

歯科の未来予想図

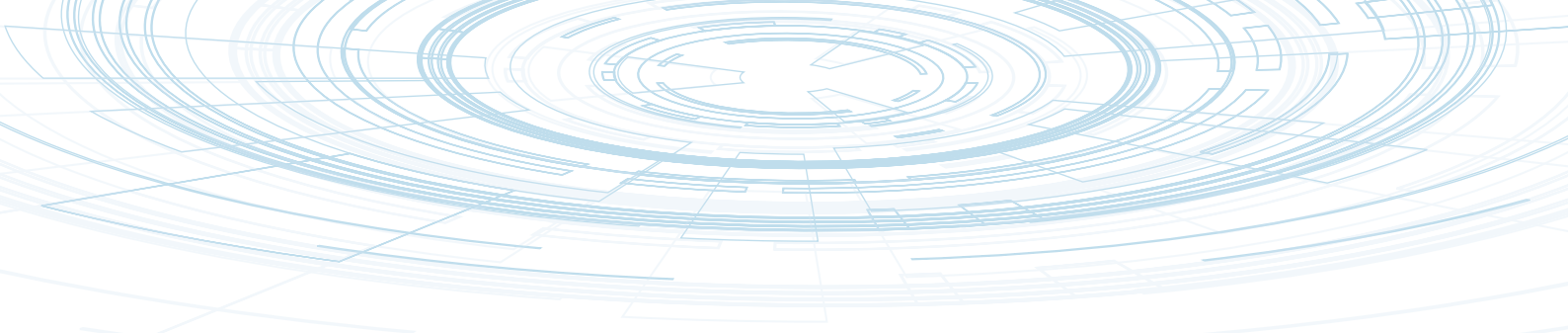
2040年への歯科イノベーションロードマップ

第I期 マイルストーン

2025年大阪・関西万博

「TEAM EXPO パビリオン」

日本歯科医学学会による共創チャレンジプログラム



はじめに

「いのち輝く未来社会のデザイン」をメインテーマに、2025年4月13日から10月13日まで、大阪・関西万博が開催されています。万博では、「いのちを救う」、「いのちに力を与える」、「いのちをつなぐ」という3つのサブテーマも設定されています。

私たち歯科専門家は、歯科治療を行って人のいのちを救い、食べることを支援して人のいのちに力を与え、コミュニケーションをスムーズにする手助けをして人のいのちをつなぐ仕事に従事しています。あらゆる分野においてAIや最新テクノロジーが利用される未来社会に向けて、今後、歯科医学・歯科医療の進むべき方向性を考えていくことは重要です。そこで、歯科界を代表する組織として日本歯科医学会は、我が国の一大イベントである大阪・関西万博に共創パートナーとして参加することを2021年に決定し、これまで周到な準備を行ってまいりました。

実際の発表は、「健康とウェルビーイング」と題するテーマウィークの中で、2025年6月26日に、TEAM EXPOパビリオン共創チャレンジプログラムとしてシンポジウム形式で実施され、一部展示も行われました。内容は日本歯科医学会が作成した「2040年への歯科イノベーションロードマップ」をもとに、第1期の終了年である2025年時点での口腔歯科治療・口腔検査技術に関するイノベーションの紹介です。10名の先生方が①新規検査・技術・治療法、②新規材料・機器、また、③健康長寿社会の実現・フレイル対策について最先端の医療技術や機器機材、研究成果等を発表し、輝かしい歯科の未来予想図を多くの人々に伝えることができました。

第25回日本歯科医学会学術大会は、万博開催期間中の9月26～28日に、パシフィコ横浜・会議センターにおいて開催されます。学術大会のメインテーマは「歯科イノベーションによる新時代の創生」で、大阪・関西万博の「いのち輝く未来社会のデザイン」とも関連しています。万博で発表された先生方は、この学術大会においても講演やシンポジウムの講師として登壇される予定です。

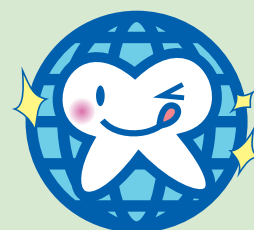
そこで、第25回日本歯科医学会学術大会の記念誌として、また、世界中の人が集う国際博覧会に日本歯科医学会が初めて参加した記録として、“歯科の未来予想図「2040年への歯科イノベーションロードマップ」〈第1期マイルストーン〉”を刊行することにいたしました。お忙しい中、ご発表やご執筆いただいた先生方に心より御礼申し上げます。また、先見の明をもって日本歯科医学会の大阪・関西万博への参加を先導された住友雅人前会長に、深く感謝申し上げます。

多くの皆様に本記念誌を読んでいただき、これからの最新テクノロジーを活用した歯科界の発展や人々の口腔保健の向上、健康長寿社会の実現に関してご意見やご助言をいただけましたら幸いです。

第25回日本歯科医学会学術大会 会頭
川口陽子

Contents

はじめに	1
大阪・関西万博での発表風景など	4
日本歯科医学会「2040年への歯科イノベーションロードマップ」 歯科の健康寿命延伸への貢献	8
天野 敦雄	
健康型口腔フローラを創る予防歯科	11
竹下 徹	
歯周組織再生医療の現状と未来	15
竹立 匡秀	
血液検査に替わる唾液検査	20
坂中 哲人	
歯生え薬	25
高橋 克	
レーザーでむし歯抑制&歯を強くする機能性材料	30
二瓶 智太郎	
X線を使用しない画像診断 歯科用光干渉断層計の開発と臨床応用に向けた展開	34
島田 康史	
AIデンタルチェアユニット	40
野崎 一徳	
歯科・新健康長寿社会の実現イノベーション 毎日使う口腔診断アプリ	45
財津 崇	
Voice Retrieverおよび近赤外蛍光を用いた嚥下機能評価システム	49
戸原 玄／吉見 佳那子／山田 大志	
おわりに	54



25th JADS
YOKOHAMA 2025









日本歯科医学会「2040年への歯科イノベーションロードマップ」 歯科の健康寿命延伸への貢献

日本歯科医学会総務理事

天野 敦雄

1. 超高齢社会日本における健口の意義

1) 2040年問題

2040年、団塊ジュニア世代（1971～74年生まれ）が65歳以上となり、日本の高齢者人口は3,921万人とピーク期を迎える¹⁾。医療・介護の社会保障費は増加する一方、15～64歳の生産年齢人口は2000年の8,638万人から5,978万人へと激減する。世界一の超高齢大国である。対応策のひとつは、高齢者が健康を守ることと、現役を続けること。健康寿命の延伸と生涯現役社会である。

2) 健口と全身の健康との関連

歯周病と全身疾患・フレイルの関連²⁾、咀嚼能力と健康寿命の関連³⁾などの国内外の研究成果が次々と報告されている。また、歯科医療、口腔健康管理の充実による健康寿命の延伸の取り組みも進み、健口が健康増進に繋がる蓋然性が社会に認知されている⁴⁾。

2. 2040年への歯科イノベーションロードマップ

1) 歯科イノベーションロードマップ作成の目的

国民の健口を守り、健康寿命の延伸に貢献するため、日本歯科医学会は2040年をゴールに据えて、歯科医療の進化による健康寿命延伸を具現化するための歯科イノベーションロードマップを作成した。本ロードマップは、到達目標をもつイノベーションを推進し、その成果を活用し、2040年問題に歯科界の意義ある介入を果たすことを目的とした。

2) 歯科イノベーションロードマップ作成の過程

日本歯科医学会を構成する45の分科会（歯科系学会）には、歯科イノベーションを牽引する貴重な研究成果が蓄積されている。2018年4月に、

本ロードマップの発案者である日本歯科医学会・住友雅人会長と同学会学術研究委員会担当の常任理事から、各分科会に、2040年問題に貢献する知的資源の照会がなされた。次いで、2018年11月に学術委員会（委員長：天野敦雄）にプロジェクトチームが結成され、27分科会から提出された156項目の整理・分類が開始された。さらに2019年には、重点研究委員会（委員長：天野敦雄）が組織され、歯科イノベーションロードマップ作成が進められた。

3) 2040年への歯科イノベーションロードマップの完成

2019年8月に歯科イノベーションロードマップが完成した。課題を3分類にし、2040年までを7年ごとの3期に分け、このマイルストーンごとに到達目標を掲げた（図1～3）。



図1 イノベーションロードマップ【第1期】（日本歯科医学会ホームページより転載）

2020年に生まれた「未来ちゃん」が20歳を迎える2040年までの20年の間に、歯科がどのような発展を遂げていくのかを示した



図2 イノベーションロードマップ【第2期】(日本歯科医学会ホームページより転載)



図3 イノベーションロードマップ【第3期】(日本歯科医学会ホームページより転載)

3. 2040年への歯科イノベーションロードマップの公表

完成したロードマップに記載された課題は、全ての人が研究・開発テーマとするオープンイノベーションに利用して頂きたいと考えている。そのため、次の制作物を作成した。

1) イノベーションロードマップの動画の作成⁵⁾

歯科医療のイノベーションが進む様子が8分40秒で語られている(日本歯科医学会ホームページに掲載)。是非ご覧頂きたい(図4)。また、国際発信のために英語テロップを挿入したものも作成している。



図4 イノベーションロードマップの動画(日本歯科医学会ホームページより転載)

2) 座談会開催および日本歯科医学会雑誌への掲載

本ロードマップに示された未来の歯科像について座談会を行い、その内容を日本歯科医学会誌に掲載した。

- ① 2040年への歯科イノベーションロードマップ PART.1 日本歯科医学会誌 39:5-30, 2020.

天野敦雄、藤井一維、唐澤 剛、谷下一夫、住友雅人

- ② 2040年への歯科イノベーションロードマップ PART.2 —歯科イノベーションロードマップで社会はこう変わる— 日本歯科医学会誌 40:6-41, 2021.

松村真宏、柏野聡彦、セキアトム、住友雅人、天野敦雄、藤井一維

- ③ 「歯科イノベーションによる新時代の創生」について語る。日本歯科医学会誌 43:5-23, 2024.

川口陽子、大川周治、西郷 巖、高橋英登、住友雅人、松野智宣、大久保力廣

- ④ 歯科イノベーションによるWell-being -7年後の歯科を展望する-。日本歯科医学会誌 44:5-24, 2024.

川口陽子、大川周治、西郷 巖、天野敦雄、藤井一維、住友雅人、松野智宣、大久保力廣

3) 2025年大阪・関西万博に出展

2025年4月13日～10月13日に大阪・夢洲において開催される大阪・関西万国博覧会のTEAM EXPO 2025プログラムに、日本歯科医学会は共創パートナーとして参加した。6月26日

(木)に、2040年への歯科イノベーションロードマップの第1期(2019～2025年)の達成状況を発表し、健口増進による「いのち輝く未来社会」実現を発信した(図5)。



図5 大阪・関西万博博覧会参加の広報ポスター

2) 2040年以降の健康寿命の延伸への貢献⁵⁾

「健口を守る・取り戻す」ことにより、次の健康増進に貢献し健康寿命の延伸を図ることが期待される。

- ① 栄養・食生活の改善
- ② 生活習慣病の発症と重症化予防の徹底
- ③ 高齢者の社会生活を営むために必要な機能の維持・向上
- ④ 健康寿命の延伸と健康格差の縮小
- ⑤ 生涯現役高齢者の増加

参考文献

- 1) 人口国立社会保障・人口問題研究所, 日本の将来推計, 2017.
- 2) 天野敦雄, 長生きしたい人は歯周病を治しなさい, 東京: 文春新書, 29-172, 2021.
- 3) 恒石美登里, 現在歯数と健康寿命, テーマパーク 8020, <https://www.jda.or.jp/park/relation/teethlife.html>
- 4) 経済財政諮問会議, 経済財政運営と改革の基本方針 2022 (骨太の方針 2022), 2022.
- 5) 日本歯科医学会 重点研究委員会活動報告書 (令和4年5月)

4. 2040年への歯科イノベーションの社会実装がもたらす近未来の姿

1) 2040年の口腔環境⁵⁾

2040年の最新歯科医療技術により、次の3つが可能となると期待される。

- ① 個々人の口腔疾患の将来の発症を予測することにより、テーラーメイドの予防歯科が実践されている。
- ② どのような口腔状態でも「健口を取り戻す」ことを可能にする。すなわち、口腔機能が大きく損なわれた状態でも、損なわれる以前の状態と遜色のない機能を取り戻すことができる。
- ③ 2040年以降に生まれた子供達には、う蝕と歯周病を発症させにくい口腔細菌叢が人工的に構築される。

健康型口腔フローラを創る予防歯科

九州大学大学院歯学研究院口腔保健推進学講座口腔予防医学分野

竹下 徹

口腔にはその下流に存在する腸管と同様に大量かつ多様な微生物が生息し、それらが複雑ながら安定な生態系である常在微生物叢（口腔フローラ）を構築している。これらの微生物は口腔内表面の様々な部位にて付着、増殖および剥落を繰り返しているが、なかでも歯面ないし歯肉縁に形成されるデンタルプラークの蓄積が長期にわたるとう蝕や歯周病の引き金となり歯の喪失をに繋がる。デンタルプラークは付着してもブラッシング等により直接除去できるため、いずれの疾患もほとんどの場合、十分に予防することが可能である。一方で一度完全に除去したとしてもデンタルプラークはすぐに再形成されるため、歯を守り続けるためには丹念な口腔清掃を生涯にわたり強いられる。その継続の難しさからう蝕と歯周病は未だなくなることなく多くの人を悩ませ続けている。こうした状況を打開するためには、手をかけずに長期的に効果を発揮する新たな口腔フローラ管理アプローチの確立が不可欠である。

また口腔フローラが健康に及ぼす影響は歯と口のなかに限らないことも近年明らかとなってきた。口腔に生息する大量の微生物は唾液や飲食物とともに絶えず飲み込まれている。唾液中に含まれる細菌数と唾液の分泌量を考えると、我々が1日に飲み込んでいる口腔細菌の数は数兆個にも及んでいることになる。とはいえ気道では喉頭蓋により肺内への微生物の侵入が遮断されており、腸管に入る前には多くの細菌が死滅する胃酸や膵液等が存在することから、飲み込まれた口腔常在微生物の下流の臓器に及ぼす影響についてはほとんど目が向けられてこなかった。しかしながら近年確立された高感度な網羅的微生物群集解析手法を用いた分析により口腔微生物が健康な者でも一定数

肺や腸管に移行していることが示されたうえ、大腸がんをはじめ全身疾患と関連する腸内フローラの特徴として口腔由来とみられる細菌種が数多く挙げられている。こうしたことを考えると口腔フローラの適切な管理は口腔のみならず全身の健康増進を図るうえでも重要な要素になりうる。

私たちの研究室では口腔フローラというシステムの構造と動態を理解し健康と関わるメカニズムを明らかにするため、口腔フローラの分子疫学的研究を長年にわたり進めてきた。このアプローチではさまざまな健康状態を持つ方々に調査に参加してもらい、健診や質問紙調査等において健康に関する情報を取得しながら唾液、舌苔、デンタルプラークといった微生物群集検体を収集する。取得した検体から培養法を介さずに直接微生物群集DNAを抽出し、解読した塩基配列の情報に基づいて微生物群集を構成する菌種とそれぞれの占める割合を決定していく。こうして得られた各対象者の口腔フローラ構成に関する情報と健康状態に関する情報に関する情報を重ね合わせ、データサイエンス的手法を駆使して分析することで健康状態と関連する口腔フローラの構成パターンの特定を目指すというものである。2010年以降には次世代シーケンサーの導入により塩基配列解読が劇的に高速化したうえ、取得した大量の塩基配列を分析するコンピューターのスペックも大幅に向上したことで、数千名を超えるような集団における口腔フローラの大規模比較解析も対応可能になった。こうした技術革新も後押ししこの15年のあいだに口腔フローラと健康に関するさまざまな知見を得ることができた。

これまでの研究成果の中で私たちの口腔常在微生物叢と健康に関する知見の基盤になっているの

は地域住民の口腔常在微生物叢の大規模比較解析の結果である。この研究では福岡県糟屋郡久山町で毎年行われている生活習慣病予防健診において40歳以上の成人地域住民2343名に対し歯科健診を行うとともに刺激唾液を採取した。取得した唾液検体から微生物群集DNAを抽出したのち含まれる細菌16S rRNA遺伝子を網羅的に回収し、次世代シーケンサーIon PGMを用いて塩基配列を大量解読することで各対象者の唾液に含まれる口腔フローラの構成を決定した。

この研究における分析結果でまず目に留まったのは口腔フローラの構成の複雑さに関する指標と口腔の健康状態とのあいだの関連である。Phylogenetic diversityが高い、すなわち幅広い系統の細菌種が検出される者ほど口腔衛生状態が不良である傾向を認め、口腔内に未処置の蝕歯や歯肉出血、深い歯周ポケットをより多く認めた。こうしたPhylogenetic diversityが高い者で特徴的に検出された細菌種にはミュータンスレンサ球菌や*Porphyromonas gingivalis*をはじめとするred complex bacteriaといった蝕や歯周病の病原菌も含まれており、これら既知の疾患関連菌を含め従来考えられていた以上にさまざまな細菌が複雑に関わりあって口腔疾患の発症や増悪に寄与している可能性が示された。

一方、我々が分析結果のなかでより注目したのは幅広い口腔状態を有する2000名を超える対象者の口腔フローラが想像以上に共通の菌種で占められていたという点である。全対象者の口腔から550のoperational taxonomic unit (OTU, 16S rRNA遺伝子解析における菌種に該当する)が検出されたが、各対象者の口腔フローラにおいて高い割合を占めていたのは*Neisseria flavescens*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*といった菌種であり、いずれもほぼ全ての対象者から検出された。すなわち成人の口腔フローラは口腔の状態にかかわらず、概ね誰にでもいる常在細菌種で占有されていることが明らかとなった。一方、

腸内フローラのタイプ分類に用いられているエンテロタイプクラスタリングを行うと、こうした優占常在細菌種のうち*Prevotella histicola*, *Veillonella atypica*, *Streptococcus salivarius*といった菌種がより高い構成比率を占めるタイプI細菌叢と*Neisseria flavescens*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Porphyromonas pasteri*といった菌種がより優勢なタイプII細菌叢の二つに分類された。両タイプに該当する対象者の口腔の健康状態を比較すると、タイプII細菌叢を持つ者ではタイプI細菌叢を持つ者と比べ口腔の状態が良好でより若くBMIが低い傾向があり、非喫煙者が多かった。この結果から口腔状態が良好な者では検出される疾患関連菌のバリエーションが少ないというだけでなく、誰にでもいる優占常在細菌種の構成バランスも特徴的なパターンを呈していることが明らかになった。この常在細菌構成バランスと口腔の健康状態との関連については小児や若年成人、高齢者とさまざまな世代を対象とした他の調査でも同様の結果が確認されている。これまでの微生物学的視点からの口腔保健手法の検討では病原菌を特定しそれらの排除を目指すアプローチが盛んに検討されてきたが、本研究により「健康型口腔フローラ」を構築することで病原菌が増殖しにくい口腔を実現する新しい口腔保健アプローチの可能性が示された。

このように多くの人にみられる常在細菌種から構成される口腔フローラであるが、乳幼児を対象として行ったコホート調査では出生4ヶ月時点の口腔フローラは*Streptococcus peroris*や*Streptococcus lactarius*といった乳幼児特有の菌種で占められている一方で、1歳6ヶ月になると上述の成人にみられる優占常在細菌種が概ね出揃っていることが明らかとなっている。口腔フローラは乳児期に親などから細菌の伝播を受けながらその基盤が構築され、その後徐々に成熟・安定化していくようである。今後、乳幼児期にみられる口腔フローラの成熟過程においてタイプI細菌叢とタイプII細菌叢に分岐していくメカニズムを明らかにするこ

とができれば健康型口腔フローラの育成する手法の開発に繋がることが期待できる。また前述の地域成人住民を対象とした唾液中の細菌構成の大規模調査ではタイプI細菌叢を有する者の比率が高齢になるほど高いことも示されている。高齢期には加齢およびそれに伴う口腔環境の悪化により構成バランスが緩やかに悪化するものと推察される。こうした口腔フローラの老化に寄与する物質や要因を特定し、これを食い止める新たな手法を見出すことができれば高齢者の口腔の健康管理をより容易に行うことが可能になると考えられる。

高齢者の口腔における健康型フローラの構築のもたらす利益は歯と口腔の健康維持だけではない。我々は施設入所高齢者を対象とした前向き研究でこの口腔フローラの優占常在細菌種の構成バランスが高齢者の肺炎リスクと関連することを報告している。この研究では福岡県内の高齢者施設において173名から舌苔を採取したのち対象者の予後を追跡した。各対象者から採取した検体から微生物群集DNAを抽出したのち回収した16S rRNA遺伝子の塩基配列を次世代シーケンサーで解読することで細菌構成を決定し、追跡期間中の死亡および肺炎死亡との関連の有無について検討した。要支援ないし要介護高齢者から成る施設入所高齢者においても *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus parasanguinis*, *Neisseria flavescens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella atypica*, *Rothia mucilaginosa* といった菌種が口腔フローラにおいて高い割合を占めておりエンテロタイプクラスタリングにより口腔フローラのタイプ分類を行うと、前述の地域住民調査と同様に *Prevotella histicola*, *Veillonella atypica*, *Streptococcus salivarius* といった常在細菌種がより高い構成比率を占めるタイプI細菌叢と *Neisseria flavescens*, *Porphyromonas pasteri* といった菌種がより優勢なタイプII細菌叢の二タイプに分類された。19ヶ月の追跡期間中の死亡率を両群で比較するとタイプI細菌叢を持つ者では22.3%であったのに対しタイプII細菌叢を有する

