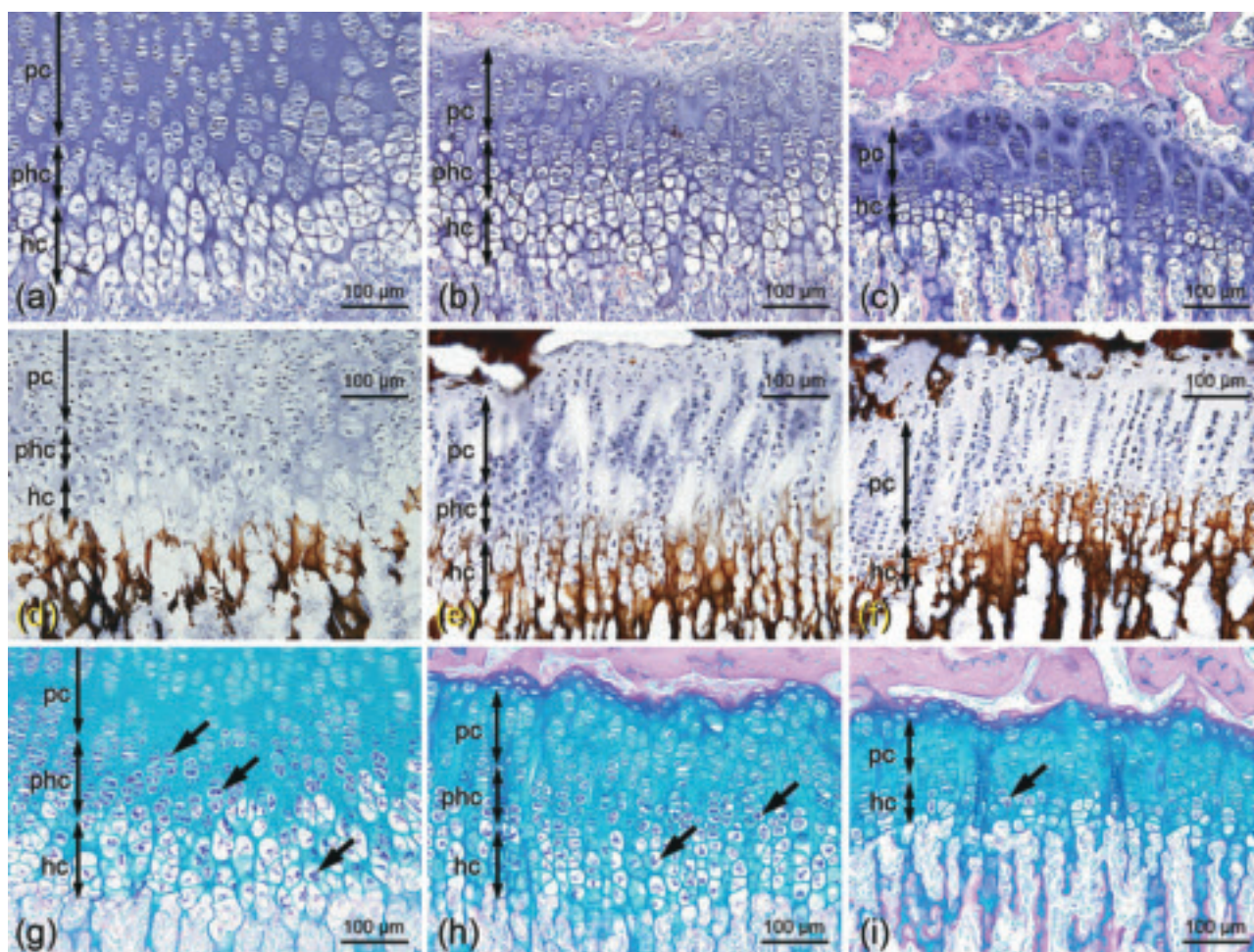


北海道医療大学歯学雑誌

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido

北医療大歯誌
第39卷 第2号 令和2年12月



北海道医療大学歯学会役員

会 長 遠 藤 一 彦
専 務 理 事 越 智 守 生
常 任 理 事 村 田 勝・細 矢 明 宏 (庶務担当)
荒 川 俊 哉・伊 藤 修 一 (会計担当)
石 井 久 淑・志 茂 剛 (編集担当)
奥 村 一 彦・永 野 恵 司 (企画担当)
監 事 越 野 寿・谷 村 明 彦

The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido

President : Kazuhiko ENDO

Vice President : Morio OCHI

Directors : Masaru MURATA, Akihiro HOSOYA

Toshiya ARAKAWA, Shuichi ITO

Hisayoshi ISHII, Tsuyoshi SHIMO

Kazuhiko OKUMURA, Keiji NAGANO

Auditors : Hisashi KOSHINO, Akihiko TANIMURA

Editorial Board

Editor-in-Chief : Hisayoshi ISHII

Members : Morio OCHI, Takashi SAITOU

Address of Editorial Board

Hisayoshi ISHII

Division of Physiology, Department of Oral Biology, School of Dentistry,

Health Sciences University of Hokkaido,

Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

E-mail: hisayosh@hoku-iryu-u. ac. jp

Phone/Fax: +81 133-23-1239

北海道医療大学歯学雑誌
第39巻 第2号 令和2年12月
目 次

〔招待総説〕

- 1 高齢期のフレイル・サルコペニア・オーラルフレイル対策
澤田 篤史……………(95)

