

# 歯科口腔外科学

## 1 構成員

	平成18年3月31日現在
教授	1人
助教授	1人
講師（うち病院籍）	2人（2人）
助手（うち病院籍）	2人（1人）
医員	5人
研修医	3人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	3人（0人）
研究生	4人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	2人
その他（技術補佐員等）	1人
合 計	24人

## 2 教員の異動状況

- 橋本 賢二（教授）（H1. 8. 1～現職）  
 加藤 文度（助教授）（H14. 10. 1～現職）  
 三浦 隆男（講師）（H12. 2. 1～現職）  
 長田 哲次（講師）（H15. 3. 1～現職）  
 鈴木 浩之（助手）（H14. 9. 1～現職）  
 田中 秀生（助手）（H15. 4. 1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成17年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	13編（1編）
そのインパクトファクターの合計	66.60
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1編
(3) 総説数（うち邦文のもの）	1編（1編）
そのインパクトファクターの合計	0
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0編（0編）
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	3編（2編）
そのインパクトファクターの合計	0

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Nagata T, Schmelzeisen R, Mattern D, Schwarzer G, Ohishi M: Application of fuzzy inference to European patients to predict cervical lymph node metastasis in carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34, 138-42, 2005
2. Toyoda H, Yamada J, Ueno S, Okabe A, Kato H, Sato K, Hashimoto K, Fukuda A: Differential functional expression of cation-Cl<sup>-</sup> cotransporter mRNAs (KCC1, KCC2, and NKCC1) in rat trigeminal nervous system. *Mol Brain Res* 133, 12-18, 2005
3. Toyoda H, Zhao MG, Zhuo M: Roles of NMDA receptor NR2A and NR2B subtypes for long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Eur J Neurosci* 22, 485-494, 2005
4. Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, Hieshima K, Jin Z, Katou F, Hashimoto K, Yoshie O: Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8<sup>+</sup> T cells via dopamine receptor D3. *J Immunol* 176, 848-56, 2006

インパクトファクターの小計 [13.12]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. Ko S, Zhao M, Toyoda H, Qiu CS, Zhuo M: Altered behavioral responses to noxious stimuli and fear in GluR5- or GluR6-deficient mice. *J Neurosci*. 25, 977-984, 2005
2. Zhao MG, Toyoda H, Ko S, Ding HK, Wu LJ, Zhuo M: Deficits in trace fear memory and long-term potentiation in a mouse model for Fragile X syndrome. *J Neurosci* 25, 7385-7392, 2005
3. Wu LJ, Zhao MG, Toyoda H, Ko S, Zhuo M: Kainate receptor-mediated synaptic transmission in the adult anterior cingulate cortex. *J Neurophysiol* 94, 1805-1813, 2005
4. Zhao MG, Toyoda H, Lee YS, Wu LJ, Ko SW, Zhang XH, Jia Y, Shum F, Xu H, Li BM, Kaang BK, Zhuo M: Roles of NMDA NR2B subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. *Neuron* 47, 859-872, 2005
5. Wu LJ, Toyoda H, Zhao MG, Lee YS, Tang J, Ko S, Zerninatti CV, Jia Y, Shum FWF, Bu G, Wei F, Xu TL, Muglia LJ, Chen ZF, Auberson Y, Kaang BK, Zhuo M: Upregulation of forebrain NMDA NR2B receptors contributes to behavioral sensitization after inflammation. *J Neurosci* 25, 11107-11116, 2005
6. Wei F, Vadakkan KI, Toyoda H, Wu LJ, Zhao MG., Xu H, Shum FWF, Jia Y, Zhuo M: Calcium-stimulated adenylyl cyclases contribute to activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in spinal dorsal horn neurons in adult rats and mice. *J Neurosci* 26, 851-861, 2006
7. Ko SW, Jia Y, Xu H, Yim S, Jang DH, Lee YS, Zhao MG, Toyoda H, Wu LJ, Chatila T, Kaang BK., Zhuo M: Evidence for a role of CaMKIV in the development of opioid analgesic tolerance. *Eur J Neurosci* 23, 2158-2168, 2006
8. 古田治彦 (近畿大学医学部奈良病院歯科口腔外科), 堀内 薫, 野村太作, 小渕匡清, 渥美智仁, 山口万枝, 高橋一朗, 橋本賢二: Skeletal Class II症例における下顎枝矢状分割術施行時

の近位骨片の位置復元に関する臨床的検討. 日本顎変形症学会雑誌15(1): 41-46, 2005

9. Gao Y, Kitagawa K, Shimada M, Uchida C, Hattori T, Oda T, Kitagawa M: Generation of a constitutively active mutant of human GRP48/LGR4, a G-protein-coupled-receptor. 北海道医誌 81(2): 101-109, 2006

インパクトファクターの小計 [53.48]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K: p16INK4A in Oral Squamous Cell Carcinomas; Correlation with Clinicopathological Parameters. Proceedings of the 10th International Congress on Oral Cancer in Greece 10, 198-202, 2005.

