター, Bioactive glass, 歯内療法, 根尖周囲組織, 再生治療

はじめに

近年, 3D バイオプリンティングは, 細胞やバイオマテリアルを立体的に構築することにより, 組織や臓器の再生を目指す革新的な技術として注目されており, 再生医療や創薬研究への応用が期待されている. 一方, 日本における 3D バイオプリンターの普及は欧米諸国に比べて遅れているが, 比較的早期に導入が進み, 現在広く活用されている分野の一つが歯科領域である. このことから, 歯科分野では従来の 3D テクノロジーの実績を基盤として, 3D バイオプリンティングを再生医療に応用できる可能性が高いと考えられる. 本稿では, 3D バイオプリンティング技術の主要な方式を概説するとともに, われわれが推進している歯科保存領域における応用の展望について紹介する.

3D バイオプリンティングについて

3D バイオプリンティングは, 細胞・細胞成長因子・バイオマテリアルなどの生体構成要素を立体的に積層し, 生体組織や臓器の構造を再現する技術である. 再生医

療・創薬研究・毒性試験モデルの作製など, 医療・薬学・工学分野において幅広く応用が進んでいる. 本技術は主に以下の方式に分類される¹⁻³⁾.

1. インクジェット方式 (Inkjet bioprinting)

インクジェットプリンターと同様に, ノズルから微小な液滴を吐出して積層する方式である (Fig. 1A). 熱や圧電などを利用して, 低粘度のバイオインクを高速かつ低コストで印刷できる. 細胞へのダメージが少なく, 細胞パターン印刷・細胞成長因子配置・血管様ネットワークの作製などに用いられる.

2. 押出方式 (Extrusion bioprinting)

シリンジやノズルからバイオインクを連続的に押し出して積層する方式である (Fig. 1B). 高粘度バイオインクの吐出が可能で, 比較的厚みのある立体的な組織構造の形成に適している.

3. レーザー支援方式 (Laser-assisted bioprinting: LAB)

ガラス基板上に塗布したバイオインク層の背後からレーザーパルス照射し, 局所的な加熱・蒸発によるエネルギーで微小液滴を飛ばす方式である (Fig. 1C). ノズルを使用しないため細胞のコンタミネーションが生じにくく, 数十マイクロメートルレベルの高解像度で細胞

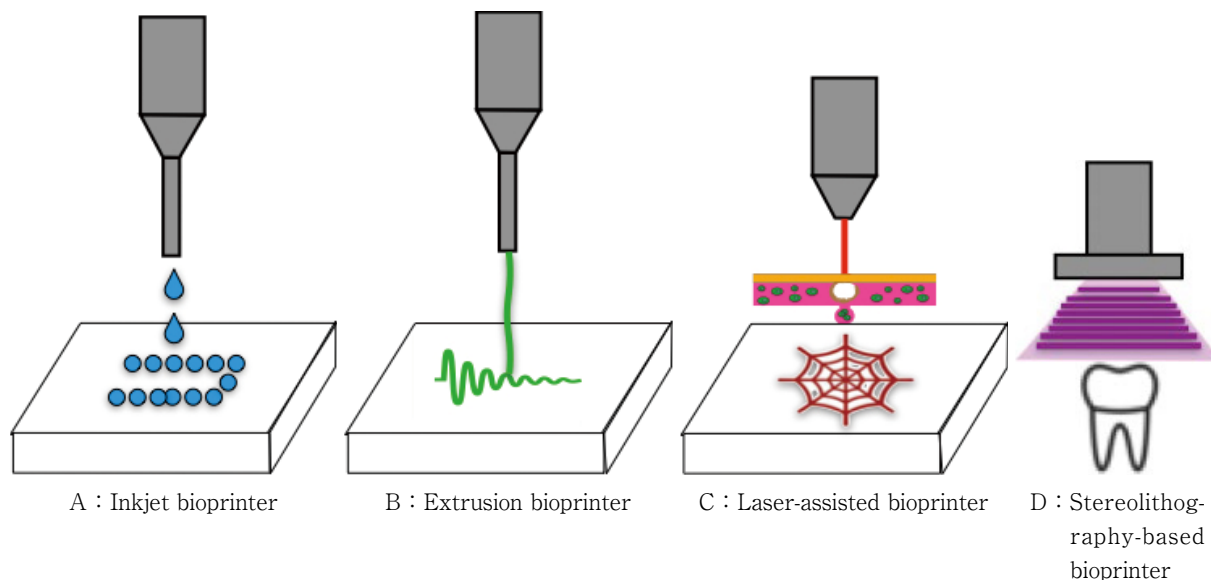


Fig. 1 Schematic diagram of 3D bioprinters

や材料を精密に配置できる。微細構造の作製や位置制御が求められる再生医療研究に適している。

4. 光重合方式 (Stereolithography-based bioprinting)

光重合性のバイオインクに紫外線や可視光を照射し、層ごとに重合・硬化させて立体形状を形成する方式である (Fig. 1D)。マイクロメートル単位の精密造形が可能で、複雑な形態を有する足場材料 (Scaffold) や微細血管網の構築に応用される。

歯根端切除面封鎖と歯根膜再生に向けた新規治療戦略

根管治療のみでは改善しない根尖性歯周炎では、歯根端切除および逆根管充填術を適応し歯の保存に努める。現状の歯根端切除術では、逆根管充填が根管系と周囲組織の感染経路を遮断する唯一の方法である。近年では、バイオセラミックスを配合した封鎖性の高い逆根管充填材の使用が主流となっており、国内外でさまざまな逆根管充填材の研究開発が行われている。

しかし、中長期的な経過観察で、逆根管充填材が吸収・分解に伴って根管系と周囲組織の交通による再感染を伴い、再度、外科的歯内治療を必要とする症例が報告されている。逆根管充填材の吸収・分解のメカニズムは明らかになっていないが、逆根管充填材を含む歯根端切除面のセメント質による封鎖が形成されないこと、それに伴う露出象牙細管からの細菌漏洩が生じること、および根尖歯周組織支持の獲得に必要な歯根端切除面への歯根膜付着が欠如していることが原因として考えられる。

こうした背景を踏まえ、われわれは歯根端切除面の封鎖と歯根膜再生を同時に実現する新たな治療法の確立を目指した研究を開始した。歯内療法用材料で実績のある Bioactive glass (BG) を用いた Scaffold⁴⁾ と、3D バイオプリンティング技術の一つであるレーザー支援方式 (LAB, Fig. 1C) を組み合わせた手法を検討している。これにより、逆根管充填材の長期的な根管内維持と、本来の歯周組織獲得による機能回復が同時に達成されることが期待される。

歯根再建と歯周組織再生に向けた新規治療戦略

歯根端切除後の歯冠長が歯根長より長くなることが予測される症例や広範囲の骨欠損を伴う難症例では、予後不良になることが予測されるため、現状では抜歯を選択することもある。しかし、「抜歯することなく、いつまでも自身の歯で噛めるように治療を行い、大切な歯を口腔内に維持・保存し機能させていく」(日本歯科保存学会ホームページより抜粋) ことを目的とした歯科保存を専門としている歯科保存専門医は、このような難症例に対する打開策として、歯の保存を目指した新たな治療法を確立する必要がある。

そこで、われわれは3D バイオプリンティング技術の一つである光重合方式 (Fig. 1D) による BG を基材としたオーダーメイド人工歯根を作製⁵⁾ し、残存歯根と人工歯根の結合再建治療の確立を目指している。さらに、根尖歯周組織再生医用材料として BG 配合 Scaffold^{6,7)} と線維芽細胞増殖因子・多血小板血漿とを組み合わせた根尖歯周組織再生治療も同時に進めている。

おわりに

3D バイオプリンティングは、多様な技術体系を有し、それぞれが異なる材料特性や細胞配置精度に応じた強みをもつ。本稿で紹介した内容は現在遂行中の研究内容であるため詳細な結果を提示することができないが、今後は生体適合性や臨床応用を見据えての安全性を検証するとともに、細胞・細胞成長因子・バイオマテリアルを統合した個別化医療への展開が期待される。3D バイオプリンティングは、「歯を抜かずに保存する」歯科保存学の理念を具現化する次世代医療技術として、臨床応用に向けたさらなる発展が望まれる。

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol* 2014; 32: 773-785.
- 2) Hospodiuk M, Dey M, Sosnoski D, Ozbolat IT. The bio-ink. A comprehensive review on bioprintable materials. *Biotechnol Adv* 2017; 35: 217-239.
- 3) Zhang YS, Yue K, Aleman J, Mollazadeh-Moghaddam K, Bakht SM, Yang J, Jia W, Dell' Erba V, Assawes P, Shin SR, Dokmeci MR, Khademhosseini A. 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. *Ann Biomed Eng* 2017; 45: 148-163.
- 4) Kérourédan O, Washio A, Handschin C, Devillard R, Kokabu S, Kitamura C, Tabata Y. Bioactive gelatin-sheets as novel biopapers to support prevascularization organized by laser-assisted bioprinting for bone tissue engineering. *Biomed Mater* 2024; 19: 025038.
- 5) Mori R, Matsuo M, Saimoto K, Nagamatsu Y, Washio A, Ono K, Kitamura C, Ikeda H. 3D-printable bioactive glass-based polymer-infiltrated ceramic for biomimetic tooth root applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 2025; 169: 107060.
- 6) Washio A, Teshima H, Yokota K, Kitamura C, Tabata Y. Preparation of gelatin hydrogel sponges incorporating bioactive glasses capable for the controlled release of fibroblast growth factor-2. *J Biomater Sci Polym Ed* 2019; 30: 49-63.
- 7) Washio A, Kérourédan O, Kitamura C, Tabata Y. Biocompatibility and bioactivity of gelatin hydrogel sponges incorporating bioactive glasses capable of controlled release of basic fibroblast growth factor. *J Biomater Sci Polym Ed* 2025; 19: 1-22.

保存治療のイノベーションを目指した研究開発
歯肉幹細胞由来エクソソームを用いた新しい歯周治療

福田 隆 男

九州大学病院歯周病科

Novel Periodontal Therapy Using Exosomes from Gingiva-derived
Mesenchymal Stem Cell

FUKUDA Takao

Section of Periodontics, Kyushu University Hospital

キーワード：歯肉幹細胞，エクソソーム，細胞外小胞，miRNA，CD73

はじめに

近年，再生医療分野において間葉系幹細胞（Mesenchymal Stem Cells：MSCs）由来エクソソームが細胞治療に代わる新たな治療戦略として注目を集めている。エクソソームは直径約 100 nm の細胞外小胞（Extracellular Vesicles：EVs）であり，さまざまな生理活性分子を内包して細胞間情報伝達を媒介する重要な役割を担っている¹⁾。MISEV2023 では，細胞外小胞は細胞から放出される脂質二重膜で囲まれた粒子として厳密に定義されており，エクソソームは細胞外小胞の一種として位置づけられている¹⁾。特に間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームは，幹細胞の治療効果を媒介する主要因子として認識されており，細胞移植に伴うリスクを回避しながら抗炎症・再生医療効果が報告されている²⁾。

歯科領域において，口腔組織由来の間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームの治療応用が活発に研究されている³⁾。なかでもわれわれが独自に研究を進めているヒト歯肉間葉系幹細胞（Gingiva-derived Mesenchymal Stem Cells：GMSCs）は，その採取の低侵襲性と高い増殖能力から，エクソソーム産生源としてきわめて有望な

細胞源といえる^{4,5)}。

本稿では，GMSCs 由来エクソソーム含有分子に基づいた治療効果と，歯周病をはじめとした臨床応用に向けた取り組みについて概説する。

歯肉幹細胞由来エクソソームを応用した
歯周病治療の開発

1. 細胞源としての GMSCs の優位性

GMSCs は他の間葉系幹細胞と比較して，複数の顕著な利点を有している⁶⁾。第一に，歯肉組織からの採取は外来処置として簡便に実施可能であり，患者への侵襲が最小限に抑えられる。第二に，GMSCs は他の体性間葉系幹細胞と同等の多分化能を保持しながら，より活発な細胞増殖能を示すことが報告されている。また，GMSCs は単位細胞数当たりのエクソソーム分泌量が他の間葉系幹細胞よりも豊富であることが明らかになっている⁷⁾。これらの特性により，GMSCs は理想的な細胞治療資源として位置づけられる⁸⁾。

2. GMSCs 由来エクソソームによる治療機序

1) 基本的な作用メカニズム

GMSCs 由来エクソソームは，炎症性 M1 マクロファーク

ジから抗炎症性 M2 マクロファージへの表現型転換を促進することが確認されている⁹⁾。M1 マクロファージは炎症の初期段階で重要な役割を果たすが、M2 マクロファージは炎症の収束と組織修復・リモデリングを促進する¹⁰⁾。この表現型転換により、慢性炎症の抑制と組織再生の促進が期待される¹¹⁾。

2) CD73 による免疫制御

MSC 陽性マーカーの一つで膜型酵素である CD73 (ecto-5'-nucleotidase) は、細胞外で炎症性の ATP から脱リン酸化反応を触媒し、抗炎症性分子であるアデノシンの産生を介して免疫抑制を行うと同時に M2 マクロファージを誘導することも報告されている^{12,13)}。

筆者らは GMSCs 由来エクソソームにおける CD73 発現を確認し、さらに CD73 中和抗体処理により、エクソソームによる M2 マクロファージ誘導能が特異的に阻害されることを確認した⁹⁾。特に注目すべきは、GMSCs への TNF- α 刺激により、エクソソームの CD73 発現が著明に増加し、M2 マクロファージ誘導効果が相乗的に増強されることである⁹⁾。この発見は、炎症環境下でのネガティブフィードバック機構として、生体の自然治癒機転を理解するうえで重要な知見といえる。

3) miR-1260b による歯槽骨吸収抑制効果

さらに筆者らは、TNF- α 刺激条件で誘導される GMSCs 由来エクソソーム内包 miR-1260b を特定し、その機能解析を行った⁹⁾。歯周炎組織では、miR-1260b の発現が健康な歯肉組織と比較して有意に低下していることが報告されている¹⁴⁾。筆者らは miR-1260b の標的遺伝子解析により、小胞体ストレス関連タンパク質 ATF6 β が主要な標的であることを発見した¹⁵⁾。miR-1260b は小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) ストレス誘導性の ATF6 β 核移行を阻害し、結果として炎症性サイトカインの発現抑制と歯槽骨吸収の抑制をもたらす。マウス歯周炎モデルにおいても、miR-1260b の歯周組織への局所投与により、歯槽骨吸収が有意に抑制され、歯周組織における ATF6 β の発現も著明に減少することが確認された¹⁵⁾。

3. 臨床応用への取り組み

1) 不死化細胞株の樹立

臨床応用における主要な課題として、「継代による細胞の劣化」と「再現性のあるエクソソーム品質特性の確保」が挙げられる^{16,17)}。これらの課題を克服するため、不死化ヒト歯肉幹細胞株 (hiGMSCs) の樹立を進めている。従来の SV-40 Large T 抗原や hTERT を用いた手法に代わり、Transgene-combination 法を採用した¹⁸⁾。この手法では、33 遺伝子から最適組合せを選択し、腫瘍化リスクを低減しながら細胞特異的機能を保持することが可能である¹⁹⁾。品質管理として、Nanoparticle Track-

ing Analysis (NTA) による粒径分布解析、電子顕微鏡による形態観察、Western blot による CD73 タンパク質定量、qRT-PCR による miR-1260b 発現量測定などによりエクソソームの品質均一性を確認している。

2) 前処理技術の開発に向けて

エクソソームの産生効率向上、組織修復・再生能向上、血管新生促進、免疫制御能の増強などを目的として、前処理の有用性が報告されている²⁰⁾。主な手法として、以下の4つが挙げられる。

(1) 三次元培養環境による前処理

従来の二次元培養と比較して、三次元培養環境下では細胞がより生体内に近い状態で培養され、エクソソーム産生量の増加と生理活性の向上が報告されている²¹⁾。スフェロイド形成培養では、細胞間接触の増加により細胞外マトリックス産生が促進され、エクソソーム中の成長因子濃度が有意に上昇することが確認されている。またハイドロゲルマトリックス培養系では、三次元環境に加えて機械的刺激が細胞に加わることで、エクソソーム内の VEGF, bFGF, TGF- β 1 などの血管新生・組織修復因子の発現増強が報告されている²²⁾。

(2) 低酸素環境細胞培養による前処理

低酸素環境 (1~3% O₂) での前処理は、HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α) 経路の活性化を通じて血管新生因子の発現を増強し、エクソソームによる組織修復能力を高めることが報告されている²³⁾。この環境下で培養された MSCs から分泌されるエクソソームは、血管内皮細胞の管腔形成能力を有意に向上させることが報告されている。また、低酸素前処理により、エクソソーム内の miR-126 や miR-612 などの血管新生関連 miRNA の発現が有意に増加し、血管新生が促進される^{24,25)}。

(3) サイトカインによる前処理

TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインによる前処理は、抗炎症性 miRNA の発現を誘導し、免疫制御能を増強することが報告されている²⁶⁾。一方、IFN- γ 前処理では、免疫制御因子である IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase) と PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) の発現が増強され、T 細胞抑制機能が高まるとされる²⁷⁾。われわれが行った TNF- α 前処理では、GMSCs 由来エクソソームにおける CD73 発現が約 1.8 倍増加し、M2 マクロファージへの分化誘導能力が著明に向上することを確認した¹⁷⁾。さらに TNF- α /IFN- α 共刺激では、それぞれの単独処理と比較し、HIF-1 α /CD73 の活性化を介した M2 マクロファージ誘導効果が相乗的に増強されることを確認した²⁸⁾。

(4) 物理化学的前処理法

①低出力パルス超音波刺激

LIPUS (Low Intensity Pulsed Ultra Sound: 低出力パ

ルス超音波)は、機械的ストレスを介してエクソソーム分泌を促進し、その治療効果を増強することが報告されている²⁹⁾。超音波刺激により、細胞膜の一時的な透過性亢進と細胞内カルシウム濃度の上昇が生じ、エクソソーム分泌経路が活性化される。

②薬剤前処理

リチウム前処理により、エクソソームの神経保護効果が増強されることが報告されており³⁰⁾、神経変性疾患治療への応用可能性が示唆されている。

おわりに

GMSCs由来エクソソームを用いた歯周治療戦略は、含有されるCD73とmiR-1260bという明確な2つの効能分子を有する点で、エビデンスベースのアプローチである。CD73によるアデノシン産生を介したM2マクロファージ誘導は、炎症の収束と組織修復を同時に期待でき、miR-1260bによるATF6 β 発現制御は、ERストレスを軽減し、歯槽骨吸収を抑制する新規の治療標的であることを明らかにしてきた。

本研究成果が、歯科保存治療のイノベーションの一翼を担い、患者のQOL向上に貢献できることを期待する。今後は標準化・量産体制のさらなる強化を図り、歯周炎をはじめとする難治性炎症性疾患に対する新規細胞外小胞治療法の臨床実用化を目指していく予定である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, Cai H, Di Vizio D, Driedonks TAP, Erdbrügger U, Falcon-Perez JM, Fu QL, Hill AF, Lenassi M, Lim SK, Mahoney MG, Morhayim J, Nieuwland R, Ogura Y, Patel T, Pietras K, Rohde E, Sahoo S, Thar R, Thery C, van Herwijnen MJC, Wauben MHM, Witwer KW. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles* 2024; 13: e12404.
- 2) Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 82-88.
- 3) Ning X, Liu R, Li Y, Tang X, Liu W, Tang C. Dental stem cell-derived exosomes: A review of their isolation, classification, functions, and mechanisms. *Stem Cells Int* 2024; 2024: 2187392.
- 4) Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Le A, Le AD, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol* 2009; 183: 7787-7798.
- 5) 福田隆男. 歯肉幹細胞由来エクソソームによる炎症制御. *日歯保存誌* 2020; 63: 140-143.
- 6) 福田隆男, 西村英紀. 歯肉幹細胞由来細胞外小胞を利用した歯周炎治療戦略. *日歯周誌* 2024; 66: 1-8.
- 7) Kou X, Xu X, Chen C, Sanmillan ML, Cai T, Zhou Y, Giraudo C, Le A, Shi S. The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing. *Sci Transl Med* 2018; 10: eaai8524.
- 8) 福田隆男. 歯肉幹細胞由来エクソソームのM2マクロファージ誘導を介した革新的歯周治療の開発. *日歯周誌* 2022; 64: 109-115.
- 9) Nakao Y, Fukuda T, Zhang Q, Sanui T, Shinjo T, Kou X, Chen C, Liu D, Watanabe Y, Hayashi C, Yamato H, Yotsumoto K, Tanaka U, Taketomi T, Uchiumi T, Le AD, Shi S, Nishimura F. Exosomes from TNF- α -treated human gingiva-derived MSCs enhance M2 macrophage polarization and inhibit periodontal bone loss. *Acta Biomater* 2021; 122: 306-324.
- 10) Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdt S, Gordon S, Hamilton JA, Ivashkiv LB, Lawrence T, Lichtnekert M, Natoli G, Saccani S, Schreiber GJ, Wynn TA. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* 2014; 41: 14-20.
- 11) Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, Kunkel SL, Gallagher KA. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J Immunol* 2017; 199: 17-24.
- 12) Csóka B, Selmeczy Z, Koscsó B, Németh ZH, Pacher P, Murray PJ, Kepka-Lenhart D, Morris SM Jr, Gause WC, Leibovich SJ. Adenosine promotes alternative macrophage activation via A2A and A2B receptors. *FASEB J* 2012; 26: 376-386.
- 13) Ferrante CJ, Pinhal-Enfield G, Elson G, Cronstein BN, Hasko G, Outram S, Leibovich SJ. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) signaling. *Inflammation* 2013; 36: 921-931.
- 14) Stoecklin-Wasmer C, Guarnieri P, Celenti R, Demmer RT, Kebschull M, Papapanou PN. MicroRNAs and their target genes in gingival tissues. *J Dent Res* 2012; 91: 934-940.
- 15) Hayashi C, Fukuda T, Kawakami K, Toyoda M, Nakao Y, Watanabe Y, Shinjo T, Sano T, Iwashita M, Yotsumoto K, Shida M, Taketomi T, Sanui T, Uchiumi T, Kanematsu T, Nishimura F. miR-1260b inhibits periodontal bone loss by targeting ATF6 β mediated regulation of ER stress. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 1061216.
- 16) Lepperdinger G, Brunauer R, Jamnig A, Laschober G,

- Kassem M. Controversial issue: is it safe to employ mesenchymal stem cells in cell-based therapies? *Exp Gerontol* 2008; 43: 1018-1023.
- 17) Jung Y, Bauer G, Nolte JA. Concise review: induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells: progress toward safe clinical products. *Stem Cells* 2012; 30: 42-47.
 - 18) Lipps C, May T, Hauser H, Wirth D. Expansion of functional personalized cells with specific transgene combinations. *Nat Commun* 2018; 9: 994.
 - 19) Bourguin P, Le Magnen C, Pigeot S, Geurts J, Scherberich A, Martin I. Combination of immortalization and inducible death strategies to generate a human mesenchymal stromal cell line with controlled survival. *Stem Cell Res* 2014; 12: 584-598.
 - 20) Chen S, Sun F, Qian H, Xu W, Jiang J. Preconditioning and engineering strategies for improving the efficacy of mesenchymal stem cell-derived exosomes in cell-free therapy. *Stem Cells Int* 2022; 2022: 1779346.
 - 21) Kim M, Yun HW, Park DY, Choi BH, Min BH. Three-dimensional spheroid culture increases exosome secretion from mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Regen Med* 2018; 15: 427-436.
 - 22) Luo Y, Shen H, Fang Y, Cao Y, Huang J, Zhang Y, Xu Q, Sun S. Characteristics of culture-condition stimulated exosomes or their loaded hydrogels in comparison with other extracellular vesicles or MSC lysates. *Front Bioeng Biotechnol* 2022; 10: 1016833.
 - 23) Almeria C, Weiss R, Roy M, Tripisciano C, Kasper C, Weber V, Egger D. Hypoxia conditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles induce increased vascular tube formation in vitro. *Front Bioeng Biotechnol* 2019; 7: 292.
 - 24) Liu W, Li L, Rong Y, Qian D, Chen J, Zhou Z, Luo Y, Jiang D, Cheng L, Zhao S, Kong F, Wang J, Zhou Z, Xu T, Gong F, Huang Y, Gu C, Zhao X, Bai J, Wang F, Zhao W, Zhang L, Li X, Yin G, Fan J, Cai W. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived exosomes promote bone fracture healing by the transfer of miR-126. *Acta Biomater* 2020; 103: 196-212.
 - 25) Ge L, Xun C, Li W, Jin S, Liu Z, Zheng Y, Chen P, Luo Y. Extracellular vesicles derived from hypoxia-preconditioned olfactory mucosa mesenchymal stem cells enhance angiogenesis via miR-612. *J Nanobiotechnology* 2021; 19: 380.
 - 26) Saparov A, Ogay V, Nurgozhin T, Jumabay M, Chen WC. Preconditioning of human mesenchymal stem cells to enhance their regulation of the immune response. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 3924858.
 - 27) Dunn CM, Kameishi S, Grainger DW, Okano T. Interferon-gamma primed human clonal mesenchymal stromal cell sheets exhibit enhanced immunosuppressive function. *Cells* 2022; 11: 3738.
 - 28) Watanabe Y, Fukuda T, Hayashi C, Nakao Y, Toyoda M, Kawakami K, Shinjo T, Iwashita M, Yamato H, Yotsu-moto K, Taketomi T, Uchiumi T, Sanui T, Nishimura F. Extracellular vesicles derived from GMSCs stimulated with TNF- α and IFN- α promote M2 macrophage polarization via enhanced CD73 and CD5L expression. *Sci Rep* 2022; 12: 13257.
 - 29) Li X, Zhong Y, Zhou W, Song Y, Li W, Jin Q, Gao T, Zhang L, Xie M. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) enhances the anti-inflammatory effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs)-derived extracellular vesicles. *Cell Mol Biol Lett* 2023; 28: 40.
 - 30) Haupt M, Zheng X, Kuang Y, Lieschke S, Janssen L, Bosche B, Jin F, Hein K, Kilic E, Venkataramani V, Hermann DM, Bähr M, Doeppner TR. Lithium modulates miR-1906 levels of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles contributing to poststroke neuroprotection by toll-like receptor 4 regulation. *Stem Cells Transl Med* 2021; 10: 357-373.