〔Original〕

- 7 Control of Survival by Hypoxia-Inducing Factors through Glucose Transporters,
Monocarboxylate Transporters and Autophagy in Chondrocytes of Developing Mouse Tibias
Masami TAKAHASHI, Yasunori SAKAKURA, Toru SHIBUI, Kentaro OHUCHI ……(101)

〔歯学情報〕

- 17 最近のトピックス ……(111)
- 20 北海道医療大学歯学会会則 ……(114)
- 22 北海道医療大学歯学雑誌 投稿規程 ……(116)
- 29 編集後記 ……(123)

The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido
VOL. 39, NO. 2, DECEMBER, 2020
CONTENTS

INVITED REVIEW

- 1 **Prevention of frailty, sarcopenia and oral frailty in elderly**
Atsushi SAWADA(95)

ORIGINAL

- 7 **Control of Survival by Hypoxia-Inducing Factors through Glucose Transporters,
Monocarboxylate Transporters and Autophagy in Chondrocytes of Developing Mouse Tibias**
Masami TAKAHASHI, Yasunori SAKAKURA, Toru SHIBUI, Kentaro OHUCHI(101)

DENTAL INFORMATION

- 17 **Recent topics**(111)

〔招待総説〕

高齢期のフレイル・サルコペニア・オーラルフレイル対策

澤田 篤史

北海道医療大学リハビリテーション学部理学療法学科

Prevention of frailty, sarcopenia and oral frailty in elderly

Atsushi SAWADA

Department of Physical Therapy, School of Rehabilitation Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

Key words : Frailty, Sarcopenia, Oral frailty

Summary

Frailty, sarcopenia and oral frailty are important concepts to prevent nursing care in elderly. Nutrition and physical activity may play a key role of interventions for a loss of

muscle mass. We need interprofessional work (IPW) for prevention of frailty, sarcopenia and oral frailty in elderly.

はじめに

超高齢社会に突入した日本では、2025年には65歳以上の高齢者人口が30.0%に達することが予測されている。人口構造の急激な変化によって高齢者のサポート体制の見直しが急務となっている。医療体制においても、従来までの「治す医療」から「予防医療」や「地域で支える医療」へシフトし、全医療職種が共通認識の下で社会の変化に対応することが求められている。本稿では、高齢者の健康悪化のきっかけとして着目されているフレイル・サルコペニア・オーラルフレイルを取り上げ、現時点での知見を紹介する。

フレイル

フレイルとは、「高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、死亡などの転帰に陥りやすい状態で、筋力の低下により動作の俊敏性が失われて転倒しやすくなるような身体的問題のみならず、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を含む概念（荒井et al., 2018）」を指し、2014年に日本老年医学会から提唱された。また、厚生労働省研究班の報告書では「フレイルは身体的、精神・心理的、そし

て社会的要素からなり、健常な状態よりは虚弱化が進行しているが、いわゆる身体機能障害とは異なり、適切な介入によって健常状態に回復することが可能な状態」との概念を示した（2012年度～2014年度厚生労働科学研究費補助金報告書）。さらに、フレイルの特徴を、①健康な状態と日常生活でサポートが必要な介護状態の中間に当たる状態であること、②適切な介入により機能回復が期待できる可塑性を有していること、③身体機能のみならず、認知機能障害や抑うつなどの精神心理問題や、独居、貧困などの社会的問題を含めて多面的な問題にアプローチする必要があるとし、高齢社会においては、フレイル予防およびフレイル対策が重要な視点となると報告している。

サルコペニア

サルコペニアは、「転倒・骨折、身体機能低下、嚥下障害、認知機能低下、死亡などの健康障害のリスクが高まった進行性かつ全身性の骨格筋疾患」と定義され、身体的フレイル進行の主要因とされる。サルコペニアは、加齢に伴う筋肉の変化を指す概念として、1988年にRosenbergによって提唱された（Rosenberg, 1989）。サルコペニアは、2016年に国際疾病分類（ICD-10）に追加され、本邦でも2018年に社会保険表章用疾病分類に傷病名

登録され、現在では、独立した疾患概念として位置づけられている。

サルコペニアの診断基準については、ACFS2019においてアジア人を対象としたサルコペニア診断基準としてAWGS2019が発表された（Chen et al., 2020）（図1）。AWGS2019は、医療機関や研究機関における診断基準に加え、地域やプライマリ・ケアの現場においても診断が可能な基準が示され、サルコペニアの早期発見・早期介入に結び付けることを重視している。

オーラルフレイル

オーラルフレイルとは、「口腔（Oral）」と「虚弱（Frailty）」を合わせた造語である。「老化に伴う様々な口腔の状態（歯数・口腔衛生・口腔機能など）の変化に、口腔健康への関心の低下や心身の予備能力低下も重なり、口腔の脆弱性が増加し、食べる機能障害へ陥り、さらにはフレイルに影響を与え、心身の機能低下にまで繋がる一連の現象及び過程」と定義され（日本歯科医師