者では9.6%と低く、その差は統計的にも有意であった。Cox比例ハザードモデルを用いて交絡因子の影響を調整しても、タイプII群の全死亡のハザード比はタイプI群と比べ有意に低かった。また肺炎による死亡に限定した場合も両群の死亡率に有意差がみられたのに対し、肺炎以外の原因による死亡率には有意差を認めなかった。以上の結果から飲み込まれる口腔フローラを構成する優占種のバランスが高齢者の肺炎死亡リスクと関連することが示された。タイプI細菌叢を有する高齢者の口腔フローラをタイプII細菌叢に誘導、あるいはタイプII細菌叢を維持することが可能になれば口腔微生物量の減少を目指す従来の口腔ケアとは異なる視点からの新たな誤嚥性肺炎予防アプローチとしての活用が期待できる。

加えて健康型口腔フローラの維持は外来微生物の侵入阻止、すなわち colonization resistance という点からも重要であると考えられる。一例として挙げられるのは経管栄養を施行された高齢者にみられる口腔フローラである。我々は寝たきりの施設入所高齢者31名の舌苔微生物叢の細菌構成を分析したところ、口から食事をとっている者では通常の口腔にみられる優占常在細菌種が口腔フローラで大勢を占めていたのに対し、胃瘻を施行されている者ではそれらの構成比率が劇的に少なく代わりに口腔常在細菌としては認知されていない数々の菌種が検出された。こうした菌種に典型的な肺炎起因菌は含まれなかったものの、B群レンサ球菌である *Streptococcus agalactiae* や *Corynebacterium striatum* といった皮膚や鼻腔から検出される日和見感染菌が優占種として認められた。飲食物の通過がなくなり口腔内環境の大きく変化したことで正常な口腔フローラが維持できなくなり通常口腔に定着できない菌種の侵入と増殖が可能になったものと推察される。このような菌種が持続的に口腔から供給されることになれば脆弱な高齢者の健康維持において大きなリスクとなることは容易に想像される。健康型口腔フローラを構築する手法の確立は口腔から侵入する微生物に対する感染防

御という点においても有益な技術になる可能性を有している。

微生物群集解析技術の革新により口腔フローラの全体像の把握、そして大規模比較解析が可能となったことで疾患に関わるとみられる多彩な病原細菌種が網羅的に特定されたことに加え、我々が目指すべき健康な口腔フローラの特徴も明らかになってきた。また、口腔フローラのシステムとしての動態についての理解も進み、口腔フローラ制御に繋がる糸口が徐々に見えかけてきている。今

後もヒト口腔フローラと口腔および全身健康との関連についてのデータ収集と分析を続けることで健康型口腔フローラの育成・誘導・維持する新しい口腔保健アプローチを確立し、生涯にわたりう蝕や歯周病になりにくい口腔、そして全身の健康増進をもたらす口腔の実現に寄与できればと考えている（図1）。2040年には口腔フローラの検査と患者に合わせた調整を歯科診療所で定期受診時にルーティンとして行う時代を迎えることができるよう、今後も研究を進めていく所存である。

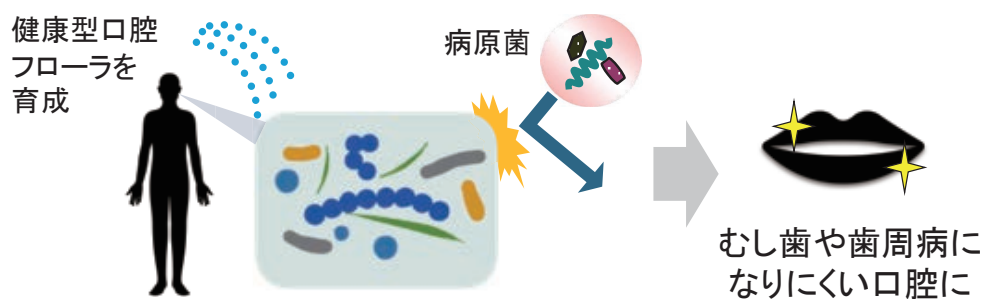


図1 健康型口腔フローラを育成する予防歯科アプローチ

歯周組織再生医療の現状と未来

大阪大学大学院歯学研究科 口腔治療学講座

竹立 匡秀

はじめに

「病気を治す」ことの理想的なゴールは、時間を巻き戻したかのように、損傷を受けた組織が罹患前の健康な状態に回復することである。歯周治療の分野においては、この理想を実現するために歯周組織再生療法が開発され、日常臨床において一定の成果を示してきた。しかし、重度に破壊された歯周組織に対する治療法は、いまだ確立されていない。その課題解決に向け、我々は、脂肪組織に内在する幹細胞の自己移植による歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。

歯周組織再生療法の限界

歯周組織再生療法とは、歯周病によって失われた歯槽骨、セメント質、歯根膜の再生を目的として、歯周病の原因除去療法の完了後に実施される外科的処置である。同療法の歴史は古く、1980年代にはGTR (guided tissue regeneration) 法が、1990年代にはブタ歯胚由来エナメルマトリクスタンパク (エムドゲイン®) の局所投与法が開発された。さらに1990年代後半からは、サイトカインを用いた歯周組織再生療法の研究開発が加速し、我々の研究室においては、塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) の歯周組織再生誘導効果に着目し、基礎研究から前臨床研究、臨床研究に至るまで幅広く検討を行い、2016年には世界初となる歯周組織再生剤リグロス®の開発に成功した¹⁾。本邦においては、リグロス®を用いた治療法が保険収載されたこともあり、歯周組織再生治療の標準治療の一つとして定着したといえる。

リグロス®を含む既存の歯周組織再生療法は、いずれも歯周組織、とりわけ歯根膜に内在することが知られている歯周組織幹細胞の持つ自己修復

力を活性化することにより、歯周組織の再生を誘導する治療法であると位置付けられる。しかしながら、生体内の幹細胞数は加齢とともに減少し、歯周組織幹細胞の増殖能や分化能も低下することが報告されている²⁾。さらに、重度歯周病罹患歯においては歯根膜の破壊に伴い、同組織に内在する幹細胞の活用のみでは十分な再生効果が得られないため、既存の歯周組織再生療法は軽度から中程度の歯周組織欠損に適応が限定される。以上の背景から、重度の歯周組織欠損症例にも適応可能であり、かつ組織再生に高い予見性を有する新たな歯周組織再生療法として、幹細胞を用いた再生医療の研究開発が近年活発に進められている。

再生医療の開発

再生医療は、「機能障害または機能不全に陥った生体組織・臓器に対し、細胞を積極的に活用することにより、その機能の再生を図る医療」と定義される。この「細胞を積極的に利用する」医療は、1970年代に白血病患者に対する造血幹細胞を含む骨髄移植治療として端を発した。近年では、間葉系幹細胞、胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES細胞)、および人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS細胞) といった多能性幹細胞を用いた再生医療が、従来治療が困難とされてきた各種疾患に対して研究開発されており、その臨床応用に大きな期待が寄せられている。

歯周組織再生の分野においても、骨髄由来間葉系幹細胞、脂肪組織由来幹細胞、歯髄幹細胞、歯根膜幹細胞、さらにはiPS細胞を用いた移植治療の効果が、これまでに複数の非臨床研究により報告されている³⁾。これらの知見に基づいて実施されたランダム化比較試験のメタ解析において、幹

細胞移植治療が歯周組織再生療法として有効である可能性が示唆されている⁴⁾。

我々の研究室では、採取に際して患者への侵襲が比較的小さく、安全性の高い幹細胞供給源として脂肪組織に着目してきた。脂肪組織に存在する間葉系幹細胞は、他の組織由来の間葉系幹細胞と比較して、自己複製能および増殖能が高く、かつ液性因子の産生が豊富であることが報告されている⁵⁾。我々は、Okuraらの手法⁶⁾に準拠し、脂肪間質細胞をEDTA処理することにより回収される細胞を脂肪組織由来多系統前駆細胞 (adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells: ADMPC) と定義した上で、ADMPCの自己移植による歯周組織再生効果について検討を重ねてきた。ADMPCは、従来の脂肪組織由来幹細胞と比較して、脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞への分化能が高く、より高純度な間葉系幹細胞として位置づけられる。

ADMPC 移植による歯周組織再生誘導に関する非臨床研究

我々はまず、ビーグル犬実験的歯周病モデルを対象に、ADMPC自己移植による歯周組織再生効果の検証を行った。なお、ビーグル犬では皮下脂肪からの採取が困難であるため、ADMPCは腹部大網より単離・培養した。

歯周病モデルの作製にあたっては、下顎第三および第四前臼歯の頬側分岐部にclass II相当の人工的欠損を作製し、その部位に歯科用シリコン印

象材を填入した後、縫合を行うことで炎症反応を惹起した。4週後に欠損部よりシリコン印象材および周囲の肉芽組織を搔爬除去し、試験側には各個体由来のADMPCと足場材からなる複合体を移植し、対照側には足場材単独を埋植した。足場材としては、実験当時、すでに臨床現場において生体接着剤として用いられていたフィブリン製剤を採用した。

移植後6週目に、micro CTを用いて歯槽骨の再生量を評価し、あわせて組織学的解析を実施した。その結果、ADMPC移植側では、対照側と比較して有意な歯槽骨の再生が認められた。さらに組織学的解析においては、ADMPC移植により骨量の増加が確認され、新生セメント質の形成も有意に促進されていたことが明らかとなった。加えて、骨性癒着や歯根吸収といった異常治癒像は一切認められなかった⁷⁾。

臨床研究による安全性と有効性の評価

上述の非臨床研究の成果を基に、我々は大阪大学歯学部附属病院において、ADMPC自己移植療法の安全性および有効性を評価することを目的とした臨床研究「自己脂肪組織由来幹細胞を用いた新しい歯周組織再生療法開発」を実施した(図1)。本研究は単施設実施・単群・非盲検試験としてデザインされ、歯周基本治療を完了し、歯周外科処置の適応があると診断された重度歯周病患者12名を対象とした。

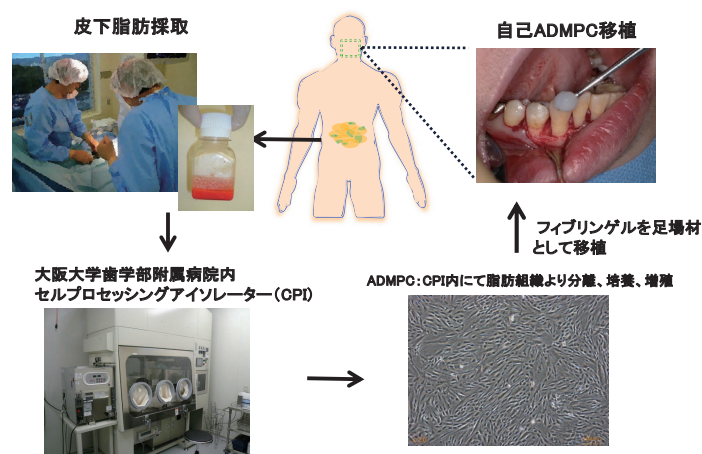


図1 臨床研究におけるADMPC 移植治療の流れ

研究参加にあたり、被験者より文書による同意を取得した後、局所麻酔下にて腹部皮下脂肪組織を約 10～30 mL 採取した。採取された脂肪組織からは、大阪大学歯学部附属病院近未来歯科医療センターに設置されたセルプロセッシングアイソレーターを用い、GMP に準拠した細胞製剤調整システムにより ADMPC の単離および培養を行った。移植に用いる細胞は、細胞数、生存率、純度ならびに感染症に関する各種検査（無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験）を経て試験物としての規格を満たしていることを確認した後、出荷判定された。

移植当日には、ADMPC をフィブリン製剤ボルヒール® と混合し複合体を作製した。移植手術は、一般的な歯周外科手術と同様に局所麻酔下で実施し、歯肉骨膜弁を剥離・形成後、肉芽組織の搔爬を行い、歯槽骨欠損部へ ADMPC-フィブリン複合体を局所移植した。移植後には歯肉骨膜弁を復位し、縫合を行った。

主要評価項目は当該治療の安全性とし、移植 1 週後から 36 週後までに実施した血液検査、尿検査などの臨床検査に加え、有害事象の有無、種類、重症度および発生頻度を総合的に評価した。副次評価項目としては治療の有効性を設定し、移植 36 週後における規格化 X 線写真により新生歯槽骨の増加率を解析するとともに、歯周組織検査により歯周ポケット深さおよび臨床的アタッチメントレベル（clinical attachment level: CAL）の改善を評価した。

本臨床研究の First-in-man 症例として、2015 年 1 月に 40 代女性に対して ADMPC 移植を実施した。対象部位は下顎左側犬歯遠心の垂直性骨欠損であり、移植 36 週後の X 線写真においては、術前に認められた骨欠損部がほぼ新生骨により充填されていた。また、歯周ポケット深さは 4 mm の減少、CAL は 2 mm の改善が認められた（図 2）。移植から 10 年が経過した現在においても再生した歯槽骨のレベルは良好に維持されており、歯周ポケットの再発は認められていない。

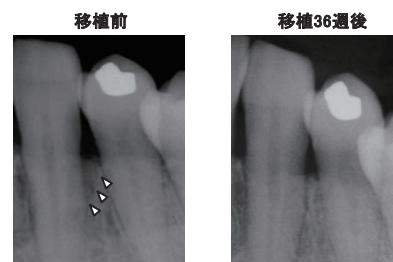


図 2 ADMPC 移植による歯槽骨再生
移植前 (A) と移植 36 週後 (B) の規格 X 線写真
矢頭は術前の歯槽骨欠損を示す。

2018 年には、全 12 名の被験者に対する ADMPC 移植および術後経過観察を完遂した。安全性に関しては、観察期間中に認められた有害事象はいずれも歯周外科処置に伴って生じうる軽微なものであり、ADMPC 移植に直接関連する重篤な有害事象は一例も認められなかった。有効性に関しては、術後 36 週における歯周ポケット深さは全症例で術前に比べ改善を示し、平均減少量は 3.7 mm であった。また、CAL の平均改善量は 3 mm であり、全例で臨床的改善が確認された。さらに、規格 X 線写真を用いた画像解析により算出された歯槽骨再生率は、12 例の平均値で 47.7% であった。この評価法は、既に臨床応用されている FGF-2 製剤の臨床試験において用いられた方法に準拠しており、対象となった患者群の歯周病の重症度が高かったことを踏まえると、得られた再生率は臨床的に十分評価に値する結果であると考えられる。特筆すべきは、対象患者の中には抜歯適応と判断されうる症例も含まれていたが、ADMPC 移植により歯周組織の再生が誘導され、最終的に良好な機能回復が得られた点である⁸⁾。

臨床研究遂行により明らかになった課題とその解決

上記の臨床研究の結果を通じて、我々は ADMPC 自己移植療法が重度歯周病に対して有望な治療法となり得る適応可能性を見出した。さらに、被験者として協力を得た歯周病患者との意見交換においては、「皮下脂肪組織の採取に対する抵抗感が比較的少ない」「自己の細胞を移植することへの安心感がある」といった肯定的な感想が

多く得られた。これらの所見は、本治療法が患者に対して心理的・身体的負担の少ない「患者にやさしい再生医療」として提供可能であることを示唆している。

一方で、実用化に向けて解決すべきいくつかの課題も明らかとなった。第一に、本臨床研究における歯槽骨再生率は規格化X線写真に基づいて算出されたが、重度歯槽骨欠損症例において治療前後の効果をより正確に評価するには、頬舌側を含めた三次元的な解析手法の確立が必要と考えられた。そこで我々は、歯周組織再生療法としてFGF-2製剤を用いた症例における術前術後のCBCT画像を活用し、歯槽骨欠損量および再生歯槽骨量を三次元的に定量化する解析手法を構築した。

第二に、12症例のうち一部では、移植後に歯肉の退縮や陥凹が生じたことで、ADMPCのもつ本来の組織再生能が十分に発揮されない事例が認められた。この現象は、足場材として用いたフィブリン製剤のスペースメイキング能力が不十分であったことに起因する可能性が高く、新たな足場材の探索および選定が重要な検討課題として浮上した。この課題に対し、我々は高いスペースメイキング能力を有する歯科用骨補填材である炭酸アパタイト製剤に着目し、その有用性を*in vitro*研究および*in vivo*研究にて検証した。まず*in vitro*においてはディスク状に成形した炭酸アパタイト上にADMPCを播種して培養したところ、通常のプラスチック培養皿上での培養と同等の細胞形態、増殖能を示した。さらに、ADMPCが分泌する各種Trophic因子（組織再生において重要な生理活性分子）の発現にも有意な影響を与えないこ

とが明らかとなった。加えて*in vivo*では、ビーグル犬の下顎第一後臼歯近心部に重度の歯周組織欠損モデルとして1壁性骨欠損を作製し、対照側には炭酸アパタイト単独を、試験側には炭酸アパタイトとADMPCの複合体を自己移植した。移植12週後の組織学的解析により、炭酸アパタイトが再生スペースを十分に確保し、ADMPCとの併用によって有意な歯周組織の再生が誘導されたことが確認された⁹⁾。第三に、本治療法を今後多施設において実施可能とするためには、特定細胞加工物としての品質の一貫性を確保する必要があり、そのためにはADMPCの単離および培養プロセスの外部企業への委託体制の整備が不可欠である。加えて、脂肪組織ならびにADMPCの輸送に関する最適な方法についても決定する必要がある。そこで、我々はADMPCの単離および培養工程への影響を最小限に抑える脂肪組織の輸送方法について検討を重ね、輸送後の脂肪組織から単離した細胞の特性を評価することにより適切な輸送条件を明らかにした。さらに、ADMPC自体の輸送に関しても、輸送前後での細胞形態・生存率・増殖能の比較により、実用的かつ品質を担保できる条件を決定した。

先進医療（B）としての新たな臨床研究

上述の研究成果をもとに、我々は新たな再生医療等提供計画を立案した。同計画では、大阪大学歯学部附属病院と東北大学病院の各施設にて歯周病患者より皮下脂肪組織を採取し、連携企業にADMPCの単離・培養を外部委託する。ADMPCを凍結状態で各施設に輸送し、チェアサイドで炭

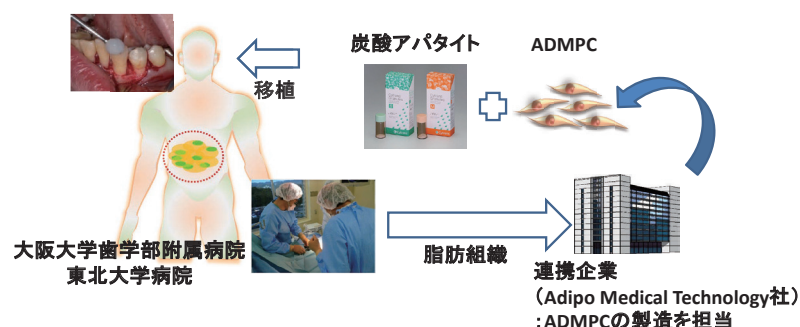


図3 先進医療（B）の概要図

酸アパタイトと混和後、歯周組織欠損部に自己移植する（図3）。先行研究と同様に移植後36週後まで経過を観察し、当該治療法の有効性と安全性を評価する。これまでに同計画は特定認定再生医療等委員会から意見書の発出を受け、2024年6月1日付で先進医療（B）として告示された。すでに大阪大学歯学部附属病院では当該医療の先進医療（B）としての提供が開始されており、2025年6月現在、順調に症例の集積が進んでいる。

歯周組織再生医療の未来

細胞を用いた歯周組織再生療法は、長年にわたり精力的に研究開発が進められてきたが、実用化に至った例はいまだない。現在遂行中の先進医療を完遂することで、ADMPC移植療法の有効性と適応症を真摯に見極めることは、当該治療法の実用化を推進するための科学的根拠の確立にむけ、極めて重要な礎になる。

そして近い将来、組織工学の進展により、「細胞」「シグナル因子」「足場材」の三要素を最適に組み合わせることで、従来の治療法では対応が困難であった重度歯周病に対しても、予見性の高い新たな治療戦略の構築が可能になると考えられる。さらに、年齢や性別、遺伝情報などの個人因子に加え、歯周組織欠損の形態や咬合関係といった口腔内情報を総合的に解析することで、治療選択に資するデータ基盤の整備が進めば、患者ごとに最適な治療法を選択する“個別化歯周組織再生医療”の実現が視野に入る。

おわりに

歯周組織再生療法の最終的な目的は、対象歯の機能的寿命を延伸させ、歯周病の再発を抑制しつつ、長期的に健全な機能を維持させることである。近年ではインプラント治療の普及により、歯の喪失後においても顎骨に支持された人工歯根の植立を通じて咀嚼機能の回復が可能となっている。しかしながら、日常臨床においては、自身の歯を少しでも長く保持したいという患者の強い希

望を目の当たりにするのが現実である。このような背景を踏まえ、我々は歯周組織再生療法の研究開発を継続し、一本でも多くの天然歯を保存することが、患者個々のQOLの向上のみならず、口腔機能を基盤とした健康長寿社会の実現に寄与するものと信じてやまない。

参考文献

- 1) Kitamura M, Akamatsu M, Kawanami M, et al. Randomized Placebo-Controlled and Controlled Non-Inferiority Phase III Trials Comparing Trafermin, a Recombinant Human Fibroblast Growth Factor 2, and Enamel Matrix Derivative in Periodontal Regeneration in Intrabony Defects. J Bone Miner Res. 2016;31(4):806-814.
- 2) Zheng W, Wang S, Ma D, Tang L, Duan Y, Jin Y. Loss of proliferation and differentiation capacity of aged human periodontal ligament stem cells and rejuvenation by exposure to the young extrinsic environment. Tissue Eng Part A. 2009;15(9):2363-2371.
- 3) Hynes K, Menicanin D, Gronthos S, Bartold PM. Clinical utility of stem cells for periodontal regeneration. Periodontol 2000. 2012;59(1):203-227.
- 4) Hu J, Ou-Yang ZY, Zhao YQ, et al. Evaluation of the Efficacy of Stem Cells Therapy in the Periodontal Regeneration: A Meta-Analysis and Mendelian Randomization Study. Stem Cell Rev Rep. 2024;20(4):980-995.
- 5) Mizuno H, Tobita M, Uysal AC. Concise review: Adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine. Stem Cells. 2012;30(5):804-810.
- 6) Okura H, Saga A, Fumimoto Y, et al. Transplantation of human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells reduces serum cholesterol in hyperlipidemic Watanabe rabbits. Tissue Eng Part C Methods. 2011;17(2):145-154.
- 7) Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, et al. Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. Inflammation and Regeneration. 2014;34(2):109-116.
- 8) Takedachi M, Sawada K, Sakura K, et al. Periodontal tissue regeneration by transplantation of autologous adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. Sci Rep. 2022;12(1):8126.
- 9) Takedachi M, Kawasaki K, Sawada K, et al. Periodontal Tissue Regeneration by Transplantation of Autologous Adipose Tissue-Derived Multi-Lineage Progenitor Cells With Carbonate Apatite. Cell Transplantation. 2023;32:1-12.