保存治療のイノベーションを目指した研究開発

歯周病スクリーニングにおける唾液中カルプロテクチン測定の有用性

—国民皆歯科健診に向けた簡易な歯周病検査への挑戦—

稲垣 裕 司

徳島大学病院歯周病科

Salivary Calprotectin for Periodontal Screening:
A Simple Diagnostic Tool for Japan's Universal Dental Checkup

INAGAKI Yuji

Department of Periodontology and Endodontology, Tokushima University Hospital

キーワード：カルプロテクチン，唾液検査，国民皆歯科健診，歯周病

はじめに

歯周病はプラーク（歯周病原細菌）が主な原因となって引き起こされる感染症で，歯周組織内で過剰な免疫反応と炎症反応が進行した結果，歯周組織が破壊される疾患である．近年，歯周病が単なる局所疾患ではなく，さまざまな全身疾患の発症や進行に関連することが明らかになり，歯周病の予防と治療の重要性がますます高まっている．2022年に政府が閣議決定した「骨太の方針（経済財政運営と改革の基本方針）2022」では「生涯を通じた歯科健診（いわゆる国民皆歯科健診）に向けた取組の推進」が記載され，同制度の実現に向けた取り組みが行われている¹⁾．しかし2024年の厚生労働省の発表によると市町村が実施する歯周疾患検診の受診率は約5.0%（推計値）にとどまっており，その理由として「歯科専門職の不在」に加えて，手間がかかるといった「時間的負担」等が挙げられている²⁾．そこで自治体や職域等において，簡易に歯周病等の歯科疾患のリスク評価が可能で，歯科医療機関への受診につなげることができる方法の研究・

開発を支援する旨，厚生労働省から示された．その要件として，「簡易な方法であること」と「歯周病のリスク評価を含むこと」が求められている．

現在，歯周病の最も主流なスクリーニング方法はプロービングであるが，時間と労力のみならず，正確性，患者への侵襲性等から集団検診には適していない³⁾．一方，唾液検査は簡便かつ低侵襲で診断が可能である．現在の歯周病唾液検査では，主に歯肉からの出血を示すヘモグロビン（Hb）と歯周組織の破壊を示す乳酸脱水素酵素（Lactate Dehydrogenase, LD）が測定されている．

一方，カルプロテクチンは乾癬や潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患で上昇するタンパク質であるが，歯周病罹患部位から採取した歯肉溝滲出液（Gingival Crevicular Fluid, GCF）中のカルプロテクチンの濃度は健常部位と比較して有意に高く，歯周病の臨床指標と相関関係がある⁴⁾．しかしGCFは検体採取やマーカー抽出が唾液に比べて簡便とはいえない．本稿では，歯周病患者と健常者の唾液中のカルプロテクチン，Hb，LD，およびその他の炎症・組織破壊マーカーを測定し，歯周病の臨床指標との相関を解析した結果を示す．そして，歯周病検査に



図 1 現在の歯科健診（検診）制度（文献 2, 5 を引用・改変）

における唾液中カルプロテクチンの測定の有用性について考えたい。

国民皆歯科健診（検診）の内容と現状

1. 国民皆歯科健診（検診）の導入と概要

現在、わが国の法的根拠に基づく歯科健診制度は、母子保健法による 1 歳 6 カ月健診、3 歳児健診、学校保健安全法による学校歯科健診、健康増進法に基づく 40, 50, 60, 70 歳の歯周疾患検診が整備されている（図 1）。歯周疾患検診は 2024 年から 20 歳と 30 歳にも対象年齢が拡大されたが、その実施は努力義務である。また高齢者医療確保法に基づく後期高齢者歯科健診も整備されているが、これも義務化はされていない。義務化されている成人期の歯科健診は、酸蝕症等の労働安全衛生法が定める有害な業務等に対する特殊健康診断が実施されているが、その対象職種は塩酸・硫酸・硝酸等を取り扱う労働者に限定されている。したがって、産業保健のなかで成人期の歯科健診はほぼ義務化されていないのが実情である⁵⁾。

一方、2024 年の厚生労働省の発表によると、「この 1 年間に歯科検診を受けましたか」という質問に対して「受けた」と答えた者の割合は、全体で 58.0%であった²⁾。特に男性で働き盛りの 30 歳から 50 歳未満の年齢において、歯科検診を受診している者が低い傾向にあった。さらに市町村が実施する歯周疾患検診の受診率は、約 5.0%にとどまっていることが発表されている。

国民皆歯科健診とは、すべての世代の国民が生涯にわたり歯科健診を受けられる制度であり、「骨太の方針（経済財政運営と改革の基本方針）2022」にその内容が盛り込まれた¹⁾。これは生涯を通じた歯科健診の拡充を図るもので、現在は法律で受診が義務づけられていない、妊産婦や若年層、就労世代、高齢者などに向けて、切れ目のない充実した歯科健診の提供が期待される。さらに 2023 年の方針では、2022 年の施策が具体的かつ実行可能

な形で示された⁶⁾。特に、オーラルフレイル対策や医科歯科連携の推進、情報通信技術（Information and Communications Technology, ICT）の活用など、実務レベルでの取り組みが強調されている。この制度によって、今後数年のうちに国民に年 1 回の歯科健診が義務づけられる可能性があり、口腔の健康の保持と増進が図られることが期待されている。しかしこの事実を、約 6 割の国民が知らないと答えている。

2. 国民皆歯科健診制度の目的

抜歯の主な原因で最も多いのは歯周病（37.1%）、次いでう蝕（29.2%）、破折（17.8%）の順である⁷⁾。抜歯の一番大きな原因である歯周病は、歯の喪失だけでなく全身の健康にも深い関わりをもっているため、早期発見と予防が非常に重要である。近年、ペリオドンタルメディシン（歯周医学）の進展により、歯周病と全身疾患との関連性に加え、医科歯科連携の有効性を支持するエビデンスが蓄積されつつある。また歯周病などによる歯の喪失は、全身機能の低下や認知機能の低下につながる。このことから、「国民皆歯科健診」のなかで特に注目されるべきポイントは、歯周病対策であるとされている。

このように「国民皆歯科健診」の目的は、早期発見・早期治療を促進して、口腔の健康と全身の健康を守ることである。特に、歯周病を含む口腔疾患の予防を通じて、国民の健康寿命を延ばすことが最も重要な目標とされている。その結果、医療費の削減と社会保障制度の持続可能性の向上などを図るといった、幅広い側面をもっている（図 2）。

3. 厚労省が進める国民皆歯科健診推進事業

先述のように「過去 1 年間に歯科検診を受診した者」の割合は 58%で、市町村が実施する歯周疾患検診の受診率は 5%にとどまっている。検診を実施しない理由として、歯科医師・歯科衛生士がいないといった「歯科専門職の不在」に加えて、手間がかかるといった「時間的負担」が挙げられている。そこで自治体や職域等において簡易に歯科疾患のリスク評価が可能で、歯科医療機関へ

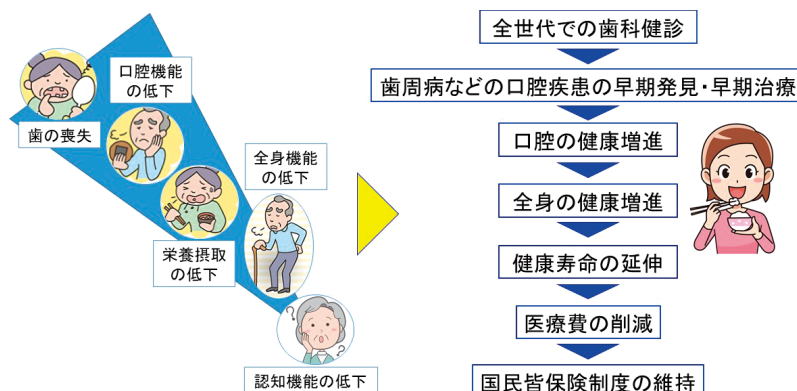


図 2 国民皆歯科健診制度の目的（日本老年歯科医学会ホームページより一部引用・改変）

事業者名	分類	概要
E 社	検体検査	唾液成分から歯周病のリスク評価を行う検査キットとともに、歯周病原細菌由来成分に対する血中抗体価を測定し、歯周病の進行との関係性の評価が可能な試薬の研究・開発を行う。
A 社	検体検査 +システム	洗口吐出液の唾液成分を測定し、う蝕及び歯周病のリスク評価が可能なツールの研究・開発を行う。
D 社	検体検査 +システム	舌ぬぐい液を用いた歯周病原因菌酵素測定試薬について、カラーマネジメント技術によるカラー補正を活用し、スマートフォンを用いてオンラインによる検査が可能なツールの研究・開発を行う。
F 社	検体検査 +システム	唾液中に存在する歯周病ハイリスク因子の定量値に基づいた歯周病診断アルゴリズムを用いてリスク評価が可能な研究・開発を行う。
N 社	システム	「歯周病発見AI」を用いて、タブレットやスマートフォンで歯ぐきを撮影した画像から、歯周病に罹患している可能性を判定するアプリケーションの実用に向けた研究・開発を行う。

唾液を検体とする検査・システムが5つの採択のうち3件を占める

図 3 令和5年度歯周病等スクリーニングツール開発支援事業（文献2を引用・改変）

の受診につなげることができる方法の研究・開発を支援する旨、厚生労働省から示された。その要件として、「自治体や職域等において活用することを想定した、簡易な方法であること」に加えて、「歯周病のリスク評価を含むこと」や「歯科医療機関への受診につなげるよう、受診者へ結果のフィードバックが可能であること」などが挙げられている²⁾。この「歯周病等スクリーニングツール開発支援事業」では公募の結果、応募のあった事業者のうち内容の評価が高かった5事業者が選定された。そして5つの採択のうち、唾液を検体とする検査・システムが3件を占めている（図3）。これは唾液を用いた検査が簡便かつ低侵襲性で、先述の要件を満たすのに最も適していることが理由の一つと思われる。

4. 歯周病スクリーニングの問題点

現在にいたるまで、歯周病の最も主流なスクリーニング方法はプロービングである。プロービングは歯科医師や歯科衛生士が専門的な技術と歯周プローブを用いて実施するが、測定者によって結果にバラツキがみられ、正確性や客観性に課題がある。また時間と労力の負担が大

きく、患者への侵襲性から集団検診における歯周病のスクリーニングには適していない³⁾。これを解決するために、「国民皆歯科健診」のような集団検診に対しては、歯周病診断に有効、かつ簡便でローコストの検査法の導入が必要である。そこでプロービングに代わる、簡易なスクリーニング手法として、唾液を用いた臨床検査が注目されている。

5. 歯周病の唾液検査の特徴

現在、医科でも唾液による検査が注目されている。たとえば唾液がん検査は、すい臓がんや乳がんなどの6種類のがんのリスクが評価でき、スクリーニング検査の一つとして位置づけられている。唾液検査の最も大きな特徴は、簡便かつ低侵襲でサンプリングできることが挙げられる⁸⁾。同じ体液であるGCFも低侵襲で採取できるが、歯科医師や歯科衛生士による専門的な技術が必要で、簡便な方法とはいえない。現在、歯周病の唾液検査はHbとLDが測定されている。しかしLDに関しては、検体を冷蔵保存のうえ数日以内に測定する必要があるため、運用面ではやや工夫を要する⁹⁾。その他にも歯周病

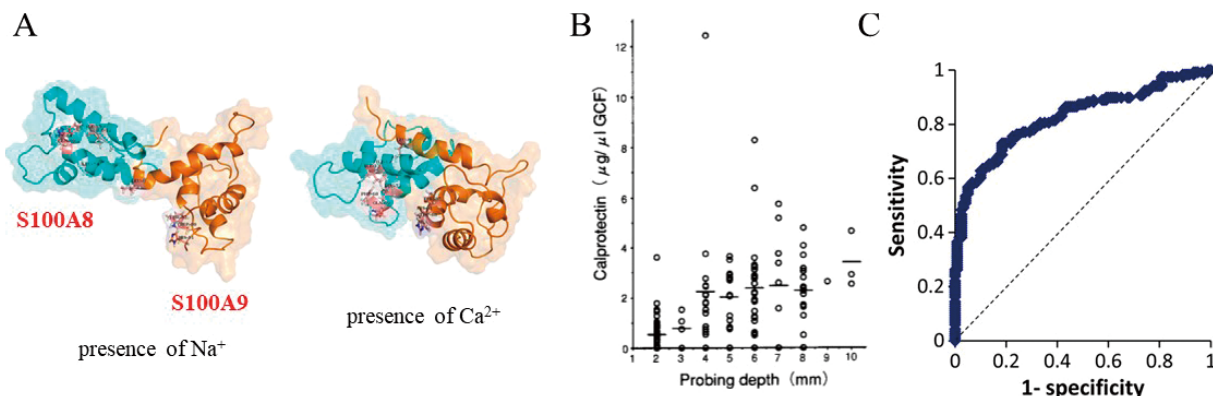


図 4 カルプロテクチン (S100A8/S100A9) (文献 12, 17, 20 を引用・改変)

A: Na 存在下または Ca 存在下でのカルプロテクチンの立体像, B: 歯周ポケット深さと GCF 中のカルプロテクチン量の関係, C: 歯周炎患者の GCF 中のカルプロテクチンの ROC 解析結果

原細菌, 抗ジンジパイン (RgpA) 抗体, IL-1 β , IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカイン, 酸化ストレスマーカー, MMP-8 などの酵素やマイクロ RNA (miRNA) の検出も報告されており, 実際に検査に用いられている項目もある¹⁰⁻¹²⁾。しかしそれぞれに課題があり, より適切な検出マーカーが期待されている。

カルプロテクチン (Calprotectin, CPT)

1. カルプロテクチンの概要

カルプロテクチンは, 分子量の異なる S100A8 と S100A9 (Macrophage migration inhibitory factor-related protein 8 と 14) の 2 つのペプチドのヘテロ複合体から構成されるカルシウム結合タンパク質である (図 4A)¹³⁾。主に好中球の細胞質ゾルに局在するが, 単球/マクロファージや上皮細胞においてもその発現が認められている¹⁴⁾。カルプロテクチンは亜鉛キレートによる抗菌作用, 走化作用やアポトーシス誘導作用などの生理作用を有しており, 自然免疫系で感染防御の一翼を担っている¹⁵⁾。またカルプロテクチンは炎症関連タンパク質であり, 乾癬や潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患でそのレベルの上昇が報告されている¹⁶⁾。

2. 歯周組織および GCF 中におけるカルプロテクチンの存在

口腔疾患におけるカルプロテクチンについては, 1990 年代の初めに炎症を伴うカンジダ症や扁平苔癬の口腔粘膜での発現上昇が報告されていたが, 歯周疾患との関連性は明らかではなかった。われわれの研究室では, 歯石中にカルプロテクチンの存在を認め, 2000 年頃にかけて歯周炎患者の歯肉や体液である GCF 中においてもその存在を証明した¹⁷⁾。特に歯周炎患者の GCF 中のカルプロテクチンの挙動を調べたところ, 歯周炎部位で高値であり, 歯肉炎の程度を評価した歯肉炎指数 (Gingival

Index, GI) と関連し, さらに歯周治療で減少することが明らかになった^{18,19)}。このように歯周病患者の歯周組織や GCF 中でカルプロテクチンはハイレベルで検出され, さらに歯周ポケット深さと GCF 中のカルプロテクチン量は相関する (図 4B)。そこでカルプロテクチンは歯周炎のバイオマーカーであると考えて, 歯周病検査への臨床応用にチャレンジした。

3. GCF 中のカルプロテクチンの歯周病診断への応用

医科では, 糞便中のカルプロテクチンを検出するイムノクロマト法によるキットが, 潰瘍性大腸炎の診断薬として 2021 年から保険適用されている。そこでわれわれの研究室では, すでに医科で実用化されているイムノクロマト法を用いて, 歯周炎患者やインプラント周囲炎患者の GCF サンプル中のカルプロテクチンを調べた²⁰⁻²²⁾。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析の結果, AUC (Area Under the Curve) はそれぞれ 0.826, 0.908 となり, GCF 中のカルプロテクチンに対するイムノクロマト法は歯周炎やインプラント周囲炎に対して高い診断能を有することが示された (図 4C)。このイムノクロマトチップによる方法は, 測定時間が約 15 分間, 適した感度と特異度, 比較的成本が安価であることから, 今後改良すれば, 診療室や家庭での検査に十分使用可能であると考えられる。

4. 唾液中カルプロテクチンの測定

このように歯周病罹患部位では GCF 中のカルプロテクチンの濃度が健常部位と比較して有意に高く, 歯周病の臨床指標と相関関係があることが示された。しかしイムノクロマトチップの操作が簡易であっても, GCF は検体採取やマーカー抽出が簡便とはいえない。そこで採取が容易な唾液サンプルで, カルプロテクチンによる歯周病のスクリーニングの可能性を検討した。

まず徳島大学病院歯周病科外来患者と徳島大学所属の

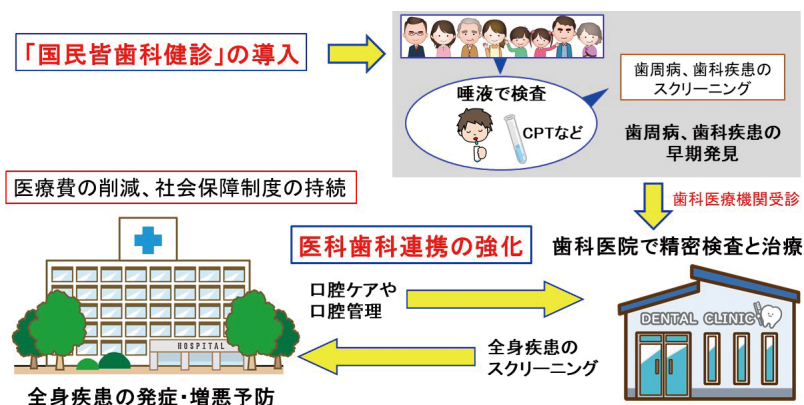


図 5 唾液バイオマーカーによる疾病スクリーニングと医歯連携

教職員から同意を得て約 100 名の被験者をエントリーし、歯周組織検査を行った（徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会承認番号 4225）。そして歯周ポケットの臨床的アタッチメントレベル（CAL）、歯肉退缩量とプロービング時の出血（BOP）の値から歯周ポケット炎症面積（Periodontal Inflamed Surface Area, PISA）を計算した。PISA は歯周炎の重症度のみならず、炎症の広がり（炎症表面積）を数値化できる²³⁾。さらに日本歯周病学会編「歯周治療のガイドライン 2022」の新分類に基づき、歯周炎ステージ II～IV を歯周病群、それ以外を非歯周病群とした²⁴⁾。次に試料として無刺激の全唾液を採取し、一部を希釈して保存した。続いて、唾液中のカルプロテクチンと Hb、LD などの既存のバイオマーカーの濃度を、それぞれ自動分析システムを用いて測定した。

歯周病群と非歯周病群の 2 群間比較の結果、唾液中のカルプロテクチンは歯周病群で有意に高値であった。また ROC 解析の結果、Hb や LD と同様、カルプロテクチンの AUC は 0.8 以上 ($0.80 \leq \text{AUC} < 0.90$) であったが、これら既存のバイオマーカーと比較してカルプロテクチンは最も診断能が高かった。またカルプロテクチンは歯周病の臨床指標、特に PISA と有意な正の相関を示した（論文投稿中）。このように唾液中のカルプロテクチンは歯周炎の予測に高い有効性を示すことから、集団検診における歯周炎スクリーニングに有用なバイオマーカーとなりうることを示唆された。

おわりに

以上、述べてきたように、われわれの研究室では唾液バイオマーカーの歯周炎スクリーニングへの可能性を検討してきた。その結果、集団に対する歯周病のスクリーニングを目的とする唾液検査において、カルプロテクチンが検査マーカーとして有用であることを示した。近

年、われわれの手法や結果と相違はあるが、唾液中のカルプロテクチン、S100A8 と S100A9 それぞれの検出について他のグループから同様の研究が報告されている^{25,26)}。

国民皆歯科健診において、唾液によるスクリーニングは、自治体や職域で簡易に歯周病などの歯科疾患のリスクを評価することができる。またそれを簡易検査キットや体外診断用医薬品へ応用することによって、寝たきりの高齢者などの医療機関に通院が困難な方々もスクリーニングができ、歯科医療をカバーすることが可能となる。そして潜在的な歯科疾患リスク保有者の歯科医療機関への受診につなげることによって、歯周病などの重症化を予防し、その結果、口腔の健康の維持、そして医歯連携による全身の健康の増進につながることが期待できる（図 5）。近い将来、家庭や学校、職場でカルプロテクチンをはじめとする唾液バイオマーカーを用いた歯周病のセルフチェックやリスク判定が気軽に行えるようになり、それが医療機関への受診につながれば、まさしく歯周病の早期発見・早期治療のイノベーションになると考える。

謝 辞

本稿を執筆する機会を与えてくださいました、日本歯科保存学会 2025 年度春季学術大会（第 162 回）大会長の徳島大学大学院医歯薬学研究部歯周歯内治療学分野 湯本浩通教授に感謝申し上げます。また本研究に協力していただいた木戸淳一博士を中心とした同分野の教室員および栄研化学株式会社に感謝申し上げます。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 内閣府. 経済財政運営と改革の基本方針 2022 新しい資本主義へ～課題解決を成長のエンジンに変え、持続可能な経済を実現～. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/honebuto/2022/2022_basicpolicies_ja.pdf.