会）、早期の重要な老化のサインとして、口腔機能に関するフレイルという意味で使用されている。オーラルフレイルは身体的フレイルやサルコペニアと強く関連する。オーラルフレイルに該当する高齢者を対象にした縦断研究では、オーラルフレイルが健康状態悪化に及ぼすリスクとして、身体的フレイルは2.4倍、サルコペニアは2.1倍、要介護認定は2.4倍、総死亡リスクは2.1倍であったと報告している（Tanaka et al., 2018）。さらに、オーラルフレイルは、咀嚼や嚥下、舌の機能低下により食生活に支障をきたすことや、滑舌低下が人や社会との関わりの減少を招くことが指摘されている。このことから、オーラルフレイルを「第1レベル 口の健康リテラシーの低下」、「第2レベル 口のささいなトラブル」、「第3レベル 口の機能低下」、「第4レベル 食べる機能の障がい」に分類し、各レベルに合わせて適切な支援を行う必要があることが示されている（日本歯科医師会）。

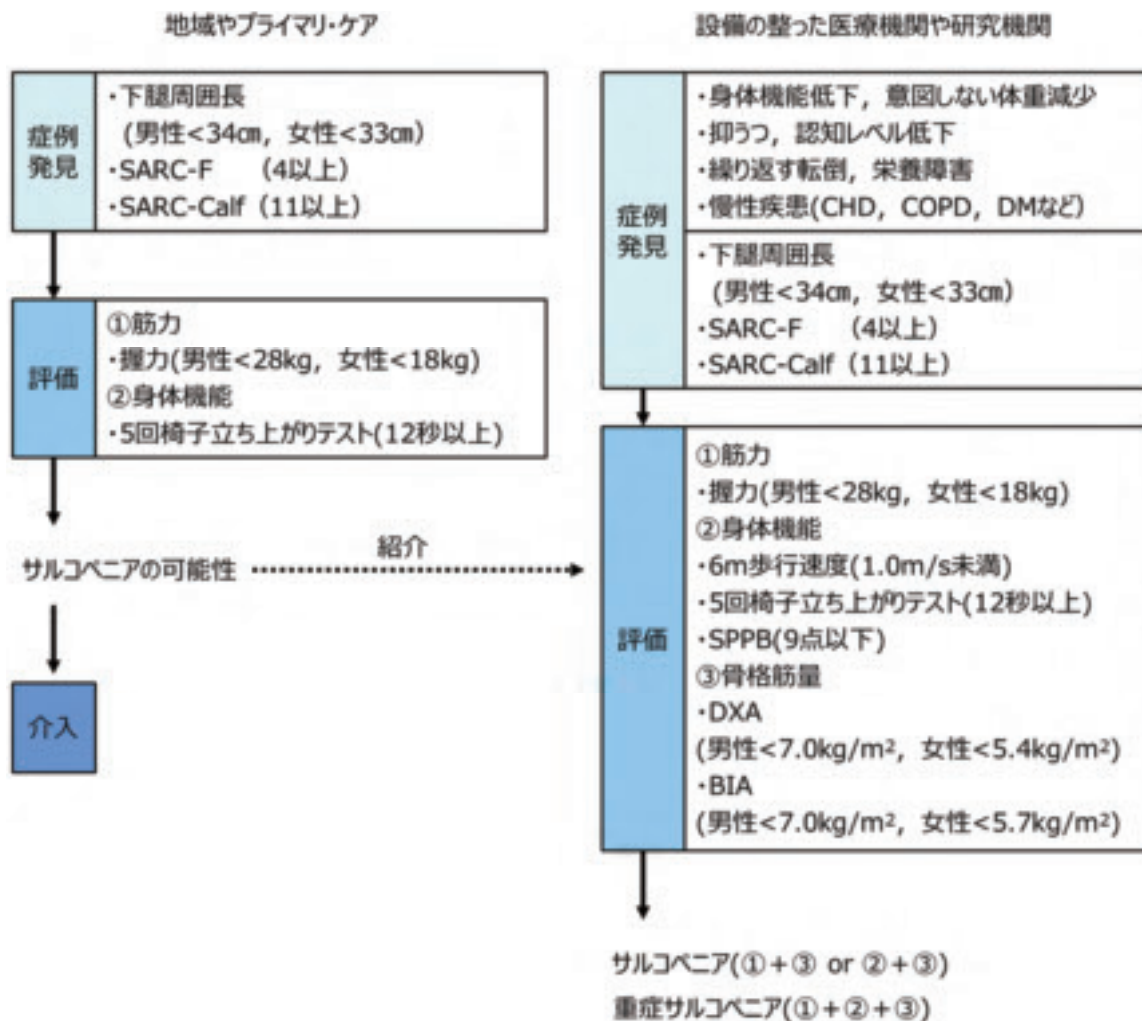


図1 サルコペニア診断アルゴリズム（AWGS2019）
Chen et al., 2020を基に作図

フレイルサイクル

フレイルとサルコペニアは互いに関連し合いながら負の連鎖を引き起こすことが示されている。Friedらはフレイルサイクルとして、フレイルが進行し、要介護状態に至る過程を概念図に示した (Fried et al., 2001)。サルコペニアによる筋力や筋肉量の減少によって身体活動量が減り、エネルギー消費量が低下する。さらに、身体機能の低下はオーラルフレイルを引き起こし、摂食嚥下機能や咀嚼機能を低下させる。これらのことが食欲低下や食事摂取量の減少を招き、低栄養状態となる。低栄養の状態が続くと易感染性や誤嚥性肺炎などの急性疾患を発症するリスクが増し、サルコペニアを悪化させるという負の連鎖に陥ることになる (図2)。高齢者では、身体的フレイルに精神・心理的フレイルや社会的フレイルが包含することが多く、フレイルサイクルを断ち切るためには多職種による包括的な介入が必要となってくる。