血液検査に替わる唾液検査

大阪大学大学院歯学研究科予防歯科学講座 講師

坂中 哲人

はじめに

「血液検査」と聞いて、多くの人が思い浮かべるのは、穿刺時の痛みや、採血室での緊張感であろう。「針が苦手」「時間がかかる」「採血は何度やっても慣れない」といった声や、特に血管が見えにくい患者にとっては、採血そのものが大きな負担となり、毎回の検査を拷問のように感じている人も少なくない。また、高齢者や小児、抗血栓療法中の患者では、穿刺困難や内出血のリスクがあり、検査そのものが受診のハードルとなっている場合がある。もし、針を刺すことなく、非侵襲的に患者自身で採取できる検体があれば、身体的・心理的な負担を大幅に軽減でき、より多くの人が気軽に健康管理に取り組めるようになる。そんな未来を拓く鍵のひとつが、「唾液」にある。唾液は非侵襲的かつ容易に採取できる生体試料でありながら、血液と同様に豊富な生体情報を含んでいる。近年では、その科学的有用性を裏づける研究が国内外で相次いで報告されており、医科・歯科を問わず、広範な疾患領域への応用が期待されている。本章では、唾液を用いたバイオマーカー研究の背景と意義、ならびに私たちが実施した唾液メタボロミクス研究の成果をもとに、唾液検査の臨床応用の可能性について概説する。

唾液検査が注目される理由

唾液検査は痛みがなく、被験者自身による自己採取が可能であり、乳幼児や高齢者、障がいをもつ方々にも適した検査手法である。またオンライン診療や在宅医療との親和性も高く、今後発展が予想される遠隔医療における有望な検体としても期待が寄せられている。

唾液検査に注目が集まる大きな契機となったの

が、COVID-19 パンデミックである。PCR 検査に唾液を用いることで、非侵襲的かつ自宅で簡単に検体採取が可能となり、社会全体で唾液の有用性が広く認知されるきっかけとなった。実際に2020 年以降、唾液を用いたPCR 検査の導入が進んだことにより、研究分野でも関心が高まり、関連論文数も急増した。この流れの中で、感染症のみならず、がん、心代謝疾患、神経変性疾患といった非感染性疾患に対する応用研究も進められつつある。

唾液検査で全身の変動を捉えようとする研究の発展の背景には、技術革新に伴うオミクスサイエンスの発展がある。オミクスとは生体情報を網羅的に研究する学問のことで、ここ 20～30 年の間に、遺伝子（ゲノム）、タンパク質（プロテオーム）、その分解産物であるメタボライト（メタボローム）、そして微生物叢（マイクロバイオーーム）に関する膨大な生体情報を高速・短時間で取得する技術が確立され、それらを使った網羅的な解析が可能となり、生命現象の理解に新たな地平が拓かれている。なかでもメタボロームは、量が豊富であるということに加えて、遺伝子発現やタンパク質合成の最終的な出力を反映する層として位置付けられ、遺伝子やタンパク質のレベルでは反映されない、表現型に最も近いバイオマーカーとして、宿主の生理的・病的変動を鋭敏に捉えることができる点で特に注目されている¹⁾(図1)。

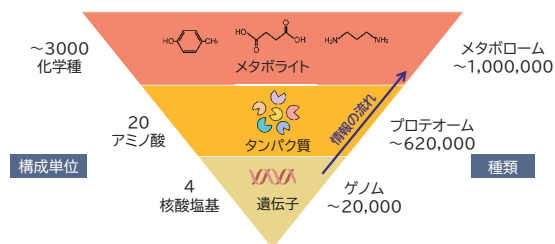


図1 メタボロームの特徴

唾液成分の由来

唾液に含まれる成分の由来は、大きく3つに分類される。1つ目は口腔細菌やその代謝産物などの微生物由来成分、2つ目は血液から移行したり唾液腺から分泌される宿主由来成分、3つ目は食物残渣など外部環境に由来する成分である(図2)。

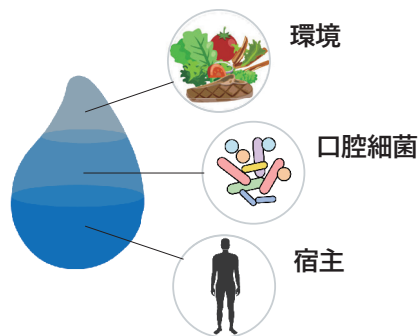


図2 唾液成分の由来

従来の唾液検査は、主に微生物由来成分をターゲットとした、う蝕や歯周病のリスク評価を中心に進められ、唾液検査によるう蝕・歯周病リスク評価法は一定の実用化が進んでいる。私たちも過去に、歯周病の重症化に伴って増加する唾液メタボライトを見出している。歯周病は歯周組織の抵抗力と歯肉縁下バイオフィルムの病原性の間のバランスが乱れて発症するが、このバランスを乱す因子の探索と、乱れていく状態をモニタリングする方法が国内外で模索されている。私たちは、歯周病でバランスの崩れた細菌叢から放出されるカダベリンと3-フェニルプロピオン酸という2つのメタボライトを用いて、歯周病重症度を高精度に判定できることを見出した²⁻⁴⁾。これらのメタボライトはその後、国外で行われたより大規模な臨床研究においても再現性が確認され^{5,6)}、重度歯周炎を特徴づける唾液バイオマーカーとしての活用が期待されている。

唾液を通じた全身の健康状態の評価

さらに近年、唾液を単なる口腔局所の反映媒体としてではなく、全身の代謝状態を映し出す鏡として活用する試みが進められている。特に、メタボライトは低分子であることから、水分や電解質

とともに毛細血管から唾液腺上皮を通して唾液中に移行しやすいと考えられ、血液に近い情報を提供する可能性がある。

私たちの研究グループ(久保庭研)は、過去10年以上にわたり、本学工学研究科生物工学専攻メタボロミクス研究室(福岡研)、および医学系研究科内分泌・代謝内科(下村研)と連携し、医歯工連携研究(MEDENGINEプロジェクト)を推進してきた。この共同研究の中で、糖尿病や動脈硬化のリスクを有する被験者を含む61名を対象に、得られた各種臨床指標、血液および唾液メタボロームデータの統合解析を進め、糖尿病や動脈硬化に伴って、どのようなメタボライトが血液から唾液へと移行しているのかを明らかにすることを目的として研究を行っている。本プロジェクトで使用されるのはガスクロマトグラフ質量分析装置(GC-MS)であり、質量分析装置の中でも比較的感度良く幅広いメタボライトの測定が可能で、臨床医でも安定的な測定が可能である。検体から抽出処理された水溶性メタボライトは誘導体化処理を施された後、GC-MSに導入される。GC部分では、メタボライトが揮発性に応じて分離され、続くMS部分でイオン化され、そのときのイオン化パターンであるマススペクトルの情報からメタボライトが特定される。その後、バイオインフォマティクスを用いてピーク分析を行うと、最終的に78個の血液代謝物と143個の唾液代謝物を特定した。

これらのデータセットをもとに、OPLS(直交部分最小二乗法)と呼ばれる多変量解析を用いて、各種臨床指標、血液・唾液メタボロームが特定の目的変数とどのように関連しているかを分析した。HbA1cを目的変数とするモデルを構築すると、HbA1cが高い被験者では、糖アルブミンや空腹時血糖値が高く、HDLコレステロールが低くなるなど、整合的な臨床指標の変動が認められ、臨床的に妥当な予測モデルであることが確認された⁷⁾(図3A)。メタボロームに関しては、マンノース、アロースなど複数の単糖類が増加し、1,5-

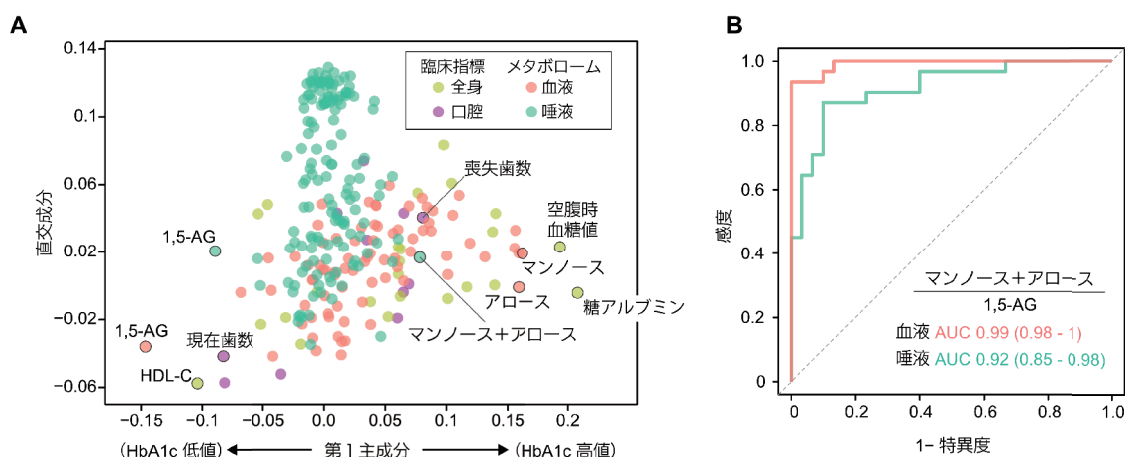


図3 HbA1cの変動に寄与した臨床指標およびメタボライト

アンヒドログルシトール（1,5-AG）が減少する傾向が、血液と唾液で共通して認められた⁷⁾(図3A)。さらに1,5-AG、マンノース、アロースのピーク面積を組み合わせた指標を用いて糖尿病の診断精度をROC解析により評価したところ、血液でAUC (Area Under the Curve) 0.99、唾液でもAUC 0.92と、ほぼ同等の高い水準が得られた⁷⁾(図3B)。この「AUC 0.92」という数字は、例えば乳がん検診に用いられるマンモグラフィのAUC 0.8~0.9と比べても非常に高く、針を刺すことなくここまでの精度が得られるという点で、唾液検査の大きな可能性を示す結果といえる。

同様の方法で中性脂肪やHDLコレステロールなどのメタボリックシンドロームに関連する臨床

指標を目的変数とするモデルを構築し、それらの指標と関連するメタボライトを抽出し、ネットワーク解析を行い視覚化したところ、複数の指標に共通して関連するメタボライトと、特定の指標に固有の関連を示すメタボライトが存在することが明らかとなった⁷⁾(図4)。特に、グルタミン酸、リジン、ロイシン、イソロイシンなどのアミノ酸は脂質異常症との関連が強く、なかでもバリンやロイシンなどの分岐鎖アミノ酸は、HDLコレステロール値の低下に伴い増加する傾向が、血液と唾液に共通して認められた⁷⁾(図4)。

さらに、動脈硬化の指標のひとつである頸動脈肥厚度（IMT）を目的変数としたモデルでは、IMTの上昇に伴い、唾液中のアライントイン濃度の上昇およびリンゴ酸や1,5-AG濃度の低下が確認された⁸⁾(図5A)。これらの代謝物を用いた指標により、IMT高値群をAUC 0.875という良好な予測精度で識別可能であることが示された⁸⁾(図5B)。本結果はまだ予備的な段階のものではあるが、今後さらに検証が進めば、唾液を用いた心代謝疾患リスクの簡便かつ非侵襲的な評価・モニタリング手法として、採血や超音波検査を補完する手段になる可能性がある。

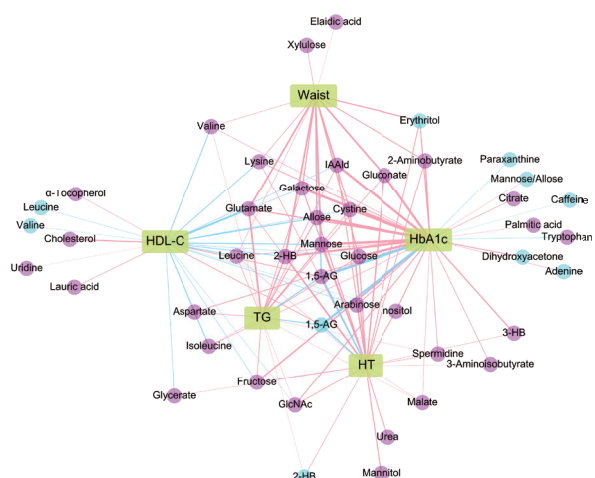


図4 メタボリックシンドロームを反映する血液および唾液メタボライト

体循環由来代謝物が口腔マイクロバイオーームに及ぼす影響

また私たちは、血液から唾液へと移行したメタ

ボライトが、口腔内のマイクロバイームにどのような影響を与えるかについても検討を進めている。糖尿病においては、前述のとおり血中の単糖類が増加し、それらが唾液を介して口腔内に移行することが確認されている。なかでもグルコースやフルクトースは、唾液を経由して口腔内に運ばれた後、歯肉縁上プラークにおけるう蝕関連細菌の増加およびう蝕抑制菌の減少を引き起こす可能性が示された⁹⁾(図 6A)。実際に、グルコースおよびフルクトースの唾液への移行度が高い被験者では、唾液中の乳酸濃度が上昇しており⁹⁾(図

6B)、これは口腔細菌による糖代謝活性の亢進を反映していると考えられる。このように、全身の代謝状態の変化が唾液を介して口腔内マイクロバイームの構造と機能に影響を及ぼすという、新たな視点が得られつつある。すなわち、唾液は単に全身の健康状態を映し出す鏡としてだけでなく、宿主と微生物の相互作用の場として機能し、う蝕の病原性を高める要因になり得る。こうした知見は、全身と口腔の連関を踏まえた新たなう蝕病因論の構築に向けて、重要な示唆を与えるものである。

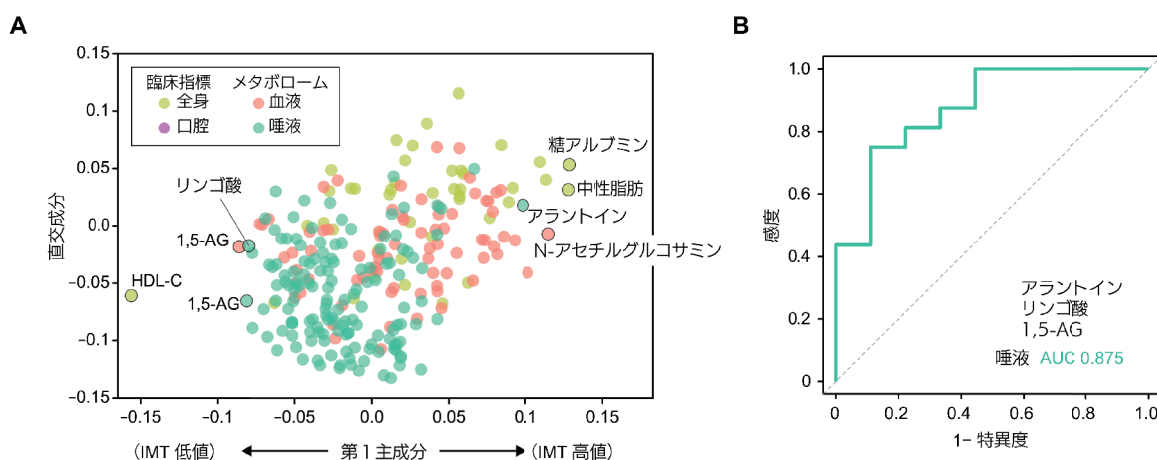


図 5 頸動脈肥厚度 (IMT) の変動に寄与した臨床指標およびメタボライト

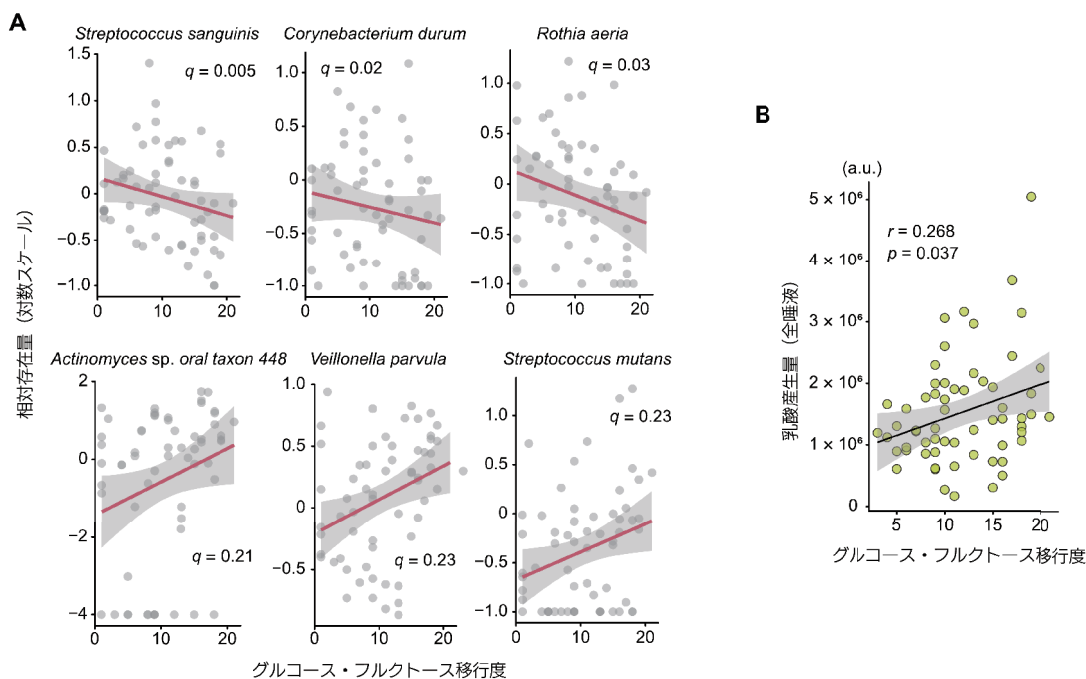


図 6 グルコース・フルクトースの血液・唾液間移行が歯肉縁上細菌叢へ及ぼす影響

体循環から唾液への代謝物の移行経路

もうひとつ私たちが取り組んでいるのが、体循環から唾液へのメタボライトの移行経路の解明である。現在、多くの唾液研究で用いられる吐出全唾液は、採取が容易で臨床応用に適している一方、口腔微生物による代謝・修飾の影響を受けるため、体循環から唾液腺を経て口腔内に移行するメタボライトの動態を正確に把握するには限界がある。しかし体循環から移行したメタボライトが口腔微生物に利用される前の移行直後の唾液を採取できれば、全身状態をより正確に反映した情報が得られる可能性がある。そこで私たちは、ろ紙を用いた微量唾液サンプリング法を開発し、耳下腺・舌下腺・顎下腺それぞれから得られる唾液メタボライトプロファイルを取得して、それらと血液のメタボライトを比較することで、体循環から唾液への移行動態を明らかにし、唾液腺ごとの特徴を明らかにすることを目指している（図7）。将来的には、唾液の分泌腺別の情報を活かすことで、より精密かつ信頼性の高い全身評価の実現が可能となり、歯科医院での定期健診において、こうしたピュアな唾液を活用した生活習慣病リスク評価や早期モニタリングといった応用も期待される。

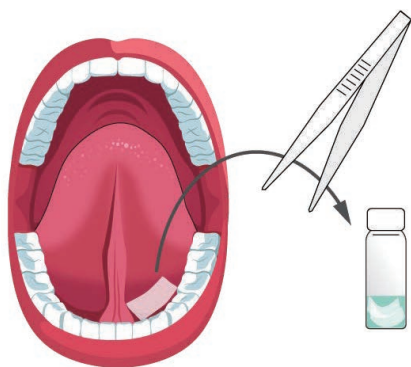


図7 体循環から唾液へ移行するメタボライトの探索

おわりに

以上のように、唾液は口腔や全身の健康状態を映し出す鏡として、血液と同様、あるいはそれ以上に多くの情報を含んでおり、口腔と全身をつなぐ観点からも歯科医学における研究や臨床のツ-