- (2022 年 6 月 7 日アクセス)
- 2) 厚生労働省医政局歯科保健課歯科口腔保健推進室. 歯科口腔保健の推進に向けた取組等について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001252532.pdf>. (2024 年 3 月 11 日アクセス)
 - 3) 森田 学, 天野敦雄, 伊藤博夫, 斎藤俊行, 佐藤 勉, 広瀬公治, 山本龍生, 川崎弘二. 委員会報告 歯周疾患の疫学指標の問題点と課題. 口腔衛生会誌 2014 ; 64 : 299-304.
 - 4) 坂本英次郎, 廣島佑香, 木戸淳一, 西川泰史, 成石浩司, 木戸理恵, 湯本浩通. カルプロテクチンの歯周病態における多様な役割と歯周病診断マーカーとしての可能性. 日歯周誌 2020 ; 62 : 193-199.
 - 5) 日本歯科医師会. 2040 年を見据えた歯科ビジョン—令和における歯科医療の姿—. <https://www.jda.or.jp/dentist/vision/pdf/vision-all.pdf> (2020 年 10 月 15 日アクセス)
 - 6) 内閣府. 経済財政運営と改革の基本方針 2023 加速する新しい資本主義—未来への投資の拡大と構造的賃上げの実現—. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/honebuto/2023/2023_basicpolicies_ja.pdf (2023 年 6 月 16 日アクセス)
 - 7) 8020 推進財団. 「第 2 回 永久歯の抜歯原因調査」報告書. https://www.8020zaidan.or.jp/pdf/Tooth-extraction_investigation-report-2nd.pdf (2018 年 11 月アクセス)
 - 8) 兼平 孝. 歯科における唾液検査. 日本口腔検査学会雑誌 2011 ; 3 : 13-20.
 - 9) 花田信弘, 野村義明, 佐藤 勉. 唾液検査標準化に関する研究. 8020 推進財団 指定研究事業報告書 2014.
 - 10) Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2020; 47: 2-18.
 - 11) Zhou Y, Liu Z. Saliva biomarkers in oral disease. Clin Chim Acta 2023; 548: 117503. doi : 10.1016/j.cca.2024.117503.
 - 12) 高柴正吾. 歯周病検査の生涯ポータビリティ. 日歯保存誌 2024 ; 67 : 261-265.
 - 13) Gheibi N, Ghorbani M, Shariatifar H, Farasat A. In silico assessment of human Calprotectin subunits (S100A8/A9) in presence of sodium and calcium ions using Molecular Dynamics simulation approach. PLoS One 2019; 14: e0224095. doi : 10.1371/journal.pone.0224095. eCollection 2019.
 - 14) 木戸淳一. 歯周病におけるカルプロテクチンの役割と発現調節の解明. 日歯周誌 2007 ; 49 : 13-19.
 - 15) Johnstone KF, Herzberg MC. Antimicrobial peptides: Defending the mucosal epithelial barrier. Front Oral Health 2022; 3: 958480. doi : 10.3389/froh.2022.958480. eCollection 2022.
 - 16) Melchior C, Aziz M, Aubry T, Gourcerol G, Quillard M, Zalar A, Coëffier M, Dechelotte P, Leroi AM, Ducrotté P. Does calprotectin level identify a subgroup among patients suffering from irritable bowel syndrome? Results of a prospective study. United European Gastroenterol J 2017; 5: 261-269.
 - 17) Kido J, Nishikawa S, Ishida H, Yamashita K, Kitamura S, Kohri K, Nagata T. Identification of calprotectin, a calcium binding leukocyte protein, in human dental calculus matrix. J Periodontol Res 1997; 32: 355-361.
 - 18) Kido J, Nakamura T, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin in gingival crevicular fluid correlates with clinical and biochemical markers of periodontal disease. J Clin Periodontol 1999; 26: 653-657.
 - 19) Nakamura T, Kido J, Kido R, Ohishi K, Yamauchi N, Kataoka M, Nagata T. The association of calprotectin level in gingival crevicular fluid with gingival index and the activities of collagenase and aspartate aminotransferase in adult periodontitis patients. J Periodontol 2000; 71: 361-367.
 - 20) Kido J, Abe K, Yatsushiro S, Bando M, Hiroshima Y, Nagata T, Ooie T, Tanaka M, Kataoka M. Determination of calprotectin in gingival crevicular fluid by immunoassay on a microchip. Clin Biochem 2012; 45: 1239-1244.
 - 21) Kido JI, Murakami S, Kitamura M, Yanagita M, Tabeta K, Yamazaki K, Yoshie H, Watanabe H, Izumi Y, Suda R, Yamamoto M, Shiba H, Fujita T, Kurihara H, Mizuno M, Mishima A, Kawahara N, Hashimoto K, Naruishi K, Nagata T. Useful immunochromatographic assay of calprotectin in gingival crevicular fluid for diagnosis of diseased sites in patients with periodontal diseases. J Periodontol 2018; 89: 67-75.
 - 22) Kido R, Kido JI, Nishikawa Y, Sakamoto E, Tomotake Y, Yumoto H. Diagnosis of inflammatory peri-implant diseases using an immunochromatographic assay for calprotectin in peri-implant crevicular fluid. Int J Implant Dent 2021; 7: 106.
 - 23) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. J Clin Periodontol 2008; 35: 668-673.
 - 24) 日本歯周病学会. 歯周治療のガイドライン 2022. https://www.perio.jp/publication/upload_file/guideline_perio_2022.pdf?20241021 (2024 年 10 月 21 日アクセス)
 - 25) Haririan H, Andrukhov O, Pablik E, Neuhofer M, Moritz A, Rausch-Fan X. Comparative analysis of calcium-binding myeloid-related protein-8/14 in saliva and serum of patients with periodontitis and healthy individuals. J Periodontol 2016; 87: 184-192.
 - 26) Kim HD, Karna S, Shin Y, Vu H, Cho HJ, Kim S. S100A8 and S100A9 in saliva, blood and gingival crevicular fluid for screening established periodontitis: a cross-sectional study. BMC Oral Health 2021; 21: 388.

歯髄創傷治癒を促進する Protein S100A7 の ラット歯髄における標的分子の探索

渡 邊 昌 克 武 部 克 希* 岡 本 基 岐 森 山 輝 一
中 谷 公 貴 泉 井 陽 菜 田 中 亮 祐 小 道 俊 吾
高 橋 雄 介 林 美 加 子

大阪大学大学院歯学研究科 歯科保存学講座

*岡山大学大学院医歯薬総合研究科 歯科薬理学分野

抄録

目的：象牙質に含まれる有機成分（dentin matrix components；DMCs）にはさまざまな生理活性物質が含まれており，う蝕などの刺激により象牙質から歯髄に放出され，歯髄創傷治癒に関与するといわれている．われわれは歯髄創傷治癒メカニズム解明を目指した一連の研究において，DMCsに含まれる Protein S100A7（S100A7）が歯髄創傷治癒を促進することをこれまでに報告した．しかし，S100A7の歯髄創傷治癒過程における作用機序はいまだ不明な部分が多い．一方，生体において成長因子などのタンパク質が機能する場合，成長因子単独で機能するのではなく，標的分子との相互作用（タンパク質-タンパク質相互作用：protein-protein interaction；PPI）によって機能を発揮することが知られており，この PPI は細胞の成長や分化，シグナル伝達において重要な役割を担っている．そこで本研究では，S100A7 の歯髄創傷治癒促進メカニズムの解明を目指して S100A7 と歯髄細胞との PPI について解析し，標的分子の同定を行うことを目的とした．

材料と方法：6週齢雄性 Wistar 系ラットの上下顎切歯の歯髄組織から，ラット歯髄初代培養細胞（rat pulp primary cells；RPPCs）を調製した．次に RPPCs を石灰化誘導培地で7日間培養後に超音波破碎を行い，RPPCs 由来タンパク質抽出液を作製した．また，コバルトレジンにヒスチジンが吸着することを応用し，アミノ酸配列の N 末端側にヒスチジン 6 残基が添加されている S100A7 に，コバルトレジン を吸着させて，S100A7 レジンを作製した．続いて，RPPCs 抽出液と S100A7 レジンの間でプルダウンアッセイを行った後，得られた試料を SDS-PAGE にて解析し，液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS）にて相互作用分子の網羅的解析を行った．さらに，Gene Ontology（GO）分類に基づいた解析が可能なアプリケーションソフトである PANTHER を用いることにより，抽出されたタンパク質の機能解析を行った．

結果：RPPCs 抽出液と S100A7 レジンでプルダウンアッセイを行うことで，SDS-PAGE において特異的なバンドが認められたため，S100A7 と特異的に相互作用する分子が存在することが示された．さらに LC-MS/MS の結果，S100A7 と相互作用する分子として 25 の分子が同定され，GO の解析の結果，actin に関する GO term が多く検出された．

結論：Protein S100A7 は多くのタンパク質と相互作用をしていることが明らかとなり，なかでも actin などのさまざまな分子を介して，歯髄創傷治癒を促進する可能性が示唆された．

キーワード：歯髄創傷治癒，Protein S100A7，相互作用解析，標的分子

責任著者連絡先：高橋雄介

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-8 大阪大学大学院歯学研究科歯科保存学講座

TEL & FAX：06-6879-2927, E-mail：takahashi.yusuke.dent@osaka-u.ac.jp

受付：2025年7月15日/受理：2025年8月26日

DOI：10.11471/shikahozon.68.218

緒 言

象牙質に 30% 程度含まれる有機成分 (dentin matrix components; DMCs) には、さまざまな生理活性分子が含まれている¹⁾。う蝕が進行し象牙質に到達すると、さらに内層にある歯髄組織に外部からの刺激が伝播される。この侵害刺激に対して、象牙芽細胞や歯髄幹細胞から新たに分化した象牙芽細胞様細胞により第三象牙質が形成され、象牙質-歯髄複合体という生理学的構造を修復、あるいは再生するような創傷治癒機構が働くと考えられている^{2,3)}。

われわれは、これまで歯髄創傷治癒メカニズムを解明すべく実施した先行研究において、う蝕や外傷などで傷害を受けた歯髄組織でタンパク質分解酵素である matrix metalloproteinase (MMP) 群の発現が亢進し、発現が上昇した MMP 群によって DMCs が分解を受け、歯髄内へと放出されることで歯髄創傷治癒に関与していることを報告した⁴⁾。さらに、どの MMP 分子が歯髄創傷治癒に関与しているか検証するために *in vitro*, *in vivo* 双方にて実験を行ったところ、MMP20 によって分解を受けて生じた DMCs 分解産物が *in vitro* において歯髄細胞の遊走・分化・石灰化能を活性化することや、*in vivo* におけるラット健全臼歯を対象とした直接覆髄実験において露髄面を完全に覆う良質な第三象牙質を誘導したことから、MMP20 による DMCs 分解産物が象牙質-歯髄複合体の創傷治癒を促進することを報告した⁵⁾。また、MMP20 の作用により生じた DMCs 分解産物をプロテオーム解析することで同定された Protein S100A7 (S100A7) が、*in vitro* において歯髄細胞の増殖・分化・石灰化能を活性化するとともに、*in vivo* におけるラット直接覆髄実験にて良好な第三象牙質を誘導したことより、S100A7 が象牙質-歯髄複合体の創傷治癒を促進することが明らかになった⁶⁾。

一方、生体において成長因子などのタンパク質が機能する際に、タンパク質が単独で機能するのではなく、標的分子と相互作用 (タンパク質-タンパク質相互作用: protein-protein interaction; PPI) することでその機能を発揮することが知られている⁷⁾。この PPI は、細胞の成長や分化などに関与するシグナル伝達において重要な役割を担っていることが報告されている⁸⁾。われわれがこれまでの研究で見いだした S100A7 が属する Protein S100 ファミリータンパク質は、脊椎動物でのみ発現する分子量 8~14 kDa 程度の低分子量タンパク質群である。本ファミリータンパク質は、ほとんどすべての細胞内に存在するタンパク質であり、核内にて核酸や転写因子に結合することで細胞増殖、分化、アポトーシス、Ca²⁺の

恒常性、エネルギー代謝、炎症の制御などの機能を発揮するといわれている⁹⁾。また、細胞が傷害を受けた場合や細胞死を起こした場合に細胞外へ放出される Damage-associated molecular patterns (DAMPs) の一つであるとも考えられており、分泌されたこれらのタンパク質は、Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) や Toll-like receptor 4 (TLR4)、G タンパク質共役受容体、スカベンジャー受容体等の細胞表面に存在する膜受容体と PPI として相互作用することで、各シグナル経路が活性化され、細胞増殖、分化、遊走、組織の炎症・修復の調節に機能することが報告されている^{10,11)}。しかし、DMCs 中に含まれている S100A7 が歯髄組織のどの分子と PPI することで歯髄創傷治癒を促進しているかについてはいまだ不明であり、S100A7 と相互作用する標的分子を明らかにすることで、歯髄創傷治癒メカニズムの一端が解明できると考えられる。そこで本研究では、象牙質から放出された S100A7 が歯髄細胞内のどの分子と相互作用するかを解明することを目的とした。

材料および方法

1. ラット歯髄由来初代培養細胞抽出液の調製

本研究は、大阪大学大学院歯学研究科動物実験委員会の承認下で実施した (承認番号: 28-013-0)。6 週齢雄性 Wistar 系ラットをペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル, 共立製薬) の腹腔内過剰投与 (200 mg/kg) にて屠殺後、上下顎骨内から切歯を摘出し、歯髄組織を回収した。幹細胞性の高い組織である歯嚢部を除いた歯髄組織をメスにて細断、Trypsin-EDTA (Sigma Aldrich, 米国) 処理後、セルストレーナーにより余剰軟組織を除去し、分離された歯髄細胞の集合体を細胞培養プレート (Becton Dickinson and Company, 米国) にて培養した。培養液は 20% ウシ胎仔血清 (FBS, Sigma Aldrich) および 10 μ g/mL Penicillin-Streptomycin (Sigma Aldrich) を添加した Minimum Essential Medium Eagle, Alpha Modification (α -MEM, Thermo Fisher Scientific, 米国) を用い、37°C、5% CO₂ 気相下で培養を開始した。その後、2~3 日ごとに培養液を交換し、セミコンフルエントになるまで培養を行い、Trypsin-EDTA 処理により付着細胞として回収されたものを、ラット歯髄初代培養細胞 (rat pulp primary cells; RPPCs) とした。RPPCs を 10 cm 細胞培養プレートに播種し、石灰化誘導培地 (50 μ g/mL アスコルビン酸 (Sigma Aldrich), 10 mM β -グリセロリン酸 (Sigma Aldrich), 10% FBS 含有 α -MEM) にて 7 日間培養後、細胞をセルスクレイパーにて回収、PBS に懸濁し超音波振動を 10 秒与え氷上で 1 分間冷却という手順を 20 回繰り返し、得ら

れた上清を RPPCs 由来のタンパク質抽出液とした。

2. プルダウンアッセイおよび液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS)

1 で得られた RPPCs 由来のタンパク質抽出液と S100A7 の相互作用について検討するために、以下の実験を行った。

コバルトやニッケルに対してヒスチジンが吸着することを応用し、コバルトレジン (TALON, タカラバイオ) にアミノ酸配列の N 末端側にヒスチジン 6 残基 (His-tag) が添加された S100A7 (His-S100A7, Prospec, 米国) を吸着させ、S100A7 レジンを作製した。

具体的な S100A7 レジンの作製方法として、TALON を Binding buffer (pH 7.5, PBS, ナカライテスク) に 500 μ L 添加し、その後 His-S100A7 を 20 μ g 添加し、30 分氷上で静置した。その後、14,000 $\times g$ で 3 分間遠心分離を行い、上清を除去後、Binding buffer を添加した。さらに 14,000 $\times g$ で 1 分間遠心分離を行い、上清の除去、Binding buffer 添加を 2 回繰り返し、残留した TALON を S100A7 レジンとした。コントロールとして、無処理の TALON を用いた。これらと RPPCs 由来のタンパク質抽出液を反応させることで、S100A7 と相互作用する分子の探索を行った。

続いて、以下に示す方法でプルダウンアッセイを行った。プルダウンアッセイは、特定のタンパク質が他のどのようなタンパク質や分子に結合するかを検証する相互作用解析手法の一つである。S100A7 レジンに RPPCs 抽出液を添加し、氷上で 15 分静置した。その後 14,000 $\times g$ で 1 分遠心分離を行い上清の除去、Binding buffer の添加を 4 回繰り返し、そして Elution buffer (pH 7.5, 1 mM DTT, 250 mM イミダゾール含有 PBS) を添加、氷上で 15 分静置し、TALON に結合したタンパク質群を遊離させることで S100A7 および S100A7 に相互作用したタンパク質群 (S100A7 群) を抽出した。抽出した S100A7 群、コントロール (Blank 群)、ならびに S100A7 と反応させていない RPPCs 由来のタンパク質抽出液を用いて、SDS-PAGE および銀染色を行い、試料間におけるバンドの有無を比較した。

SDS-PAGE および銀染色は、以下の手順で行った。Loading buffer (Thermo Fisher Scientific) に溶解した各試料 30 μ L を、85°C にて 2 分間処理し、10~20% Tris-Glycine Mini Gels (Thermo Fisher Scientific) を超純水で 10 倍希釈した Novex Tris-Glycine SDS Running Buffer (Thermo Fisher Scientific) に浸漬し、200 V で 40 分間電気泳動を行った。その後、銀染色 (銀染色 MS キット, Fujifilm Wako) によりバンドを可視化し、観察を行った。ラダーには mark12 unstained standard (Thermo Fisher Scientific) を用いた。

その後、LC-MS/MS にて SDS-PAGE および銀染色にて用いたものと同様の試料を用いて、S100A7 と相互作用するタンパク質の同定を行った。LC-MS/MS は以下の手順で行った。まず UltiMate 3000 Nano LC systems (Thermo Fisher Scientific), ESI-column (0.075 $\times$ 150 mm, Thermo Fisher Scientific) を用いて、各試料のクロマトグラフィー分析を行った。移動相はアセトニトリル含有 0.1% ギ酸水溶液を用い、流速は 300 nL/min とし、最初の 5 分はアセトニトリル含有 0.1% ギ酸水溶液を 5% の濃度で流し、続いて 95 分間でアセトニトリル含有 0.1% ギ酸水溶液を 40% まで上昇させ、その後 2 分間一定の割合で移動相の濃度を増加、90% まで上昇させ、5 分間維持した。タンパク質が断片化されたペプチドの分析は、Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific) を用いた。得られた MS/MS スペクトルに対し、Mascot Distiller v2.5, Mascot Server v2.5 (Matrix Science, 米国) および UniProt を用いたペプチドマスマフィンガープリンティングによってタンパク質が同定され、Scaffold viewer (Proteome Software, 米国) にて定量解析を行った。

さらに Gene Ontology (GO) 分類の解析用のアプリケーションソフトである PANTHER (Gene Ontology Consortium, <http://www.pantherdb.org/>) を用いて、タンパク質の機能解析を行った。

結 果

1. プルダウンアッセイ後の SDS-PAGE の結果

プルダウンアッセイによって得られたタンパク質群を SDS-PAGE にて解析した結果を、Fig. 1 に示す。①は S100A7 群、②は Blank 群、③は RPPCs 由来のタンパク質抽出液に含まれていたタンパク質群を示す。S100A7 群で観察されたバンドは、Blank 群には認められず、一方で RPPCs 抽出タンパク質とは異なるバンドの分布を示した。これにより、S100A7 と特異的に相互作用する分子が複数存在することが示された。

2. LC-MS/MS による S100A7 と相互作用するタンパク質の同定

プルダウンアッセイによって得られたタンパク質群について LC-MS/MS にて質量分析を行い、得られた結果を Scaffold viewer にて解析した結果の概要を Fig. 2 に示す。S100A7 群において 153 のタンパク質が同定され、Blank 群では 102 のタンパク質が同定された。さらに双方に共通して検出されたタンパク質は 86 存在した。共通した 86 のタンパク質のうち、S100A7 群において Blank 群よりも多く含まれていたタンパク質は 39 存在していた。Protein S100 ファミリーは DAMPS として細胞膜の受容体と結合すると報告されているため¹⁰⁾、本研究にお

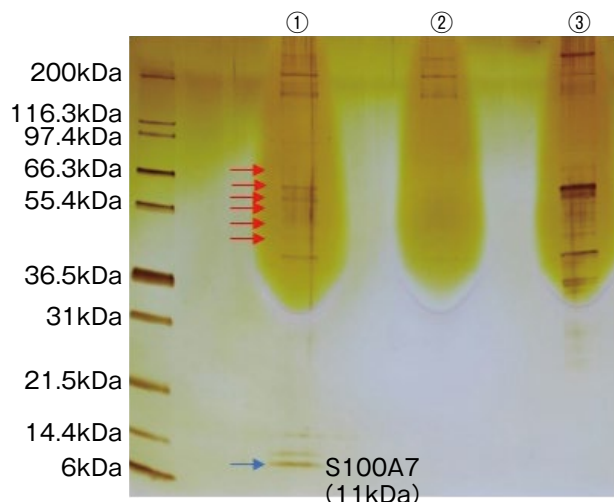


Fig. 1 SDS-PAGE visualization after pull down assay
①S100A7 group, ②Blank group, ③RPPCs lysate.
Red arrows indicate S100A7 interacted several specific molecules from the extracts of RPPCs. Molecular weight of S100A7 is shown in lane ① (Blue arrow at 11 kDa).

ける S100A7 も歯髄細胞の細胞膜上の受容体と結合し機能している可能性が高いと想定した。そのため、まずは S100A7 群のみで得られた 67 のタンパク質に加えて、可溶画分における LC-MS/MS を用いたタンパク質同定にて、特異的なペプチドフラグメントの観測数が、Blank 群と比較して S100A7 群で多く検出された 39 のタンパク質を合わせた 106 のタンパク質に着目した。次に、このなかから、GO 分類における“Cellular Component”にて、“plasma membrane”が登録されている、細胞膜上に存在が報告されているもののみを抽出した結果、25 の分子が同定された (Table 1)。得られた 25 のタンパク質に関して、PANTHER を用いて GO 分類による機能解析を行った。その結果、タンパク質群がもつ GO 分類の“Biological Process”で示された GO を Table 2 に、“Molecular Function”で示された GO を Table 3 に、シグナル経路に関する GO を Table 4 に示す。

考 察

Protein S100 ファミリータンパク質は、分子量 8~14 kDa 程度の低分子量タンパク質群である^{9,12)}。通常は細胞内に存在するタンパク質であるが、細胞の傷害や細胞死などのストレスに伴って細胞外に放出されるダメージ関連分子パターン (DAMPs) の一つであるとも報告されており、細胞外マトリックス (extracellular matrix; ECM) に存在する S100A7 は nuclear factor-kappa B (NF-κB) 経路を介した炎症誘発性および再生応答を活

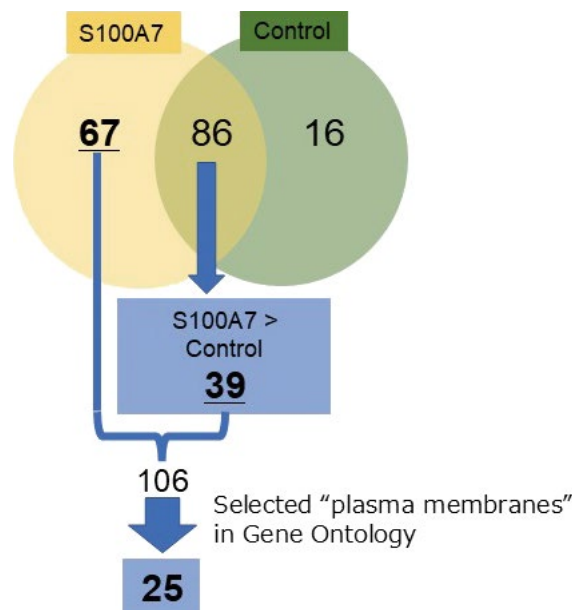


Fig. 2 Identification of the pulpal interacting molecules with Protein S100A7

LC-MS/MS analysis was performed after pull down assay. The identified molecules were narrowed down using a Scaffold viewer (Proteome Software, USA). Sixty-seven proteins were identified only in the Protein S100A7 pull-down group (S100A7 group). Thirty-nine proteins were identified which were more abundant in the S100A7 group than in the control group. Totally, 106 proteins were picked up as candidate molecules which could be target in RPPCs by S100A7. The Gene Ontology (GO) classification was used to extract the specific proteins present on the plasma membrane from these 106 proteins. Then, 25 proteins were found (GO: plasma membrane).