フレイル・サルコペニア対策

フレイル、特に身体的フレイルやサルコペニアの治療は、運動と栄養が中心となる。フレイル診療ガイド2018年版では、「フレイルに対する運動介入は、歩行、筋力、身体運動機能、日常生活活動度を改善し、フレイルの進行を予防し得るため推奨される (エビデンスレベル1, 推奨レベルA)」となっている (荒井et al., 2018)。さらに、サルコペニア診療ガイドライン2017年 (一部改訂

版) 版では、「サルコペニアを有する人への運動介入は、四肢骨格筋量、膝伸展筋力、通常歩行速度、最大歩行速度の改善効果があり、推奨される (エビデンスレベル: 非常に低, 推奨レベル: 弱)」となっている (サルコペニア診療ガイドライン作成委員会, 2017)。重症度や合併疾患の有無などの点で、更なるエビデンスの構築が求められるが、フレイルやサルコペニアへの対策としてレジスタンス運動を中心とした積極的な運動介入を取り入れる必要がある。

栄養については、フレイル診療ガイド2018年版では、「栄養教育、栄養補助食による単独介入の効果は弱く推奨する (エビデンスレベル1, 推奨レベルB)」となっている (荒井et al., 2018)。さらに、サルコペニア診療ガイドライン2017年 (一部改訂) 版では、「サルコペニアを有する人への必須アミノ酸を中心とする栄養介入は、膝伸展筋力の改善効果があり、推奨される。しかしながら、長期的アウトカムは明らかではない (エビデンスレベル: 非常に低, 推奨レベル: 弱)」となっている (サルコペニア診療ガイドライン作成委員会, 2017)。

運動と栄養による包括的介入の効果については、フレイル診療ガイド2018年版 (荒井et al., 2018) では、「運動療法と栄養補助製品との併用療法は推奨する (エビデンスレベル1+, 推奨レベルA)」となっている。さらに、サルコペニア診療ガイドライン2017年 (一部改訂) 版では、「サルコペニアを有する人へのレジスタンストレーニングを含む包括的運動介入と栄養療法による複合

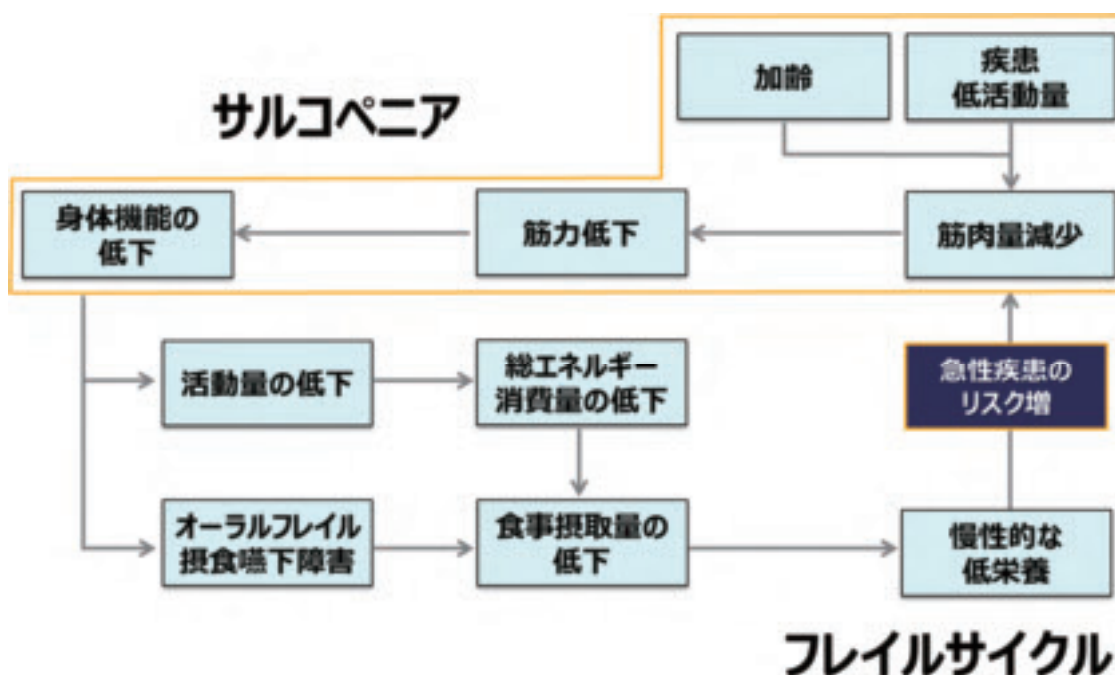


図2 フレイル・サルコペニア・オーラルフレイル
Fried et al., 2001を基に作図

介入は、単独介入に比べサルコペニアの改善に有効であり、推奨される。しかしながら、長期的アウトカム改善効果は明らかではない（エビデンスレベル：非常に低、推奨レベル：弱）」となっている（サルコペニア診療ガイドライン作成委員会，2017）。運動介入方法や有効な栄養素や栄養量についての更なる検討であるが、運動と栄養による包括的な介入がフレイルやサルコペニア対策には重要であるといえる。