ルとしての活用が期待される。現在では、がんや認知症をはじめとするさまざまな疾患への応用研究が、世界中で進められており、今後こうした針のいらない唾液検査が広がることで、より多くの人々が気軽に健康管理に取り組めるようになることが期待される。私たちも、この古くて新しい唾液科学に秘められた可能性をさらに引き出し、未来の健康づくりに貢献していきたいと考えている。

参考文献

- 1) Wishart DS: Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev* 99: 1819-1875, 2019.
- 2) Kuboniwa M, Sakanaka A, Hashino E, et al : Prediction of Periodontal Inflammation via Metabolic Profiling of Saliva. *J Dent Res* 95: 1381-1386, 2016.
- 3) Sakanaka A, Kuboniwa M, Hashino E, et al : Distinct signatures of dental plaque metabolic byproducts dictated by periodontal inflammatory status. *Sci Rep* 7: 42818, 2017.
- 4) Sakanaka A, Kuboniwa M, Shimma S, et al : *Fusobacterium nucleatum* Metabolically Integrates Commensals and Pathogens in Oral Biofilms. *mSystems* 7: e0017022, 2022.
- 5) Liebsch C, Pitchika V, Pink C, et al : The Saliva Metabolome in Association to Oral Health Status. *J Dent Res* 98: 642-651, 2019.
- 6) Andorfer L, Holtfreter B, Weiss S, et al : Salivary metabolites associated with a 5-year tooth loss identified in a population-based setting. *BMC Med* 19: 161, 2021.
- 7) Sakanaka A, Kuboniwa M, Katakami N, et al : Saliva and Plasma Reflect Metabolism Altered by Diabetes and Periodontitis. *Front Mol Biosci* 8: 742002, 2021.
- 8) Sakanaka A, Katakami N, Furuno M, et al : Salivary metabolic signatures of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes hospitalized for treatment. *Front Mol Biosci* 9: 1074285, 2022.
- 9) Sakanaka A, Furuno M, Ishikawa A, et al : Diabetes alters the supragingival microbiome through plasma-to-saliva migration of glucose and fructose. *Manuscript under review.*

歯生え薬

公益財団法人田附興風会医学研究所歯科口腔外科、トレジェムバイオフーマ株式会社

高橋 克

歯生え薬とは先天性無歯症患者さんの欠如歯を再生するヒト化抗USAG-1抗体医薬品 TRG035

我々は、USAG-1 タンパク（BMP / Wnt のアンタゴニスト）の遺伝子欠損マウスにおいて、過剰歯を形成することを見出し、1 種類のタンパク分子により歯の数を増やすことができることを明らかにしてきました。また、各種先天性無歯症モデルマウスと過剰歯モデルマウスの USAG-1 遺伝子欠損マウスの交配により、歯の形成が回復することを見出しました。さらに USAG-1 siRNA を先天性無歯症モデルマウスに局所投与することで、先天欠如歯を回復できることを示し、先天性無歯症に対する USAG-1 の標的妥当性を明らかにしました。そこで、USAG-1 を標的分子とする中和抗体を作製しました。USAG-1 は BMP/Wnt シグナルのアンタゴニストであり、その機能ドメインが異なるため、その中和抗体は、BMP、WNT シグナルをそれぞれ活性化するまた両者を同時に活性化する 3 種類に分類されました。それらの抗体の BMP、WNT signaling に対する活性化様式の違い、抗原認識部位の違いを考慮して、5 個の中和抗体に絞り込み知財を取得しました。その知財をもとに 2020 年 5 月京大発スタートアップとしてトレジェムバイオフーマ株式会社を起業致

しました。USAG-1 蛋白は、ヒト、マウス、ビーグル犬等の異種動物間で 97% の高いアミノ酸相同性を有しています。更に、その機能を担う部位に関しては 100% の相同性を有しています。そのため、マウス抗 USAG-1 抗体は、先天性無歯症モデルマウス・ビーグル犬において単回腹腔内投与/静脈内投与にて欠如歯を回復できることを明らかにしました。

ヒト化抗 USAG-1 抗体最終開発候補物 TRG035 は、知財を取得した 5 つの性質の異なるマウス抗 USAG-1 抗体の中から、in vitro/in vivo 活性より最終的に選択しました。異種動物のマウスにおいて用量依存性が確認されました。また原薬および治験で使用できる治験グレードの GMP 製剤の製造を世界の抗体製剤 7 割ほどのシェアを占めている言われているグローバル企業の CRO である WuXi Biologics Inc. に委託してすすめてきました。各製造ステップに関して詳細に検討をすすめながら、品質の優れた TRG035 を高発現することができるマスターセルバンクを構築しました。そのマスターセルから治験用 GMP 製剤を作製し、2024 年 4 月までに、治験に使用することができる十分量のヒト化抗 USAG-1 抗体の最終開発候補物 TRG035 を確保することができました。

歯生え薬とは先天性無歯症患者さんの欠如歯を再生する ヒト化抗USAG-1抗体医薬品 TRG035

Teething Medicine is a Humanized Anti-USAG-1 Antibody that Regenerates Missing Teeth
in Patients with Congenital Tooth Agenesis

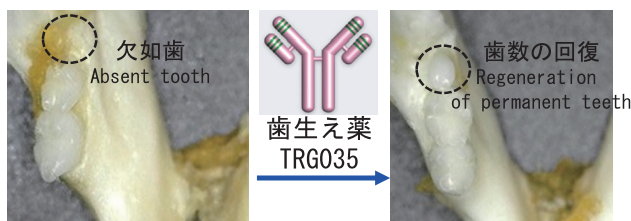


図 1

先天性無歯症:生まれつき歯が欠如している疾患

先天性無歯症は、歯胚や歯堤と呼ばれている歯の原器の発生が途中で停止してしまうことで発症することが、モデルマウス等の解析により明らかになっています。無歯症以外の症候を伴う症候群性無歯症と無歯症のみが認められる非症候群性無歯症に大別されます。通常6本以上の歯の欠如を認める症例が遺伝性とされ、その発症頻度は全人口の0.1%と報告されています。症候群性先天性無歯症の代表的な疾患である無汗性外胚葉形成不全(EDA: Ectodermal Dysplasia Anhydrotic)は、デンマークの報告において、10万出生あたり15.8人と希少疾患に該当します。先天性無歯症の原因遺伝子としては、EDAに加えて、MSX1、WNT10A、PAX9、RUNX2等が同定され、その多くの原因遺伝子がマウスとヒトで共通です。非症候群性無歯症で最も頻度の高い原因遺

伝子はWNT10Aで、人種差はあるものの、その頻度は遺伝性無歯症の20~50%です。先天性無歯症患者は、顎骨の発達期である幼少期から無歯症となるため、義歯や歯科インプラントの適応が困難です。また、成長期にオーラルフレイルの状態となり、栄養確保や成長に悪影響を及ぼします。成長期に歯が欠如しているため、歯を支える顎骨も萎縮し、多数歯欠損症例では成人後に顎骨再建を含めた長期に渡る専門的な治療を必要とします。既存治療としては、成人以降に義歯や歯科インプラントによる人工歯を用いた代替治療を施行するしかなく、根治的な治療として歯の再生治療の開発が強く望まれてきました。これまで組織工学的な手法による歯の再生研究が数多く試みられてきましたが、細胞リソース、コストや安全性などの問題で臨床応用までには至っていません。

先天性無歯症:生まれつき歯が欠如している疾患

Congenital Tooth Agenesis: Diseases with Missing Teeth from Birth

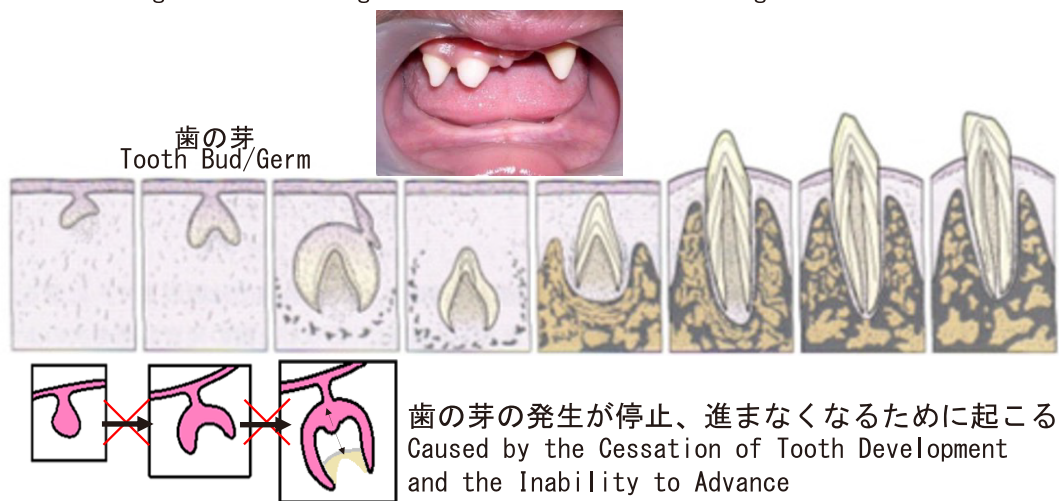


図2

世界中の先天性無歯症患者さんからの問い合わせ

TRG035の先天性無歯症患者に対する効力効能を確認するためのPII試験に向けた先天性無歯症患者家系のレジストリの登録をすすめています。患者選択のバイオマーカーとして活用する先天性無歯症の原因遺伝子は、主にWNT10AとEDA1を想定しています。現在のところ、先天性

無歯症モデルマウスを用いたUSAG-1ノックアウトマウスとのダブルノックマウスの解析、抗USAG-1抗体の投与実験の2種類の異なる方法にて有効性が確認されているためです。WNT10Aは、非症候群性先天性無歯症の20—50%を占めているされる最も頻度の高い原因遺伝子です。またEDA1は症候群性先天性無歯症の代表的疾患

である無汗性外胚葉形成不全の原因遺伝子です。汗腺、毛髪、歯の形成不全を主要3徴候とする小児特定疾病で、唾液腺の形成不全も確認されています。レジストリ登録を円滑に進めるために、今回関西万博にて発表させて頂きました様に、歯科医師会の先生方との協調をすすめています。全国の有志の先生方と先天性無歯症臨床グループを立ち上げ、対象患者のリクルートに活用しています。九州地区は九州大学歯学部歯科矯正科高橋一郎先生、小児歯科福本敏先生、中国・四国地区は岡山大学歯学部歯科矯正科上岡寛先生、近畿地区は大阪大学歯学部歯科矯正科山城隆先生、中部地区は愛知学院大学歯学部口腔外科後藤満雄先生、町田純一郎先生（トヨタ記念病院）、関東地区は鶴見大学歯学部口腔内科里村一人先生、北陸地区は新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター永田昌毅先生、東北地区は東北大学小児歯科斎藤幹先生、北海道地区は北海道大学歯学部口腔内科宮本郁也先生にそれぞれご担当頂き集積をすすめています。臨床データ、遺伝子解析データの取りまとめ役を代表施設の愛知医療療育総合センター時田義人先生にお願いし、先天性無歯症レジストリ構築

をすすめています。お陰様で、多い日であれば1日に50人を超えるような問い合わせを私の所属する医学研究所北野病院の専用ホームページに頂いている状況です。加えて、産（トレジェム社）、官（AMED）への問い合わせ情報も医学研究所北野病院に集約し、各地区の代表施設へご紹介しております。専用ホームページやリーフレット等も活用して、先天性無歯症家系のレジストリ構築をすすめています。先天性無歯症の治験の詳細な情報や問い合わせ方法は、医学研究所北野病院の特設ページ (<https://www.kitano-hp.or.jp/toothreg/about/index.html>) で紹介されています。専用ホームページには、これまで本邦から1258件、海外から347件の問い合わせを頂いています。海外からも問い合わせ数の地域差はあるものの、アジア、アフリカ、オセアニア、北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパと世界中の60カ国より問い合わせを頂いています。海外からは、米国が211件と最も多い状況です。まさに産官学連携し先天性無歯症患者家系のレジストリ構築をすすめています。

世界中の先天性無歯症患者さんからの問い合わせ

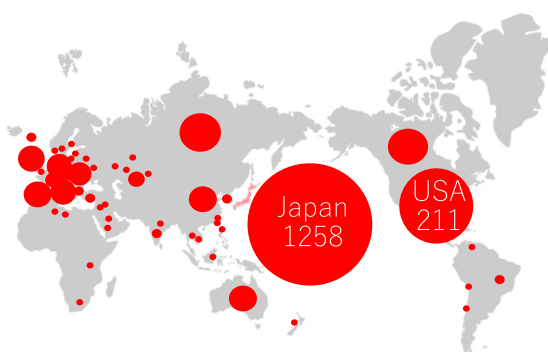
Inquiries from Congenital Tooth Agenesis Patients around the World

<https://toothreg.jp/contact/>



先天性無歯症の治療薬に関するお問い合わせ

Inquiries about congenital edentulous drugs



世界中の60カ国1605人
60countries 1605patients

図3

歯生え薬の治験開始

2022年3月に本邦における医薬品の承認を担当する公的機関でありますPMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency、独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の前臨床試験に関するPMDA レギュラトリーサイエンス（RS）戦略相談 対面助言を受け、治験を実施するために必要な安全性試験、薬物動態試験、薬効薬理試験項目は確定致しました。効力を裏付ける薬効薬理試験はすべて完了致しました。薬物動態試験に必須な、血中で抗USAG-1抗体を特異的に認識するための抗イディオタイプ抗体も複数種類取得済で、マウス、カニクイザル、先天性無歯症ビーグル、フェレット等を用いて薬物動態試験をすすめました。安全性試験、薬物動態試験は、2023年の12月末にすべて完了し、明らかな異常所見は認めませんでした。また原薬および治験で利用できる治験グレードのGMP製剤の製造に関して、各ステップごとに詳細に検討をすすめながら、品質の優れたTRG035を高発現することができるマスターセルバンクを構築致しました。そのマスター

セルから治験用GMP製剤を作製し、2024年4月までに、治験に使用することができる十分量のヒト化抗USAG-1抗体の最終開発候補物TRG035を確保することができました。

TRG035の健常成人を対象とした第I相単回投与試験——二重盲検ランダム化プラセボ対照用量漸増試験——を策定し、健康成人への本剤投与の妥当性について、ご助言を頂くために2023年5月と12月の2回のPMDA事前面談後、2024年3月に対面助言を行いました。PMDAと合意後、昨年10月より、第1相臨床試験を、産：（トレジェム社）、官：（AMED難治性疾患実用化研究事業・AMED橋渡し研究シーズBプログラム、学：（Ki-CONNECT、京大病院先端医療研究開発機構（iACT）、公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院、先天性無歯症臨床グループ）の産官学連携による分散化臨床試験（DCT:Decentralized Clinical Trials）として、昨年10月より開始することができました。更に、第2相試験プロトコル作成に向けた対象患者のゲノム解析もすすめています。

歯生え薬の治験開始

Clinical Trial for Teething Medicine Initiated



産官学連携DCT (Decentralized Clinical Trials:DCT)による
国内第1相臨床試験を2024/10/18に開始
Domestic Phase 1 Clinical Trials by DCT
in industry-government-academia collaboration started

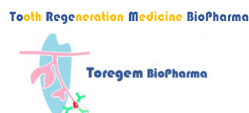


図4



JP15-17nk0101334h0001-3
JP18-20ek0109397h0001-3
JP22-24ek0109576h0001-3
JP22-23ym0126094h0001-2
JP24-25qfb127013j0001-2



図4

歯生え薬投与による先天性無歯症の治療の概要

これまで述べてきました様に、TRG035 は、現在根治的な治療法の存在しない、アンメットメディカルニーズの極めて高い6本以上の先天欠如歯(Oligodontia)を有する遺伝性の希少疾患先天性無歯症患者に対してClinical POC(Proof Of Concept)を取得すべく本プロジェクトを推進しています。その有効性が確認された後は、同じ永久歯の先天欠如であるが、遺伝要因の関与が少なく環境要因の関与が強いとされる10%とも報告される発症率の高い1-5本の先天欠如歯(Hypodontia)を有する軽症型の先天性部分無歯症を対象とした治験を行うことができればと考えています。

超高齢化社会の健康寿命延伸に向けた先制医療

への取り組みが、日本の健康・医療戦略の重要な施策となっています。全身のフレイルの前段階であるオーラルフレイル（歯や口腔の虚弱）を改善するための「食」が取り上げられ、歯の重要性が再認識されてきています。本邦における歯の欠損を有する患者は、高齢者を中心に5800万人以上と非常に高い罹患率です。義歯や歯科インプラントなど人工補綴物に置換するのみであり、根治的な治療法は存在しません。こういった後天的な欠損歯に対しても将来的には一般の欠損歯に、永久歯の後継歯（第3生歯）を形成させることにより適応拡大を目指しています。TRG035を用いた歯の再生医療は大きな期待を持たれています。

歯生え薬投与による先天性無歯症の治療の概要

Overview of Treatment of Congenital Tooth Agenesis
by administration of teething medicine

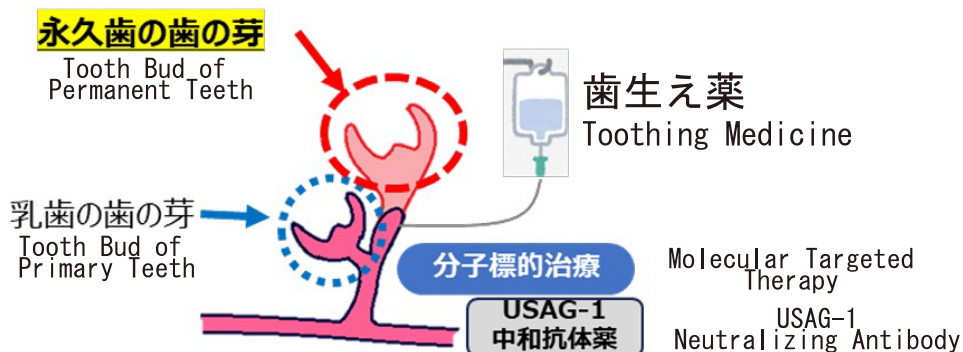


図5

レーザーでむし歯抑制&歯を強くする機能性材料

神奈川歯科大学 副学長、臨床科学系歯科診療支援学講座 クリニカル・バイオマテリアル学分野 教授、
附属病院 補綴科 接着器材診療部門 教授、関東学院大学材料・表面工学研究所 客員教授

二瓶 智太郎

1. レーザーでむし歯抑制

LESER は Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (誘導放出による光増幅)の頭文字をとった略称であり、今から約 65 年前に発明された光線である¹⁾。LASER (以下、レーザーと略す)は、商品のバーコードを読み取るリーダー機器、コンサートの照明、衛星との通信などに使われ、我々の身の周りにおいても多くに使われている光線である。

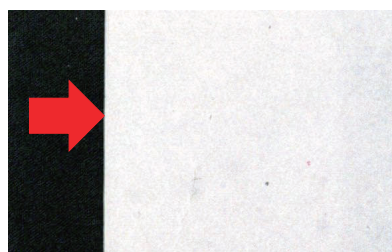
歯科治療に使用されるレーザーの特徴として、「瞬発的な高熱エネルギー」を有しており、歯肉粘膜切開の外科処置や口内炎の生じた口唇や腫脹した歯肉に対して照射し、炎症の軽減を図っている。国内では、表面吸収型の炭酸ガスレーザー、Er-YAG レーザーが安全面から多く使用されており、Nd-YAG レーザーは技工操作で、He-Ne レーザーではソフトレーザーとして疼痛の緩和作用を期待して使用されている。

著者は歯質（エナメル質）に対しての炭酸ガスレーザー照射の影響を長年研究しており、臨床においても高価なレーザー機器の使用頻度を増やせ

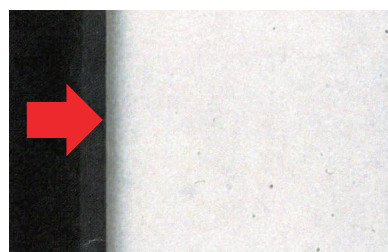
ないか、硬組織（歯）を対象として照射の効果を試みている²⁻⁴⁾。その中で、う蝕のない健全エナメル質表面に対して炭酸ガスレーザーを照射し、酸溶液中に浸漬した後は、レーザー未照射のエナメル質と比べて脱灰した像は認められず、耐酸性の効果が得られたと示唆している（図 1）。

さらに、実験的に初期う蝕病巣を製作し、同様にレーザーを照射することにより、う蝕の進行を抑制することも分かってきた⁵⁾。レーザーが照射されたエナメル質は、レーザーからの瞬時の高密度エネルギーにより、ミクロで見たエナメル質表面の凹凸がアパタイトの溶融により平坦化することにより表面性状が変化すると推察される。この点は今後も研究を継続し、結晶構造あるいは構成に変化が生じたかを追従する必要がある。さらに、レーザーの機器の違いによる効果を含めて基礎研究を進める必要もある。

将来、定期的にエナメル質表面にレーザーを照射することにより、歯質の耐酸性を向上させ、う蝕発生の抑制に繋がる新たな予防法となる可能性が示唆される。



レーザー照射群



レーザー未照射群

図 1 レーザー照射有無により耐酸性試験後のTMR 像

エナメル質表面にある条件でレーザーを照射した後に酸性溶液に浸漬した後も溶解していない（左図の矢印）
右図の矢印でグレーになっているところが脱灰された層。

2. 歯を強くする機能性材料

歯がう蝕となり、実質欠損を生じた場合は、歯の形態や機能回復のために修復処置が必要となる。その処置には機械的、物理的や化学的性質などを考慮して歯科材料を選択するが、最近の様々な歯科材料の中で、その選択肢には術者として混乱を招いている可能性もある。