性化すると報告されている¹⁰⁾。

S100 ファミリータンパク質のいくつかのサブタイプは、健常歯髄よりもう蝕の影響を受けた歯髄でより多く検出されていることが報告されている¹³⁾。また S100A7 は、われわれのこれまでのラットを対象とした研究において、本タンパク質を用いた直接覆髄実験後に第三象牙質形成を促進することが明らかとなっている⁶⁾。これは、過去の報告における歯髄以外の組織における S100A7 の機能と同様に、S100A7 がダメージを受けた歯髄の創傷治癒においても重要な役割を果たしている可能性を示している。

ECM に存在する S100A7 が DAMPs として機能する場合、細胞表面に存在するタンパク質と結合することでその機能を発揮する可能性が考えられたため、本研究では S100A7 と RPPCs を用いてプルダウンアッセイを行っ

Table 1 Molecules identified by pull-down assay between RPPCs and S100A7

Identified proteins
actin, cytoplasmic 1
ADP/ATP translocase 2
aldose reductase
annexin A1
aspartate aminotransferase, mitochondrial
ATP synthase subunit alpha
ATP synthase subunit beta
cofilin-1
elongation factor 1-gamma
elongation factor 2
keratin, type I cytoskeletal 19
malate dehydrogenase, mitochondrial
nucleoside diphosphate kinase B
phosphoglycerate mutase 1
plakophilin 1
plastin 3
protein disulfide-isomerase
protein Lcp1
protein S100A
transgelin-2
transitional endoplasmic reticulum ATPase
tubulin alpha-1A chain
vimentin
vinculin
WD repeat-containing protein 1

These 25 molecules were picked up from “plasma membrane” in GO.

Table 2 Number of GO aspect as “Biological Process” obtained from the pull down assay

GO (Biological Process)	Samples
cellular process (GO: 0009987)	18
metabolic process (GO: 0008152)	6
localization (GO: 0051179)	3
response to stimulus (GO: 0050896)	3
biological regulation (GO: 0065007)	2
developmental process (GO: 0032502)	2
multicellular organismal process (GO: 0032501)	1

た。その結果、S100A7がRPPCsに含まれる複数のタンパク質とPPIを行っていることが明らかとなった。さらにS100A7とPPIするタンパク質を同定するためにLC-MS/MSを行ったところ、細胞膜上で発現するとされているタンパク質が25種類認められたが、これらのタンパク質はすべて、過去にS100A7との相互作用についての報告がないものであった。この理由として、本実験にお

Table 3 Number of GO aspect as “Molecular Function” obtained from the pull down assay

GO (Molecular Function)	Samples
binding (GO: 0005488)	12
catalytic activity (GO: 0003824)	7
structural molecule activity (GO: 0005198)	3
ATP-dependent activity (GO: 0140657)	1
translation regulator activity (GO: 0045182)	1
transporter activity (GO: 0005215)	1

Table 4 Number of GO aspect as “pathway” obtained from the pull down assay

GO (pathway)	Samples
Alzheimer disease-presenilin pathway (P00004)	2
de novo purine biosynthesis (P02738)	2
integrin signalling pathway (P00034)	2
asparagine and aspartate biosynthesis (P02730)	1
cadherin signaling pathway (P00012)	1
cytoskeletal regulation by Rho GTPase (P00016)	1
glycolysis (P00024)	1
gonadotropin-releasing hormone receptor pathway (P06664)	1
Huntington disease (P00029)	1
inflammation mediated by chemokine and cytokine signaling pathway (P00031)	1
nicotinic acetylcholine receptor signaling pathway (P00044)	1
pyruvate metabolism (P02772)	1
Wnt signaling pathway (P00057)	1

いて用いたRPPCsはラット健常歯髄組織由来であり、炎症時に発現が亢進するRAGEやTLR4などのタンパク質の発現量が少なく検出できなかった可能性が考えられた。本研究では、ラット由来のRPPCsに対して、ヒト由来の組換えS100A7を使用した。ヒトとラットのS100A7の相同性については、遺伝子やタンパク質のデータベースであるUniprotに、OrthologであるS100a7aの登録はあるものの、ラットのS100A7のデータが登録されていないことから、単純に比較することはできない。しかし、ヒトを含めた8種の哺乳類 (Human, Polar bear, Horse, Chinese tree shrew, David's myotis, Bovine, Black flying fox, Brand's bat) の配列アライメントを実施すると、タンパク質の相互作用に重要となってくる金属イオン結合部位においては、高い相同性が観察されている¹⁴⁾。また、ラットに存在するヒトS100A7のOrthologであるS100a7aにおいても、金属イオン結合領

域は保存されている。さらに Komichi らの報告⁶⁾では、ヒト由来組換え S100A7 を用いてラットの臼歯に直接覆髓することで、第三象牙質の形成が促進されたことから、歯髄の創傷治癒に関与するタンパク質の機能的なアミノ酸配列は、異種間の Protein S100 ファミリー間でも保存されている可能性が高いと考えられる。以上のことから、タンパク質の相互作用や創傷治癒に関して、S100A7 の異種間における相同性は高いと考えられる。今後、う蝕による刺激が歯髄に波及している場合や歯髄炎が発症している場合を想定し、細胞培養時に LPS 等の起炎物質を添加するなどの検討が必要であると考えられる。

また、本研究におけるタンパク質の抽出は超音波破碎のみにて実施しているため、膜タンパク質のうち可溶画分は検出可能であったが、不溶画分の抽出は困難であり、この点においては限定的な同定となったと考えられる。今後は不溶画分の解析も含めた検討が必要である。さらに、S100A7 の結合様式としては、カルシウム結合領域を用いた相互作用および、S100A7 の機能単位と考えられている Dimer の形成様式を変化させることにより他分子と相互作用を獲得している可能性がある^{6,14-17)}。LC-MS/MS で得られたタンパク質の機能解析には、GO 分類を用いた。GO 分類には国際的に標準化された GO Term が存在するが、これは各タンパク質が関連している生物学的現象を表現することを目的としており、網羅的解析の際に得られた分子群の機能の解釈に用いられる。GO Term は階層構造によって成り立っており、すべての GO は“Molecular Function”“Biological Process”“Cellular Component”の3つのいずれかのカテゴリーに属している。GO には上下関係が定義されており、たとえば Molecular Function>binding>protein binding>receptor binding のように、上位の GO は一般的な機能表現、下位はより詳細かつ具体的な機能表現で分類されている (<https://geneontology.org/docs/ontology-documentation/>)。S100A7 と PPI する分子についての GO 分類を検討するに際し、本研究では細胞外に存在する S100A7 に対する細胞膜上の受容体の探索を目的としている。そのため、分子の絞り込みとして、LC-MS/MS で検出された分子のなかから“Cellular Component”の下位の GO で細胞膜に存在が報告されていることを示す“plasma membrane”が登録されている分子のみを抽出した。その結果、25 の分子が同定された (Table 1)。“Biological Process”のカテゴリーでは 18 の分子が“cellular process”に分類され (Table 2)、さらに下位では 5 の分子が“actin filament organization”に分類された (データ示さず)。“Molecular Function”のカテゴリーでは 12 の分子が“binding”に分類され (Table 3)、さ

らに下位では 5 分子が“actin binding”に分類された (データ示さず)。各 Table において表示されている GO の数が 25 個以上存在するのは、それぞれの分子が複数の GO をもつためである。これらの結果により、S100A7 の歯髄細胞に対する作用は、actin を介して作用している可能性が示された。また、S100A7 がどのようなシグナル経路で歯髄創傷治癒に関与しているか検討するため、シグナル経路に関する GO に関しても検討した。その結果、13 種類の GO が認められ、特定のシグナル経路における特異的な発現は観察されなかったが、さまざまなシグナル経路を介して作用している可能性が示唆された (Table 4)。

Actin は細胞の接着、移動、増殖および血管新生など、創傷治癒のさまざまな過程において機能していることが報告されており¹⁸⁾、本研究でも歯髄創傷治癒の過程において S100A7 が actin を介したメカニズムによって関与していることが推測された。

上記以外にも、本研究の LC-MS/MS で同定された分子で創傷治癒に関与するタンパク質が多く存在した。一例として、ADP/ATP translocase 2 (Table 1) は、TGF- β /NF1/Smad4 を介した本タンパク質の発現抑制が、細胞老化の酸化ストレスと DNA 損傷を引き起こすとされている¹⁹⁾。一方で、本タンパク質の発現が増加することにより、皮膚において、創傷治癒に重要とされている線維芽細胞の増殖や遊走が促進されるだけでなく、炎症関連遺伝子の発現を抑制することにより、炎症反応が制御され、創傷治癒が促進されることが報告されている^{20,21)}。このことから、歯髄においても同様に、ADP/ATP translocase 2 が S100A7 と相互作用することにより、歯髄細胞の増殖や遊走が促進されることに加え、抗炎症効果が発揮され、歯髄の創傷治癒に寄与した可能性が考えられる。また、カルシウムイオン誘発リン脂質結合タンパク質である annexin A1 (Table 1) は細胞膜の修復を促すだけでなく²²⁾、同分子が強力な抗炎症タンパク質であり、腸粘膜における創傷治癒に重要な機能を果たしていることが知られている²³⁾。また、歯髄組織においては歯髄幹細胞の分化能を促進することで血管新生を促進させるという報告もある²⁴⁾。そのため、同タンパク質が S100A7 と相互作用することで抗炎症作用が発揮され、さらには歯髄幹細胞を介して血管新生が促進され、それにより歯髄の創傷治癒が進んだ可能性が考えられる。“actin binding”、“actin filament organization”の GO をもつ cofilin-1 (Table 1) は、G-actin と F-actin の両方に結合できる pH 感受性のアクチン脱重合タンパク質であり²⁵⁾、細胞の創傷治癒のなかで細胞骨格のリモデリングに重要な役割を果たしていると考えられている²⁶⁾。また、cofilin-1 は、腎尿細管上皮細胞において、炎症反応

に深く関連する NF- κ B の活性を抑制することが報告されている²⁷⁾。このことから、歯髄においても同様に、cofilin-1 が S100A7 と相互作用することで、NF- κ B の活性が抑制され、抗炎症作用を発揮して創傷治癒に関与した可能性が考えられる。

以上のように本研究において、歯髄創傷治癒促進作用をもつ S100A7 は、過去に創傷治癒メカニズムに関与していると報告されている多数の分子と相互作用をもつ可能性が示唆された。本研究の結果を踏まえ、S100A7 を介した歯髄創傷治癒のより詳細なメカニズムを明らかにするためには、今後さらなる検討が必要である。

結 論

歯髄創傷治癒を促進することが報告されている Protein S100A7 と歯髄細胞における特定分子との相互作用の有無について検討したところ、創傷治癒過程に関与すると考えられる 25 のタンパク質との相互作用が検出され、そのなかでも Protein S100A7 が actin をはじめとするさまざまな分子を介した結果、歯髄創傷治癒促進作用が生じている可能性が示唆され、歯髄創傷治癒メカニズムにおいて S100 A7 が相互作用する分子の候補の一つが同定された。

謝 辞

本研究の一部は、JSPS 科研費 (21K09915, 23K24526, 23K15999, 24K233579) の助成を受けたものです。

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

文 献

- 1) Smith AJ, Scheuen BA, Takahashi Y, Ferracane JL, Shelton RM, Cooper PR. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol* 2012; 57: 109-121.
- 2) Smith JG, Smith AJ, Shelton RM, Cooper PR. Recruitment of dental pulp cells by dentine and pulp extracellular matrix components. *Exp Cell Res* 2012; 318: 2397-2406.
- 3) Kato MT, Hannas AR, Leite AL, Bolanho A, Zarella BL, Santos J, Carrilho M, Tjäderhane L, Buzalaf MAR. Activity of matrix metalloproteinases in bovine versus human dentine. *Caries Res* 2011; 45: 429-434.
- 4) Yoshioka S, Takahashi Y, Abe M, Michikami I, Imazato S, Wakisaka S, Hayashi M, Ebisu S. Activation of the Wnt/beta-catenin pathway and tissue inhibitor of metalloprotease 1 during tertiary dentinogenesis. *J Biochem* 2013; 153: 43-50.
- 5) Okamoto M, Takahashi Y, Komichi S, Cooper PR, Hayashi M. Dentinogenic effects of extracted dentin matrix components digested with matrix metalloproteinases. *Sci Rep* 2018; 8: 10690.
- 6) Komichi S, Takahashi Y, Okamoto M, Ali M, Watanabe M, Huang HL, Nakai T, Cooper P, Hayashi M. Protein S100-A7 derived from digested dentin is a critical molecule for dentin pulp regeneration. *Cells* 2019; 8: 1002.
- 7) Seychell B, Beck T. Molecular basis for protein-protein interactions. *Beilstein J Org Chem* 2021; 17: 1-10.
- 8) Nooren I, Thornton J. Diversity of protein-protein interactions. *EMBO J* 2003; 22: 3486-3492.
- 9) Gross SR, Sin CGT, Barraclough R, Rudland PS. Joining S100 proteins and migration: for better or for worse, in sickness and in health. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 1551-1579.
- 10) Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, Geczy CL. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 2013; 13: 24-57.
- 11) Prantner D, Nallar S, Vogel S. The role of RAGE in host pathology and crosstalk between RAGE and TLR4 in innate immune signal transduction pathways. *FASEB J* 2020; 34: 15659-15674.
- 12) Barrett A, Scully C. S100 protein in oral biology and pathology. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 433-440.
- 13) McLachlan JL, Sloan AJ, Smith AJ, Landini G, Cooper PR. S100 and cytokine expression in caries. *Infect Immun* 2004; 72: 4102-4108.
- 14) Watanabe M, Komichi S, Okamoto M, Huang HL, Ali M, Takahashi Y, Hayashi M. Functional analysis of protein S100A7 in pulpal wound healing process. *J Dent Res (Spec iss 98A)*: 1552.
- 15) Watanabe M, Okamoto M, Komichi S, Huang HL, Matsu-moto S, Moriyama K, Ohshima J, Abe S, Morita M, Ali M, Takebe K, Kozaki I, Fujimoto A, Kanie K, Kato R, Uto K, Ebara M, Yamawaki-Ogata A, Narita Y, Takahashi Y, Hayashi M. Novel functional peptide for next-generation vital pulp therapy. *J Dent Res* 2023; 102: 322-330.
- 16) Laure Y, Cristine B, Rasmus KJ, Sofia M, Poul HJ, Gregers RA. The structure of the RAGE: S100A6 complex reveals a unique mode of homodimerization for S100 proteins. *Structure* 2016; 24: 2043-2052.
- 17) Brodersen DE, Etzerodt M, Madsen P, Celis JE, Thøgersen HC, Nyborg J, Kjeldgaard M. EF-hands at atomic resolution: the structure of human psoriasin (S100A7) solved by MAD phasing. *Structure* 1998; 6: 477-489.
- 18) Ahangar P, Strudwick X, Cowin A. Wound healing from an actin cytoskeletal perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2022; 14: a041235.
- 19) Kretova M, Sabova L, Hodny Z, Bartek J, Kollarovic G,

- Nelson B, Hubackova S, Luciakova K. TGF- β /NF1/ β /Smad4-mediated suppression of ANKRD18 contributes to oxidative stress in cellular senescence. *Cell Signal* 2014; 26: 2903-2911.
- 20) Smith D, Mills W, Steen R, Williams D. Levels of high energy phosphate in the dorsal skin of the foot in normal and diabetic adults: the role of ^{31}P magnetic resonance spectroscopy and direct quantification with high pressure liquid chromatography. *Foot Ankle Int* 1999; 20: 258-262.
- 21) Woo SH, Mo YJ, Lee YI, Park JH, Hwang D, Park TJ, Kang HY, Park SC, Lee YS. ANKRD18 accelerates cutaneous wound healing in aged skin by regulating energy homeostasis and inflammation. *J Invest Dermatol* 2023; 143: 2295-2310.
- 22) Boye T, Nylandsted J. Annexins in plasma membrane repair. *Biol Chem* 2016; 397: 961-969.
- 23) Babbin B, Laukoetter M, Nava P, Koch S, Lee W, Capaldo C, Peatman E, Severson E, Flower R, Perretti M, Parkos C, Nusrat A. Annexin A1 regulates intestinal mucosal injury, inflammation, and repair. *J Immunol* 2008; 181: 5035-5044.
- 24) Ma X, Zhao B, Wang C, Sun M, Dai Y, E L, Gao M, Liu X, Jia Y, Yue W, Liu H. ANXA1 enhances the proangiogenic potential of human dental pulp stem cells. *Stem Cells Int* 2024; 2024: 7045341.
- 25) Bosselut N, Housset C, Marcelo P, Rey C, Burmester T, Vinh J, Vaubourdon M, Cadoret A, Baudin B. Distinct proteomic features of two fibrogenic liver cell populations: Hepatic stellate cells and portal myofibroblasts. *Proteomics* 2010; 10: 1017-1028.
- 26) Ho S, Marçal H, Foster L. Towards scarless wound healing: A comparison of protein expression between human, adult and foetal fibroblasts. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 676493.
- 27) Wang QZ, Gao HQ, Liang Y, Zhang J, Wang J, Qiu J. Cofilin1 is involved in hypertension-induced renal damage via the regulation of NF- κ B in renal tubular epithelial cells. *J Transl Med* 2015; 13: 323.

A Search for Target Molecules of Protein S100A7 in Rat Dental Pulp Tissue

WATANABE Masakatsu, TAKEBE Katsuki*, OKAMOTO Motoki, MORIYAMA Kiichi,
NAKATANI Koki, IZUI Haruna, TANAKA Ryousuke, KOMICHI Shungo,
TAKAHASHI Yusuke and HAYASHI Mikako

Department of Restorative Dentistry and Endodontology, Graduate School of Dentistry The University of Osaka

*Department of Dental Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences

Abstract

Purpose: The organic components contained in dentin (dentin matrix components; DMCs) include various bioactive molecules, which are released from dentin in response to stimuli such as dental caries and are thought to be involved in pulp wound healing. In a series of studies aimed at elucidating the mechanism of pulp wound healing, we reported that Protein S100A7 (S100A7), which is contained in DMCs, promotes pulp wound healing. However, the mechanism of S100A7 is still unclear. On the other hand, when proteins such as growth factors function in living organisms, they do not function independently but are known to function by interacting with target molecules (protein-protein interaction: PPI). The PPI plays an important role in signaling pathways, including cell growth and differentiation. In this study, we aimed to identify the target molecules of S100A7 by analyzing the PPI of S100A7 and to elucidate the mechanism by which S100A7 promotes pulp wound healing.

Methods: The pulp tissue of the upper and lower incisors of 6-week-old male Wistar rats was collected to prepare rat pulp primary cells (RPPCs). Then, the RPPCs were cultured in a mineralization-inducing medium for 7 days and sonicated to prepare an RPPCs cell lysate. By applying the adsorption of histidine to cobalt resin, we created cobalt resin that adsorbs S100A7 with six additional histidine residues at the N-terminal end of the amino acid sequence (His-S100A7). A pull-down assay was then performed between the RPPCs lysate and His-S100A7. After that, the obtained specimens were analyzed by SDS-PAGE and silver staining, and the interaction molecules were comprehensively analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS). In order to analyze the functions of the obtained proteins, we used PANTHER, which is application software that analyzes Gene Ontology (GO) classifications, to search for the functions of the proteins.

Results: Specific bands were observed in the SDS-PAGE by the pull-down assay between RPPCs extracts and His-S100A7, indicating that certain molecules existed in the pulp cells that specifically interact with S100A7. LC-MS/MS analysis revealed 25 molecules that were found to interact with S100A7. As a result of GO classification analysis, many GO terms related to actin were identified.

Conclusion: It is suggested that protein S100A7 promotes pulp wound healing by interacting with many kinds of proteins in pulp tissue, especially with actin and other molecules.

Key words: pulp wound healing, protein S100A7, protein-protein interaction (PPI) analysis, target molecules

広汎型重度慢性歯周炎患者 (Stage III, Grade C) に対し組織付着療法と塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を用いた歯周組織再生療法で対応した一症例

須 藤 瑞 樹 辰 巳 順 一

朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯周病学分野

抄録

緒言：広汎型重度慢性歯周炎患者 (Stage III, Grade C) に対して、組織付着療法と塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を用いた歯周組織再生療法を含む全顎的な歯周外科治療を行い、良好な経過を得られた症例について報告する。

症例：患者は初診時 48 歳の男性。左の奥歯から出血し、左右の奥歯が揺れて噛みにくいことを主訴として来院した。総歯数は 28 歯で、全顎的に歯肉の発赤・腫脹を認め、probing pocket depth (PPD) が 4~5 mm の割合は 41.1%, 6 mm 以上が 55.4%であった。Bleeding on probing (BOP) は 97.0%, plaque control record (PCR) は 68.8%, periodontal inflamed surface area (PISA) は 3,791.0 mm²であった。27 に 2 度の動揺を認め、全顎的に歯肉縁上・縁下歯石を認めた。デンタルエックス線画像にて中等度～重度水平性骨吸収および 13・27・36・37・45・46 には部分的な垂直性骨吸収を認めた。非喫煙者で全身既往歴・家族歴、その他の特記事項はなかった。しかし過去に一度、アセチルサリチル酸を服用し湿疹を生じたことがあったという。以上の検査結果より、日本歯周病学会の分類における広汎型重度慢性歯周炎 (Stage III, Grade C) と診断した。

治療方針：歯周基本治療後に再評価を行い、BOP を伴う 4 mm 以上の残存した PPD に対して 2 種類の歯周外科治療を施行し、歯周組織の安定を確認して supportive periodontal therapy (SPT) に移行することとした。

治療経過：歯周基本治療として炎症を改善するために口腔清掃指導を徹底し、スケーリング・ルートプレーニング (SRP)、咬合調整を行った。歯周基本治療後の再評価により BOP を伴う 4 mm 以上の残存した PPD に対して、組織付着療法としての歯肉剥離搔爬術および FGF-2 製剤を用いた歯周組織再生療法を行った。歯周組織再生療法を行ったいずれの部位においても、歯周ポケットの改善とデンタルエックス線画像における歯槽骨の再生が認められた。その後、歯周組織の安定を確認して SPT に移行した。

結論：歯周外科終了後の再評価では一部 4 mm の PPD が存在していたが、全顎的な炎症をコントロールでき、BOP も認めず患者自身のセルフケアも十分に行うことができるのを確認したため、SPT へと移行した。

今後は再発防止の観点から、清掃困難部分の管理や咬合にも注視し適切な SPT を継続していくことで、長期的な歯周組織の安定を図っていきたいと考えている。

キーワード：慢性歯周炎、組織付着療法、歯周組織再生療法、塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2)

緒 言

歯周病は細菌因子・宿主因子および環境因子が部位、個人ごとで異なる多因子性の生活習慣病で、歯周病原細菌と宿主の免疫応答により引き起こされる疾患であり、歯肉縁下プラーク（バイオフィルム）の口腔内細菌叢の量的・質的構成異常（ディスバイオーシス）を誘導し、発症する感染症といわれている¹⁾。令和 6 年歯科疾患実態調査では、前回調査（令和 4 年（2022）年）と比較して増加している。特に歯周炎（4 mm 以上のポケットがある）を有する人の割合は減少しておらず（47.8%）、高齢者、特に 75 歳以上で増加していた²⁾。歯周炎は齲蝕と比較して歯を喪失する原因となることが多く、歯周炎が進行すると歯周組織の破壊が起こり、歯の欠落からの咬合崩壊による咀嚼・咬合機能不全を引き起こし、患者の quality of life (QOL) の低下を生じる。また、歯周病はペリオドンタルメディシン（periodontal medicine）という言葉が示すように、糖尿病や心血管系疾患などさまざまな全身疾患に関連していると報告されている^{3,4)}。

歯周治療の目的は、プラークコントロールにより歯周病の原因であるデンタルプラーク（バイオフィルム）を徹底的に除去し、破壊された歯周組織を改善し、治療を得やすい環境を構築し、歯の喪失を防ぐことである⁵⁾。しかしながら、歯周基本治療でプラークコントロールが改善し、スケーリング・ルートプレーニング（SRP）を施したとしても原因除去療法だけでは歯周炎の重症度、深い歯周ポケット、骨欠損状態によっては治療が困難なことがあり、このような場合は歯周外科治療が必要となる⁶⁾。深い歯周ポケットが存在する場合、基本治療のみよりも歯周外科処置を行ったほうが、歯周ポケットの改善やアタッチメントゲインが得られることが報告されている⁷⁾。組織付着療法は歯面および歯周ポケット内面に沈着した細菌や炎症性組織を取り除き、歯肉軟組織が根面に付着することで歯周ポケットの減少を促すことを主目的とした治療法である⁸⁾。また、歯周組織再生療法は垂直性の骨欠損において有効な治療法であり、破壊された歯周組織の再生ができる^{9,10)}。そのなかでも塩基性線維芽細胞増殖因子（FGF-2）製剤は 2016 年に保険適用の歯周組織再生療法として承認され、歯周外科治療に使用できるようになった。

本症例では、広汎型重度慢性歯周炎（Stage III, Grade C）の患者に組織付着療法の一つである歯肉剥離搔爬術と歯周組織再生療法の一つである FGF-2 製剤を使用し、良好な歯周組織を維持している症例を報告する。