また、日常での食習慣が高齢者の骨格筋量の維持に重要であることが明らかになりつつある。Mooreらは、1回の食事に含まれるたんぱく質量と筋たんぱく質合成速度の変化を調査し、高齢者のたんぱく質摂取量が0.4g/kg体重を下回る場合に筋たんぱく質の同化作用が減弱することを報告している（Moore et al., 2015）。また、Bollweinらは、3食の各食事に含まれるたんぱく質の摂取量の分布を虚弱高齢者と健常高齢者で比較した場合、虚弱高齢者では3食の食事におけるたんぱく質摂取量の配分が不均等であることを示した（Bollwein et al., 2013）。さらに、Yasudaらは、健常成人を対象とした横断研究において、3食それぞれのたんぱく質摂取量が必要量を満たしている者と欠食などの理由で3食のいずれかのたんぱく質摂取量が必要量を満たしていない者を比較した場合、3食のいずれかのたんぱく質摂取量が必要量を満たしていない者では、除脂肪体重が有意に低下していたことを報告している（Yasuda et al., 2019）（図3）。つまり、高齢者においても24時間で摂取する総たんぱく質量が十分であっても、3食いずれかにたんぱく質摂取量が必要量を満たしていない場合筋たんぱく質の同化作用が低下し、長期的にはサルコペニアになる可能性がある（図4）。

これまで「健康日本21」に代表される中高年の健康増進に対する本邦の取り組みは、メタボリックシンドローム

対策のように過剰なエネルギーや脂肪の摂取量を抑えることに重点を置いてきた。日本人の食事摂取基準2020年版では、栄養に関連した身体・代謝機能低下の回避を目指して、たんぱく質摂取量に関する目標量が追記され、高齢者の低栄養予防やフレイル予防を重視する内容に変更された（佐々木&伊藤，2020）。これからは、中年期は生活習慣病の予防や重症化対策として過剰な栄養摂取を制限し、高齢期を迎えるタイミングでフレイル対策として、適切なエネルギーや3食十分なたんぱく質を摂取するといったライフステージに合わせた食事摂取に対する考え方を持つことが重要である（図5）。

歯科・リハ連携

フレイル・オーラルフレイル・サルコペニアの改善方法は、現時点で確立されていない。高齢社会問題に対する施策として、本邦では住まい・医療・介護・予防・生活支援が一体的に提供される「地域包括ケアシステム」の構築の実現を目指している。地域包括ケアシステムの構成要素としては、「医療・看護」、「介護・リハビリテーション」、「保健・福祉」の3要素が示され、それぞれの要素が相互に関係しながら包括的に提供されることが重要であると報告されている（平成27年度老人保健健康増進等事業報告書）。さらに、2040年に向けた挑戦として、予防を重要なテーマに掲げ、医療・介護に携わる機関や職種が「連携」の枠組みを超えて、「協調」や「統合」を目指すことが示された（平成28年度老人保健健康増進等事業報告書）。つまり、必要な時に必要なサービスをつなぐ「連携」から、組織間の連携がより強く、構造化され、多職種が統一したケアの考え方を共有し、退院支援のためのルールなどが定められている「協調」へ移行することが最初のステップとして求められている。