その中で、二次う蝕を予防することも含めて、歯質強化を目指した処置で使用する機能性材料が開発され、臨床においても既に使用されている。

以前より、う蝕予防にはフッ化ナトリウムなどを歯（エナメル質）表面に塗布することにより、ハイドロキシアパタイトをフルオロアパタイトに置換し、耐酸性を向上させ、付着したう蝕原性菌から産出される酸に抵抗可能な構造となるプロセスに期待している。同じように材料からフッ素イオンを徐放する材料として、グラスアイオノマーセメントが以前より臨床で使用されている。グラスアイオノマーセメントは、1971年にWilson ADとKent BEにより歯質接着性をもつ審美的修復材料として開発され⁶⁾、コンポジットレジンと比べて、エナメル質に対してリン酸エッチングの前処理が不要で歯質接着性を有し、歯髄に優しい修復材料であるが、硬化時間が長く、初期感水による性質の劣化、機械的強度が低く、臨床的な評価は高いものではなかった。

日本歯科医師会が打ち出した8020運動の成果により、高齢者の残存歯割合は高まってきているが、それに伴って高齢者のう蝕、特に根面う蝕の患者が増加している。この先は、歯肉退縮し、露出した根面に対するケアが超高齢化社会となる歯科における課題となる。根面に対しては、自己接着性を有さないコンポジットレジンによる修復処置は困難であり、グラスアイオノマーセメントが適用と考えられる。ここ10年あまりで、露出した象牙質やセメント質を構成する有機質成分に対して、マルチにイオンを放出する新たな材料が開発され、市販されている。

その中で、新たなテクノロジーとなる

BioUnionTM フィラーやS-PRGフィラーが国内のメーカーから開発、そのフィラーが含有される高分子材料あるいは複合材料が市販まで至っている。

BioUnionTM フィラーはグラスアイオノマーセメントのテクノロジーを、イオンの働きによる生体との調和を目的に発展されたテクノロジーで、亜鉛イオン (Zn^{2+}) による *S. mutans* 菌の酸生成抑制効果⁷⁾、脱灰抑制効果⁸⁾、抗菌性効果⁹⁾やフッ化物イオン (F) のよる脱灰抑制効果⁸⁾や抗菌性効果¹⁰⁾、フッ化物イオンとカルシウムイオン (Ca^{+}) による抗菌性効果¹¹⁾をイオン放出型充填用材料やイオン放出型2液性歯面塗布材として臨床で使用されている (図2)。

また、S-PRGフィラーはフッ化物イオン (F)、ナトリウムイオン (Na^{+})、ホウ酸イオン (BO_3)、アルミニウムイオン (Al^{3+})、ケイ酸イオン (SiO_2)、ストロンチウムイオン (Sr^{2+}) の6つイオンが徐放 (リリース) され、特にフッ化物イオンはリチャージすることも分かっており、抗プラーク付着性や酸中和能も有するバイオアクティブ効果およびスーパーティースが発現することも注目されている¹²⁻¹⁵⁾ (図3)。

このような機能性材料が開発されることにより、乳歯から永久歯のう蝕への対応、あるいは初期う蝕や予防として、そして超高齢化社会を迎えた根面う蝕や予防への対応に期待できると示唆される。

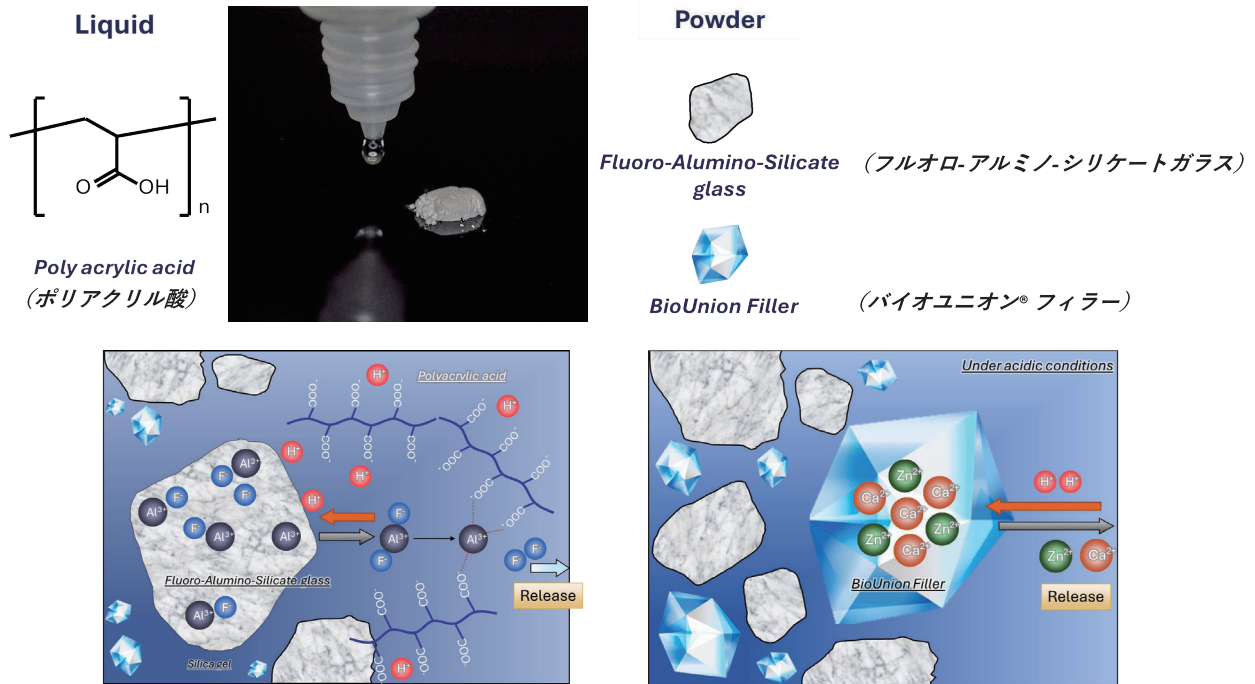


図2 バイオユニオンフィラーのイオン徐放 (図と写真は株式会社ジーシーより提供)

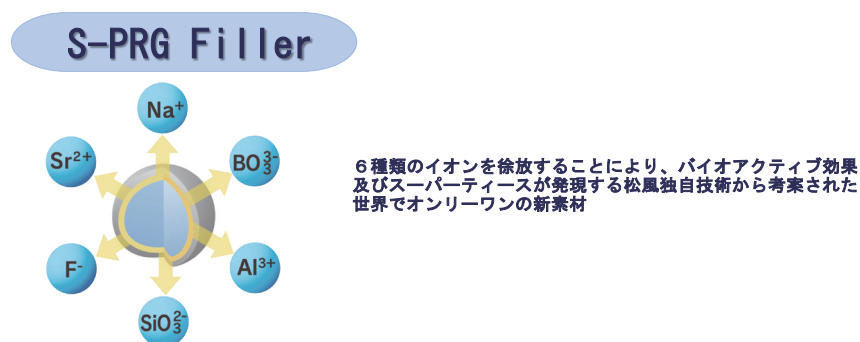


図3 S-PRG フィラーのイオン徐放 (図は株式会社松風より提供)

参考文献

- 1) Mainman T. Stimulated optical radiation in ruby. Nature 187: 493-494, 1960.
- 2) 二瓶智太郎, 倉田茂昭, 榎本貢三, 寺中敏夫. 炭酸ガスレーザーによるエナメル質表面へのセラミックスの融着に関する研究. 日歯保存誌 45: 649-656, 2002.
- 3) 倉田茂昭, 榎本貢三, 二瓶智太郎, 寺中敏夫. 炭酸ガスレーザーを用いたセラミックス融着による歯牙のう蝕予防. 日本赤外線学会誌 14: 34-38, 2004.
- 4) Nihei T, Kurata S, Ohashi K, Umemoto K and Teranaka T. Study on ceramic coating on the enamel surface using a carbon dioxide laser. Dental Materials J 30: 212-215, 2011.
- 5) 飯塚純子, 石澤将人, 國松雄一, 向井義晴, 二瓶智太郎. 初期エナメル質蝕蝕に対する炭酸ガスレーザー照射後の耐酸性について. 日本歯科保存学会 2018 年度春季学術大会 (第 148 回) プログラム, 119, 2018.
- 6) Wilson A.D. and Kent B.E. A translucent cement for dentistry. The glass ionomer cement. Br. Dent. J, 132 (2): 133-135, 1972.
- 7) G. He, E.I.F. Pearce, C.H. Sissons. Inhibitory effect of $ZnCl_2$ on glycolysis in human oral microbes. Arch Oral Biol, 42: 117-129, 2002.
- 8) N. R. Mohammed, R. J.M. Lynch, P Anderson.

- Inhibitory effect of zinc ions on enamel demineralization kinetics in vitro. *J Dent*, 42: 1096-1104, 2014
- 9) D. Cummins and J.E. Creeth. Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels, and mouthwashes. *J Dent Res*, 68: 1702-1705, 1989.
 - 10) S. Pandit, H.J. Kim, K.Y. song, J.G. Jeon. Relationship between fluoride concentration and activity against virulence factors and viability of a cariogenic biofilm; in vitro study. *Caries Res*, 47: 539-547, 2013.
 - 11) H. Gu, J. Ling, J.L. Gao. Mineralising and antibacterial effects of modified calcium phosphate treatment on human root cementum. *BMC Oral Health*, 17: 22, 2017.
 - 12) Yoshihiro Fujimoto, Mika Iwasa, Ryosuke Murayama, Masashi Miyazaki, Akihiro Nagafuji and Toshiyuki Nakatsuka. Detection of ions released from S-PRG fillers and their modulation effect. *Dent Mater J*, 29: 329-397, 2010.
 - 13) Motohiro Uo, Takahiro Wada and Kiyotaka Asakura. Structural analysis of strontium in human teeth treated with surface pre-reacted glass-ionomer filler eluate by using extended X-ray absorption fine structure analysis. *Dent Mater J*, 36: 214-221, 2017.
 - 14) Ayumi Ogawa, Takahiro Wada, Yoshiyuki Mori and Motohiro Uo. Time dependence of multi-ion absorption into human enamel from surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) filler eluate. *Dent Mater J*, 38: 707-712, 2019.
 - 15) Yu Kono, Muneaki Tamura, Marni E. Cueno, Morio Tonogi and Kenichi Imai. S-PRG filler eluate induces oxidative stress in oral microorganism: Suppression of growth and pathogenicity, and possible clinical application. *Antibiotics*, 10: 816, 2021.

X線を使用しない画像診断

歯科用光干渉断層計の開発と臨床応用に向けた展開

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 う蝕制御学分野 教授

島田 康史

光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography) は光を用いて生体組織の断層画像を撮影する技術であり、X線を用いずに高解像度の画像が得られるため、近年、様々な医療分野にて応用が進められている。OCTの画像構築理論は超音波断層画像診断装置に類似するといわれている。超音波断層画像診断装置は音波を用いて観察対象内部から得られる音のエコーを捉えて画像を構築するのに対し、OCTでは光を用いており、そのエコーを計測し画像を生成する。その際、光は高速で計測が困難であることから、観察対象の内部から得られる光のエコーを参照光と干渉させ、その干渉シグナルを計測して画像を構築している¹⁾。OCTはX線による被曝リスクを伴わない大きな長所があり、したがって妊婦や小児も安全に繰り返し使用することができる。

歯科では1998年にColstonらにより歯科用OCTの論文が発表され、歯の構造を描写できることが報告された²⁾。しかし、当時のOCTは、光の干渉シグナルを時間空間的に計測するタイムドメイン方式であり、観察対象の深さ方向の情報を捉えるため、参照光の光路長を時間的に変化させ、それを観察対象から得られるエコーと干渉させる必要があった。深さ方向から得られた干渉シグナルからプロファイルを形成し、これを横方向に連続的に連ねて画像を構築するために時間がかかり、1枚の画像に必要なスキャン時間は45秒間も要し、また解像度も低かった。

OCTは米国のFujimotoらマサチューセッツ工科大学 (MIT) とTufts大学眼科医の連携プロジェクトによって開発が行われた経緯から、眼科領域において急速に導入が進められ、眼底疾患の診断には欠かせない診断機器となった¹⁾。一方、

OCTは歯科領域においても継続的に研究が行われたが、計測時間がかかるタイムドメイン方式は口腔内の撮影には適さず、実用化には至らなかった。

やがてOCTにシグナルの波長を周波数にフーリエ変換し、周波数領域で計測する技術が導入され、計測スピードが飛躍的に高速化し、画像解像度が向上した。2008年に国立長寿医療研究センターの角らは、フーリエ変換技術を導入したOCTの中でも光源波長を変換させて光の干渉シグナルを生成する波長掃引型光干渉断層計 (SS-OCT) に着眼し、患者口腔内の齲蝕や歯周組織、口唇腺の臨床観察を行い、光学顕微鏡レベルの高解像度の画像がチェアサイドで得られることを報告している³⁾。その後、角らはSS-OCTの画像深度は軟組織では限られるのに対し、歯質では画像深度が高く齲蝕の診断における可能性を見出し、国立長寿医療研究センターと東京医科歯科大学との間で共同研究が始まり、齲蝕診断に向けた歯科用光干渉断層計の開発が本格的に開始された。2010年にはSS-OCTを用いた咬合面齲蝕の診断における有用性が報告され⁴⁾、2013年には平滑面齲蝕に対する有用性が⁵⁾、また2014年には乳歯咬合面齲蝕における有用性が報告された⁶⁾。さらに、2014年には臼歯隣接面齲蝕に対する臨床試験が行われ、SS-OCTとX線写真との比較が行われた⁷⁾。

OCTは齲蝕のみならず、歯の亀裂や摩耗、さらにコンポジットレジン修復のように光を透過する修復材の窩壁適合性や二次齲蝕の診断にも利用できることが報告され、その後昭和大学、岡山大学がOCT研究に参入し、2020年には株式会社吉田製作所が歯科用OCTとして事業承認を取得し^{8,9)}、我が国において世界で初めて歯科の臨床で

OCTを用いることが可能となった。

吉田製作所の歯科用OCT「オクティナ」はSS-OCTであり、数秒間の撮影時間で口腔内の歯の三次元画像データを取得することができる⁹⁾(図1)。SS-OCTは画像処理スピードが速く、患者を開口させた状態で口腔内画像を取得する必要がある歯科用OCTとして他のOCTよりも適していた。歯科用OCTは歯の内部構造の診断を目的とすることから、歯質に対する画像深度を高める必要があり、それまで医科で使用されていたOCTよりもやや長い波長(1300nm付近)の光を採用している。また、口腔内で歯の画像を撮影するため、特殊な小型プローブを導入している。前歯用と臼歯用の着脱式プローブ先端の形状があることも歯科用OCTの特徴であり、それぞれ撮影部位に応じて使い分ける必要がある。



図1

歯科用光干渉断層計オクティナ。光源の波長を高速で変換して干渉シグナルを形成する波長掃引型OCT (SS-OCT) である。

OCT画像を用いた歯科疾患の診断法

健全歯のOCT画像

OCTでは、観察対象内部から得られる後方散乱光を捉えて画像化を行っている。光の散乱は、屈折率が異なる構造の境界面において生じることから、OCTでは歯の内部構造の光学的性質の変化を捉えて画像化を行っているということが出来る。

OCTを用いて健全歯を観察すると、光透過性が高いエナメル質はほぼ全層を画像表示することができる(図2)。また、象牙質も中層までであれば観察することができる。エナメル質と象牙質

の境界にはエナメル象牙境(DEJ)を明瞭に認め、また、エナメル質ではエナメル葉やエナメル叢などの構造もOCT画像で確認することができる。通常、OCTでは歯髄の位置まで確認することはできないが、著しく咬耗した歯では歯髄の位置を観察できることがある。また、口腔内の歯と抜去歯のOCT画像を比較すると、通常は口腔内の歯の方が乾燥による影響が少なく、光の深達度が高く良好な画像が得られる。



図2

OCTを用いて前歯の水平断を取得。エナメル質、象牙質、エナメル象牙境(DEJ)を明瞭に観察することができる。

光を用いるOCTは、画像深度は観察対象の光透過性の影響を強く受ける。光透過性が低い材料や、光が到達しない生体深部の観察には適さない。また、観察対象の屈折率の影響を受けることも注意する必要がある。特にOCT画像に表示される垂直方向の長さは、実際の長さに屈折率の影響を反映した長さになり、画像上のスケールとは異なっている。また、平坦面に対して垂直方向に光を入射させることができれば、屈折の影響が少ない安定した画像が得られるのに対し、臼歯咬合面のように凹凸が著しい歯面では、歯の内部で光の方向が変化し、内部構造が実際とはやや異なる位置に表示されることや、画像が乱れることがある。このような場合、OCTは放射線による被曝リスクを伴わないこともあり、撮影方向を変えて繰り返し撮影を行い、診断の精度を高める工夫が必要になる。

齲蝕の診断

脱灰病変のOCT画像

エナメル質や象牙質が脱灰すると歯のミネラルが失われ、内部に微細な欠陥が多数形成される。

脱灰による微細な欠陥と歯質との界面には屈折率の変化が生じ、結果として光を散乱しやすくなる。OCTを用いて脱灰病変部を観察すると、健全歯質よりも光を散乱し、シグナル強度をグレースケールで表示するOCTの画像では、白く表示される。特にエナメル質の脱灰に対するOCT画像の変化は感度が高く、低レベルの脱灰でも輝度が上昇することが報告されている¹⁰⁾。脱灰病巣の深さや拡がりに応じて、OCT画像に表示される病変部の範囲も変化する。その際、OCT画像に表示されるDEJを基準とすれば、齲蝕の象牙質への侵入を診断することができる。また、象牙質に齲蝕が到達するとDEJに沿って齲蝕は拡大するので、OCT画像ではDEJの輝度が上昇し、白線状に表示される(図3)。したがって、象牙質齲蝕の診断は、脱灰の侵入深さとDEJの変化を取り入れることにより精度を高めることができる。

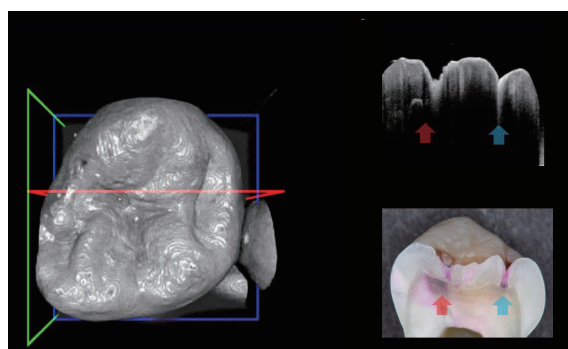


図3

SS-OCTを用いて上顎白歯の3D画像を取得し(左)、赤線に沿って断層画像を抽出した(右上)。実際に歯を半切した画像(右下)と比較すると、象牙質まで侵入した齲蝕(赤矢印)ではDEJに輝度の上昇が認められる。

また、再石灰化がみられるエナメル質脱灰病変では、視診では識別が困難でもOCT画像では表層に再石灰化層が形成されている様子を明瞭に観察することができる(図4)。再石灰化の有無をOCTで観察し、齲蝕の活動性を評価する試みも行われている¹¹⁾。

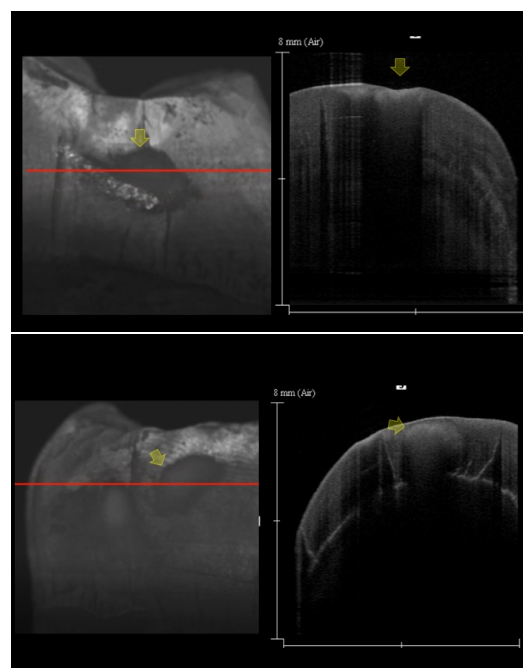


図4

エナメル質脱灰病変のOCT画像。それぞれの赤線に沿って得られた断層画像を示す。上段：再石灰化が生じていない脱灰病変。脱灰エナメル質の輝度が上昇し、表層はわずかに欠損が認められる(右上)。下段：再石灰化が認められる脱灰病変。脱灰エナメル質では輝度の上昇している。その表層には再石灰化層が形成され、輝度の上昇は認められない(右下、矢印)。

一方、脱灰が病変部のOCT画像は光が散乱するので輝度が上昇し、画面に白く表示されるが、その下層に位置する歯質では、到達する光量は必然的に減少する。その結果、下層の歯質では輝度が減少し、周囲の健全歯質よりも暗く表示されることになる。すなわち、脱灰部のOCT画像は上層の輝度の上昇と下層の減衰が周囲の歯質よりも著しく、OCTシグナルの減衰率を用いて齲蝕の診断を行う方法も考案されている^{12,13)}。

齲窩の形成がみられる齲蝕のOCT画像

齲蝕が進行して歯質が崩壊し、歯の内部に欠損が生じた齲蝕では、欠損部と歯質との境界における明らかな屈折率の変化がOCT画像に表れる。したがって、OCT画像では白く輝度が上昇した脱灰歯質の中に、齲窩の窩壁から得られる明瞭な白線状の画像を観察することができる(図5)。齲窩の窩壁からのシグナルは明らかであり、これを用いればX線写真では診断が困難な不顕性齲蝕に対しても、早期段階で精度の高い診断を行うことができる⁷⁾。