なお、本症例の報告については口頭で説明し、文書にて患者の同意を得ており、使用した薬剤・材料は厚生労

働省の認可済みである。

症 例

患者：48 歳，男性。

主訴：左の奥歯から出血する。左右の奥歯で噛みにくい。

全身既往歴：体格は標準的（身長 172 cm，体重 65 kg，BMI：22）であり，平常時血圧は 130/85 mmHg 前後，HbA1c の値も 5.0% 前後で，その他心臓病，肝臓病，腎臓病，胃腸疾患，精神疾患，喘息，耳鼻科疾患等の特記すべき既往はない。しかし，過去にアセチルサリチル酸を服用した際に湿疹が起きたことがあり，それ以来服用していない。

家族歴：両親ともに部分床義歯を装着しており，3 歳年上の姉には歯の欠損はない。

喫煙歴・飲酒習慣：なし。

現病歴：過去 5 年間は近隣の歯科医院で歯肉縁上スケーリングのみのメンテナンスを継続的に行ってきた。1 年ほど前より左側上顎大臼歯部の歯肉腫脹および咬合痛を自覚したため歯科医院を受診したが，特に治療されず経過を追っていたのみであった。約 3 週間前より歯周病が進行して 27 の動揺が増大し，抜歯処置の必要があるとの治療計画を提示された。

可及的に歯を保存したいとの要望から専門的な治療を希望し，当科受診となった。

1. 所見および検査

1) 口腔内所見 (Fig. 1-a)

全顎的に帯状のプラークの沈着および歯肉縁上・縁下歯石の付着，中等度の歯肉発赤と腫脹も認められた。歯列弓は上下顎ともに半橢円形状であるが上下顎前歯部に叢生を認め，下顎の正中は上顎に対して 1 mm ほど右側に偏位している。咬合平面は水平で特に異常は認められない。Angle の分類の咬合関係は両側ともに II 級で，1 歯対 1 歯咬合の状態であった。

27 は動揺度 2 度（Miller の分類¹¹⁾），咬頭嵌合位でフレミタスが存在し，側方運動時にも早期接触が認められた。クレンジング・ブラキシズムの自覚症状はないが，口蓋中央部に骨隆起が認められた。

2) 歯周組織検査 (Fig. 1-b)

現在歯数は 28 歯，全顎の PPD の平均は 5.6 mm でそのうち 4 mm 以上のポケットは 96.5%，最大 PPD は 10 mm，BPO 陽性率は 97%，periodontal inflamed surface area（ポケット炎症面積：PISA）¹²⁾の値は 3,791.0 mm²，periodontal epithelial surface area（ポケット総面積：PESA）¹³⁾の値は 3,867.3 mm²であった。初診時の PCR は 68.8%であった。

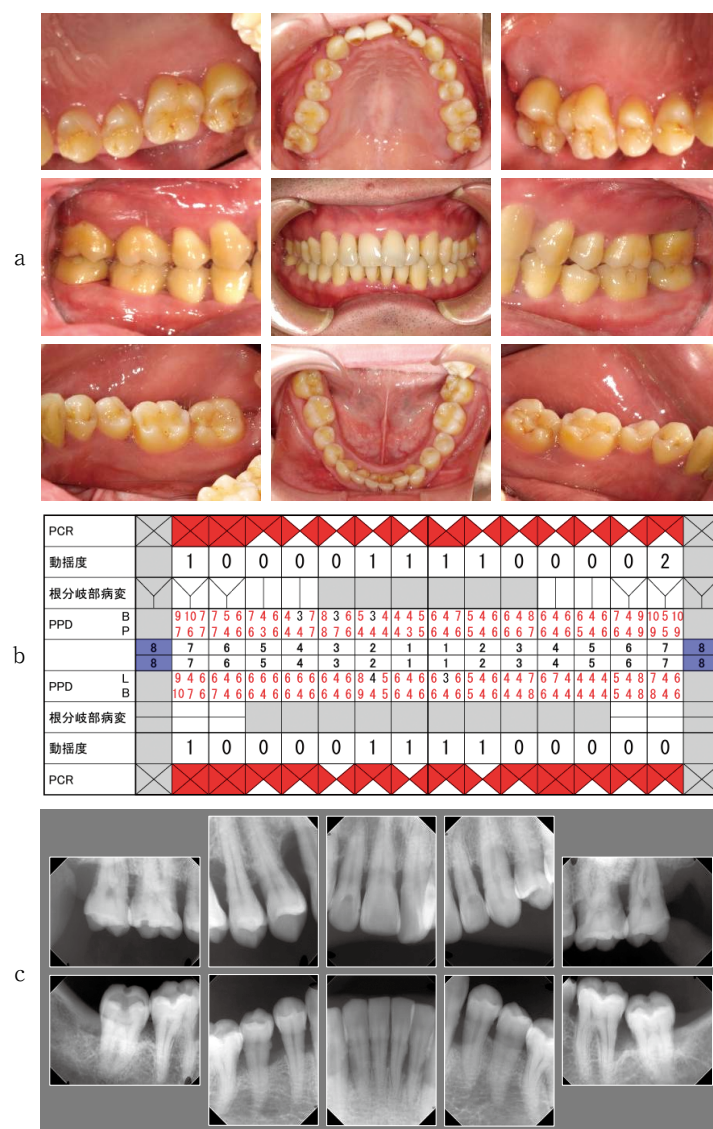


Fig. 1

a : Intraoral photographs, b : Periodontal pocket chart, c : Dental radiographic images at the initial visit.

3) 口腔内エックス線画像所見 (Fig. 1-c)

全顎的に中等度～重度の水平性歯槽骨吸収、上顎前歯部（13 遠心に歯根長の 2/3 程度）・左側上顎臼歯部（27 遠心に歯根長 3/4 程度）・左側下顎臼歯部（36 遠心に歯根長 2/3 程度・37 近心に歯根長 1/2 程度）・右側下顎臼歯部（45 両側に歯根長 1/3 程度・46 遠心に歯根長 1/3 程度）に垂直性歯槽骨吸収を認め、歯根面には歯肉縁下歯石による不透過像がみられた。特に 27 には、遠心に歯根の 3/4 を超える垂直性歯槽骨吸収が認められた。

2. 診 断

広汎型重度慢性歯周炎 (Stage III, Grade C), 27 咬合性外傷.

3. 治療計画

患者は 27 を可及的に保存する全顎的な治療を希望した。

1) 齒周基本治療

- (1) 歯周組織検査、口腔衛生指導、歯肉縁上スクレーピング
- (2) 咬合調整（左側上下顎大白歯部）
- (3) 抜歯の可否判断
- (4) SRP
- 2) 再評価
- 3) 歯周外科治療
- 4) 再評価
- 5) 口腔機能回復治療（矯正治療）

Table 1 Treatment procedure

2021 年 7 月	口腔内診査 歯周組織検査 口腔清掃指導 歯肉縁上スケーリング 咬合調整
2021 年 9 月	再評価
	SRP
2022 年 5 月	再評価
2022 年 5 月	歯肉剥離搔爬術 (FGF-2 製剤) (部位: 44・45・46・47)
2022 年 7 月	歯肉剥離搔爬術 (部位: 31・32・33・41・42・43)
2022 年 10 月	歯肉剥離搔爬術 (FGF-2 製剤) (部位: 34・35・36・37)
2022 年 11 月	歯肉剥離搔爬術 (FGF-2 製剤) (部位: 24・25・26・27)
2023 年 1 月	歯肉剥離搔爬術 (FGF-2 製剤) (部位: 11・12・13・21・22・23)
2023 年 4 月	歯肉剥離搔爬術 (部位: 14・15・16・17)
2023 年 11 月	再評価 咬合治療 SPT へ移行

6) Supportive periodontal therapy (SPT)

4. 治療経過 (Table 1)

1) 歯周基本治療 (2021 年 7 月～2022 年 5 月)

歯周組織検査およびエックス線撮影を行い、その検査結果に基づき歯周治療方針を提示して患者の同意を得た。

(1) 口腔衛生指導, 歯肉縁上スケーリング

患者は過去に定期的にメインテナンスを受けてはいたが歯周病について専門的な説明を受けることがなかったため、まずは患者自身の口腔内環境に対する関心を高め、歯周病についての原因・病態の説明や徹底した口腔衛生指導 (oral hygiene instruction: OHI) の重要性について説明するところから始めた。本症例は全顎的に歯周病が進行しているため、プラークコントロールの徹底と定期的な通院が必要であることを、歯周組織検査と PCR の結果を示して説明した。プラークの染め出しを行って PCR が 68.8%であることを視覚的に理解させ、手用歯ブラシおよび歯間清掃器具による徹底的な OHI に注力した。ブラッシングは朝と就寝前の 2 回横磨きで行っており、補助的清掃器具等は不定期で歯間ブラシ (SSS サイズ・SS サイズ) を使用しているとのことであった。患者は歯ブラシのストロークが大きかったため、毛先を小刻みに適正圧で動かし、バス法で磨くように指導した。歯ブラシはプラーク除去効率の高いコンパクトヘッドで先細毛の歯ブラシ (ガム・デンタルブラシ #191 ふつう, SUNSTAR) の使用を勧め購入してもらった。歯肉からの出血が減少し、歯ブラシが適切に使用できるようになった後、歯間ブラシ (DENT EX 歯間ブラシ, ライオ

ン歯科材) を挿入し隣接面のプラークを除去することを指導した。特に隣接面鼓形空隙の大きさに合わせてサイズを使い分け、歯面に当てることを意識するように指導した。口腔衛生指導と並行して、超音波スケーラーを用いた全顎の歯肉縁上スケーリング、ポリブラシ (Ci ポリッシングブラシ フラット ソフト (クリア), 歯愛メディカル) とラバーカップ、研磨用ペースト (コンクール クリーニングジェル ソフト, ウェルテック: コンクール クリーニングジェル) を用いた機械的歯面清掃 (professional mechanical tooth cleaning: PMTC) を行った。これにより、2021 年 9 月には PCR は 14.3% まで改善した。その後、モチベーションが低下しないように注意しながら、局所浸潤麻酔を用いた全顎にわたる SRP に移行した。

(2) 咬合調整

SRP に先立ち、27 に動揺度 2 度と咬頭嵌合位・側方運動時にフレミタスを認めたため、カーボランダムポイント (松風) を用いて咬合干渉の削合を行った。

(3) SRP

歯肉縁上スケーリング後の再評価において、PPD が 4 mm 以上の部位に対して SRP を 1/3 顎ずつ 6 回に分けて行った。0.0025% アドレナリン含有 2% リドカイン (オーラ注歯科用カートリッジ, ジーシー昭和薬品) を用いた局所浸潤麻酔下にて、超音波スケーラーとグレイシーキュレットを用いて行った。

2) 歯周外科治療 (2022 年 5 月～2023 年 4 月)

歯周基本治療後の再評価では PPD が 4 mm 以上の部位は 53.6%, PPD が 6 mm 以上の部位は 13.1% であり、BOP (+) 率は 50.0% 残存した (Fig. 2)。本症例では、4 mm 以上の PPD が残存した部位に対して歯周外科処置を行うこととした。なお、FGF-2 製剤の使用にあたり患者には「歯周病治療 患者さん指導用ボード」(科研製薬) を用いて説明を行った。また、歯周外科治療術前には超音波スケーラーを用いて術前スケーリングを行い、プラークの付着がない状態で外科処置を施行している。なお術後には鎮痛剤および抗菌薬の全身投与を行った。

(1) 44・45・46・47 (2022 年 5 月)

FGF-2 製剤歯科用液キット 600 μ g (科研製薬: FGF-2 製剤) を使用した歯周組織再生療法を施行した術式を示す (Fig. 3)。オーラ注歯科用カートリッジを用いた局所浸潤麻酔を行った。

ボーンサウンディングを行い、PPD・骨欠損形態の把握を行った。#12 替刃メス (フェザー替刃メス, フェザー安全剃刀) を使用し 44～47 の範囲で歯肉溝切開を加え、プリチャード骨膜剥離子 (Leibinger 骨膜剥離子 プリチャード PR-3, マイクロテック) や骨膜剥離子 HO-3 (マイクロテック) を使用しフラップを全部層弁にて歯肉

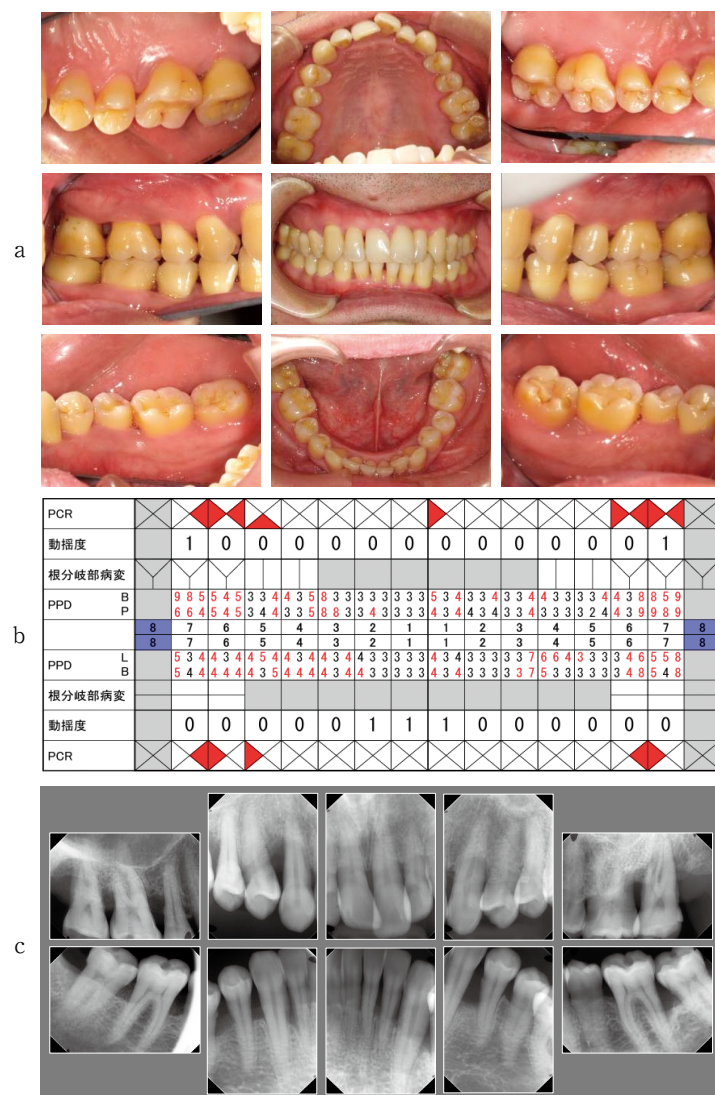


Fig. 2

a : Intraoral photographs, b : Periodontal pocket chart, c : Dental radiographic images after the initial periodontal therapy.

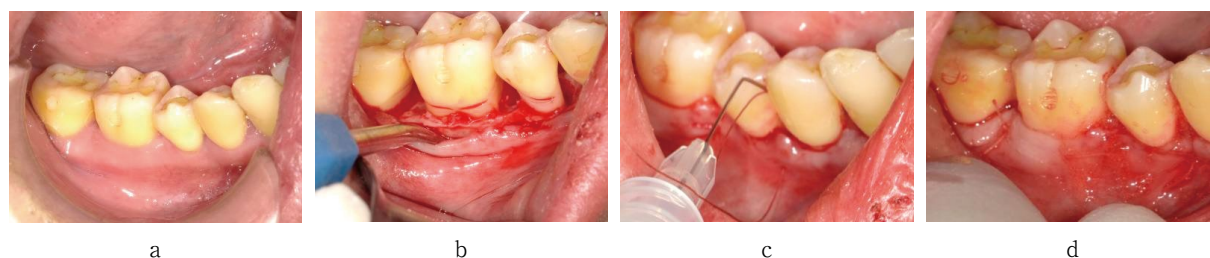


Fig. 3 Intraoral photographs of the mandibular right molars during periodontal surgery

a : Before surgery, b : After debridement within 3-wall bone defect, c : FGF-2 application under surgery,
d : Flap closure

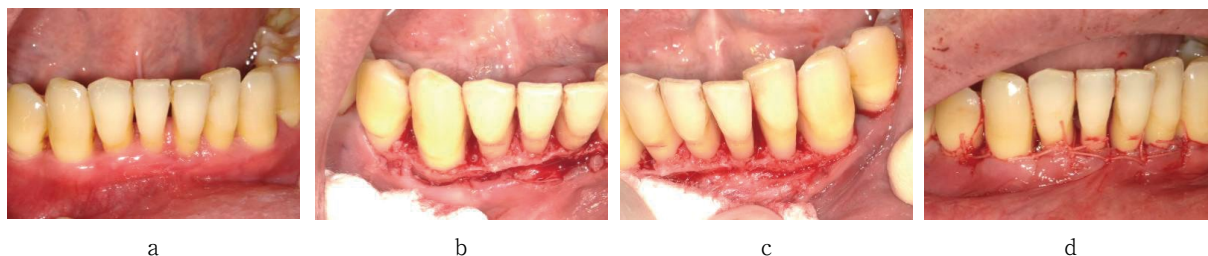


Fig. 4 Intraoral photographs of the mandibular front of teeth during periodontal surgery

a : Before surgery, b, c : After debridement within horizontal bone resorption and shelf-like alveolar bone, d : Flap closure

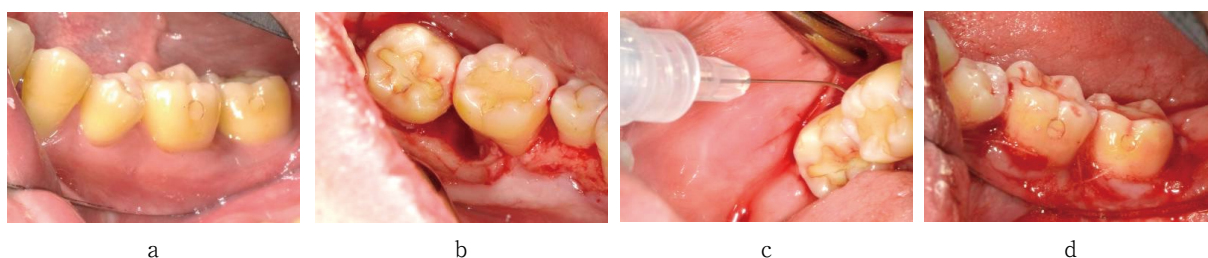


Fig. 5 Intraoral photographs of the mandibular left molars during periodontal surgery

a : Before surgery, b : After debridement within 3-wall bone defect, c : FGF-2 application under surgery, d : Flap closure

歯槽粘膜境 (mucogingival junction : MGJ) を越えない範囲でエンベロップ状に剥離翻転し、グレーシーキュレットを使用して不良肉芽の除去、SRPを行った。45・46に深さ3mmを超える3壁性の骨欠損が存在したため生理食塩水で洗浄し、血液で汚染される前に FGF-2 製剤を骨欠損腔内のみカートリッジ 1/2 程度塗布し、5-0 バイクリル (ジョンソンエンドジョンソン) で縫合を行った。抜糸までの期間は手術部位のブラッシングを停止し、含嗽剤 (コンクール、ウェルテック:コンクール) の使用を指示した。術後2週間経過した後に抜糸を行った。

(2) 31・32・33・41・42・43 (2022年7月)

組織付着療法である歯肉剥離掻爬術を施行した術後を示す (Fig. 4)。術野に局所浸潤麻酔を行った後、ボーンサウンディングを行い、PPD・骨欠損形態の把握を行った。#12 替刃メスを使用し 31・32・33・41・42・43 の範囲で歯肉溝切開を加え、プリチャード骨膜剥離子を使用しフラップを全部層弁にて MGJ を越えない範囲でエンベロップ状に剥離翻転し、グレーシーキュレットを使用して不良肉芽の除去、SRPを行った。頬側に棚状の骨形態を認めたため、サージカルラウンドバー CA (インプラテックス) を用いて生理食塩水注水下で骨整形も併用し、5-0 バイクリルで単純縫合した。同部位の骨形態は水平性の骨吸収を呈していたため、組織付着療法である歯肉剥離掻爬術を適応した。抜糸までの期間は手術部位

のブラッシングを停止し、コンクールでの含嗽を指示した。術後10日経過した後に抜糸を行った。

(3) 34・35・36・37 (2022年10月)

FGF-2 製剤を使用した歯周組織再生療法を施行した術式を示す (Fig. 5)。術野に局所浸潤麻酔を行った後、ボーンサウンディングを行い、PPD、骨欠損形態の把握を行った。#12 替刃メスを使用し 34~37 の範囲で歯肉溝切開を加え、プリチャード骨膜剥離子を使用しフラップを全部層弁にて MGJ を越えない範囲でエンベロップ状に剥離翻転し、グレーシーキュレットを使用して不良肉芽の除去、SRPを行った。36・37に深さ3mmを超える3壁性の骨欠損が存在したため生理食塩水で洗浄し、血液で汚染される前に骨欠損腔内のみ FGF-2 製剤をカートリッジ 2/3 程度塗布し、5-0 バイクリルで単純縫合を行った。抜糸までの期間は手術部位のブラッシングを停止し、コンクールでの含嗽を指示した。術後2週間経過した後に抜糸を行った。

(4) 24・25・26・27 (2022年11月)

FGF-2 製剤を使用した歯周組織再生療法を施行した術式を示す (Fig. 6)。術野に局所浸潤麻酔を行った後、ボーンサウンディングを行い、PPD、骨欠損形態の把握を行った。#12 替刃メスを使用し 24~27 の範囲で歯肉溝切開を加え、プリチャード骨膜剥離子を使用しフラップを全部層弁にて MGJ を越えない範囲でエンベロップ状に剥離翻転し、グレーシーキュレットを使用して不良肉



Fig. 6 Intraoral photographs of the maxilla left molars during periodontal surgery

a : Before surgery, b : After debridement within 2,3-wall bone defect, c : FGF-2 application under surgery, d : Flap closure

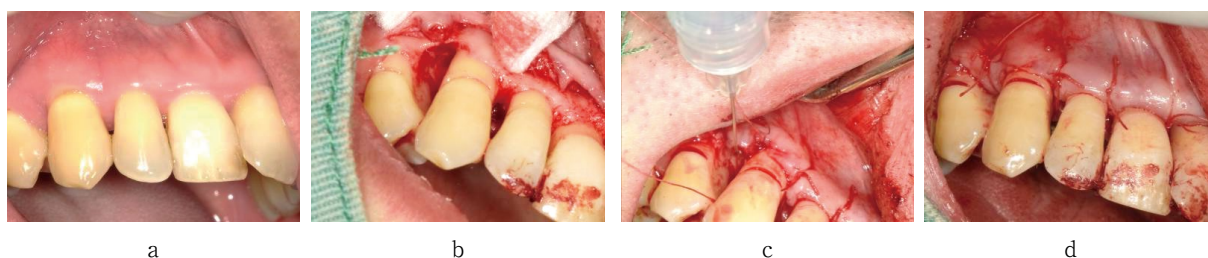


Fig. 7 Intraoral photographs of the maxilla front of teeth during periodontal surgery

a : Before surgery, b : After debridement within 3-wall bone defect, c : FGF-2 application under surgery, d : Flap closure

芽の除去, SRPを行った. 27 には歯根長 1/2 を超える歯槽骨吸収が近心側から口蓋側, さらに遠心側にみられた. また, 同部位は深さ 3 mm を超える 2~3 壁性の骨欠損も存在したため生理食塩水で洗浄し, 血液で汚染される前に FGF-2 製剤を骨欠損腔内のみカートリッジ 1/2 程度塗布し, 5-0 バイクリルで単純縫合を行った. 抜糸までの期間は手術部位のブラッシングを停止し, コンクールによる含嗽を指示した. 術後 2 週間経過した後に抜糸を行った.