フレイル・サルコペニア対策としては、運動と栄養が

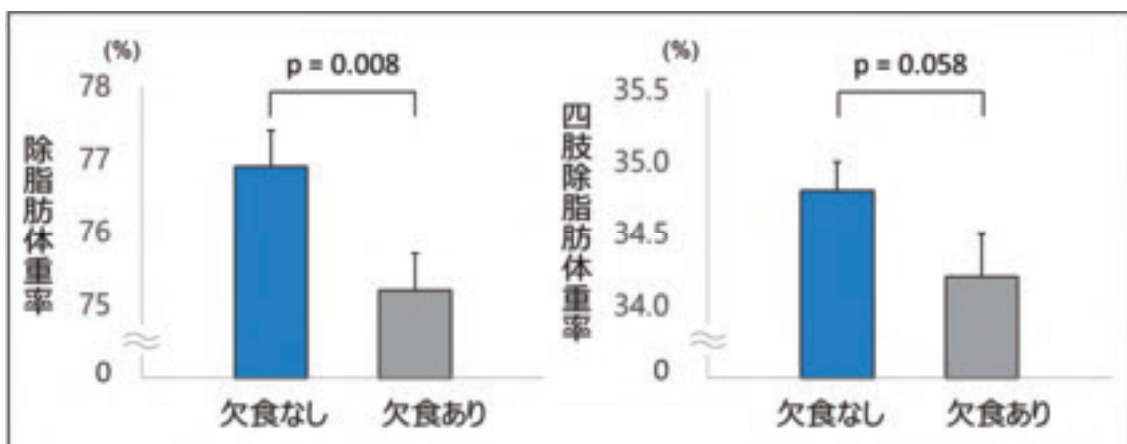


図3 欠食が除脂肪体重に及ぼす影響
Yasuda et al., 2019より作図

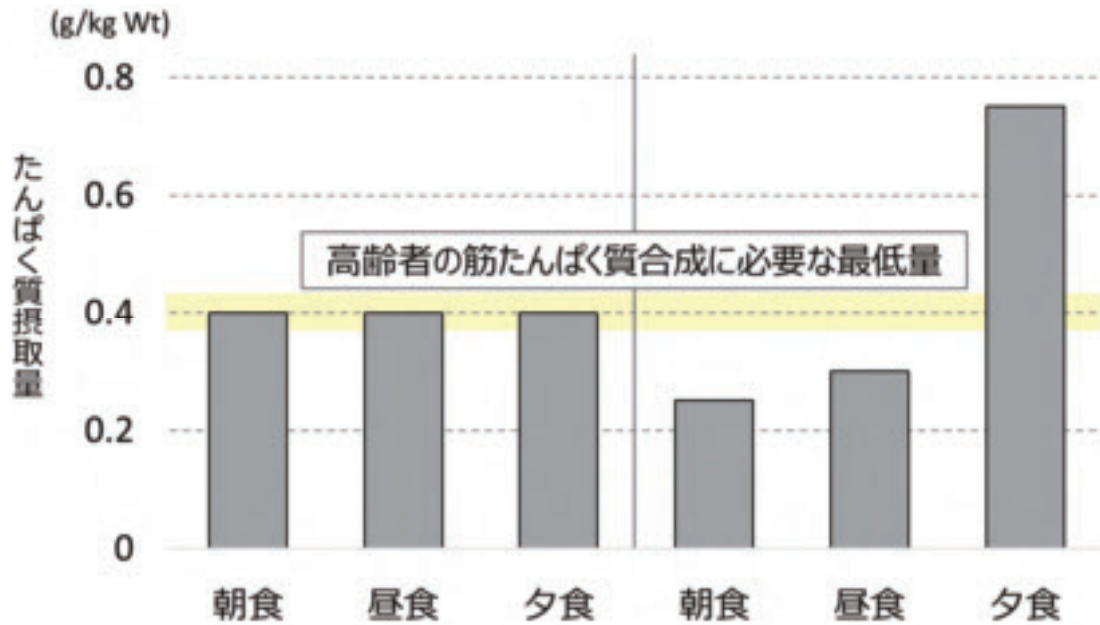


図4 高齢者における1食あたりのたんぱく質摂取量と筋たんぱく質合成を刺激するために必要なたんぱく質摂取量との関係
 1日の総たんぱく質摂取量（朝食・昼食・夕食の合計）が等しくても，右の食事パターンでは朝食と昼食のたんぱく質摂取量が足りず，筋たんぱく質の同化作用が得られない
 澤田et al., サルコペニアの改善の実際②栄養指導 In: 原田 敦 監修 サルコペニア診療マニュアル（メジカルビュー社，2016）より引用改変

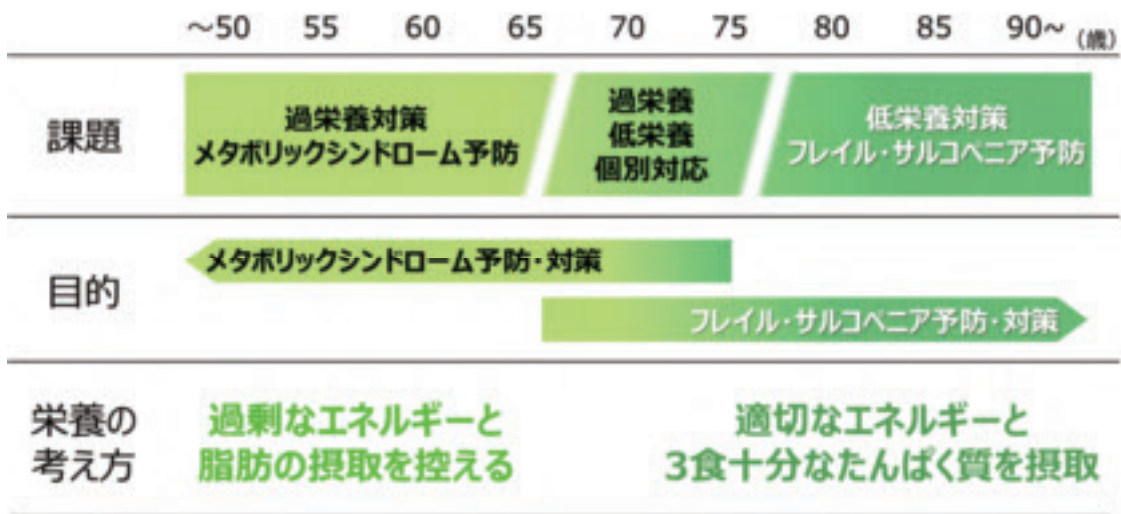


図5 ライフステージに合わせた考え方
 「食べるにこだわるフレイル対策」(飯島勝矢) および葛谷雅文，2016より引用改変

鍵となる。現在，多くの医療機関では栄養サポートチームが組織され，摂食嚥下リハビリテーションや口腔ケア，食事介助などの場面で，歯科医師と理学療法士，作業療法士，言語聴覚士をはじめとする多職種が「協調」して低栄養によるフレイル・サルコペニア対策に取り組んでいる。これからは，予防の観点から歯科とリハビリテーション職種の連携が一層強化されるとともに，歯科・リハビリテーション職種を含めた予防・介護領域における多職種アプローチが望まれる。

利益相反について

申告すべきCOI状態はない

参考文献

荒井秀典，長寿医療研究開発費事業：要介護高齢者フレイル高齢者認知症高齢者に対する栄養療法運動療法薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班，国立長寿医療研究センター，フレイル診療ガイド