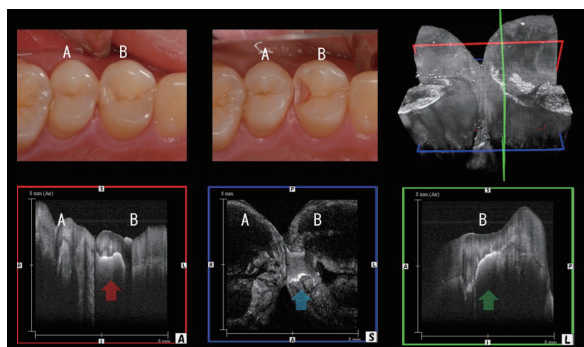


図 5

実際の臨床でOCTを用いて上顎小臼歯の隣接齲蝕の診断を行った。左上：術前。中上：齲蝕除去。右上：術前のOCT 3D画像。左下：赤線に沿った断層画像。中下：青線に沿った断層画像。右下：緑線に沿った断層画像。齲窩の形成により窩壁から明瞭な白線の画像が認められ、隣接面の不顕性齲蝕に対し、容易に診断を行うことができる。

抜去歯を用いて臼歯咬合面の齲蝕の診断を行った研究では、デンタル法による口腔内X線写真よりも、不顕性齲蝕の検出精度が高く、感度、特異度ともに優れた結果が得られている¹⁴⁾。

歯冠亀裂のOCT診断

エナメル質に生じた亀裂は放置すると進行し、やがて象牙質まで亀裂が侵入すると強い冷水痛を示すようになる。しかし、実際の臨床では強い症状を伴っても亀裂線の位置が診断できず、患歯の同定が困難な症例に遭遇することがある。亀裂線が生じた歯質では、その界面で屈折率の変化が生じるので、OCTを用いて観察すると白線状に表示されその位置と深さを正確に診断することができる¹⁵⁾(図6)。外傷性の亀裂線はエナメル葉やエナメル叢とは異なり、走行が不規則で複雑であり、また位置を変えながら分岐するので、容易に鑑別することができる。また、エナメル葉が亀裂へと移行した場合、OCT画像では他のエナメル葉やエナメル叢よりも明瞭に表示されるようになる。いずれのケースも症状を伴うのは象牙質まで侵入した亀裂であり、エナメル質内にとどまる亀裂は経過観察を行い、臨床での対応も象牙質亀裂を対象に行う必要があると考えられる。OCTを用いた実験では、透照診よりも象牙質亀裂を正確に診断できる結果が得られている¹⁵⁾。

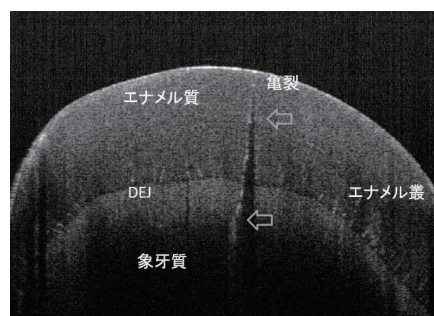


図 6

象牙質亀裂のOCT画像。亀裂線が白く画像表示され、象牙質まで侵入している様子が明瞭に診断できる。

歯の摩耗の診断

OCT画像は解像度が高いので、エナメル質の損耗状態や象牙質の露出、さらに象牙質の損耗が著しい症例では、露髄の有無を診断することができる¹⁶⁾。特にエナメル質の損耗は、DEJを基準に残存するエナメル質の厚さから判断することが可能である(図7)。X線写真と比較した実験では、OCTにおいてエナメル質および象牙質の咬耗において、有意に高い感度と特異度が得られている¹⁶⁾。

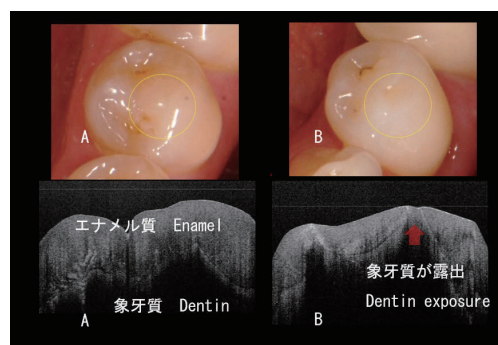


図 7

下顎小臼歯の咬合面摩耗の診断。上段：口腔内写真。下段：上段の歯のOCT画像。Aはエナメル質が健全に維持されているが、Bはエナメル質が損耗し、象牙質が露出している。

また、露髄の有無についてCT画像と比較した実験では、OCTでは残存象牙質の厚さが1mmよりも薄くなった症例に対し、歯髓腔の位置を画像表示できることが示されている¹⁷⁾(図8)。



図 8

残存象牙質と露髄の有無の診断。左：下顎犬歯の口腔内写真。右：同部位のOCT画像。白矢印に、歯髄を認める。まだ露髄はしていないことがわかる。

歯頸部の非齲蝕性欠損（NCCL）では、エナメル質の損耗と象牙質の露出、またエロージョンの影響があればそれに伴うエナメル質と象牙質の脱灰の様子が輝度の上昇となって表示される。NCCLに対する抜去歯の評価および臨床での口腔内評価を行った研究では、NCCLでは小さな欠損でもエロージョンの影響が生じている可能性が示されている¹⁸⁾。また、歯頸部エナメル質に亀裂が生じた症例も認められた¹⁸⁾。これらの変化がいわゆるアブフラクションといわれる咬合関係による影響なのか、あるいは脱灰による変化なのか、NCCLとの相関については今後さらなる研究が必要と思われる。

修復物の非破壊検査

コンポジットレジン修復の高壁適合性

OCTはコンポジットレジンなど、光透過性を有する修復物であれば窩底部の適合状態を観察することができる。窩底部にギャップが生じると、やはり屈折率の変化が周囲よりも大きくなり、白線状の変化となって画像表示される¹⁹⁾（図9）。口腔内のコンポジットレジン修復に対しても非破壊で窩壁適合性を観察することができる。また、コンポジットレジン修復の窩底部に齲蝕が発症した場合、修復物下の歯質の輝度が上昇し、健全部との識別が可能である。

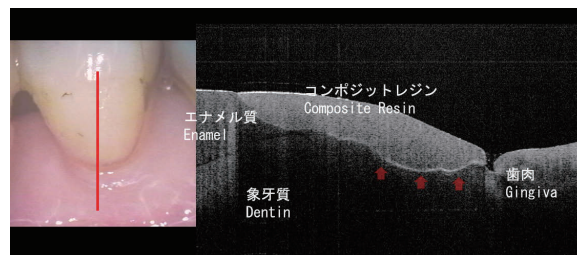


図 9

歯頸部コンポジットレジン修復の高壁適合性の診査。左：口腔内写真。右：赤線に沿ったOCT画像。コンポジットレジン修復の歯肉測窩縁が白く表示され（赤矢印）、同部位にギャップが形成している。

In vitroの実験では、コンポジットレジンの厚みが2mmまでであればOCTにおいて修復物下の二次齲蝕を検出することが可能であり、口腔内X線写真を用いた画像よりも検出精度が高くなる結果が得られている²⁰⁾。

終わりに

光を用いて歯の内部を画像表示するOCTは被曝リスクを伴わず、繰り返し撮影することが可能である。OCT画像は観察対象の光透過性や屈折率の影響を受けるが、画像解像度が高く、齲蝕のみならず歯の亀裂や摩耗など、エックス線写真では診断が困難な歯の変化を高い精度で検出することができる。OCTは妊婦や小児などの患者に対するメリットが大きく、社会実装に向けた今後の技術開発と展開が期待される。

参考文献

- 1) Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical Coherence Tomography. Science 1991; 254 (5035): 1178-1181.
- 2) Colston B, Sathyam U, Dasilva L, Everett M, Stroeve P, Otis L. Dental OCT. Opt Express. 1998; 3(6): 230-238.
- 3) 角 保徳, 西田 功, 鄭 昌, 梅村 長. 光干渉断層画像診断法の歯科臨床への応用 口腔用OCT機器開発と歯牙齲蝕への応用. 日本歯科医師会雑誌. 2008; 60(12): 1210-1222,05.
- 4) Shimada Y, Sadr A, Burrow MF, Tagami J, Ozawa N, Sumi Y. Validation of swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) for the diagnosis of occlusal caries. J Dent. 2010; 38(8): 655-665.
- 5) Nakagawa H, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y. Validation of swept source optical coherence tomography (SS-OCT) for the diagnosis of smooth

- surface caries in vitro. *J Dent*. 2013; 41(1): 80-89.
- 6) Nakajima Y, Shimada Y, Sadr A, Wada I, Miyashin M, Takagi Y, Tagami J, Sumi Y. Detection of occlusal caries in primary teeth using swept source optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2014; 19(1): 16020.
 - 7) Shimada Y, Nakagawa H, Sadr A, Wada I, Nakajima M, Nikaido T, Otsuki M, Tagami J, Sumi Y. Noninvasive cross-sectional imaging of proximal caries using swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) in vivo. *J Biophotonics*. 2014; 7(7): 506-513.
 - 8) Shimada Y, Burrow MF, Araki K, Zhou Y, Hosaka K, Sadr A, Yoshiyama M, Miyazaki T, Sumi Y, Tagami J. 3D imaging of proximal caries in posterior teeth using optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2020 Sep 25;10(1):15754.
 - 9) 角保徳, 島田康史, 田上順次. 光干渉断層画像診断装置「オクティナ」ーその特徴と臨床応用について. *日本歯科評論* 2021;18(4): 95-102.
 - 10) Jones RS, Darling CL, Featherstone JD, Fried D. Imaging artificial caries on the occlusal surfaces with polarization-sensitive optical coherence tomography. *Caries Res*. 2006; 40(2): 81-89.
 - 11) Shimada Y, Sato T, Inoue G, Nakagawa H, Tabata T, Zhou Y, Hiraishi N, Gondo T, Takano S, Ushijima K, Iwabuchi H, Tsuji Y, Alireza S, Sumi Y, Tagami J. Evaluation of Incipient Enamel Caries at Smooth Tooth Surfaces Using SS-OCT. *Materials (Basel)*. 2022 Aug 28;15(17):5947.
 - 12) Mandurah MM, Sadr A, Shimada Y, Kitasako Y, Nakashima S, Bakhsh TA, Tagami J, Sumi Y. Monitoring remineralization of enamel subsurface lesions by optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2013; 18(4): 046006.
 - 13) Ueno T, Shimada Y, Matin K, Zhou Y, Wada I, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Optical analysis of enamel and dentin caries in relation to mineral density using swept-source optical coherence tomography. *J Med Imaging (Bellingham)*. 2016; 3(3): 035507.
 - 14) Luong MN, Shimada Y, Araki K, Yoshiyama M, Tagami J, Sadr A. Diagnosis of Occlusal Caries with Dynamic Slicing of 3D Optical Coherence Tomography Images. *Sensors (Basel)*. 2020 Mar 17;20(6):1659.
 - 15) Imai K, Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Noninvasive cross-sectional visualization of enamel cracks by optical coherence tomography in vitro. *J Endod*. 2012; 38(9): 1269-1274.
 - 16) Kashiwa M, Shimada Y, Sadr A, Yoshiyama M, Sumi Y, Tagami J. Diagnosis of Occlusal Tooth Wear Using 3D Imaging of Optical Coherence Tomography Ex Vivo. *Sensors (Basel)*. 2020 Oct 23;20(21):6016.
 - 17) Majkut P, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J. Validation of Optical Coherence Tomography against Micro-computed Tomography for Evaluation of Remaining Coronal Dentin Thickness. *J Endod*. 2015 Aug;41(8):1349-52.
 - 18) Wada I, Shimada Y, Ikeda M, Sadr A, Nakashima S, Tagami J, Sumi Y. Clinical assessment of non carious cervical lesion using swept-source optical coherence tomography. *J Biophotonics*. 2015 Oct;8(10):846-54.
 - 19) Bakhsh TA, Sadr A, Shimada Y, Tagami J, Sumi Y. Non-invasive quantification of resin-dentin interfacial gaps using optical coherence tomography: validation against confocal microscopy. *Dent Mater*. 2011; 27(9): 915-925.
 - 20) Matsuura C, Shimada Y, Sadr A, Sumi Y, Tagami J. Three-dimensional diagnosis of dentin caries beneath composite restorations using swept-source optical coherence tomography. *Dent Mater J*. 2018 Jul 29;37(4):642-649.

AI デンタルチェアユニット

大阪大学歯学部附属病院

野崎 一徳

歯科診療そのものを科学的に探究することはできないだろうか――。

そんな一つの妄想にも近い着想から、この研究は始まった。

そしてこの構想は、大学院生の研究テーマとして結実した。当該学生は日常診療に従事しながら、自らが使用する器具（図1）の置かれたトレイを、診療過程ごとに逐一映像として記録していた¹⁾。

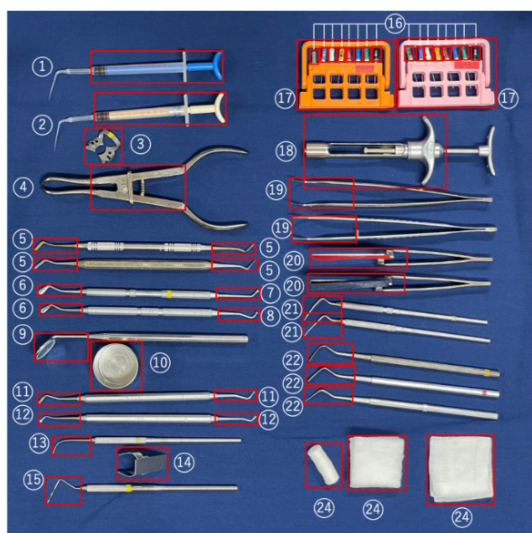


図1

う蝕治療等に用いられる器具類；図は[1]より抜粋

こうした診療映像の集積こそが、「リアル・ワールドデータ（Real World Data）」と呼ぶにふさわしいように思われる。もっとも、この用語は一般には電子カルテ情報の二次利用を指す場合に用いられることが多い。

一方で、ChatGPTのような大規模言語モデル（Large Language Models: LLMs）に電子カルテを学習させたとしても、人間の医師が記載するようなカルテ記事を生成することは困難であるとする報告もある²⁾。

常識的に考えれば、「なぜそれくらいのことができないのか」と感じるかもしれない。だが、ここで立ち止まって考えてみてほしい。医師や歯科医師は、いったい何を基盤として（ここではあえて「基底」と呼ぶ）、カルテの記事を記述しているのだろうか？人間の医師が記載するようなカルテ記事を生成するには、なんらかの基底を機械が発見し学習する必要があるのではないだろうか？こうした状況においては、やみくもにケース数を拡大する方向で研究を進めるのではなく、視点そのものを転換することも必要であろう。

私はもともと、歯科診療時に観察される構音障害を主題として、十数年にわたる研究に取り組んできた。その方法論としては、音声信号の解析³⁾、流体音響解析^{4,7)}、さらには深層学習を用いた音声認識手法などを活用してきた^{8,9)}。中でも、ヒトが習得に最も時間を要するとされるサ行音に着目し、その発生メカニズムを探る中で、次第に「言語」そのものへの関心が高まっていった。この関心はやがて、国立民族学博物館での展示「話すヒト」への研究協力¹⁰⁾や、言語進化学との学際的な共同研究へと発展した。初期人類の発声能力を検討するため、現代人の声道形状をアウストラロピテクスの顎骨に補間し、流体音響シミュレーションを行った結果、一定の気流で広帯域摩擦音を生成できた可能性が示唆された¹¹⁾。ただし舌の変形能力に関する情報が乏しく、調音機構の理解には限界があった¹²⁾。特に/s/音の調音は舌筋の複雑な協調運動を必要とし、その一要素である舌前方突出運動の理解が重要である。そこで本研究では、舌骨（HB）の変位が舌運動に与える影響を明らかにするため、健常者4名を対象に超音波診断と数値シミュレーションを行った。その

結果、HBの前上方変位が舌の回転と突出を促進することが確認された¹³⁾。こうした取り組みはやがて、考古学領域における予測ツールになる可能性がある。同様に口腔外科領域での術後調音変化予測ツールとしても応用可能になるであろう。言語進化学との共同研究を進める中で、細石器文化に見られる両面調整石器群の入れ子構造に、「階層性」や「再帰性」といった統辞理論の中核的概念^{14,15)}と類似した特徴が認められることを知った。これらの構造的特徴は、情報学的には自己相似性をもつ符号列¹⁶⁾と、物理学的には乱流におけるコロモゴロフスケール（渦のエネルギー階層）¹⁷⁾と類似しており、いずれも冪乗則を示す（図2）。実際、計算言語学では単語の出現頻度と出現順位の関係も同様に冪乗分布に従い、両対数プロットで直線性を示すことが知られている（Zipf's則）¹⁸⁾。

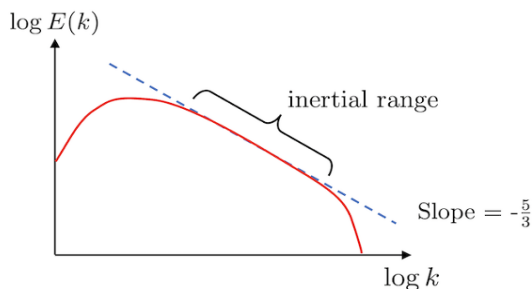


図2

乱流のエネルギースペクトル $E(k)$ の挙動を示したスケッチ。エネルギーは大きなスケールで注入され、小さなスケールで散逸される。慣性領域においては、エネルギースペクトルは特性として $E(k) \sim k^{-5/3}$ に従う；図は[17]より抜粋。

こうした観点から、文化的生成物と認知言語機構、さらには自然現象に共通する構造原理の存在が示唆される（図3）。特に近年では、深層学習による時系列データの学習において、LSTMが初めて冪乗分布を満たすことが明らかとなり¹⁹⁾、さらにChatGPT-4においては語彙出現頻度が完全な冪乗分布に従うことが示された²⁰⁾。これは、人間の言語使用と統計構造に極めて近い分布特性を、人工モデルが自律的に学習・獲得しうることを意味しており、自然言語の生成・理解における普遍的原理との関連性を示唆する重要な知見である（図4）。

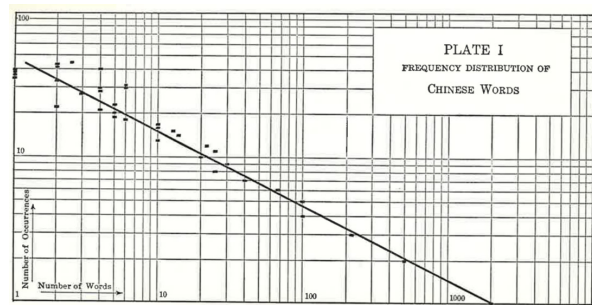


図3 中国語の単語にみられるZipf's則；図は[18]より抜粋。

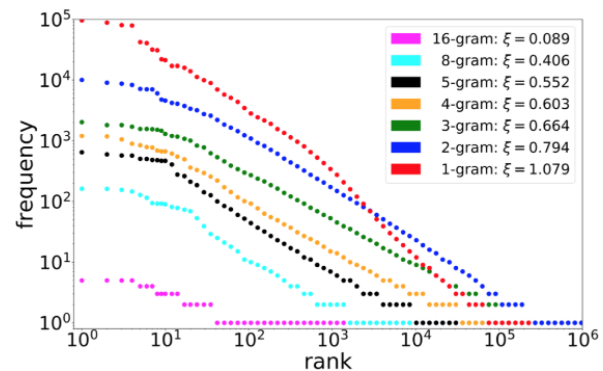


図4

LSTMを用いて疑似テキストを生成した結果、自然言語のZipf's lawに非常によく一致；図は[19]より抜粋

こうした前提知識を踏まえれば、LLMsに電子カルテを学習させたとしても、人間の医師のように自然なカルテ記事を生成することが困難であったという事実について、あらためて検証する必要がある。すなわち、電子カルテ情報には、医療における言語生成・理解の背後にある普遍的な構造原理が、必ずしも十分に含まれていない可能性があると考えられる。

この仮説に基づき、本研究チームでは現在、日常診療に従事する中で研究者自身が使用した器具（道具）を置いたトレーの映像を、診療過程ごとに逐一記録したデータを手がかりとして、それらの映像データにどのような構造的特徴や意味的規則性が埋め込まれているのかを探索することを試みている。

我々は、AIチェアユニットに搭載されるAIを「myDentalAI」と呼称している。myDentalAIは、大規模言語モデル（LLMs）の一種であるTransformer²¹⁾をベースに開発が進められており、その基盤にはChatGPTと同様の構造が用いられ

ている。前述のとおり、このTransformerは、語彙の出現頻度が完全な冪乗分布に従うことが確認されており、自然言語における生成・理解の普遍的原理を内包している。ここで、もし診療中に使用される器具の選択や配置に、細石器文化における両面調整石器群の入れ子構造²²⁾に類似した「階層性」や「再帰性」が見出されるとすれば、それは歯科診療という行為が、自然言語の構造と同様の基底的原理に支えられていることを意味する(図5)。

この仮説は、myDentalAIの開発において重要な理論的基盤となる。具体的には、図6に示すう蝕処置の手技において、「階層性」の存在が一例として確認される²³⁾。すなわち、う蝕の診断から処置完了に至るまでの各段階には、複数の操作や判断が入れ子状に組み込まれており、それらが、一定の順序と文脈依存性をもって構造化されている。このような構造は、言語における統語的階層性と類似しており、診療行為が記号的・手続き的にどのように組み立てられているかを明らかにする上で有用である。こうした設計哲学に基づき、