(5) 11・12・13・21・22・23 (2023 年 1 月)

FGF-2 製剤を使用した歯周組織再生療法を施行した術式を示す (Fig. 7). 術野に局所浸潤麻酔を行った後, ボーンサウンディングを行い, PPD, 骨欠損形態の把握を行った. #12 替刃メスを使用し 11・12・13・21・22・23 の範囲で歯肉溝切開を加え, プリチャード骨膜剥離子を使用しフラップを全部層弁にて MGJ を越えない範囲でエンベロープ状に剥離翻転し, グレーシーキュレットを使用して不良肉芽の除去, SRP を行った. 13 遠心側には歯根長 1/3 を超え, 深さ 3 mm を超える 3 壁性の骨欠損が存在したため生理食塩水で洗浄し, 血液で汚染される前に FGF-2 製剤を骨欠損腔内のみカートリッジ 2/3 程度塗布し, 5-0 バイクリルで単純縫合を行った. 抜糸までの期間は手術部位のブラッシングを停止し, コンクールによる含嗽を指示した. 術後 2 週間経過した後に抜糸を行った. 手術終了後の約 4 日間は術野に疼痛が出

現したが, 鎮痛剤を服用し自製の範囲内であった.

(6) 14・15・16・17 (2023 年 4 月)

組織付着療法である歯肉剥離搔爬術を施行した術後を示す (Fig. 8). 術野に局所浸潤麻酔を行った後, ボーンサウンディングを行い, PPD・骨欠損形態の把握を行った. #12 替刃メスを使用し 14~17 の範囲で歯肉溝切開を加え, プリチャード骨膜剥離子を使用しフラップを全部層弁にて MGJ を越えない範囲でエンベロープ状に剥離翻転し, グレーシーキュレットを使用して不良肉芽の除去, SRP を行った. 歯槽骨の形態が水平性の骨吸収を呈し, 深さ 3 mm 以上を有する骨欠損は存在しなかったため歯周組織再生療法の適応とならず, 同部位には組織付着療法である歯肉剥離搔爬術を適応した. 抜糸までの期間は手術部位のブラッシングを停止し, コンクールでの含嗽を指示した. 術後 10 日経過した後に抜糸を行った.

3) SPT (2023 年 11 月~現在, Fig. 9)

歯周外科処置から術後の再評価までは 1 カ月に 1 回の間隔で来院させ, プラークコントロールの徹底を行った. 最後の歯周外科処置から 7 カ月経過後の再評価の結果, PPD は最小 2 mm, 最大 4 mm で平均 2.8 mm であった. PPD が 4 mm 以上の部位は 6 点計測 168 部位中 15 部位 (8.9%) であり, 13・15・17・26・27・36・37 に残存していたがその他の部位は 3 mm 以下に改善しており, BOP (+) 率は 0% に減少した. 動揺度は 17・27・31・41 が 1 度であった. Lang and Tonetti の Periodontal

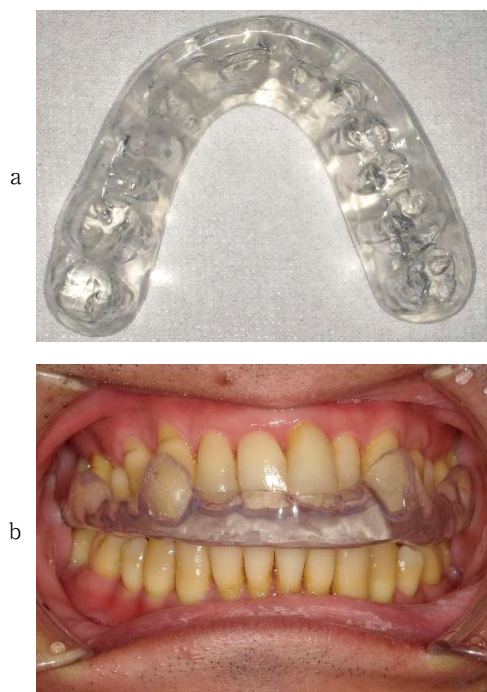


Fig. 10

a : Splint therapy, b : Intraoral photograph (Front view of the splint)

病状安定と判断し、SPT へ移行した。

初診時に計画していた口腔機能回復治療時の全顎矯正治療は、患者が希望せず同意が得られなかったことにより行わないこととした。このため歯周組織の安静および顎関節の保護の目的の観点から、スプリント a・1.5 mm (山八歯材工業), PalaXpress (クルツァージャパン) を用いて上顎用スタビライゼーションスプリントを製作した。患者には夜間の使用を指示し、スプリント療法を開始した (Fig. 10)。SPT 移行時に PPD 4 mm 以上の歯周ポケットが残存し、17・27・31・41 は動揺度 1 度、スプリント療法を併用していることにより SPT 開始時は歯周組織の炎症が悪化しないように、月 1 回の来院間隔で対応した。来院時は毎回染め出し液を用いた OHI を行い、歯周基本治療時より継続している歯ブラシの角度や歯間ブラシの使用法を確認するとともにプラークの付着部位に対するブラッシング指導を行い、スプリント調整も併せて行った。エックス線画像所見においても、FGF-2 製剤を用いて歯周組織再生療法を行った 13・27・36・37・46・47 の各部位の骨の不透過性は亢進し、歯槽骨が再生して歯槽硬線が明瞭化していることが確認できる。また組織付着療法である歯肉剥離搔爬術を行った部位についても、歯槽硬線が明瞭化しており経過は順調である。

Fig. 11 に最新の口腔内写真と歯周組織検査および

エックス線画像を示す。PPD は最小 2 mm, 最大 4 mm で平均 2.8 mm であった。PPD が 4 mm 以上の部位は 6 点計測 168 部位中 8 部位 (4.8%) であり、BOP (+) 率は 0% であった。PCR は 8.0% で口腔清掃状態も良好であり、歯周組織に炎症傾向は認められなかった。エックス線画像所見においても再生した歯槽骨の吸収はみられず、歯槽硬線は明瞭に保たれていた。現在も歯科衛生士と協働で 4 カ月に 1 回の間隔で SPT を行っている。

4) PISA, PESA

初診時の PISA は 3,791.0 mm², PESA は 3,867.3 mm² であったが SPT 移行時には PISA は 0 mm², PESA は 1,565.3 mm² と有意に減少していた。最新の SPT では PISA は 0 mm², PESA は 1,540.5 mm² となり、SPT 期間中に炎症面積が増大することもなく順調に経過している (Table 2)。

考 察

本症例では、重度の骨吸収と全顎的に深いポケットを認めた。歯周炎のステージの指標である重症度については、エックス線画像所見において歯根長 1/3 を超える骨吸収が存在していた。複雑度については初診時 4 mm 以上の PPD が 96.5% に認められ、6 mm 以上の PPD, 垂直性骨欠損が存在した。歯周炎と関連する遠心疾患は認められず、非喫煙者・非糖尿病患者であった。PCR が 68.8% であることから広汎型重度慢性歯周炎 Stage III, Grade C と診断し¹⁴⁾、治療を開始した。

1. OHI

患者の主訴は、左側上顎臼歯部からの出血および動揺歯に起因する咬合時の違和感であった。初診時の口腔内所見は全顎的な歯肉発赤・腫脹、歯肉縁上縁下歯石の沈着、27 の動揺 (2 度) を認め、PCR の値は 68.8% であった。プラークの付着量が多いためか歯肉は炎症傾向にあり、易出血性であった。患者は過去に歯科医院を定期的に受診し、クリーニングを受けていたとのことであったが、歯周病に対する専門的な処置は受けてこなかった。このためまずは患者自身の口腔内環境に対する関心を高め、歯周病の原因・病態の説明や徹底した OHI の重要性について説明するところから始めた。重度歯周炎患者においてまず基本となるのは、プラークコントロールの徹底と定期的な通院・習慣化であり、炎症を改善することが重要となる。このため週 1 回の頻度で来院させ、染め出しによる OHI と PMTC を行い、自身の口腔内に対する関心を高めてもらった。ブラッシング方法は、プラーク除去効果が高く、コンパクトヘッドで毛先が先細毛で歯周ポケットに入りやすい歯ブラシを用いたバス法を指導した。歯ブラシが十分に使いこなせるようになり、歯

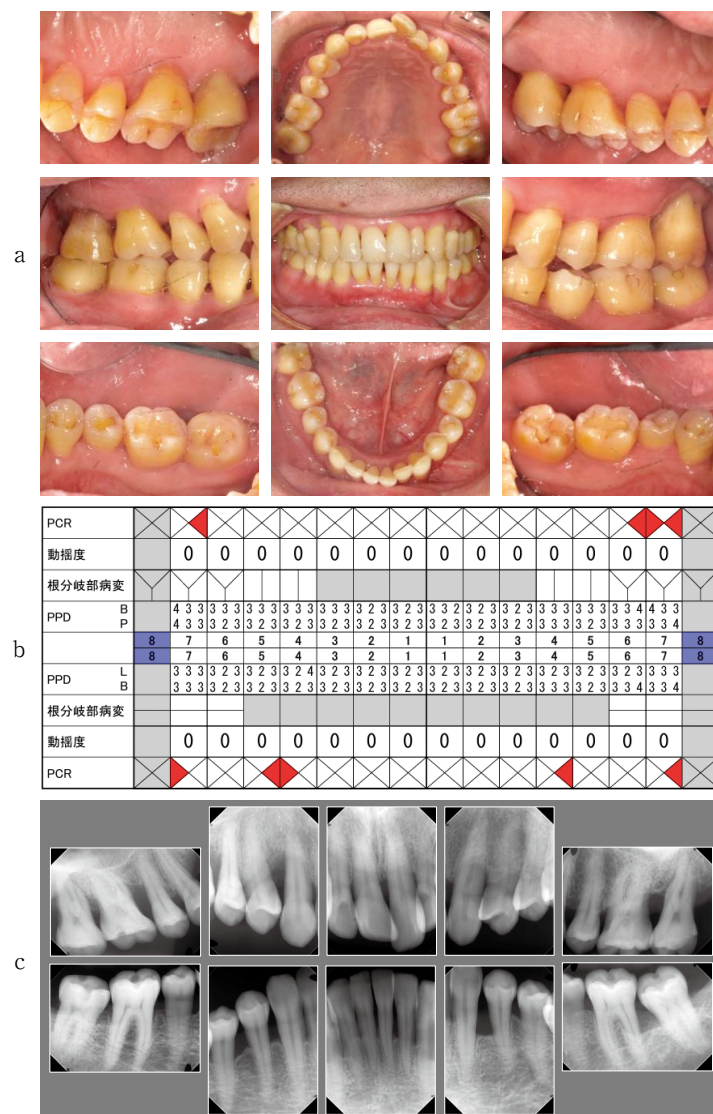


Fig. 11

a : Intraoral photographs, b : Periodontal pocket chart and c : Dental radiographic images at the latest SPT.

Table 2 PISA and PESA values during periodontal treatment histology

	初診時	SPT 移行時	最新 SPT 時
PISA (mm ²)	3,791.0	0.0	0.0
PESA (mm ²)	3,867.3	1,565.3	1,540.5

肉からの出血が減少してきた時点で、歯間ブラシでの歯間部隣接面の清掃方法を指導した。バス法はプラーク除去効果が高い方法の一つであるが難易度のやや高いブラッシング方法で、臼歯部のブラッシング時に毛先が的確に当たらず磨き残しが起こることがある¹⁵⁾。このため、臼歯部でのブラッシングはプラーク除去効果が高い

と認識されている¹⁶⁾スクラビング法も併用して OHI を行った。

一般的に歯周治療により歯肉の炎症が改善していくと歯間乳頭部や隣接面部の歯肉退縮が生じる。歯肉退縮が生じるとプラークが停滞しやすくなるため、患者には歯肉縁の位置を常に把握し歯間ブラシによる清掃が重要であることを指導した。歯間ブラシは挿入部位によりサイズを変更して適切に使用することも併せて指導した。徹底した OHI の結果、PCR の数値は歯周基本治療終了時には 12.5% に改善した。患者のモチベーションが向上し、歯周治療に対する意識改善がされた後、歯肉縁下の歯石除去およびデブライドメントのために SRP を開始した。

2. SRP

SRP の目的は、根面から歯石などのプラークリテンションファクターを取り除き、汚染セメント質を除去して lipopolysaccharide (LPS) などが存在しない為害性のない根面を獲得し¹⁷⁾、さらに根面を滑沢化することにより歯肉上皮や歯肉結合組織の付着を促進させる^{18,19)} ことにある。また、近年では SRP によるオーバーインスツルメンテーションに起因する知覚過敏や歯肉退縮などの為害性が指摘されるようになった^{20,21)}。このためセメント質保護の観点から積極的な保存が重要と考えられ、歯周病原性菌の温床となっている歯肉縁上縁下歯石とバイオフィルムの除去へと要点が変化していった。SRP は非特異的な細菌除去法といわれているが、適切な SRP を行うことにより、歯周ポケット内の細菌は量的にも質的にも改善が得られると報告されている^{22,23)}。SRP の成功基準には根面の粗糙感の消失、歯肉腫脹の改善、BOP の消失等がある。しかし、歯周ポケットが 5 mm 以上の箇所では 89%、3~5 mm の箇所では 61% にプラークと歯石の残存が認められることが報告されている²⁴⁾。また、根分岐部のような歯根が複雑化している部位においてはさらに困難となることが示されている²⁵⁾。専門的な歯周治療を訓練された歯科衛生士であっても、4 mm 以上の歯周ポケットが存在することで十分な歯石除去が困難であることも報告されている^{26,27)}。本症例においても、すべての歯において 5 mm 以上の歯周ポケットが存在した。1 回の来院で全顎 SRP を行う Full mouse (FM)-SRP と、4 分割あるいは 6 分割して行う方法がある。どちらの方法で行っても、細菌学的改善や臨床パラメーターの改善にはほとんど差がないことが報告されている^{28,29)}。しかし、FM-SRP は治療期間が SRP に比べて短縮できるとの報告はあるが³⁰⁾、一時的に歯血症の発症や炎症の拡大に伴うシュワルツマン反応による発熱が認められるとの報告もある³¹⁾。本症例では SRP を徹底的かつ確実にを行うために一口腔を 6 分割して行い、根面を切削しすぎないよう細心の注意を払った^{32,33)}。また、本症例のように重度歯周炎を有する患者において、SRP と抗菌薬の全身投与を併用することで細菌学的改善や臨床のパラメーターが改善されることも報告されている^{34,35)}。

本症例では抗菌薬の全身的な投与は行わず、まずは SRP を行った。SRP に対して反応性が悪ければ、抗菌薬の全身投与も選択肢の一つとした。しかし、歯周基本治療に反応が良く、SRP 後の再評価において初診時 PPD 3 mm 以下は 3.6% から 46.4%、4 mm 以上は 96.5% から 53.6% に改善し、BOP (+) の値も初診時 97% から 50% まで減少したため、抗菌薬の全身投与は行わなかった。これは、患者のモチベーションが低下せず適切なブラッシングを継続していること、両側上下顎大白歯には垂直

性の骨吸収が存在していたが根分岐部病変が認められなかったことで SRP 時に煩雑な動作が少なかったことも関連している可能性が示唆された。しかしながら、歯周基本治療終了後はプラークコントロールの改善はされたが、11・32・35・41 を除くすべての歯に BOP (+) を伴う 4 mm 以上の深い歯周ポケットが存在した。

深い歯周ポケットが残存することにより、歯ブラシや補助器具での清掃が困難となって歯周ポケット内にプラークが沈着し、歯周炎の再発・進行につながる。歯周外科処置である歯肉剥離搔爬術を行ったときと SRP 単独での処置とを比較すると、歯肉剥離搔爬術後のほうが PPD の値が減少するという報告がある^{6,36,37)}。このため、4 mm 以上の歯周ポケットが残存している部位については歯周外科治療を行うことにした。

3. 歯周外科治療

2016 年、日本では FGF-2 製剤が保険適応され、歯周組織再生療法の一つとして歯周外科治療に使用できるようになった。FGF-2 は、歯周組織欠損部に面する残存歯槽骨や歯根膜の断端から、歯周組織再生に関与する幹細胞や前駆細胞を遊走させ、同欠損部においてその数を増加させる作用がある。歯槽骨骨髓由来の細胞は、骨新生の中心的な役割を果たし、歯根膜由来の細胞は、セメント芽細胞へと分化し、歯槽骨とセメント質間の線維性付着の再構築に重要な役割を演じると考えられている³⁸⁾。さらに FGF-2 は血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に直接的または間接的に作用し、血管新生 (angiogenesis) を促進することが知られており、これが歯根膜細胞に作用することで VEGF (血管内皮細胞増殖因子) の産生を促し、FGF-2 との相乗効果により血管新生を促進する効果があることが報告されている^{39,40)}。FGF-2 製剤の歯周外科処置における有効性は、これまでに多く報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。筆者も 3 壁性の垂直性骨欠損に対して FGF-2 を併用することで、良好な歯周組織再生が得られたという報告をしている⁴⁴⁾。

歯周組織再生療法には GTR 法やエナメルマトリックステリパティブ (EMD)、FGF-2 製剤を使用する方法が存在する。これらの方法は垂直性骨欠損部に応用し、有用性が報告されている^{45,46)}。EMD と FGF-2 製剤との比較では、歯槽骨の回復率と治癒速度において、FGF-2 のほうが優れていたとの報告もある⁴⁷⁾。

そこで本症例では「歯周ポケットの深さが 4 mm 以上、骨欠損の深さが 3 mm 以上」で垂直性骨欠損を認めた部位に FGF-2 を応用した歯周組織再生療法を、その他の部位には組織付着療法の一つである歯肉剥離搔爬術を行った。その結果、FGF-2 を用いて歯周組織再生療法を行った骨の不透過性は亢進し、歯槽骨が再生していることが確認できた。また歯肉剥離搔爬術を行った部位につ

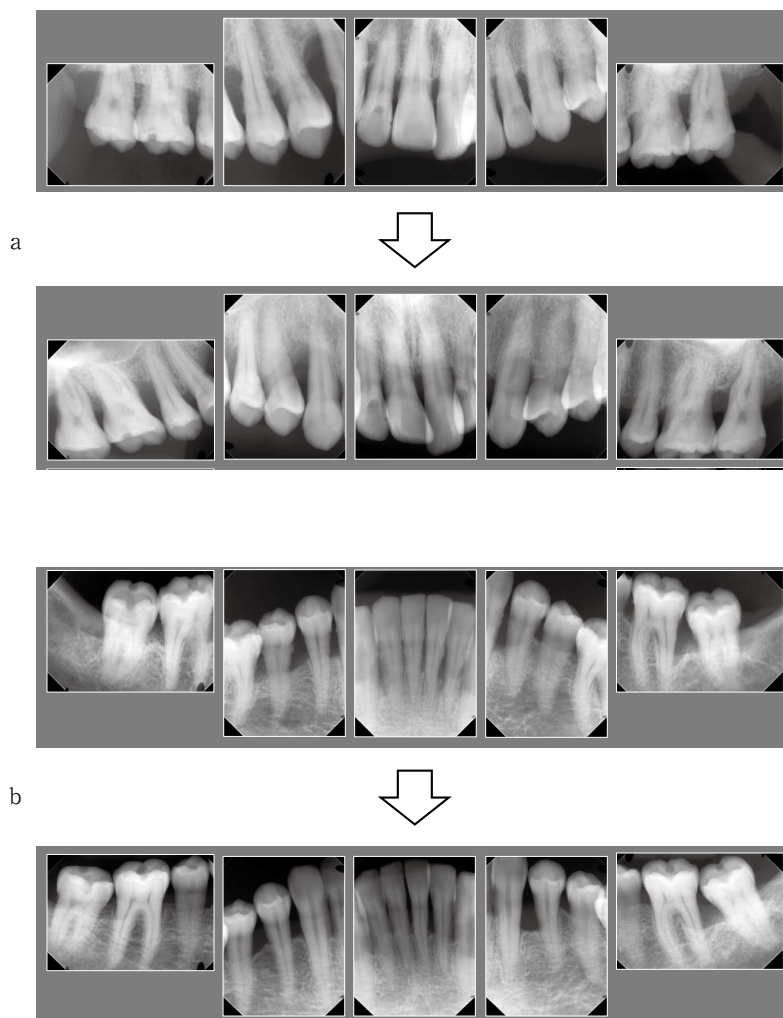


Fig. 12 Dental radiographic images before surgery (upper part) and 3 years of postsurgery (lower part)

a : Dental radiographic images of the maxilla, b : Dental radiographic images of the mandibular

いても歯槽硬線が明瞭化し、経過は順調に推移している (Fig. 12).

4. 口腔機能回復治療

本症例において歯周炎が重症化した原因に、上下顎前歯部における歯列不正から生じた口腔衛生不良と1歯対1歯の咬合状態が関連していると考えられる。初診時のエックス線画像で、垂直性歯槽骨吸収が認められた。垂直性歯槽骨吸収は咬合性外傷が関連して起こると報告されており^{48,49)}、また正常な咬合力やセメント質の形態異常がみられる歯でも生じることもあり^{50,51)}、さらに影響する因子として根面の感受性、細菌叢、隣接歯との距離、歯槽骨の質と形態、根面溝などの解剖学的な要素も原因として報告されている⁵²⁻⁵⁴⁾。垂直性歯槽骨吸収の進行はその原因に影響を受け、原因を除去することにより改善が期待できることが報告されている⁵⁵⁾。初診時の段階で

口腔機能回復治療時の全顎矯正治療を提案したが、患者が希望せず同意が得られなかったことにより行わなかった。口腔内に叢生が存在する場合、存在しない場合と比べプラークの蓄積が顕著であるとの報告があり^{56,57)}、叢生とプラーク付着量および歯肉炎との相関関係が、歯列不正が口腔清掃を困難にする要因となっていることを示している⁵⁸⁾。患者は1歯対1歯咬合状態を呈していたが、この咬合状態の問題点はコンタクトポイントが少なくなり、咬合圧が高くなることである。さらには口蓋部に骨隆起を認めたことから、睡眠時のクレンチングによるメカニカルストレスが加わっていると推測された。このメカニカルストレスの多くは咀嚼ではなく、ブラキシズム、クレンチング、歯列接触癖 (tooth contacting habit : TCH)⁵⁹⁾ によることが多い。睡眠時のブラキシズムやクレンチングのメカニカルストレスは、平均的生理機能時

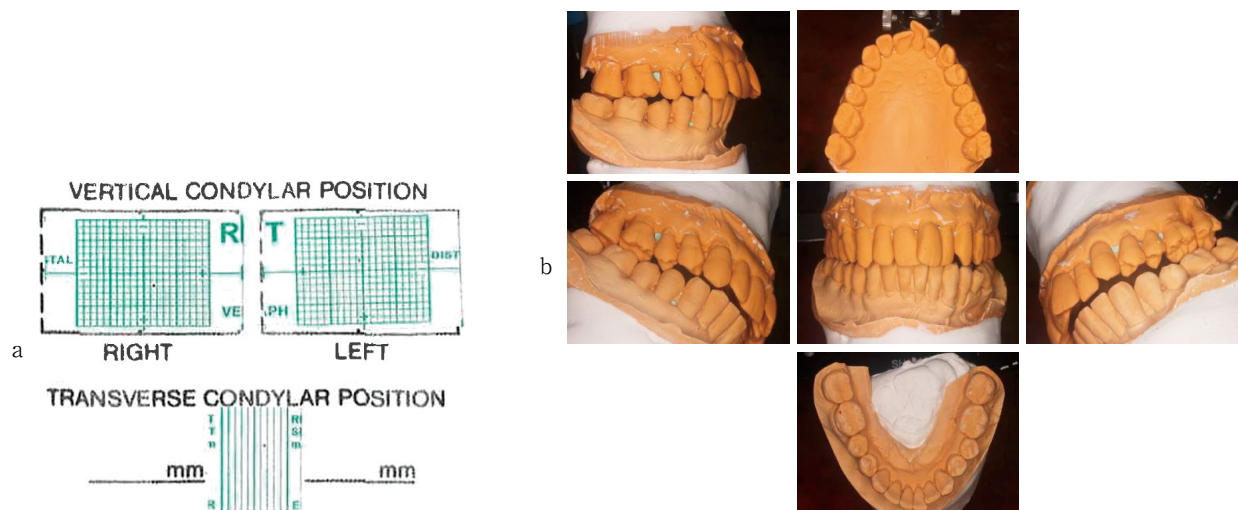


Fig. 13

a : CPI evaluation on Panadent articulator.

b : The differences in condylar position between centric relation (CR) and centric occlusion (CO).

