

日時：9月7日（日）13:30-14:10

会場：E会場（会議場2階 22会議室）

座長：中村 史朗（昭医大 歯 口腔生理）

一般演題（口演）筋肉1（03-PM-E1～4）

03-PM-E1 「咬合異常による心機能障害の発症過程における Epac の役割」

安部 真理子¹、友成 博¹、奥村 敏²、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、
伊藤 愛子¹、松尾 一郎⁴、三ツ林 喬央²、松原 廉⁵
（¹ 鶴大 歯 矯正、² 鶴大 歯 生理、³ 鶴大 歯 口腔解剖、⁴ 東医大 口外、
⁵ 鶴大 歯 小児歯）

【目的】咬合異常は交感神経活性を高め、心疾患発症のリスクファクターとなることが報告されている。我々は新規cAMP活性化因子（exchange protein directly activated by cAMP; Epac1）欠損マウスは、種々の心不全誘発刺激に対して抵抗性を示すことを明らかにした。以上の研究成果を踏まえ「Epac選択的抑制剤ESI-09は、咬合異常により誘導される心機能障害を抑制する」という仮説をたて、その検証をマウス下顎切歯に歯科用レジンを装着して作成する咬合挙上（Bite-opening; B0）マウスモデルを用いて検証した。

【方法】雄性マウス（16週令；C57/BL6）、対照群、B0群、ESI-09（0.1g / Lを含む飲料水）、ESI-09+ B0の4群に分け、B0処置2週後、心筋収縮能（心エコー）を計測した。

生理学実験終了後に心筋を摘出し、組織学的解析として、Masson trichrome 染色（線維化）とTUNEL染色（アポトーシス）を行った。

【結果】心肥大の程度（心筋重量（mg）/ 脛骨長（mm））は、4群間で有意差は観察されなかった。心筋収縮能は、対照群と比較してB0群で有意に減少したが、その減少はESI-09の併用により有意に抑制された。組織学的解析の結果、心臓線維化ならびに心筋細胞のアポトーシスの割合は、B0群で有意に増加したが、その増加はESI-09の併用により有意に抑制された。

【結論】咬合異常による心機能障害の発症過程におけるEpac活性化の重要性が示唆された。

03-PM-E2 「萌出不全により咬合欠如を伴うマウスの心筋リモデリングに対する組織学的検討」

成山 明具美¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、松原 廉¹、石川 美佐緒³、伊藤 愛子⁴、
松尾 一郎⁵、早川 佳男⁶、朝田 芳信¹、奥村 敏²
（¹ 鶴大 歯 小児歯、² 鶴大 歯 生理、³ 鶴大 歯 口腔解剖、⁴ 鶴大 歯 矯正、
⁵ 東医大 口外、⁶ 鶴大 歯 麻酔）

【目的】小児期における咀嚼機能の発達は顎や口腔だけでなく、呼吸器、消化器などの全身の成長や学習能力、社会性の発達にも影響を及ぼすことが報告されている。本研究では無歯顎モデルマウスを用いて咬合刺激の欠如が心臓に及ぼす影響を組織学的に解析した。

【方法】Microphthalmia-associated transcription factor (mitf) 遺伝子に突然変異をもつ小眼球症マウス(mi/mi)は、歯の萌出不全により咬合刺激が欠如している。12週齢雄性mi/miおよび野生型（wild-type: WT）マウスの心筋リモデリング（筋萎縮、線維化、アポトーシス）について、それぞれHE染色、マッソン・トリクローム染色、TUNEL染色を行い組織学的に解析した。また、酸

化ストレス評価のため8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 染色を行い、8-OHdG陽性細胞の割合を算出した。

【結果】mi/mi心筋では、WTと比較して筋線維横断面積（Cross sectional area: CSA）の減少および線維化領域、アポトーシスの増加がみとめられた。さらに、mi/mi心筋では、酸化ストレスマーカーである8-OHdG陽性細胞の割合が有意に増加していた。