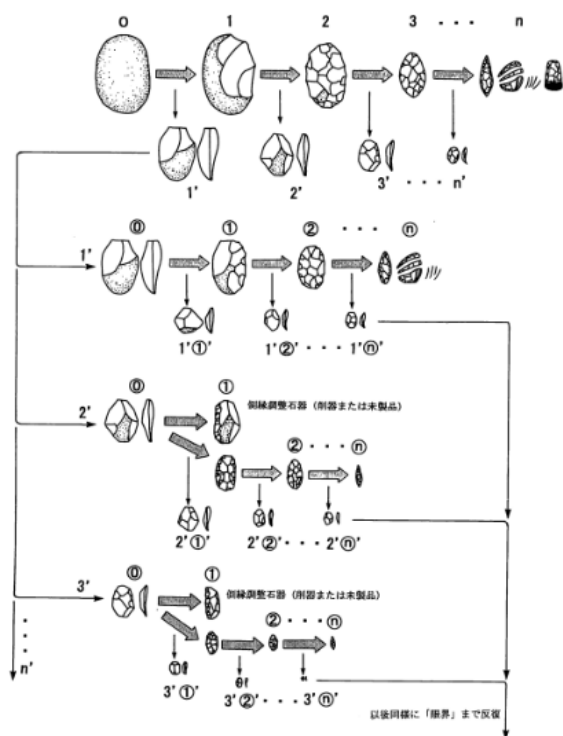


図5 細石器文化における両面調整石器群の入れ子構造
図は[22]より抜粋

AIデンタルチェアユニットの開発が進められている。医療におけるAI設計において特に重要なのは、フレーム理論に代表されるように、AIの設計対象外で発生する事象に対しても一定の「保障」や「解釈余地」を持たせることである。とりわけ、AIがSaMD (Software as a Medical Device) やロボティクス機器に組み込まれる場合、予期せぬ事象に対して安全性を確保することが極めて重要となる。これを実現するには、ヒトが道具を駆使して自身の機能を拡張できるという行動の基底にある、自然言語における生成・理解の普遍的原理を設計思想に組み込むことが求められる。AIにおける「意味の理解」を、構文処理を超えたレベルでどのように担保するかが、安全かつ柔軟な医療AI設計における鍵となる。

このような基底的原理に支えられた歯科診療支援AIであるmyDentalAIを実現するためには、膨大な診療データを収集・整理し、それをAIに学習させる必要がある。たとえば、OpenAIが開発したGPT-3は約1,750億のパラメータを持ち、約45テラバイト規模のコーパスを用いて学習す

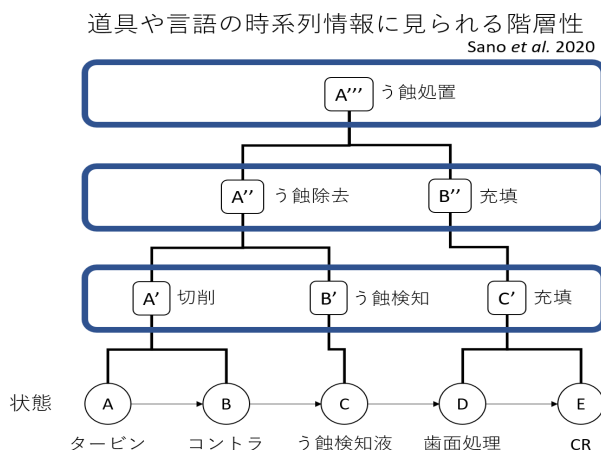


図6 う蝕処置の手技における「階層性」の存在の一例
図は[23]より抜粋

ることで、自然言語における普遍的構造を獲得したとされる²⁴⁾。myDentalAIにおいては、学習に用いる一次情報として電子カルテ情報ではなく、診療現場における観察データの蓄積を重視している。具体的には、診療中の患者と歯科医師の動作、口腔内の状態、器具が配置されたトレーの様子、さらにチェアユニット内部に設置されたセンサーから取得される情報など、多様なマルチモーダルデータを対象としている。図7は、実際のセンサー群からの情報と用いられている歯科用器具の種類を時系列で図示したものである。

現在、医療情報分野では電子カルテ情報の共有サービスが各国で推進されており、これは世界的な潮流となっている。その基盤には、データ交換方式の標準化技術がある。こうしたデータ共有の取り組みが加速している背景には、AI技術の進展があり、より多くの医療情報を収集・活用する

ことが重要な目的の一つとして位置づけられている。

もちろん、これらの動きはAIのためだけではなく、従来からの重要課題である地域医療連携や病診連携における患者情報の円滑な交換という観点からも、早期に解決すべき問題として認識されてきたものである。

myDentalAIにおいて必要とされるマルチモーダルデータの流通および収集については、現在の医療情報共有の達成状況に鑑みると、依然として極めて高い障壁が存在していると考えられる。しかしながら、プライバシー保護やサイバーセキュリティの強化、さらには患者便益の最大化といった観点から、技術開発を継続的に推進することで、これらの障壁を一つひとつ着実に克服していくことは十分に可能であると考えられる。

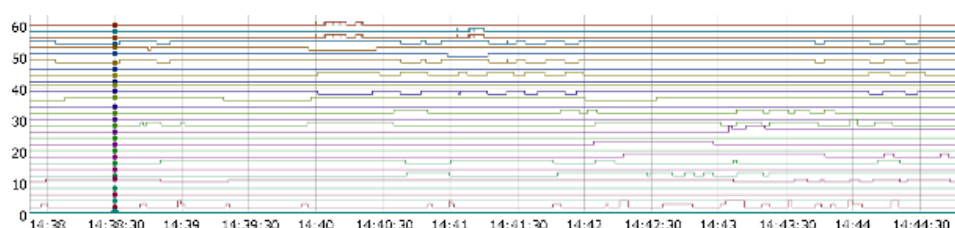


図7

縦軸：33種類のセンサーと27種類の器具情報（使用中の場合1）、横軸：時間(s)

参考文献

- 1) Oka, S., Nozaki, K., & Hayashi, M. (2023). An efficient annotation method for image recognition of dental instruments. *Scientific Reports*, 13, 169.
- 2) Singhal, K., Azizi, S., Tu, T., et al. (2023). Large language models encode clinical knowledge. *Nature*, 620, 172–180.
- 3) Nozaki, K., Maeda, Y., & Tamagawa, H. (2013). The effect of wearing custom-made mouthguards on the aero-acoustic properties of Japanese sibilant /s/. *Dental Traumatology*, 29(2), 139–144.
- 4) Nozaki, K., Yoshinaga, T., & Wada, S. (2014). Sibilant /s/ simulator based on computed tomography images and dental casts. *Journal of Dental Research*, 93(2), 207–211.
- 5) Yoshinaga, T., Nozaki, K., & Wada, S. (2017). Effects of tongue position in the simplified vocal

tract model of Japanese sibilant fricatives /s/ and /ʃ/. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 141(3), EL314.

- 6) Yoshinaga, T., Nozaki, K., & Wada, S. (2018). Experimental and numerical investigation of the sound generation mechanisms of sibilant fricatives using a simplified vocal tract model. *Physics of Fluids*, 30, 035104.
- 7) Yoshinaga, T., Nozaki, K., & Wada, S. (2019). Aeroacoustic analysis on individual characteristics in sibilant fricative production. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 146(2), 1239–1251.
- 8) 滝口哲也, 北条直樹, 高島遼一, 杉山千尋, 田中信和, 野原幹司, 野崎一徳 (2023). 歯科医療情報共有化と異分野融合によるデータ駆動型時代の歯科医療：発話困難者の音声コミュニケーションを支援する音声認識技術. *医療情報学連合大会論文集*, 43, 390–391.

- 9) Fujiwara, K., Takashima, R., Sugiyama, C., Tanaka, N., Nohara, K., Nozaki, K., & Takiguchi, T. (2021). Data augmentation based on frequency warping for recognition of cleft palate speech. *APSIPA ASC*, 471–476.
- 10) 菊澤律子, 吉岡乾 (編集) (2023). シャベるヒト：ことばの不思議を科学する. 文理閣, 154–165.
- 11) Yoshinaga, T., Nozaki, K., Kondo, O., & Iida, A. (2022). Estimation of sibilant groove formation and sound generation from early hominin jawbones. *JASA Express Letters*, 2(4), 045203.
- 12) Yoshinaga, T., Nozaki, K., & Wada, S. (2019). A simplified vocal tract model for articulation of [s]: The effect of tongue tip elevation on [s]. *PLOS ONE*, 14(10), e0223382.
- 13) Inoue, K., Otani, T.*, Nozaki, K., Yoshinaga, T., & Wada, S. (2024). A kinematically reasonable mechanism of tongue forward protrusion considering hyoid bone movements. *Journal of Biomechanics*, 178, 112445.
- 14) Chomsky, N. (1965). *Aspects of the Theory of Syntax*. The MIT Press.
- 15) Chomsky, N. (2015). *Syntactic Structures*. Martino Publishing.
- 16) Hendriks, D., Dannenberg, F. G. W., Endrullis, J., Dow, M., & Klop, J. W. (2012). Arithmetic self-similarity of infinite sequences. *arXiv preprint*, arXiv:1201.6270.
- 17) Tong, D. (2025). *Fluid Mechanics*, Vol. 4, Cambridge University Press, p. 229.
- 18) Zipf, G. K. (1935). *The Psycho-Biology of Language*.
- 19) Takahashi, S., & Tanaka-Ishii, K. (2017). Do neural nets learn statistical laws behind natural language? *PLOS ONE*, 12(12), e0189326.
- 20) Diamond, J., & ChatGPT. (2023). “Genlangs” and Zipf’s Law: Do languages generated by ChatGPT statistically look human? *arXiv preprint*, arXiv:2304.12191.
- 21) Vaswani, A., Shazeer, N., Parmar, N., Uszkoreit, J., Jones, L., Gomez, A. N., Kaiser, Ł., & Polosukhin, I. (2017). Attention is all you need. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 30.
- 22) ハケ岳旧石器研究グループ (2003). 『シンポジウム 日本の細石刃文化Ⅱ』. ハケ岳旧石器研究グループ.
- 23) 岡真太郎, 野崎一徳, 林美加子 (2019). 使用歯科器具判別器を用いた処置の言語化とその分類. 医用人工知能研究会, SIG-AIMED-007-01, 2019年3月7日, 神奈川.
- 24) 伊藤聡 (2023). ChatGPTの頭の中. 日経BP.

歯科・新健康長寿社会の実現イノベーション

毎日使う口腔診断アプリ

Extending Healthy Life Expectancy and Addressing Frailty An oral diagnosis app for daily use

東京科学大学歯科公衆衛生学分野

財津 崇

日本の高齢化と口腔の健康課題

日本は先進国の中でも突出したスピードで高齢化が進んでおり、高齢者の口腔の健康課題も顕在化している。厚生労働省の令和4年歯科疾患実態調査では、65歳以上の56.2%に歯周ポケット深さ4mm以上が認められ、高齢になるほど歯周病の罹患リスクも増大していることが指摘されている¹⁾²⁾。また、歯周病の進行は咀嚼能力の低下や歯の喪失だけでなく糖尿病や心血管疾患との関連も明らかになっている³⁾。高齢者の口臭も見逃せない課題であり、国内調査では高齢者の約34%が自身の口臭を自覚しているとの報告がある⁴⁾。口臭の原因の約85%は舌苔の付着や歯周病など口腔内に起因するとされ⁵⁾、加齢に伴う唾液分泌量の低下や舌苔の増加により口臭リスクは一層高まる傾向にある。さらに、高齢者の口臭が社会的孤立や生活の質（QOL）の低下に直結するリスクも指摘されている⁶⁾。一方で、65歳以上の約38%が口腔乾燥（ドライマウス）を自覚しているとの報告もあり¹⁾、唾液減少による自浄作用の低下は細菌繁殖や口臭・舌苔沈着を助長する。口腔乾燥は咀嚼や嚥下機能も阻害して誤嚥性肺炎のリスクを高めることが多くの研究で指摘されており、特に降圧剤や抗うつ薬など多剤併用の副作用が唾液減少の大きな要因となっている。Narhiらの研究でも、高齢者のおよそ3割が主観的な口腔乾燥を訴えていることが報告されており⁷⁾、これら口臭・歯周病・口腔乾燥の問題は高齢者のQOL低下や全身疾患リスクの増大に直結する重大な課題である。

一方で、このような口腔の課題を抱える介護施設に入居する高齢者に対する口腔ケア提供体制が不十分である可能性もあり、この対策として、施

設入所高齢者の口腔状態をスマートフォンで撮影した動画から評価する試みも報告されている⁸⁾。自覚症状が乏しく見過ごされがちな口腔内の問題に対し、日常的にセルフチェックできる手段の整備が求められている。こうした背景から、誰もが簡便に自身の口腔状態を把握できる遠隔・デジタル技術への期待が高まっている。実際、政府は医療分野のデジタルトランスフォーメーション（DX）を推進しており、歯科領域でも画像診断や情報共有のデジタル化が診療の質向上に寄与するとされている。このような医療DXの潮流の中で、AI（人工知能）技術を活用した口腔セルフチェックシステムは、限られた専門人材を補完し高齢者の口腔保健を支える有力な解決策になると期待されている。

説明可能なAI（XAI）の導入と診断根拠の可視化

そのため今回、スマートフォンで口腔内を撮影するだけでAIが画像を解析し、高齢者の課題となる口腔内リスクを判定することを試みた。従来は歯科医院で専門的な検査を受けなければ難しかった口臭、歯周病、口腔乾燥を日常生活の中で可能にする技術に注目した。口腔内画像としては、舌画像に注目した。舌は全身状態や口腔衛生状態を反映する多くの情報が含まれる。特に舌苔（舌の汚れ）は口臭の主要因の一つであり、舌苔の色は歯肉出血などの歯周病、舌の亀裂や萎縮は口腔乾燥の兆候となりうる。その舌画像解析技術の中核となるのが高い予測精度を示すディープラーニング（深層学習）である。しかし、深層学習による診断AIは、その判断過程が「ブラックボックス」になりがちであるという課題がある。医療分野でAIを活用する上では、AIの出した結果を医療者や利用者が理解・納得できること、すなわち説明

可能性が重要である。このため本開発ではXAI (Explainable AI : 説明可能なAI) 技術を積極的に導入している。その一つがGrad-CAM (Gradient-weighted Class Activation Mapping) と呼ばれる手法である。Grad-CAMは深層学習モデルが画像のどの部分に着目して判定を下したかをヒートマップ (重要度マップ) として可視化する方法で、医用画像診断の分野でも診断根拠の説明や誤診防止のため広く用いられている⁹⁾。本研究でも舌画像によるリスク判定の際にGrad-CAMによるヒートマップも同時に生成し、利用者に提示できるようになっている。図1にAIが舌画像を解析した視覚的説明の例を示す。

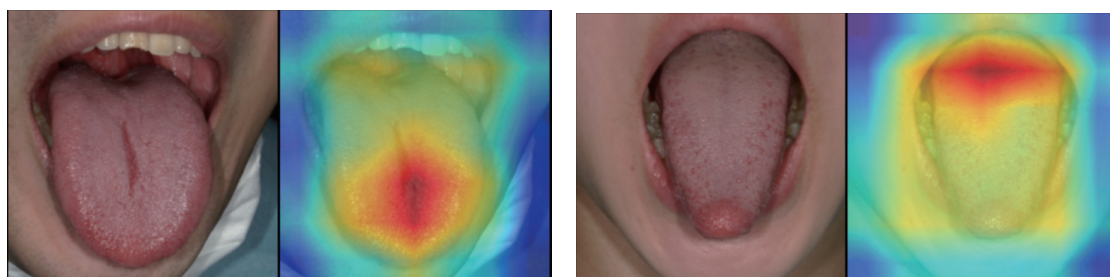


図1

Grad-CAMを用いた舌画像解析の視覚的説明例。AIモデルが口臭リスクの判定根拠として注目した箇所を赤色のヒートマップで示している。

AIによる舌画像解析と口腔リスク予測結果

今回検証した口腔診断AIでは、事前に大量の舌画像とそれに対応する口臭測定値や歯科検査データを用いてモデル学習を行った。特に本研究では、XAI技術を用いて舌写真による口臭測定の精度を検証し、さらに口臭リスクを視覚的に把握できるシステムの開発を目指した。これにより、患者が自宅で簡単に口臭をチェックし、直感的に自分の口臭状態を理解できるようにすることを目的とした。

2023年1月から2024年2月までの期間に東京科学大学病院息さわやか外来を受診した口臭症患者263名(男性140名、女性123名、平均年齢 44.8 ± 14.1 歳)を対象とし、各患者の舌写真を撮影したうえで口臭ガスクロマトグラフィー(GC)を用いて揮発性硫黄化合物(VSCs: H_2S 、 CH_3SH 、 $(\text{CH}_3)_2\text{S}$)を測定した。口臭測定は起床

画像中の赤く強調された部分はAIが口臭リスク判定で特に重視した領域である。例えば舌中央部に付着した厚い舌苔が赤くハイライトされていれば、それが口臭リスクに寄与している可能性を示唆する。このようにAIの判断根拠を可視化することで、医療従事者はAIの診断結果を検証しやすくなり、利用者に対しても結果を説明しやすくなるメリットがある。事実、診断根拠が示されたフィードバックは患者との信頼関係構築や口腔衛生行動の改善につながると報告されており、説明可能なAIの導入によって臨床現場での信頼性と実用性が向上する。AIと人間の協働による口腔ケアが現実味を帯びつつあると言えるだろう。

時条件において実施し、 H_2S 、 CH_3SH 、 $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ の認知閾値はそれぞれ1.5、0.5、0.2 ng/10 mlであり、一つでも閾値を超えている場合を口臭あり、超えていない場合を口臭なしと定義し、口臭の有無の予測精度を検証した。

収集した舌画像データを用いて、3層CNNモデル(3L_CNN)、データオーグメンテーションを併用した3層CNNモデル(3L_CNN+Aug)、およびDenseNet-161を用いた転移学習モデルの3種類の予測モデルを構築し、5-foldクロスバリデーションにより予測精度を評価した。さらに、Grad-CAMを用いることで各予測モデルが舌画像中のどの領域に着目して予測しているかを可視化し、モデルの透明性と信頼性を向上させた。

結果として、本研究で構築したDenseNet-161を用いた転移学習モデルは、テストデータセットにおいてROC曲線下面積(AUC)=0.91という

高い予測精度を達成した。3層CNNモデル (AUC=0.79) およびデータオーグメンテーションを併用した3層CNNモデル (AUC=0.82) と比較しても、DenseNet-161モデルが最も優れていた (図2)。Grad-CAM解析により、口臭予測

における重要領域として舌根部など特定部位が示され、口臭の主な原因に関する知見を得ることができた。この結果は、XAI技術を導入することで予測結果の信頼性が向上することを示している。

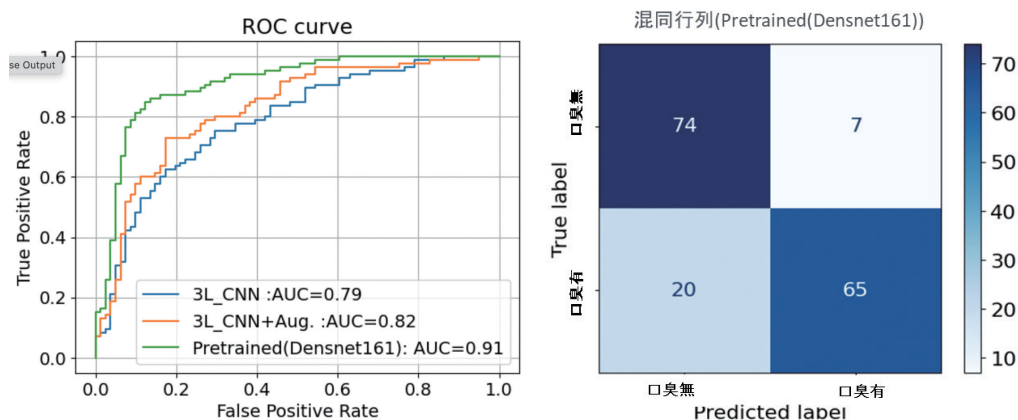


図2 ROC 曲線

DenseNet-161モデルによる舌画像を用いた口臭予測におけるROC曲線。AUC=0.91を示し、高い予測性能を確認した。

一方で、舌の画像情報のみで口腔内のリスクを完全に評価するには課題が多く、歯肉出血についてはある程度の高精度で予測可能だったが、口腔乾燥の予測は困難であった。実際の診断においては舌の所見以外にも問診による自覚症状など複数の情報を組み合わせることが重要である。国際的にも口臭症診断においては原因やメカニズムに基づく詳細な分類が求められており、舌画像AIに生活習慣や症状に関するデータを統合することで、単一の画像のみを用いる場合に比べ、より精度の

高い個別診断が可能になると期待される。

結論として、XAI技術を用いることで舌写真から口臭リスクを高精度に予測することが可能となり、本研究の成果は診断の透明性と信頼性を高めるとともに、患者が自宅で簡単に口臭チェックを行うための有用なツールとなり得る。今後はスマートフォンアプリへの応用などユーザビリティの向上を図ることでさらなる普及を目指し、より大規模なデータセットを用いた研究を進めることで予測モデルの精度向上を図る予定である (図3)。