- =Clinical guide for frailty, 日本老年医学会, 国立長寿医療研究センター, ライフ・サイエンス (販売), 2018.
- Bollwein J., Diekmann R., Kaiser M. J., Bauer J. M., Uter W., Sieber C. C. & Volkert D. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty : a cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutrition journal* 12(1) : 109-115, 2013.
- Chen L.-K., Woo J., Assantachai P., Auyeung T.-W., Chou M.-Y., Iijima K., Jang H. C., Kang L., Kim M., Kim S., Kojima T., Kuzuya M., Lee J. S. W., Lee S. Y., Lee W.-J., Lee Y., Liang C.-K., Lim J.-Y., Lim W. S., Peng L.-N., Sugimoto K., Tanaka T., Won C. W., Yamada M., Zhang T., Akishita M. & Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia : 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association* 21(3) : 300-307. e302, 2020.
- Fried L. P., Tangen C. M., Walston J., Newman A. B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W. J. & Burke G. Frailty in older adults : evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences* 56(3) : M146-M157, 2001.
- 平成27年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業. 地域包括ケアシステム構築に向けた制度及びサービスのあり方に関する研究事業報告書.
- 平成28年度老人保健事業推進費等補助金老人保健健康増進等事業. 地域包括ケアシステム構築に向けた制度及びサービスのあり方に関する研究事業報告書 地域包括ケア研究会報告書-2040年に向けた挑戦-.
- Moore D. R., Churchward-Venne T. A., Witard O., Breen L., Burd N. A., Tipton K. D. & Phillips S. M. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences* 70(1) : 57-62, 2015.
- 日本歯科医師会. 歯科診療所におけるオーラルフレイル対応マニュアル2019年版. <https://www.jda.or.jp/dentist/oral_flail/>
- Rosenberg I. H. Summary comments : Epidemiologic and Methodologic Problems in Determining Nutritional Status of Older Persons. *The American journal of clinical nutrition* 50(5) : 1231-1233, 1989.
- 佐々木敏. & 伊藤貞. 日本人の食事摂取基準 : 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 2020.
- 澤田篤史, 吉居尚美 & 藤田聡. サルコペニアの改善の実際②栄養指導, In : 原田敦監修, サルコペニア診療マニュアル, メジカルビュー社, 2016, p72-79.
- サルコペニア診療ガイドライン作成委員会. サルコペニア診療ガイドライン, 日本サルコペニア・フレイル学会 : 国立長寿医療研究センター, ライフサイエンス出版, 2017.
- Tanaka T., Takahashi K., Hirano H., Kikutani T., Watanabe Y., Ohara Y., Furuya H., Tetsuo T., Akishita M. & Iijima K. Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 73(12) : 1661-1667, 2018.
- Yasuda J., Asako M., Arimitsu T. & Fujita S. Association of protein intake in three meals with muscle mass in healthy young subjects : A cross-sectional study. *Nutrients* 11(3)2019.
- 2012年度～2014年度厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業. 虚弱・サルコペニアモデルを踏まえた高齢者食生活支援の枠組みと包括的介護予防プログラムの考案および検証を目的とした調査研究報告書.



澤田 篤史

北海道医療大学リハビリテーション科学部理学療法学科 講師

略歴

平成15年 札幌医科大学保健医療学部理学療法学科卒業
 平成15年 札幌医科大学附属病院リハビリテーション部
 平成21年 早稲田大学大学院スポーツ科学研究科(運動栄養学専攻) 修了
 平成21年 北海道済生会小樽病院リハビリテーション室
 平成27年～ 現職

資格など

平成23年 NST専門療法士
 平成27年 日本静脈経腸栄養学会 学術評議員
 平成29年 日本リハビリテーション栄養学会 学術評議員

[Original]

Control of Survival by Hypoxia-Inducing Factors through Glucose Transporters, Monocarboxylate Transporters and Autophagy in Chondrocytes of Developing Mouse Tibias

Masami TAKAHASHI¹⁾, Yasunori SAKAKURA²⁾, Toru SHIBUI¹⁾, Kentaro OHUCHI³⁾

1) Division of Anatomy, Department of Oral Growth and Development, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

2) Department of Clinical Laboratory Science, School of Medical Technology, Health Sciences University of Hokkaido

3) Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Key words : Hypoxia-inducing factors, Glucose transporters, Monocarboxylate transporters, Autophagy, Epiphyseal chondrocytes

Abstract

The mechanism by which chondrocytes survive in an avascular environment remains unknown. Hypoxia induces and regulates the expression of many genes associated with proliferation and growth arrest, survival and apoptosis, glucose transport and metabolism, and autophagy, via hypoxia-inducing factors (HIFs). In hypoxic milieu, glucose transporters (GLUTs) and monocarboxylate transporters (MCTs) are involved in rapid transport of energy fuel such as monosaccharides, pyruvate, lactate and ketone bodies across the plasma membrane. HIFs are also involved in the regulation of autophagy during the hypertrophy and apoptosis of chondrocytes. Immunohistochemical localization of HIFs, GLUTs, MCTs and autophagy processing marker LC3B was examined in epiphyseal chondrocytes of developing mouse tibias. Glycogen accumulation was seen in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1- and 4-week-old cartilages and a few hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate. Intense HIF-1 α immunoreaction was seen in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1-, 4- and 8-week-old cartilages, but HIF-2 α was depressed in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old cartilage. Immunoreactivities of GLUT1, GLUT5 and GLUT9 were moderate

and faint in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1-week-old cartilage and subsequently decreased. However, GLUT3 immunoreaction continued to be intense. MCT1, MCT2 and MCT4 were intense and moderate in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1-week-old cartilage, whereas MCT2 was moderate even in 8-week-old cartilage. LC3B was distributed in the zones from the proliferating to hypertrophic chondrocytes of 1- and 4-week-old cartilages. In contrast, LC3B was mainly confined to hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate. These results indicated co-localization of HIF-1 α , GLUT3, MCT2 and LC3B in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes in epiphyseal cartilage and growth plates. However, HIF-2 α immunoreaction disappeared only in 8-week-old growth plate. At this stage, HIF-1 α , which is accelerated by suppression of HIF-2 α , may induce metabolic change from glycogen accumulation to immediate consumption and autophagy without sufficient hypertrophy. We suggest that survival of chondrocytes may be controlled by activation of HIF-1 α and HIF-2 α through GLUTs, MCTs and autophagy in epiphyseal cartilage and growth plate of mouse tibias.