## (3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 田中秀生, 大浦健宏, 橋本賢二: 口腔領域における光線力学療法. 日本レーザー医学会誌25(4): 301-305, 2005

インパクトファクターの小計 [0.00]

## (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Suzuki H, Hashimoto K: Adenomatoid Odontogenic Tumor of the Maxilla: Immunohistochemical Study. Asian J Oral Maxillofac Surg 17, 267-271, 2005.
2. 高橋重彌, 内山佳之, 鈴木浩之, 長田哲次, 加藤文度, 橋本賢二: 粘液嚢胞様像を呈した上顎洞内反性乳頭腫の1例. 日本口腔外科学会雑誌51(11): 539-542, 2005
3. 高橋重彌, 白石義人, 横山順一郎: セボフルラン急速導入法を用いたポルフィリン症の1例. 麻酔54(11): 1291-1294, 2005

インパクトファクターの小計 [0.00]

## 4 特許等の出願状況

	平成17年度
特許取得数 (出願中含む)	1件

## 5 医学研究費取得状況

	平成17年度
(1) 文部科学省科学研究費	3件 (390万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)

(5) 受託研究または共同研究	1件 (240万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0件 ( 0万円)

(1) 文部科学省科学研究費

- 橋本賢二 (代表者) 基盤研究 (B) (2) 固形癌用組織内刺入回転照射式光化学治療 (PDT) の開発 240万円 (継続)
- 田中秀生 (代表者) 基盤研究 (C) (2) 口腔前癌病変に対する5-アミノレブリン酸による光線力学療法の検討 70万円 (継続)
- 加藤文度 (代表者) 基盤研究 (C) 口腔癌の所属リンパ節転移におけるケモカインシステムの解明と口腔癌治療への応用 80万円 (新規)

## 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0件	0件
(2) シンポジウム発表数	1件	0件
(3) 学会座長回数	1件	8件
(4) 学会開催回数	0件	0件
(5) 学会役員等回数	5件	24件
(6) 一般演題発表数	0件	

(1) 国際学会等開催・参加

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

Tanaka H, Oura T, Yamada I, Yamada N, Hashimoto K: Photodynamic therapy in the oral region. 16<sup>th</sup> World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, Sep 7-10, 2005, Tokyo.

4) 国際学会・会議等での座長

Hashimoto K. 16<sup>th</sup> World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine, Sep 7-10, 2005, Tokyo.

5) 一般発表

口頭発表

- Suzuki H, Sugimura H, Hashimoto K.: p16INK4A expression in oral squamous cell carcinomas; Correlation with biological behaviors, immunohistochemical and FISH analysis. 10th International Congress on Oral Cancer. April 19-24th, 2005, Greece.

ポスター発表

- Toyoda H, Zhao M G, Zhuo M: Contribution of NMDA NR2A and NR2B subtype receptors to LTD in adult cingulate cortex. Synaptic Function and Plasticity Conference, Jul 21-23, 2005, Vancouver, Canada.

2. Zhao M G, Toyoda H, Lee Y S, Wu L J, Ko S W, Jia Y H, Kaang B K, Zhuo M.: Roles of NMDA NR2b subtype receptor in prefrontal long-term potentiation and contextual fear memory. Synaptic Function and Plasticity Conference, Jul 21-23, 2005, Vancouver, Canada.
3. Wu L J, Ko S W, Knifed E, Toyoda H, Zhao M G, Zhuo M: Reduced tonic inhibition and enhanced anxiety in GluR5 knockout mice. Synaptic Function and Plasticity Conference, Jul 21-23, 2005, Vancouver, Canada.
4. Zhao M G, Toyoda H, Ko S W, Ding H K, Zhuo M: Deficits in trace fear memory and long-term potentiation in a mouse model for fragile X syndrome. Synaptic Function and Plasticity Conference, Jul 21-23, 2005, Vancouver, Canada.