【結論】生後からの咬合刺激の欠如により心臓リモデリングが誘導され、そのメカニズムの1つとして酸化ストレスの上昇が示唆された。

03-PM-E3 「咬合異常は咬筋のサルコペニアならびにリモデリングを誘導する」

伊藤 愛子¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、成山 明具美⁴、松尾 一郎⁴、
早川 佳男⁵、安部 真理子¹、友成 博¹、奥村 敏²

(¹ 鶴大 歯 矯正、² 鶴大 歯 生理、³ 鶴大 歯 口腔解剖、⁴ 鶴大 歯 小児歯、
⁵ 東医大 茨城医療セ 歯科口外、⁶ 鶴大 歯 麻酔)

【目的】咬合異常がレニン-アンジオテンシン(RAS)系の活性化を誘導し、心臓リモデリング(心肥大、線維化、アポトーシス)と、心機能低下を誘導すること、RAS阻害剤(カプトプリ:Cap)によりその効果が心抑制されることを明らかにした。本研究では、マウスの下顎切歯に歯科用レジンを着着した咬合異常モデルマウス(Bite-opening; B0)を用いて、咬合異常が骨格筋(咬筋)に及ぼす効果について検証を試みた。

【方法】雄性マウス(16週令、C57/BL6)を、対照群、B0群、Cap(0.1g / Lを含む飲料水)群、Cap+B0群の4群に分け、B0処置2週後、咬筋を摘出し、体重、筋重量を調べた。

組織学的解析として、マッソントリクローム染色(線維化)とTUNEL染色(アポトーシス)を行った。

【結果】コントロール群に比べB0群では咬筋の重量および筋細胞横断面積は有意に減少していた。一方、B0+Cap投与群では有意な影響は認められなかった。咬筋の線維化ならびにアポトーシスは、B0群で有意に増加し、B0+Cap群では、その効果が抑制された。

【結論】RASの活性化は骨格筋に対しては委縮(サルコペニア)ならびにリモデリング(線維化、アポトーシス)を誘導することが示唆された。

03-PM-E4 「咬合不調和が咬筋に与える影響 –開口負荷による酸化ストレスとキサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリノールを用いた検討–」

松原 廉¹、吹田 憲治³、三ツ林 喬夫³、成山 明具美²、松尾 一郎⁵、伊藤 愛子⁴、
大貫 芳樹³、朝田 芳信²、奥村 敏³

(¹ 鶴大 歯 小児歯、² 鶴大 歯 小児歯、³ 鶴大 歯 生理、⁴ 鶴大 歯 矯正、
⁵ 東医大 茨城医療セ 歯科口外)

【目的】咬合不調和により誘導される慢性ストレスは顎顔面領域をはじめとした全身の諸器官に対し影響を及ぼすことが示唆されている。我々は下顎切歯に歯科用レジンを着着して開口負荷(bite-opening; B0)を与えた咬合異常マウスの心筋組織内ではキサンチンオキシダーゼ(XO)の発現と心筋リモデリング(線維化、アポトーシス)が誘導されることを報告した。しかしながら咬合異常が骨格筋(咬筋)に及ぼす影響については十分な検討が行われていない。本研究では咬合異常が骨格筋(咬筋)に与える影響についてB0モデルを用いて検討した。

【方法】16週齢の雄性C57BL/6を1)コントロール群、2)B0群、3)XO阻害剤(アロプリノール; ALL0)単独投与群、4)B0+ALL0併用群の4群を作成した。B0負荷2週後に体

重測定後速やかに咬筋摘出し重量を測定した。次に組織的解析として咬筋の断面積(Cross sectional area: CSA)、マッソントリクローム染色(線維化)、タネル染色(アポトーシス)、8-hydroxy-2'-deoxyguanosine(8-OHdG)染色(酸化ストレス)を行った。

【結果】コントロール群と比較しB0群では咬筋のCSAは有意に減少した。線維化領域、アポトーシス陽性細胞率、酸化ストレス陽性細胞率はB0負荷2週後に有意に増加したが、その増加はB0+ALL0群では観察されなかった。

【結論】咬合異常により咬筋の委縮と咬筋リモデリングが誘導され、その発症過程における酸化ストレスの重要性が示唆された。