の最大約6倍の咬合力になることが報告されている^{60,61)}。このため、安定した歯周組織を継続的に保護し下顎位を安定させ、メカニカルストレスを回避していく観点からスプリント治療を第一選択とした。スプリント製作にあたり、まず患者の顎位を診査するために、パナデント咬合器 (PCH 咬合器)・パナマウントフェイスボウ (Panadent) を用いて中心位 (centric relation : CR) および咬頭嵌合位 (centric occlusion : CO) で上下顎間関係の記録採得を行い、CPI (condylar position indicator) 診査を行った (Fig. 13)。右顎頭は約 2 mm 前下方で、左顎頭は約 1 mm 前上方にシフトしていた。顎位の相違が生じているため、本症例では中心位でのスプリントを製作し患者に使用させている。しかしながら、スプリントでブラキシズムを減少する効果は 2~3 週間で消失するとの報告がある⁶²⁾ため、注意深く経過を追っていく必要がある。

5. SPT

本症例において、SPT 状態の指標として歯周組織検査、PRA、PISA、PESA を用いた。PRA は個人の歯周治療後の進行リスクを、低リスク・中等度リスク・高リスクの 3 段階で確認するリスク評価モデルである⁶³⁾。炎症の程度 (BOP)、4 mm 以上の PPD の残存数、喪失歯数、年齢、骨喪失状態の推移、糖尿病などを含む全身疾患や遺伝因子、喫煙やストレスといった環境因子の 6 因子によって評価し、SPT の頻度や程度を決める指標の一つである。本症例では、PRA による SPT 時のリスクは中等度リスクと判断した。中等度リスクの場合、メインテナンスの間隔は 6 カ月程度とされているが、4 mm 以上のポケットが残存していることも考慮して SPT 移行

時には 1 カ月ごとに来院させ、現在では 4 カ月に 1 回の割合で来院している。PRA を活用することにより来院の意義を見失わず、徹底したプラークコントロール、さらにはリスクコントロールが定着する可能性が高くなると考える。本症例の PISA は初診時 3,791.0 mm²、SPT 移行時には 0 mm²、最新 SPT 時も 0 mm²と、歯周ポケット内における炎症が歯周治療を行ったことにより消退した。また、PESA は初診時 3,867.3 mm²、SPT 移行時 1,565.3 mm²、最新 SPT では 1,540.5 mm²であり、SPT 移行後は安定していた。PISA は歯周炎の重症度のみならず、炎症表面積と全身疾患へのリスクとの関連を評価し数値で示すことが可能である。PISA は客観的に歯周組織での炎症の広がりを示す指標となり、歯周病に対する専門的知識がない場合でも理解しやすい形で情報提供することが可能である⁶⁴⁾。

SPT に移行するとき、4 mm 以上の歯周ポケットが残存している場合は SPT を中断すると歯周病が悪化・再発するリスクが高いことから、今後長期間にわたり歯周組織を安定した状態に保つためには定期的な SPT を行っていくことが重要であると患者に説明した。健康志向で自己管理意識の高い患者は、SPT へのモチベーションも高い⁶⁵⁾との報告もある。現在患者は平常時血圧も正常で、糖尿病やその他心臓病、肝臓病、腎臓病、胃腸疾患、精神疾患、喘息、耳鼻科疾患等の特記すべき既往はなく健康体であることも、SPT 時におけるモチベーションの維持に関係していると考えられる。最新の SPT 時の歯周組織検査では PPD 最小 2 mm、最大 4 mm で平均 2.8 mm であった。4 mm 以上の部位は 6 点計測を行った 168 部位中 8 部位 (4.8%) であり、BOP (+) 率は 0% であっ

た。PCR は 8.0% で口腔清掃状態も良好である。SPT 移行時より歯周組織が安定している状態を維持しているのは、患者のプラークコントロールの徹底と継続的な SPT が大きな要因である。

さらに BOP は、メインテナンス中に BOP がない場合、歯周組織が安定した状態であることを示す指標の一つであることが示されている⁶⁶⁾。また、Matulienė らは歯周治療後の平均 11 年のメインテナンス期間中の歯の喪失が BOP (+) でかつ深い歯周ポケットが存在していることに関連すると報告し⁶⁷⁾、Rosling らは楔状骨欠損のある患者に対して歯周外科処置を行い 2 年後に評価した結果、歯肉縁上の感染をコントロールしていると良好な結果が得られることを明らかにしている⁶⁸⁾。垂直性歯槽骨吸収に対しては、歯周治療を行うとともに、徹底したプラークコントロールとメインテナンスが行われていることが、骨吸収の改善に重要であると考えられている⁶⁹⁾。このため、今後はプラークコントロールの維持と炎症・咬合のコントロールを主体に歯周組織を管理していきたいと考える。

結 論

広汎型重度慢性歯周炎患者 (Stage III, Grade C) における歯周外科終了後の再評価では一部 4 mm の PPD が存在していたが、全顎的な炎症をコントロールでき、BOP も認めず患者自身のセルフケアも十分に行うことができることを確認したため SPT へと移行した。広汎型重度慢性歯周炎患者治療症例を通じて、歯周治療の成功と適切な SPT の継続には患者への歯周治療に対する教育と OHI の徹底、適切な歯周外科処置が必要であると実感した。今後は再発防止の観点から、清掃困難部分の管理や咬合にも注意し適切な SPT を継続していくことで、長期的な歯周組織の安定を図っていきいたいと考えている。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012; 6: 409-419.
- 2) 厚生労働省令和 6 年歯科疾患実態調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10804000/001512690.pdf> (2025 年 7 月 10 日アクセス)
- 3) 村上伸也, 申 基喆, 齋藤 淳, 山田 聡. 臨床歯周病学. 第 3 版. 医歯薬出版: 東京; 2021. 50-62.
- 4) Beck JD, Papapanou PN, Philips KH, Offenbacher S. Periodontal medicine: 100 years of progress. *J Dent Res* 2019; 98: 1053-1062.
- 5) Loe H. Principles of aetiology and pathogenesis governing the treatment of periodontal disease. *Int Dent J* 1983; 33: 119-126.
- 6) Lindhe J, Socransky SS, Nyman S, Haffajee A, Westfelt E. "Critical probing depths" in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 323-336.
- 7) Heitz-Mayfield LJ, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 3: 92-102; discussion 160-162.
- 8) 沼部幸博, 齋藤 淳, 梅田 誠, 石井里加子, 佐藤陽子, 野村正子. 歯科衛生士講座 歯周病学. 第 5 版. 永末書店: 京都; 2021. 148-152.
- 9) Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 604-616.
- 10) Alqahtani AM. Guided tissue and bone regeneration membranes: A review of biomaterials and techniques for periodontal treatments. *Polymers (Basel)* 2023; 15: 3355.
- 11) Miller PD Jr. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1985; 5: 8-13.
- 12) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668-673.
- 13) 坂上竜資. 歯周炎の診断と予後に関する基礎知識. *日歯周誌* 2019; 61: 197-202.
- 14) 日本歯周病学会. 歯周病の新分類への対応. https://www.perio.jp/file/news/info_191220.pdf (2025 年 6 月 18 日アクセス)
- 15) 荒木久生. 歯ブラシを使いこなそう. *日歯周誌* 2022; 64: 199-204.
- 16) 岸 正之, 山川雅子, 渡辺いく子, 吉井佐織, 夏目美穂, 水野克己, 野口俊英. 歯周病患者に適したブラッシング法の検討. *日歯周誌* 1988; 30: 262-271.
- 17) O'Leary JF. The impact of research on scaling and root planing. *J Periodontol* 1986; 57: 69-75.
- 18) Listgarten MA, Ellegaard B. Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus. *J Periodontal Res* 1973; 8: 143-150.
- 19) Cheetham WA, Wilson M, Kieser JB. Root surface debridement—an in vitro assessment. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 288-292.
- 20) Moore J, Wilson M, Kiese JB. The distribution of bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) in relation to periodontally involved root surfaces. *J Clin Periodontol*

- 1986; 13: 748-751.
- 21) Ritz L, Hefti AF, Rateitschak KH. An in vitro investigation on the loss of root substance in scaling with various instruments. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 643-647.
- 22) Müller HP, Hartmann J, Flores-de-Jacoby L. Clinical alterations in relation to the morphological composition of the subgingival microflora following scaling and root planing. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 825-832.
- 23) Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol* 2000 2002; 28: 56-71.
- 24) Waerhaug J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II, As observed on extracted teeth. *J Periodontol* 1978; 49: 119-134.
- 25) Fleischer HC, Mellonig JT, Brayer WK, Gray JL, Barnett JD. Scaling and root planing efficacy in multirrooted teeth. *J Periodontol* 1989; 60: 402-409.
- 26) Stambaugh RV, Dragoo M, Smith DM, Carasali L. The limits of subgingival scaling. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1981; 1: 30-41.
- 27) Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol* 1989; 60: 67-72.
- 28) Apatzidou DA, Riggio MP, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing: II. Microbiological findings. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 141-148.
- 29) Apatzidou DA, Kinane DF. Quadrant root planing versus same-day full-mouth root planing: I. Clinical findings. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 132-140.
- 30) Eberhard J, Jepsen S, Jervøe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD004622.
- 31) Quirynen M, Mongardini C, de Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, van Steenberghe D. The rôle of chlorhexidine in the one-stage full-mouth disinfection treatment of patients with advanced adult periodontitis. Long-term clinical and microbiological observations. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 578-589.
- 32) Jones WA, O'Leary TJ. The effectiveness of in vivo root planing in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. *J Periodontol* 1978; 49: 337-342.
- 33) Nakib NM, Bissada NF, Simmelink JW, Goldstine SN. Endotoxin penetration into root cementum of periodontally healthy and diseased human teeth. *J Periodontol* 1982; 53: 368-378.
- 34) Morales A, Gandolfo A, Bravo J, Carvajal P, Silva N, Godoy C, Garcia-Sesnich J, Hoare A, Diaz P, Gamonal J. Microbiological and clinical effects of probiotics and antibiotics on nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *J Appl Oral Sci* 2018; 18: 26: e20170075.
- 35) Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2015; 50: 294-314.
- 36) Isidor F, Karring T, Attström R. The effect of root planing as compared to that of surgical treatment. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 669-681.
- 37) Antczak-Bouckoms A, Joshipura K, Burdick E, Tulloch JF. Meta-analysis of surgical versus non-surgical methods of treatment for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 259-268.
- 38) Nagayasu-Tanaka T, Anzai J, Takaki S, Shiraishi N, Terashima A, Asano T, Nozaki T, Kitamura M, Murakami S. Action mechanism of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) in the promotion of periodontal regeneration in beagle dogs. *PLoS One* 2015; 29: 10: e0131870.
- 39) Kano MR, Morishita Y, Iwata C, Iwasaka S, Watabe T, Ouchi Y, Miyazono K, Miyazawa K. VEGF-A and FGF-2 synergistically promote neoangiogenesis through enhancement of endogenous PDGF-B-PDGFR β signaling. *J Cell Sci* 2005; 118: 3759-3768.
- 40) Yanagita M, Kojima Y, Kubota M, Mori K, Yamashita M, Yamada S, Kitamura M, Murakami S. Cooperative effects of FGF-2 and VEGF-A in periodontal ligament cells. *J Dent Res* 2014; 93: 89-95.
- 41) Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y, Fujii T, Shimauchi H, Sasano T, Furuuchi T, Fukuda M, Noguchi T, Shibutani T, Iwayama Y, Takashiba S, Kurihara H, Ninomiya M, Kido J, Nagata T, Hamachi T, Maeda K, Hara Y, Izumi Y, Hirofujii T, Imai E, Omae M, Watanuki M, Murakami S. Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor-2: randomized controlled phase II clinical trial. *PLoS One* 2008; 2; 3: e2611.
- 42) Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofujii T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Shibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Ioroi K, Arai T, Nakagawa T, Ito K, Oda S, Izumi Y, Ogata Y, Yamada S, Shimauchi H, Kunitatsu K, Kawanami M, Fujii T, Furuichi Y, Furuuchi T, Sasano T, Imai E, Omae M, Yamada S, Watanuki M, Murakami S. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res* 2011; 90: 35-40.
- 43) Saito Y, Imamura K, Seshima F, Nakazaki T, Tomita S, Saito A. Periodontal regenerative therapy with recombinant human fibroblast growth factor (rhFGF)-2 for

- stage III grade C periodontitis: A case report with 6-month follow-up. *Bull Tokyo Dent Coll* 2023; 64: 135-144.
- 44) 須藤瑞樹. 広汎型重度慢性歯周炎患者に対しリグロスを用いた歯周組織再生療法を行い, 包括的歯科治療を行った 1 症例, *日歯保存誌* 2020 ; 63 : 467-473.
- 45) Sculean A, Donos N, Blaes A, Lauermann M, Reich E, Brex M. Comparison of enamel matrix proteins and bioabsorbable membranes in the treatment of intrabony periodontal defects. A split-mouth study. *J Periodontol* 1999; 70: 255-262.
- 46) Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 643-647.
- 47) Ninomiya M, Azuma T, Kido J, Murakami S, Nagata T. Successful case of periodontal tissue repair with fibroblast growth factor-2: Long-term follow-up and comparison to enamel matrix derivative. *Clin Adv Periodontics* 2013; 3: 215-221.
- 48) Glickman I, Smulow JB. Alterations in the pathway of gingival inflammation into the underlying tissues induced by excessive occlusal forces. *J Periodontol* 1962; 33: 7-13.
- 49) Glickman I, Smulow JB. Effect of excessive occlusal forces upon the pathway of gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 1965; 36: 141-147.
- 50) Waerhaug J. The infrabony pocket and its relationship to trauma from occlusion and subgingival plaque. *J Periodontol* 1979; 50: 355-365.
- 51) Bloml f L, Hammarström L, Lindskog S. Occurrence and appearance of cementum hypoplasias in localized and generalized juvenile periodontitis. *Acta Odontol Scand* 1986; 44: 313-320.
- 52) Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Clinical parameters as predictors of destructive periodontal disease activity. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 257-265.
- 53) Haffajee AD, Socransky SS. Frequency distributions of periodontal attachment loss. Clinical and microbiological features. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 625-637.
- 54) Loesche WJ, Syed SA, Schmidt E, Morrison EC. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. *J Periodontol* 1985; 56: 447-456.
- 55) Blomqvist N. On the bias caused by regression toward the mean in studying the relation between change and initial value. *J Clin Periodontol* 1987; 14: 34-37.
- 56) Behlfelt K, Ericsson L, Jacobson L, Linder-Aronson S. The occurrence of plaque and gingivitis and its relationship to tooth alignment within the dental arches. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 329-337.
- 57) Davies TM, Shaw WC, Worthington HV, Addy M, Dummer P, Kingdon A. The effect of orthodontic treatment on plaque and gingivitis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 99: 155-161.
- 58) 大竹千生. 歯列不正と口腔衛生における指数の関連性—特に叢生歯列と歯垢付着, 歯肉炎について—. *口腔衛生会誌* 1995 ; 45 : 358-378.
- 59) 木村孔司. 顎関節症の増悪因子としての常時歯列接触癖. *日歯医師会誌* 2008 ; 60 : 1112-1119.
- 60) Goddard G, 和嶋浩一, 井川雅子著. McNeill C 監修. TMDを知る. 1 版. クインテッセンス出版: 東京; 1997.
- 61) Thompson BA, Blount BW, Krumholz TS. Treatment approaches to bruxism. *Am Fam Physician* 1994; 15: 49: 1617-1622.
- 62) 加藤隆史. 睡眠時ブラキシズムのメカニズム. *日歯医師会誌* 2011 ; 63 : 23.
- 63) Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent* 2003; 1: 7-16.
- 64) Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668-673.
- 65) 田島香菜, 町頭三保, 下神 梢, 江部由佳梨, 下田平貴子, 野口和行. 歯周病治療の定期健診における継続受診の要因に関する研究. *日衛学誌* 2020 ; 14 : 67-72.
- 66) Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol* 1986; 13: 590-596.
- 67) Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, Zahlen M, Lang NP. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: Results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 685-695.
- 68) Rosling B, Nyman S, Lindhe J, Jern B. The healing potential of the periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions. A 2-year clinical study. *J Clin Periodontol* 1976; 3: 233-250.
- 69) 森 真理, 加藤幸紀, 衣笠裕紀, 湯本泰弘, 伊藤泰城, 栗倉あずさ, 土居多門, 門 貴司, 長澤敏行, 古市保志. 垂直性骨吸収の経過に関する後向き研究, *日歯周誌* 2010 ; 52 : 161-169.

A Case Report of Comprehensive Periodontal Regenerative Therapy Using Fibroblast Growth Factor (FGF)-2 and Tissue Attachment Therapy for Generalized Severe Chronic Periodontitis

SUTO Mizuki and TATSUMI Junichi

Department of Periodontology, Division of Oral Infections and Health Science, Asahi University School of Dentistry

Abstract

Objective: We report on a case of comprehensive periodontal therapy with generalized chronic periodontitis (Stage III, Grade C), requiring periodontal regenerative surgery (using FGF-2) including open flap debridement (tissue attachment therapy) for vertical and horizontal bone defects.

Case: The patient was a 48-year-old man who presented with the chief complaint of gingival bleeding and tooth mobility. The total number of teeth was 28. At the initial examination, the rates of probing depth of 4–5 mm and ≥ 6 mm were total 96.5%. The rate of bleeding on probing was 97.0%. The plaque control record (PCR) was 68.8%. The periodontal inflamed surface area was 3791.0 mm². Gingival swelling and redness were observed in both jaws. Several teeth (especially the maxilla and mandibular anterior teeth) had displacement and premature contact/occlusal interference in 27. Three degrees of tooth movement were not detected, but two degrees of movement were detected in 27, and one degree of movement in 11, 12, 17, 21, 22, 31, 32 and 41. Dental radiographic images findings showed moderate horizontal alveolar bone resorption in both jaws, and deep vertical alveolar bone resorptions were observed in 13, 27, 36, 37, 45 and 46. Based on the above examinations, a diagnosis of localized periodontitis Stage III, Grade C with occlusal trauma in 27.

Treatment plan: Initial periodontal therapy was implemented to reduce inflammation. After re-evaluation, periodontal regenerative therapy using FGF-2 and open flap debridement were performed in the sites with residual PPD ≥ 4 mm. After the periodontal surgeries, supportive periodontal therapy was performed.

Treatment procedure: We attempted periodontal infection control, including instructions on oral hygiene, including scaling and root planing and professional mechanical tooth cleaning. After the initial periodontal therapy, the PPD was residual PD ≥ 4 mm with bleeding on probing. Surgical intervention, incision and debridement of the root surface and bone defect were performed using FGF-2. At the start of supportive periodontal therapy, there was no inflammation and the PCR performed score was reduced to 18.3%.

Conclusion: The key to the success of this case was the patient's high motivation and the multiple periodontal surgeries using FGF-2 led to a good clinical outcome. During 2 years of SPT, the periodontal condition has remained stable, without inflammation.

Key words: chronic periodontitis, tissue attachment therapy, periodontal regenerative therapy, fibroblast growth factor (FGF)-2

日本歯科保存学雑誌 第 68 巻総目次
(2025 年)

**THE JAPANESE JOURNAL
OF CONSERVATIVE DENTISTRY
VOLUME 68, 2025**

第 1 号 (令和 7 年 2 月 28 日発行)

原 著

レーザーおよび LED 照射器がバルクフィルユニバーサルシェード
コンポジットレジンの微小硬さに及ぼす影響

.....北原 信也, 石井 亮, 青木 良太, 林 佳奈
武藤 玲, 高橋 奈央, 高見澤俊樹, 宮崎 真至 (1)

術者の経験がステンレススチール製手用 K ファイルおよび
ニッケルチタン製ロータリーファイルを用いた根管形成に及ぼす影響

.....平野 恵子, 牧 圭一郎, 木村 俊介, 雲野 颯
大森 智史, 春日 柚香, 海老原 新, 興地 隆史 (8)

広島大学病院歯科保存診療科紹介患者の実態調査

.....古玉 大祐, 有田 拓矢, 宮田-有田彩加, 川柳 智暉, 平田-土屋志津
西藤-中山法子, 中西 惇, 吉田 和真, 熊谷 友樹, 貞岡 直樹
成瀬 友哉, 西濱 早紀, 高橋 洋平, 多賀竜太朗, 三宅 七海
山内 悠実, 上田 航輔, 河合 玲奈, 古庵 大地, 王 楚天
宋 冰心, 武田 克浩, 柴 秀樹 (16)

第 2 号 (令和 7 年 4 月 30 日発行)

誌上シンポジウム「デジタルデンティストリーが拓く新たな歯科医療」

シンポジウム概要.....未瀬 一彦, 斎藤 隆史 (51)
CAD/CAM 用ハイブリッドレジンの理工学的性質.....二瓶智太郎 (52)
CAD/CAM 冠の現状と診療指針.....小峰 太 (57)
CAD/CAM インレーの臨床応用への考察.....草間 幸夫 (63)

ミニレビュー

現在と未来の歯内治療への Bioactive glass 配合バイオマテリアルの応用.....鷺尾 絢子 (69)

原 著

歯内治療学基礎実習のための狭窄根管を有する人工歯の開発
—根管拡大形成後の質問票調査による有用性の評価—

.....北島佳代子, 鎗田 将史, 横須賀孝史, 新井 恭子
清水 公太, 松田浩一郎, 石井 瑞樹, 両角 俊哉 (72)

啓発策を組み合わせた歯科健診が職域における受診者の
口腔保健行動変容に及ぼす影響に関する検討

.....林 滉一朗, 村上 晃満, 青山 薫英, 小池 泰志
内山千代子, 徳田 糸代, 田村 好弘, 山本 幸夫
井原 一成, 村下 公一, 小林 恒, 中路 重之 (83)

第 3 号 (令和 7 年 6 月 30 日発行)

総 説

歯科保存専門医の申請に必要な保存修復難症例について.....島田 康史 (97)

原 著

酸化グラフェン超薄膜と口腔洗浄含嗽剤による抗菌性耐水コーティング

.....西田絵利香, 金本佑生実, 石井 花英, 郷田 隼, 宮治 裕史 (103)

岐阜県内の歯科診療所における根管洗浄に関するアンケート調査

.....	木方 一貴, 横川 大輔, 田中 雅士, 長谷川智哉 赤堀 裕樹, 堺 ちなみ, 山崎 真帆, 伊藤 友見 矢間 大登, 瀧谷 佳晃, 河野 哲 (113)
-------	--

日本の歯科大学・歯学部臨床における根管洗浄法
第 2 報 2024 年に実施したアンケート調査結果

.....	横川 大輔, 木方 一貴, 田中 雅士, 長谷川智哉 赤堀 裕樹, 堺 ちなみ, 山崎 真帆, 伊藤 友見 真部いづみ, 山口 穂佳, 瀧谷 佳晃, 河野 哲 (122)
-------	---

齲蝕リスク診断に基づく予防管理プログラムの効果
—ICDAS を用いた齲蝕評価による分析—

.....	菅井琳太郎, 新妻由衣子, 芳賀 秀郷, 北 はるな 松原こずえ, 城生 麻里, 永里 咲恵, 松田 梢 佐藤 祥子, 坂本奈津季, 小林 幹宏 (131)
-------	--

臨床報告

歯科訪問診療の業務に関する歯科衛生士の意識調査

.....	堀 十月, 市川 清香, 高橋 明里, 宮崎 玲菜 水野 憲子, 長屋優里菜, 野村 玲奈, 久世恵里子 日下部修介, 二階堂 徹 (140)
-------	---

第 4 号 (令和 7 年 8 月 31 日発行)

総 説

成人の歯の保存的治療を考える.....	高橋 慶壮 (153)
---------------------	-------------

原 著

新規開発した狭窄根管を有する人工歯におけるステンレススチール製手用

K ファイルとニッケルチタン製ロータリーファイルを用いた

根管拡大形成時の力学的解析.....	北島佳代子, 横須賀孝史, 新井 恭子 清水 公太, 鎗田 将史, 松田浩一郎 石井 瑞樹, 両角 俊哉 (161)
--------------------	--

症例報告

う蝕, 歯周疾患を初発原因としない根尖性歯周炎の一例.....	細野 隆也, 植竹 貴弘, 神谷 直孝 小峯 千明 (173)
---------------------------------	------------------------------------

第 5 号 (令和 7 年 10 月 31 日発行)

総 説

歯科における医療関連感染を防止するために.....	野崎 剛徳 (195)
---------------------------	-------------

誌上シンポジウム「保存治療のイノベーションを目指した研究開発」

シンポジウム概要.....	齋藤 正寛 (201)
光イノベーションが創出する次世代歯科医療.....	矢野 隆章 (202)
3D バイオプリンターを応用した新たな外科的歯内療法確立を目指して.....	鷺尾 絢子 (205)
歯肉幹細胞由来エクソソームを用いた新しい歯周治療.....	福田 隆男 (208)
歯周病スクリーニングにおける唾液中カルプロテクチン測定の有用性 —国民皆歯科健診に向けた簡易な歯周病検査への挑戦—.....	稲垣 裕司 (212)