(2) 国内学会の開催・参加

4) 座長をした学会名

- 橋本賢二 第23回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
- 橋本賢二 第59回日本口腔科学会総会
- 橋本賢二 第15回日本顎変形症学会総会・学術大会
- 橋本賢二 第29回日本頭頸部癌学会
- 橋本賢二 第7回日本口腔顎顔面外傷学会総会・学術大会
- 加藤文度 第48回日本口腔科学会中部地方部会
- 橋本賢二 第50回日本口腔外科学会総会
- 長田哲次 第30回日本口腔外科学会中部地方会

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 橋本賢二 日本歯科薬物療法学会 評議員
- 橋本賢二 日本有病者歯科医療学会 評議員
- 橋本賢二 日本顎変形症学会 評議員 編集委員長 学術委員 理事
- 橋本賢二 日本顎顔面補綴学会 評議員
- 橋本賢二 日本口腔外科学会 評議員 専門医 指導医
- 橋本賢二 日本レーザー医学会 評議員 理事 認定医 指導医
- 橋本賢二 日本レーザー歯学会 評議員 理事長 編集委員 認定医 指導医
- 橋本賢二 日本小児口腔外科学会 評議員 理事
- 橋本賢二 口腔病学会 評議員
- 橋本賢二 日本口腔腫瘍学会 評議員
- 橋本賢二 顎顔面インプラント学会 評議員
- 橋本賢二 日本口腔粘膜疾患学会 評議員
- 橋本賢二 日本咀嚼学会 評議員
- 橋本賢二 日本頭頸部癌学会 評議員
- 橋本賢二 日本口腔科学会 評議員 理事
- 橋本賢二 日本口腔顎顔面外傷学会 評議員 理事長 会誌編集査読委員

橋本賢二 横浜口腔顎顔面外科学会 評議員 理事  
 橋本賢二 日本口腔インプラント学会 評議員  
 橋本賢二 日本顎関節学会 指導医  
 橋本賢二 静岡県口腔インプラント研究会 顧問  
 橋本賢二 東海頭蓋顎顔面人工材料研究会 評議員  
 橋本賢二 日本口腔感染症学会 評議員  
 橋本賢二 日本気管食道学会 評議員  
 橋本賢二 日本歯科医療福祉学会 評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	6件	0件

## 9 共同研究の実施状況

	平成17年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

## 10 産学共同研究

	平成17年度
産学共同研究	1件

- 橋本賢二 3次元スキャナによる顎顔面術後顔貌変化の高精度予測装置の研究開発（パルステック工業株）

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

- 固形癌用組織内刺入回転照射式光化学療法（PDT）の開発

光化学療法（Photodynamic Therapy=PDT）は、形態と機能が温存できる新しい癌治療法として、その有用性が認められている。しかし、現在承認されている光感受性薬剤とレーザーによるPDTでは、光の深達度から癌表面より7～8mmが治療の限界とされている。これまでに表在性の口腔癌に応用し有効性を認めているが、臨床で遭遇する癌の大部分がより進行した癌であり、当教室では、これらの進行癌にPDTを応用すべく「組織内刺入回転照射式PDT」を動物実験に応用し、長径60mmの固形癌の治療が可能なが分かった。これらの成果をふまえ、本学倫理委員会の承認を得て1999年より臨床応用をはじめている。現在までに舌癌4例に試み、3例では再発なく経過したが、1例で再発を経験した。この再発例は、深部に再発を認めたことから、チューブの位置が浅かったものと考えられた。このことから、より深部の癌の浸潤領域の把握、浸潤部への正確なチューブの刺入、至適照射条件の確立が必要と考えられた。現在使用中の組織内刺入針は放射線の治療に用いられている直針であるため、歯や顎骨がある複雑な口腔の形態に思い通りに刺

入する事が困難な場合が多く、臨床所見や画像診断で判断した癌の浸潤領域に的確にチューブを刺入するためには、口腔の形態に合わせて形態を変化でき、予定の位置に刺入できる誘導針が必要不可欠と考え、わん曲誘導針を開発し、これを用いたチューブ内にファイバーを刺入し、回転照射するPDTの至適照射条件を検討している。

## 2. 口腔前癌病変に対する5-アミノレブリン酸による光線力学療法の見直し

光線力学療法は、初期口腔癌に対しても有効性が報告されているが、約1か月の遮光を要する欠点も指摘されている。そこでわれわれは、代謝が早く光過敏症の遷延しない光感受性薬剤である5-アミノレブリン酸を使用した光線力学療法に関する研究を行っている。これまでの研究の中で、薬剤の代謝が早い約24時間の遮光で十分である反面、治療効果が浅部に限られることがわかった。そこで、口腔白板症や紅斑症などの表在性の前癌病変が良い適応であると考え、口腔白板症などの口腔前癌病変に対する光線力学療法の有効性を検討している。

これまでに、5-アミノレブリン酸を①塩酸酸性のもの、②水酸化ナトリウム緩衝液にてpHを調整したもの、③メチルエステル化したもの、の3種を局所塗布して実験を行っており、臨床に適した有効な薬剤投与方法がわかってきた。