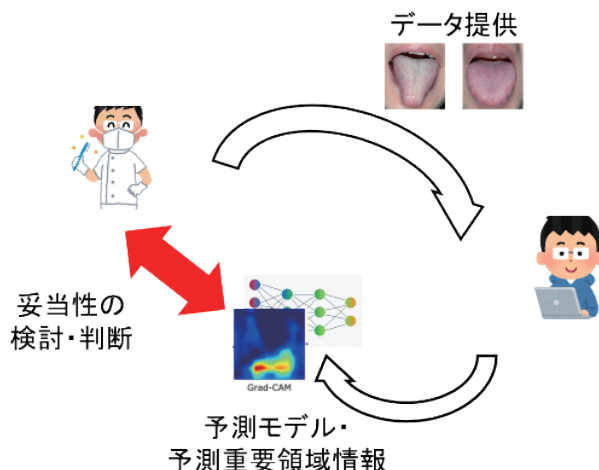


図3 今後の展開

スマートフォンアプリによる口腔セルフチェックの実現

AI舌診断システムは、スマートフォンを用いたセルフチェック用アプリとして今後開発を検討する。実際に、スマホアプリを活用した口腔衛生指導は短期間でプラーク指数の改善に有効であるとの報告もある¹⁰⁾。このようにデジタルツールでセルフケアを習慣化することによって利用者が日々の口腔内の変化に早期に気づき、問題があれば速やかに歯科受診につなげることが可能になると期待される。またアプリ内に蓄積されたデータから自身の口腔状態の推移をグラフで確認できる機能も提供予定であり、モチベーション維持にも寄与するだろう。今後は介護・看護現場向けにAIを活用した口腔状態評価アプリの実証実験なども検討する必要がある。

おわりに

以上のように、高齢化による口腔健康課題に対してAIを活用した新たな診断技術が極めて有望視されている。とりわけ舌の画像診断AIとXAIの組み合わせは、自宅にしながら簡便に口腔のセルフチェックと予防対策を可能にする道を切り拓きつつある。医療DXが進むこれからの歯科医療では、単に診断精度が高いだけでなく説明責任を果たせるAIが求められる。XAIは患者や利用者の不安を和らげ、医療従事者と利用者双方の信頼を高める架け橋となる。高齢者のオーラルフレイル予防やQOL向上に向けて、AI舌診断システムとXAIを組み合わせたセルフケア支援は大きな可能性を秘めている。今後さらに臨床研究や実証を重ね、精度と有用性を検証しつつ、誰もが安心して使える形で社会実装していくことが望まれる。

歯科領域ではデジタルサービスの普及も加速しており、例えば歯科オンライン相談アプリの利用者が既に数万人規模に達している例が報告されている¹¹⁾。また、口腔機能分析AIツールの市販も開始されるなど、デジタル技術の歯科医療への実装が着実に進んでいる。さらに、唾液中グルコー

スを用いた非侵襲的な糖尿病モニタリングの可能性が示されているように¹²⁾、口腔から全身の健康状態を評価する研究も広がりを見せている。デジタル技術と科学的エビデンスに裏打ちされた説明力を備えた口腔ヘルスケアの普及により、超高齢社会における「生涯自分の口で食べる喜び」を支える新時代が訪れることが期待される。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 令和4年歯科疾患実態調査 結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10804000/001112405.pdf>. 2023年.
- 2) 厚生労働省. 第18回 健康日本21(第二次)推進専門委員会 資料2-2. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000952251.pdf>. 2022年.
- 3) Winning L, Linden GJ. Periodontitis and systemic disease: Association or causality? *Curr Oral Health Rep*. 2017; 4:1-7.
- 4) 坂下正樹ら. 口臭の自己評価に関する疫学的研究. *口腔衛生学会雑誌*. 2009; 59(5):405-410.
- 5) Bollen CML, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. *Int J Oral Sci*. 2012; 4(2):55-63.
- 6) Kossioni AE, et al. Oral health in the elderly: a neglected issue in geriatric care. *Aging Clin Exp Res*. 2018; 30(4):409-417.
- 7) Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res*. 1994; 73(1):20-25.
- 8) Ako K, Suzuki H, Watanabe M, et al. Oral health assessment for older residents in long-term care facilities using video recording by a mobile device. *Geriatrics (Basel)*. 2024; 9(5):135.
- 9) Ennab M, Mcheick H. Advancing AI Interpretability in Medical Imaging: A Comparative Analysis of Pixel-Level Interpretability and Grad-CAM Models. *Mach Learn Knowl Extr*. 2025; 7(1):12.
- 10) Vasluianu RI, et al. The Impact of Mobile Applications on Improving Oral Hygiene Knowledge and Skills of Adolescents: A Scoping Review. *J Clin Med*. 2025; 14(9):2907.
- 11) 株式会社Dental Prediction (プレスリリース). 「歯科の健康相談 mamoru」アプリ、利用者数5万人達成! パートナー医院の登録数150件突破. *PR TIMES*. 2024年.
- 12) Shahbaz S, Khurshid Z, Naseem M, et al. Salivary glucose as a non-invasive biomarker of type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Diagnostics*. 2019; 9(3):34.

Voice Retrieverおよび近赤外蛍光を用いた 嚥下機能評価システム

東京科学大学大学院医歯学総合研究科医歯学専攻老化制御学講座摂食嚥下リハビリテーション学分野

教授 戸原 玄

助教 吉見佳那子

非常勤講師 山田大志

1. はじめに

我々は摂食嚥下障害を持つ患者に対して外来のみならず訪問診療で対応することが多い。そのような方々に相対するにあたって、一義的には嚥下の検査を行ったのちに必要と考えられた嚥下訓練を行うことを想定されるかもしれないが、それだけでは対応しきれない現場からの課題感がいくつもある。そのような中開発した2つの機器について紹介する。

2. Voice Retriever

前述のように在宅などで嚥下のリハビリを行っている中、声を失った患者さんも少なくない。パカなどとうまく音を作れない、という意味ではなく、声自体を発することができない方という意味である。喉頭摘出、喉頭分離、人工呼吸器管理、さらには気管切開管理のために声を失うと、発声ができないのでいくら唇や舌の動きが良好だとしても会話が不可能となるわけである。実数の報告はないものの、銀鈴会という声を失った方の患者会は1008名¹⁾、2018年の調査報告によると気管切開下陽圧人工呼吸患者数は7395名²⁾、NDBデータベースからは平成30年4月から平成31年3月では気管切開カニューレの使用数量が669,301個、気管切開術の件数は30.095件³⁾あるとされる。気管切開下陽圧人工呼吸患者では意識障害などにより事実上会話が不可能な場合も多いと想像されるが、いわゆる高齢有病者以外にも成人や小児の患者も含まれるし、単に気管切開管理のみで人工呼吸器を使用していない患者も存在するので発声不可能な患者は少なくとも数万程度は存在していてもおかしくはない。そのような発声が不可能となった患者に対しては電気式人工喉

頭（図1）が使用されることが多い。振動する機器を音が共鳴する部分の首にあてた状態で口を動かすと、声帯の機能が使えなくても話すことができるというものである。



図1 電気式人工喉頭

しかし、そこに課題感を我々は感じていた。訪問の対象の方は少なからず体に麻痺がある、麻痺ではなくてもうまく腕を動かすことができないなどの症状を持つ方が多い。せっかく機器を購入してもベッドの上のテーブルに置きっぱなしで使っていない、という場面を多く見た。もう一つの課題感は音質である。おそらくこういった機器を用いて話す方を見たことがある方は感じたことと思うが、何を話しているのかはわかってもしどうしても人工的な音に感じなかったであろうか。その大きな原因は音源が体外にあることにありと前から感じていた。通常我々が話すときには声帯で音が鳴るが、声帯は咽頭腔にある。我々が話すときには口腔や咽頭の容積の比率を変えたり、唇や舌を使って空気の通り方を調整する。発した音が咽頭、口腔を通して出てきたときに音色が変わったり、アクセントがつけられたりするので言葉となる（図2）。口から発せられた音は咽頭腔や口腔から漏れずに口から出てくるのに対し、人工喉頭

を用いるときには共鳴した音は調整が効くので言葉として聞こえるものの、人工喉頭自身が発する「ビー」という共鳴していない音を同時に聞かざるを得ないので人工的な音と覚えることが避けられないのである。

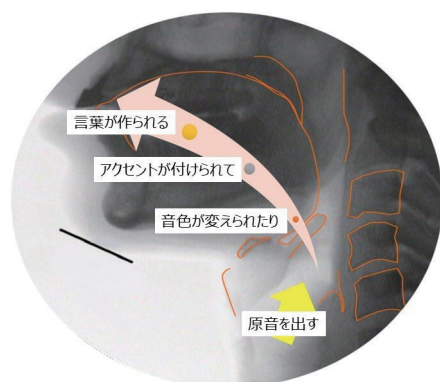


図2 声が出る仕組み

少しというかだいぶ話は変わるが、自分は通勤時にはテンションを上げるためにロック、帰宅時には静かな気持ちになりたいのでバツハを聞いていることが多かった。一番好きなバンドは

Aerosmithなのだが、その中のsweet emotionという曲で使われているトーキングモジュレーターが何かに使えないかなと考えていた。ギターが鳴っている音をチューブから出してそれを口にくわえ音が鳴っている間に口を動かすもので、ギターの音をまるでしゃべっているように聞こえる（図3）。Aerosmithでわかりづらければ、BonjoviのLivin' on a Prayerのイントロのところでワウワウいう音ならご存じの方もおられるでしょうか。その仕組みを声が出せない方に何とか利用できないかとのづくりが得意そうな大学院生に相談したところ数日でいい装置ができあがり、Voice Retrieverと名付けた（図4）。レトリバーというと優しい大きな犬を思い出す方が多いと思われるが、レトリバーは救助犬である。声を取り戻すという意味を込めてこの名前を付けた。仕組みとしてはスピーカーを装着したマウスピースを口腔内に入れて、録音再生装置から録音した音声口の中で再生している間に口を動かすと言葉



図3 トーキングモジュレータ

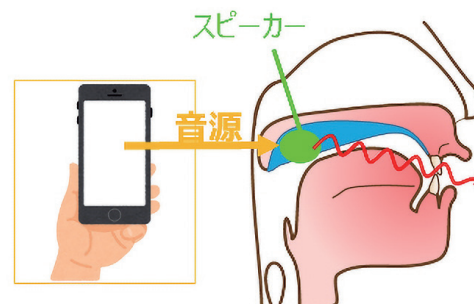


図4 Voice Retriever の仕組み



スピーカー付きマウスピース



録音再生装置

図5 初期型のVoice Retriever

になるというものである（図5）。

これにより上記の欠点である「手が動かない人は使えない」、「人工的な音」という2つの欠点が大きく改善された。つまり、ボタンさえ押すことができれば手の動きがなくても使える、口の中から音を鳴らすので共鳴しない音を聞くことはない、というものである。

初期型の機器は開発できた。次いで考えるべきはよりよい機器を作る、もっとたくさん作る、ということになるが、それには資金が必要となる。いくつか科研費などに応募したが残念な結果しか得られず、資金確保のためにクラウドファンディングを行った（図6）。尚、この図の左にいるのが機器を実際に開発した山田（当時大学院生、現在非常勤講師）である。クラウドファンディング

ははじめてであったが想定以上の資金が得られ、アプリも開発した（図7）。これは携帯のアプリで音量や抑揚を調整するものである。画面上で指を動かすとボリュームと音の高低が調整できるようになっている。アプリの操作が難しいと思われるかもしれないが、正直なところかなり適当に操作しただけでも一本調子の音を原音として話すより、ずっと自然な印象として聞こえる。尚、電気式人工喉頭と比較してVoice Retrieverのほうが言葉が聞きやすいということも検証した⁴⁾。更にせっかくなのでVoice Retrieverという名称および、ロゴの登録商標も取得した（図8）。個人的な意向から最初に提出したロゴはAerosmithのロゴに似通ったものを提出したために、あまりに似ているということで却下され、再度方向性を変え



図6 クラウドファンディング

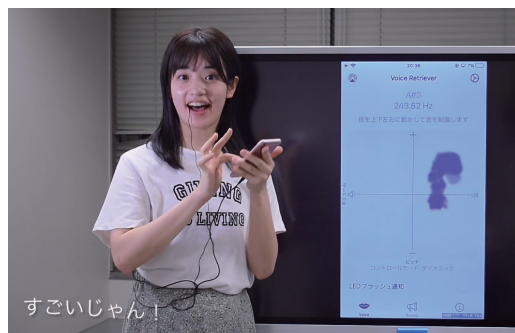


図7 アプリ



図8 登録商標（名称およびロゴ）

て提出したものがこれである。

Voice Retrieverは東京科学大学病院で私費の設定をして実臨床で使えるようになっているが、他にも供給する方策を考えねば片手落ちである。上記の山田が（株）東京医歯学総合研究所を起業し、さらなる開発と普及に尽力している。よろしければこちらの企業のサイトもご覧いただきたい。

3. 近赤外蛍光システム

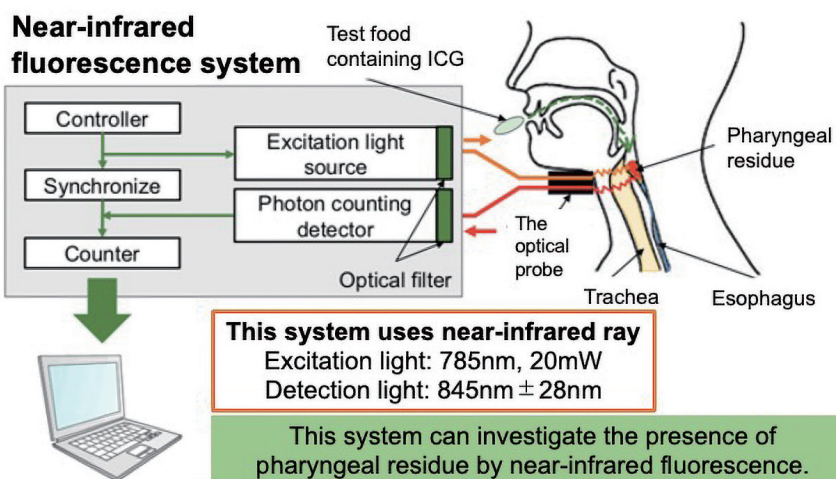
摂食嚥下障害の検査方法をご存じであろうか。簡単なテストや評価方法はいくつかあるが、精密にあたるものは嚥下造影検査および嚥下内視鏡検査の2つである（図9）。それぞれとても良い検査であり我々もよく使っているが、嚥下造影検査

には被曝、嚥下内視鏡検査には鼻からの挿入という侵襲があり、設備と医療者がいなければ行うことができない。しかし、実際の摂食嚥下障害患者は病院よりも施設や在宅に多く、より簡便で侵襲のない検査方法が必要であるという課題感があった。

そこでインドシアニンググリーンという蛍光色素をこのような検査に利用することを考えた。インドシアニンググリーンとは文字通り緑色の色素で肝機能の検査などにも用いられている、近赤外線を当てると光を発する。その光を利用して体外から色素を観察することができる。概要図に示した通り、インドシアニンググリーンを混ぜた食品を摂取し、もしも飲み込んだ後にのどにその食品が残っている場合には光るので体外からの観察が可能と

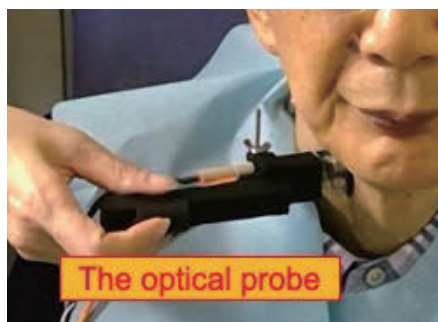


図9 摂食嚥下障害の精査

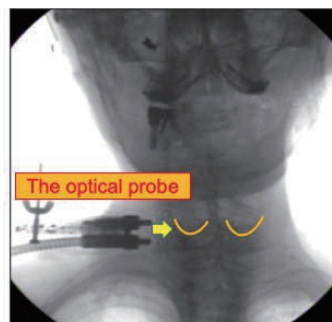


蛍光色素（インドシアニンググリーン）を食品に混和し、経口摂取させる。食品中の蛍光色素の蛍光強度を、頸部表面に接触させた光プローブで計測する。

図10 近赤外蛍光システムの概要図



光プローブを頸部表面に接触させる。
プローブの先端から近赤外線光が発生する。



通常はX線を当てて残留物を観察する。
非侵襲にプローブを当てただけで残留物がわかる。

図 11 近赤外蛍光システムの実際の使用場面

なる (図 10)。まだ研究段階ではあるものの、飲み込んだ後に近赤外線が発生させる光プローブを首にあてる (図 11)。図 11 の右の写真はX線の検査と同時に光プローブを当てているものであるが、飲み込んだ後にのどに残っているインドシアニンググリーン含有の食物に近赤外線を当てる検査であることがわかれると思う。このような評価方法を用いることによって、従来は大掛かりな装置が必要、そして検査自体を行える専門家の存在も必須、さらには非常に大きいわけではないけれども患者に対する侵襲を要した検査に置き換わることができるようなシステムを開発したいと考えている。

4. おわりに

Voice Retrieverは口腔内の装置ではあるが口腔機能の拡張に寄与するととらえることができる。近赤外蛍光システムは歯科医療のみならず医療および介護現場での利用、応用が期待される。歯科が携わる範囲を拡大させるという歯科医療当事者としての目線だけではなく、ユーザーそしてこれから将来を考える若者にとっても興味がわくような研究開発を続けていきたい。

参考文献

- 1) 東京都福祉保健局 HP: https://www.fukushihoken.metro.tokyo.lg.jp/smph/iryo/iryo_hoken/gan_portal/soudan/kouryu/dantai/ginrei.html
- 2) 厚生労働行政推進調査事業補助金 難治性疾患等政策研究事業「難病患者の総合的支援体制に関する研究」班, 全国都道府県別の在宅人工呼吸器装着者調査, 2018
- 3) 厚生労働省: NDB データベース, <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177182.html>
- 4) Yamada T, Yamaguchi K, Horike A, Takahashi K, Amornsuradech S, Nakagawa K, Yoshimi K, Tohara H.: Development and evaluation of a new intraoral voice assist device called the voice retriever. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2024 Jan 30;9(1):e1204. doi: 10.1002/lio2.1204. eCollection 2024 Feb. PMID: 38362198

おわりに

大阪・関西万博が2025年4月13日から10月13日まで開催されており、その期間中の9月26～28日に第25回日本歯科医学会学術大会（以下、第25回大会）も開催されます。万博の開催はBIE（博覧会国際事務局）による加盟国の投票で決定される、という世界的にもハードルの高い行事です。しかも5年に1回の万博と、4年に1回の第25回大会が本年において同時期に開催するという、栄誉ある機会を歯科界は奇跡的に得ることができました。歯科界を代表する組織として日本歯科医学会は、その大阪・関西万博において、「健康とウェルビーイング」と題するテーマウィーク中の2025年6月26日に、「2040年への歯科イノベーションロードマップー未来の口腔医療 その現在地ー」をテーマに、TEAM EXPOパビリオンTEステージのプログラムとしてシンポジウムを開催することにより、共創パートナーとして参加いたしました。くしくも、本年は日本歯科医学会が掲げる「2040年への歯科イノベーションロードマップ」の第I期終了年であることから、第25回大会に先立ち、2025年時点における歯科イノベーションとその未来展望を紹介いたしました。現地には多数の参加者が訪れたほか、YouTubeによるライブ配信も行われ、日本国内のみならず多くの国々へ日本における歯科イノベーションの現状と未来展望が発信されました。

そこで、大阪・関西万博のシンポジウムで発表した歯科イノベーションに関する内容を、第25回日本歯科医学会学術大会記念誌（以下、本書）として、また全世界から多くの方々が集う日本国際博覧会に日本歯科医学会が初めて参加した記録として、“歯科の未来予想図 「2040年への歯科イノベーションロードマップ」〈第I期マイルストーン〉”を刊行することといたしました。大阪・関西万博における本シンポジウムは、講師9名に対してわずか2時間という短い発表時間でしたが、本書におきましては、「2040年への歯科イノベーションロードマップ」の紹介とともに、講師の方々にはご発表の内容をご執筆いただきましたので、日本における歯科イノベーションの現状と未来展望の詳細を読み取ることができます。

本書は、パシフィコ横浜・会議センターにおいて2025年9月26～28日に開催される、第25回大会に合わせる形で刊行いたします。大阪・関西万博のシンポジウムにご登壇いただいた講師のいずれの先生も、第25回大会において、講演やシンポジウムの講師としてもご登壇いただきますので、本書を今後の歯科界発展のマイルストーンとして位置づけていただけると幸いです。

末筆ではありますが、ご多忙にもかかわらず、大阪・関西万博のシンポジウムでご発表とともに、本書をご執筆いただいた諸先生方に対しまして深く感謝申し上げます。また、日本歯科医学会の大阪・関西万博への参加を決断、遂行されました住友雅人前会長の慧眼に敬意を表します。

より多くの方々に本書をご高覧いただき、未来の口腔医療に向けて歯科界の更なる発展が遂げられますようご支援ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

第25回日本歯科医学会学術大会準備委員長
大川周治

第 25 回日本歯科医学会学術大会記念誌

2025 年 9 月 20 日 発行

編 集 第 25 回日本歯科医学会学術大会準備委員会
発行者 小 林 隆 太 郎
発行所 日本歯科医学会
〒 102-0073 東京都千代田区九段北 4-1-20
TEL 03-3262-9214 FAX 03-3262-9885
印刷所 株式会社 三恵社

© 2025 The Japanese Association for Dental Science (JADS)

本書を無断で複写・複製することを禁じます。

乱丁・落丁の場合はお取替えいたします。

ISBN 978-4-82440-077-2