原 著

歯髄創傷治癒を促進する Protein S100A7 のラット歯髄における標的分子の探索

.....渡邊 昌克, 武部 克希, 岡本 基岐, 森山 輝一, 中谷 公貴
泉井 陽菜, 田中 亮祐, 小道 俊吾, 高橋 雄介, 林 美加子 (218)

症例報告

広汎型重度慢性歯周炎患者 (Stage III, Grade C) に対し組織付着療法と

塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) 製剤を用いた歯周組織再生療法で対応した一症例

.....須藤 瑞樹, 辰巳 順一 (227)

日本歯科保存学雑誌投稿規程

1. この学術雑誌は、研究成果の論文発表による発信を通して、歯科保存学（保存修復学、歯内療法学、歯周病学）の発展に寄与することを目的としている。そのため、歯科保存学の基礎、臨床、教育ならびに歯科保存学を基盤とした歯科医学全般に関する論文を掲載する。
2. 論文の種類は、原則として原著論文（独創性がある研究の成果に関するもの）、総説（歯科保存学に関する争点を整理して今後の方向性を示唆しようとするもの、あるいは既発表論文の内容をまとめて新たな概念を提唱しようとするもの）、ミニレビュー（歯科保存学に関する最近のトピックを総説形式で簡潔にまとめたもので、各賞の受賞論文を含む）、症例・臨床報告（歯科保存学領域から広く歯科医療の実践と発展に有用となる臨床の記録）の4種に分類する。なお、総説とミニレビューは、編集委員会からの依頼によるものと投稿によるものとに分ける。
3. 原著論文および症例・臨床報告の内容は、過去に他誌に掲載されたり、現在投稿中あるいは掲載予定でないものに限る。
4. 論文の採否は、査読を経て決定する（編集委員会からの依頼によるものを除く）。
5. 投稿原稿は、日本語または英語で簡潔に記述されたものとする。
6. 原著論文の形式は、原則として和文（英文）抄録、緒言、材料および方法、結果あるいは成績、考察、結論、文献、英文（和文）抄録の順に記載する。原著論文以外の論文も、原則としてこれに準ずる。
7. 本誌の発行は、原則として2月、4月、6月、8月、10月および12月に行う。12月には英文誌“Operative Dentistry, Endodontology and Periodontology”として発行する。また、必要があれば増刊する。
8. 筆頭著者が会員の場合のみ、一定額の掲載料補助を行う。また、筆頭著者が会員であるが共著者に非会員が含まれる場合については、掲載料補助は行われるが非会員の人数に応じて別途負担金を求める。なお、図表・写真などの実費、発送および別刷にかかわる費用、J-STAGE 登載用データ作成代は、著者負担とする。ただし、編集委員会からの依頼によるものは除くものとする。
9. 論文投稿票は、最新のものをを用い、投稿原稿に必ず添付する。
10. 受付日は、投稿原稿が学会事務局へ到着した日付とする。また、受理日は、査読担当者から採択可と判定された日付とする。
11. 掲載順序は、受理順とする。なお、採択論文の掲載証明は希望がある場合に発行する。
12. 論文投稿は E-mail 投稿または学会ホームページ等からの Web 投稿とする。投稿原稿の送付先は、学会事務局とする。
13. 著者による校正は、原則として2校までとする。その際には、字句の著しい変更、追加、削除などは認めない。校正刷は所定の日までに必ず返却する。校正不要の場合には、その旨表紙左側に明記する。
14. 本誌掲載の著作物の著作権は、本学会に帰属するものとする。
15. 機関リポジトリへは、掲載号の電子公開時点から著者最終原稿あるいは出版社版（PDF）の登録を認める。出典表示を行うこととする。
16. この規程にない事項は、別に編集委員会で決定する。

附則

1. 本規程は平成6年11月10日から施行する（第38巻第1号より適用）。
2. 本規程は平成7年10月26日から一部改正し施行する。
3. 本規程は平成9年6月5日から一部改正し施行する。
4. 本規程は平成11年11月17日から一部改正し施行する。
5. 本規程は平成16年6月9日から一部改正し施行する。
6. 本規程は平成18年11月9日から一部改正し施行する。
7. 本規程は平成20年6月5日から一部改正し施行する。
8. 本規程は平成21年10月28日から一部改正し施行する。
9. 本規程は平成22年6月3日から一部改正し施行する。
10. 本規程は平成24年6月28日から一部改正し施行する。
11. 本規程は平成25年6月27日から一部改正し施行する。
12. 本規程は令和2年6月25日から一部改正し施行する。

13. 本規程は令和 3 年 6 月 9 日から一部改正し施行する.
14. 本規程は令和 6 年 5 月 16 日から一部改正し施行する.
投稿にあたっては「投稿規程」のほか、必ず各巻の 1 号に掲載されている「投稿の手引き」に準拠すること.

複写をご希望の方へ

本学会は、本誌掲載著作物の複写複製に関する権利を学術著作権協会に委託しております.

本誌に掲載された著作物の複写複製をご希望の方は、学術著作権協会 (<https://www.jaacc.org/>) が提供している複製利用許諾システムを通じて申請ください.

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、直接本学会へお問い合わせください.

Reprographic Reproduction outside Japan

The Japanese Society of Conservative Dentistry authorized Japan Academic Association For Copyright Clearance (JAC) to license our reproduction rights of copyrighted works. If you wish to obtain permissions of these rights in the countries or regions outside Japan, please refer to the homepage of JAC (<https://www.jaacc.org/en/>) and confirm appropriate organizations to request permission.

編集後記

●本年度より編集委員を拝命いたしました、昭和医科大学歯内治療の鈴木と申します。初めての編集委員で戸惑っている部分もございますが、先生方からの貴重な論文を真摯に査読させていただき、微力ながら学会に貢献できればと思っております。どうぞよろしくお願い申し上げます。

●異常気象といわれる昨今ですが、今年の暑さは例年に増して異常でした。現在9月末ですが、ようやく朝夕に秋の気配を感じるようになったなあとホッとしたのも束の間、昨日はまた日中30度を超え、就寝時には冷房が必要でした。「暑さ寒さも彼岸まで」はもう通用しないようです。

●今月は東京にも線状降水帯の被害がありました。被災された方々には心よりお見舞いを申し上げます。私が勤務する歯科病院でも浸水の被害があり、病院の1Fと地下が水浸しになってしまいました。私の医局は4Fであるにもかかわらず、バルコニーに溜まった水が窓から室内に侵入し、排水作業に追われました。幸い大事には至りませんでした。災害は決して対岸の火事ではなく、日頃から防災意識をもつことの重要性を改めて認識いたしました。

●一方で明るい話題もありました。34年ぶりに東京で世界陸上が開催され、大いに盛り上がりしました。トラック競技では日本人選手のメダルこそなかったものの、男子400mや110mハードルの決勝進出など、久しぶりにテレビの前でわくわくさせられました。特に印象に残っているのは、男子棒高跳びで世界記録を更新したデュブランティスでしょうか。あの緊張感の中で最後に成功させる精神力には深い感銘と刺激を受けました。日々、高みを目指して取り組んでいる精密なトレーニングの賜物でもあるでしょう。私たち医療者・研究者も、診療や研究において、常に新しいことに目を向け、自分自身を成長させるべく日々努力する大切さを改めて感じました。

●最後になりましたが、本号へご投稿いただきました先生方、発行にご尽力をいただいた皆様に心より感謝を申し上げます。今後とも日本歯科保存学雑誌および Operative Dentistry, Endodontology and Periodontology (ODEP) への論文のご投稿を何卒よろしくお願い申し上げます。

(鈴木規元 記)

日本歯科保存学雑誌編集委員会

委員長	武 市 収 (日本大学歯学部)
副委員長	西 谷 佳 浩 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
	音 琴 淳 一 (松本歯科大学)
	北 村 和 夫 (日本歯科大学)
	小 峯 千 明 (日本大学松戸歯学部)
	鈴 木 規 元 (昭和医科大学歯学部)
	高 橋 慶 壮 (奥羽大学歯学部)
	長 野 孝 俊 (鶴見大学歯学部)
	野 田 守 (岩手医科大学歯学部)
	前 田 博 史 (大阪歯科大学)
	諸 富 孝 彦 (愛知学院大学歯学部)
	山 田 聡 (東北大学大学院歯学研究科)
	横 瀬 敏 志 (明海大学歯学部)
	和 田 尚 久 (九州大学大学院歯学研究院)
幹 事	鈴 木 裕 介 (日本大学歯学部)

編集・発行予定

号	投稿締切日	発行日
1	前年11月15日	2月末日
2	1月15日	4月末日
3	3月15日	6月末日
4	5月15日	8月末日
5	7月15日	10月末日
英文誌	9月15日	12月末日

(50音順)

令和7年10月31日 発行

編集兼発行者

制 作 者

印 刷 所

発 行 所

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会理事長

北 村 知 昭

一般財団法人 口腔保健協会

<https://www.kokuhoken.or.jp/>

三 報 社 印 刷 株 式 会 社

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会

日 本 歯 科 保 存 学 雑 誌 編 集 委 員 会

〒170-0003 東京都豊島区駒込1-43-9

(一財) 口 腔 保 健 協 会 内

電 話 03 (3947) 8891

F A X 03 (3947) 8341

特定非営利活動法人 日本歯科保存学会賛助会員名簿

賛 助 会 員 名	郵便番号	所 在 地	電話番号
アグサジャパン株式会社	540-0004	大阪府中央区玉造 1-2-34	(06)6762-8022
医 歯 薬 出 版 株 式 会 社	113-8612	東京都文京区本駒込 1-7-10	(03)5395-7638
イボクラールビバデント株式会社	113-0033	東京都文京区本郷 1-28-24 4F	(03)6801-1303
長 田 電 機 工 業 株 式 会 社	141-8517	東京都品川区西五反田 5-17-5	(03)3492-7651
エンピスタジャパン株式会社	140-0001	東京都品川区北品川 4-7-35 御殿山トラストタワー 13F	(0800)111-8600
カボプランメカジャパン株式会社	140-0001	東京都品川区北品川 4-7-35 御殿山トラストタワー 15F	(0800)100-6505
クラレノリタケデンタル株式会社	100-0004	東京都千代田区大手町 2-6-4 常盤橋タワー	(03)6701-1700
クルツァー ジャパン株式会社	113-0033	東京都文京区本郷 4-8-13 TSK ビル 2F	(03)5803-2151
小 林 製 薬 株 式 会 社	567-0057	大阪府茨木市豊川 1-30-3	(072)640-0117
コルテンジャパン合同会社	190-0012	東京都立川市曙町 2-25-1 2F	(042)595-6945
株 式 会 社 サ ン ギ	104-8440	東京都中央区築地 3-11-6 築地スクエアビル	(03)3545-6000
サンメディカル株式会社	524-0044	滋賀県守山市古高町 571-2	(077)582-9981
株 式 会 社 ジ ー シ ー	113-0033	東京都文京区本郷 3-2-14	(03)3815-1511
株式会社ジーシー昭和薬品	113-0033	東京都文京区本郷 1-28-34	(03)5689-1580
株 式 会 社 松 風	605-0983	京都市東山区福稲上高松町 11	(075)561-1112
ソルベントム合同会社	141-8684	東京都品川区北品川 6-7-29	(03)6409-3800
タカラベルモント株式会社	542-0083	大阪府中央区東心斎橋 2-1-1	(06)6212-3619
デンツプライシロナ株式会社	106-0041	東京都港区麻布台 1-8-10	(03)5114-1005
株式会社東洋化学研究所	173-0004	東京都板橋区板橋 4-25-12	(03)3962-8811
株式会社トクヤマデンタル	110-0016	東京都台東区台東 1-38-9 イトーピア清洲橋通ビル 7F	(03)3835-2261
株 式 会 社 ナ カ ニ シ	322-8666	栃木県鹿沼市下日向 700	(0289)64-3380
株 式 会 社 ニ ッ シ ン	601-8469	京都市南区唐橋平垣町 8	(075)681-5346
日本歯科薬品株式会社	750-0025	山口県下関市竹崎町 4-7-24	(083)222-2221
ネオ製薬工業株式会社	150-0012	東京都渋谷区広尾 3-1-3	(03)3400-3768
白 水 貿 易 株 式 会 社	532-0033	大阪府淀川区新高 1-1-15	(06)6396-4455
ピ ャ ス 株 式 会 社	132-0035	東京都江戸川区平井 6-73-9	(03)3619-1441
マ ニ ー 株 式 会 社	321-3231	宇都宮市清原工業団地 8-3	(028)667-1811
株 式 会 社 茂 久 田 商 会	650-0047	神戸市中央区港島南町 4-7-5	(078)303-8246
株 式 会 社 モ リ タ	564-8650	大阪府吹田市垂水町 3-33-18	(06)6388-8103
株 式 会 社 モ リ ム ラ	110-0005	東京都台東区上野 3-17-10	(03)3836-1871
Y A M A K I N 株 式 会 社	543-0015	大阪府天王寺区真田山町 3-7	(06)6761-4739
株 式 会 社 ヨ シ ダ	110-0005	東京都台東区上野 7-6-9	(03)3845-2931

(五十音順)

(第 卷 号掲載希望)

- [illegible]

-

年 月 日

・論文タイトル _____

・ 著者（全員）	印	印	印
	印	印	印
	印	印	印
	印	印	印
	印	印	印

(次頁にチェックリストがあります)

貴稿が日本歯科保存学雑誌の投稿規程に沿ったものであるかを確認し、1～12の項目については、必ず著者チェック欄にチェック（✓印）して下さい。さらに、その項目について、所属機関の編集連絡委員のチェックを受けてから投稿して下さい。（編集連絡委員名簿は各巻1・4号に掲載しています）

なお、13～20の項目については該当する場合にチェックして下さい。

チェック 著者 編集連絡委員	チェック 編集委員会
☐ ☐ 1. 保存学会 HP 掲載の最新の投稿票を用いていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 2. 原稿（図、表を含む）は A4 サイズで作成していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 3. 原稿は和文（英文）表紙、和文（英文）抄録、本文、文献、英文（和文）表紙、英文（和文）抄録の順になっていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 4. 和文抄録、英文抄録には、見出しが付いていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 5. 和文・英文各表紙の末尾に責任著者連絡先が記入してありますか。	☐ ☐
☐ ☐ 6. 和文・英文各キーワード（索引用語）を 3 語程度、和文抄録・英文抄録の末尾に記入してありますか。	☐ ☐
☐ ☐ 7. 表紙には、ランニングタイトルが記入してありますか。	☐ ☐
☐ ☐ 8. 原稿には通しページ番号（表紙から文献まで）が記載されていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 9. 文献は所定の書き方で、引用順になっていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 10. 図表にはそれぞれ番号が記入してありますか。	☐ ☐
☐ ☐ 11. 図表とその説明は英語で表記していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 12. 投稿論文に関わる利益相反（COI）自己申告書を添付していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 13. トレースの必要な図は、余白にその旨記載してありますか。	☐ ☐
☐ ☐ 14. カラー掲載希望の場合にはカラーデータを、モノクロ掲載希望の場合にはモノクロデータを添付していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 15. 英文論文の場合は、ネイティブスピーカー等による英文校閲証明書を添付していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 16. ヒトを対象とする研究について、所属機関の長もしくはその長が委託する倫理委員会等の承認を得ていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 17. 再生医療等安全性確保法に定められている再生医療等技術を含む症例発表については、その法に従い患者に提供された技術であることを明記していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 18. 適応外使用の薬剤・機器あるいは国内未承認の医薬品、医療機器、再生医療等製品を用いた治療法を含む症例発表については、所属機関の長もしくはその長が委託する倫理審査委員会、未承認新規医薬品等審査委員会等の承認を得ていますか。	☐ ☐
☐ ☐ 19. 患者資料（臨床写真、エックス線写真など）を症例報告論文に掲載するにあたり、患者（保護者・代諾者）から同意を得ていることを明記していますか。	☐ ☐
☐ ☐ 20. 論文発表に際して、研究対象者（患者）個人が特定できないよう、個人情報を保護していますか。	☐ ☐

編集連絡委員名 _____ (印)

編集委員会からのお願い：所属機関に編集連絡委員がおられない場合には、その旨明記の上、締切日に余裕をもって事務局までお送り下さい。

Thinking ahead. Focused on life.



Spaceline EX

スペースライン EXが iFデザイン賞の金賞を受賞

ドイツのiFデザイン賞は、50年以上の歴史を有し、各国から選ばれた審査員によって厳正に選考される世界的に権威のあるデザイン賞です。世界中から6,400以上のエントリーがあった中、最優秀デザインとして75件に授与される金賞（iF GOLD AWARD）をスペースライン EXが受賞しました。人間工学に基づき緻密に計算されたデザインは、患者さんだけでなく術者にも理想的で洗練されたデザインであると評価されました。



発売

株式会社 モリタ

大阪本社 大阪府吹田市垂水町3-33-18
〒564-8650 T 06. 6380 2525

東京本社 東京都台東区上野2-11-15
〒110-8513 T 03. 3834 6161

お問合せ お客様相談センター 歯科医療従事者様専用
T 0800. 222 8020（フリーコール）

製造販売・製造

株式会社 モリタ製作所

本社工場 京都府京都市伏見区東浜南町680
〒612-8533 TEL 075-611-2141

久御山工場 京都府久世郡久御山町市田新珠城190
〒613-0022 TEL 0774-43-7594

販売名：スペースライン

一般的名称：歯科用ユニット

機器の分類：管理医療機器（クラスⅡ）

特定保守管理医療機器

医療機器認証番号：228ACBZX00018000

www.dental-plaza.com

ESTECER II

BONDMER Lightless II で 簡単前処理、術式の統一



CR充填時の
ボンディング



支台築造時の
前処理



補綴物・補綴装置の
前処理



セメンティング時の
前処理



補綴物も歯質も操作はひとつ



混和



塗布



エアブロー

—— 塗布後の待ち時間も光照射も不要！ ——

エステセム II

- CAD/CAMハイブリッドレジンも安定した接着力。
- 垂れにくく、余剰セメントも除去しやすいペースト。
- 無機フィラー74wt%で高強度を実現。

歯科接着用レジンセメント

エステセム II

ボンドマー ライトレス II セット

(管理医療機器) 認証番号228AFBZX00129000



オートミックスセット

標準医院価格 ¥20,500 / セット



ハンドミックスセット

標準医院価格 ¥20,500 / セット



詳細は特設サイトで！

<https://www.tokuyama-dental.co.jp/bondmer2>



株式会社トクヤマデンタル

本社 〒110-0016 東京都台東区台東1-38-9

お問い合わせ・資料請求
インフォメーションサービス

0120-54-1182

受付時間

9:00~12:00/13:00~17:00(土日祝日は除く)

Webにもいろいろ情報載っています!!

トクヤマデンタル

検索

う蝕病変を明確に捉える**咬翼法**の規格撮影に



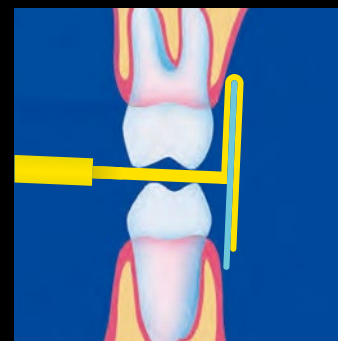
デンタルフィルム、イメージングプレート用
クイックバイト/フィルムホルダー



CCDセンサー用
クイックバイト/センサーホルダー

咬翼法は臼歯部の隠れたう蝕や隣接面う蝕、咬合面う蝕など、視診だけでは検出が困難な病変の補助的診査として優れた撮影方法です。

クイックバイトを用いるとフィルムタブは不要で、毎回正しい位置と角度の咬翼法による規格撮影を簡単に行うことができます。



クイックバイトによる
撮影ポジション



クイックバイトの使用方法を
動画でチェック

フィルムホルダー 一般医療機器 歯科用X線ビームアライメント装置 医療機器製造販売届出番号:13B1X10405100100
センサーホルダー 一般医療機器 歯科用X線ビームアライメント装置 医療機器製造販売届出番号:13B1X10405102700

Customer's
Voiceのご案内



伊藤 直人 先生、藤森 直子 先生ご執筆、
咬翼法に関する臨床レポートを公開中。
是非、ご覧ください。



エンビスタジャパン
Webサイト

Envista エンビスタジャパン株式会社

〒140-0001 東京都品川区北品川 4-7-35 御殿山トラストタワー

TEL:0800-111-8600 FAX:03-6866-7273

www.envistaco.jp

Merssage



歯科医院用

メルサーージュ プロフェッショナルケア PMTCペースト

装いも新たにリニューアル

メルサーージュ プロ ワンペーストを中心に
患者さまの口腔内の状態に合わせてペーストを選択いただけます。



ステイン除去から仕上げまで

メルサーージュ プロ ワンペースト クリーニングペースト

薬用歯磨 医薬部外品 歯科医院用

販売名：メルサーージュ P ワンP
容量：65g 香味：フレッシュミント
標準医院価格：¥2,000

天然歯・補綴装置に優しくアプローチ

メルサーージュ プロ TTプラス トリートメントペースト

薬用歯磨 医薬部外品 歯科医院用

販売名：メルサーージュ P TT
容量：40g 香味：オレンジミント
標準医院価格：¥1,800

卵殻由来「ヒドロキシアパタイト※」配合
※清浄剤

メルサーージュ プロ APプラス トリートメントペースト

歯みがき類 口腔化粧品 歯科医院用

販売名：メルサーージュ APプロ
容量：65g 香味：ユズミント
標準医院価格：¥2,900

強固な着色除去に

メルサーージュ プロ ステインオフ ポリッシングペースト

歯面研磨材 一般医療機器
医療機器届出番号 26B1X00004000295
容量：40g 香味：ナチュラルミント
標準医院価格：¥1,800

製品の詳細はこちらまで…



価格は2025年10月現在の標準医院価格(消費税抜き)です。

シングルシェード充填用インジェクタブルレジン

G-フロー ONE

保険適用

GC友の会
歯科医師会員配付製品

GC

Smile
for the
World
Since 1921
100 years of Quality in Dental

ユニバーサルシェードに さらなる付加価値を

Point 1

ツヤが出やすく研磨がラク
長期的にツヤを維持

Point 2

低吸水で着色しにくい

Point 3

高い曲げ強度と
優れた耐摩耗性

Point 4

幅広い症例で使いやすい
ローフロータイプ

最適化された光透過性・光拡散性・彩度

粒度の異なるフィラーの組み合わせにより光拡散性が向上しレジマトリックス内部で色を拡散させ、より優れたカメレオン効果をもたらします。

これまでのGCのCR開発の経験を活かし光透過性、光拡散性、彩度を最適化することで、ワンペーストで様々な色調に適合するCR開発を達成しました。



専門サイトはこちら

ワンペースト

1本で幅広いシェードに対応

「G-フロー ONE」は、シンプル&スピーディー！
1本で、CR修復を幅広くサポートします。
各窩洞に対する症例を多数掲載した症例集
で確かめください。



症例集はこちら



包装●1 箱：
シリンジ 3.4g (2.0mL) 1本、フィリングチップⅢ プラスチック2個、
フィリングチップⅢ ニードル1個、フィリングチップ用キャップ1個

歯科充填用コンボジットレジン
ジーシー G-フロー ONE
管理医療機器 306AKBZX00075000

発売元 株式会社 ジーシー / 製造販売元 株式会社 ジーシー デンタルプロダクツ
東京都文京区本郷3丁目2番14号 愛知県春日井市鳥居松町2丁目285番地

カスタマーサービスセンター お客様窓口 ☎ 0120-416480 受付時間 9:00a.m.~5:00p.m. (土曜日、日曜日、祝日を除く) <https://www.gc.dental/japan/>
※アフターサービスについては、最寄りの営業所へお願いします。

支店 ●東京 (03)3813-5751 ●大阪 (06)4790-7333 営業所 ●北海道 (011)729-2130 ●東北 (022)785-8040 ●名古屋 (052)757-5722 ●九州 (092)441-1286

※掲載の内容は、2025年8月現在のものです。※価格は希望医院価格です(価格には消費税は含まれておりません)。※色調は印刷のため現品と若干異なることがあります。