## 3. 顎顔面形態の3次元計測・診断法の開発

目的：三次元CTと三次元スキャナを用いて顎変形症患者などの顔面形態の評価・診断法を確立する。

概要：顎変形症患者など顔面形態の計測・診断法は、従来単純X線を利用した二次元画像で行われてきた。今回共同で開発した三次元カラー画像スキャナで撮影した三次元カラー顔面画像とCTを用いた三次元骨画像との重ね合わせ方法を開発した。さらに、これらの三次元画像を用いた、顎変形症患者に対する術後顔貌変化の予測方法を開発した。今後はこれらの技術を応用し、口腔癌などの腫瘍性病変および顎顔面外傷などの顔貌に変化を伴う疾患において利用可能な三次元診断法および術後顔貌変化の予測方法も開発を実施する予定である。

# 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

## 1. 固形癌用組織内刺入回転照射式光化学療法（PDT）の開発

現在使用されているPDT用レーザーは大型・高価であり、メンテナンスが煩雑な点から購入可能な施設に限りがあり、PDTの普及を制限する一要因になっていると思われる。そこでわれわれは、小型・安価な半導体レーザーによるPDTの開発を行なっている。これまでにレーザー装置本体の開発はほぼ完了しており、治療効果を検討中である。

## 2. 口腔前癌病変に対する5-アミノレブリン酸による光線力学療法の見直し

口腔白板症などの前癌病変に対する治療法としては、外科的切除、化学療法（抗癌剤投与）、放射線治療、レーザー蒸散などの報告があり、一定の治療効果が得られているが、それぞれの治療法に伴う問題点も認識されている。

5-アミノレブリン酸を使用した光線力学療法は侵襲が少なく、繰り返し治療が可能であるなどの

利点を有する。本療法が確立することで、患者の治療に対する負担や不安が減少し、口腔癌にまで進展する以前の癌状態での治療が広く普及できれば、患者側のみならず治療者側にとっても有益であり意義深いものと思われる。

### 3. 顎顔面・頭部の三次元的計測・診断方法の開発

(1) 2005年まで暫定的に利用してきた三次元レーザースキャナでは閉眼状態で顔貌を撮影する必要がある、撮影時間も約30秒かかっていた。今回共同開発した三次元カラスキャナでは、カラーかつ開眼状態で撮影が可能であり、撮影時間も約3秒であるため、撮影時の体動による画像のゆがみも生じにくくなった。

(2) 昨年、特許申請済みの顎顔面・頭部の三次元的規格化を行う方法をPCT出願した。

## 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

### 1. 固形癌用組織内刺入回転照射式光化学療法（PDT）の開発

国内・外で組織内PDTの研究は行われているが、本法はファイバーの先端から照射する方式でなく、先端に角度をつけ回転させることにより全周（360度）に照射できるため照射漏れがないこと、可塑性があり、あらゆる実質臓器に応用できること、チューブの先端から血液等の流入がなく、ファイバー先端を汚したり・焦がしたりしないことなどの点で、独創的・先端的研究であり、Methods in Molecular Biology. Vol196: 331-341にも掲載されている。

また、小型・安価な半導体レーザーの開発は、本法の欠点の一部分を解消することになり、PDTの適応（口腔以外の実質臓器に対するPDT）は拡大し、奏効率は飛躍的に高くなり、学術的にも社会的にも大きく貢献するものと思われる。

### 2. 口腔前癌病変に対する5-アミノレブリン酸による光線力学療法の検討

近年、レーザーが医療分野に広く応用されるようになってきていることから、各種レーザー光の生体への影響などはかなり明らかにされている。その意味では、本療法もレーザーを使用するが広く受け入れられやすいと思われる。国内においては、光線力学療法はおもに癌の治療として認識され、深部への効果拡大がおもな研究課題とされてきた。一方、海外では眼科での角膜新生血管閉塞治療などの他、加齢性黄斑症や上皮内癌などの皮膚疾患や血管内膜肥厚などの血管病変に対する治療が行われつつあり、癌以外の疾患に対しても光線力学療法を適応する研究が進められている。

本研究は、癌とは言えないが前癌状態にあり、病巣が口腔粘膜表層に限局されているものの必ずしも治療法が一定しない白板症や紅斑症などの難治性口腔粘膜疾患へ光線力学療法の適応を拡大するとともに、副作用を軽減するための研究となる。同様の研究は、海外の少数施設で行われた報告があるのみで、国内での報告はわれわれが行っているのみである。

5-アミノレブリン酸を使用した光線力学療法は副作用が少なく、また繰り返しの治療が可能であることなど、これまでの治療法に比較して低侵襲でありながら治療効果は期待できると考えており、口腔前癌病変の治療法として新規性、独創性があり、今後、同疾患の第一選択治療となる可能性を有するとも考えている。