INTRODUCTION

In endochondral ossification, the cartilaginous temple is replaced by bone in diaphysis and both epiphyses (epiphy-

seal cartilage and growth plate) are responsible for longitudinal bone growth. However, the cartilaginous tissue is a virtually avascular tissue, and the chondrocytes consequently reside in hypoxic conditions (Schipani, 2005 ; Schipani et

al., 2001). Under severe environments, chondrocytes survive and contribute to bone growth and formation in endochondral ossification.

Under hypoxia, hypoxia-inducing factor (HIF)-1 is necessary for a metabolic shift from the oxidative phosphorylation pathway in the mitochondria to the oxygen-independent glycolytic pathway in the cytoplasm (Seagroves et al., 2001). Monosaccharides, an important energy source in hypoxic milieu, are transported to the cytoplasm across the plasma membranes of mammalian cells, and then mediated by members of the facilitative Na⁺-independent sugar transporter (GLUT/SLC2A) and Na⁺-dependent glucose co-transporter (SGLT/SLC5A) families (Wood & Trayhurn, 2003). In the epiphyseal cartilage of postnatal rat tibias, glucose transporter (GLUT)1 immunoreactivity has been found in pre-hypertrophic chondrocytes, whereas GLUT2 and GLUT3 immunoreactivity is weak in all chondrocytes, and intense GLUT4 and GLUT5 immunoreactivity is localized in hypertrophic chondrocytes (Ohara et al., 2001). In addition, monocarboxylate transporters (MCTs) are also involved in rapid transport of pyruvate, lactate and ketone bodies across the plasma membrane, which are available for carbohydrate, fat and amino acid metabolism inside cells (Halestrap, 2012; Halestrap & Meredith, 2004; Halestrap & Wilson, 2012). MCT1 plays a predominant role in influx or efflux of pyruvate, lactate and ketone bodies across the plasma membrane in a majority of tissues in all species. Under hypoxic conditions, however, most cells export lactic acid to reduce intracellular acidification. MCT4 is expressed especially in cells that rely on glycolysis for production of respiratory fuel such as chondrocytes, white skeletal muscle fibers, astrocytes and white blood cells. Autophagy is a natural process by which dysfunctional organelles are degraded inside the cell through lysosomal action, and is particularly activated under severe conditions such as hypoxia and starvation. Furthermore, HIFs are crucially involved in the regulation of autophagy during the hypertrophy of chondrocytes in the growth plate of endochondral ossification (Bohensky et al., 2009; 2010; Stewart et al., 2006; Srinivas et al., 2009a; Zhang et al., 2008). Thus, HIFs may be a key regulator for survival of chondrocytes through GLUTs and MCTs expression, in addition to regulation of autophagy.

Unfortunately, the mechanism by which chondrocytes survive in an avascular environment remains unknown. In the present study, we examined the immunohistochemical local-

ization of HIFs, GLUTs, MCTs and autophagy processing marker LC3B in the chondrocytes of epiphyseal cartilage and growth plate.

MATERIALS AND METHODS

Ethical approval

The experimental protocol used was approved by the Animal Ethics and Research Committee of the Health Sciences University of Hokkaido, and the study was conducted in accordance with our institutional Regulations for the Care and Use of Laboratory Animals (Approval Number : No. 40, March 18, 2011).

Tissue preparation

Each of three ddY strain mice at 1, 4 and 8 weeks of age was perfused by 4% paraformaldehyde buffered with 0.1 M sodium cacodylate (pH 7.2), and the tibias were dissected for tissue preparation of paraffin embedded and frozen sections. The specimens were decalcified with 4.13% EDTA for 3–4 weeks. After decalcification, the proximal half part of the bone was cut and embedded in paraffin. The sections were cut along a longitudinal axis of the long bone and stained with hematoxylin and eosin (H-E) and periodic acid–Schiff (PAS) reaction as well as through immunoperoxidase histochemistry. In a part of the tibias, un-decalcified frozen sections were conducted with von Kossa's reaction and by immunofluorescence histochemistry of autophagy marker.

Periodic Acid–Schiff (PAS) reaction and von Kossa's reaction

Frozen sections were re-hydrated and then treated with 0.5% periodic acid for 5 min. The specimens were reacted with Schiff's reagent for 15 min, rinsed in 0.5% sodium hydrogen sulfate solution (3 x 3 min), and washed in running water for 5 min. The sections were then counterstained with Delafield's hematoxylin, washed in running water for 15 min, dehydrated in ethanol, cleared in xylene, and mounted in Eukitt (O. Kindler, Freiburg, Germany). As negative controls for glycogen store in chondrocytes, de-paraffinized and re-hydrated sections were treated by salivary digestion at 37°C for 30 min.

To explore the calcification of epiphysis, un-decalcified frozen sections were processed using von Kossa's reaction. The sections were incubated with 5% silver nitrate for 60

min under a fluorescent lamp. Thereafter, silver deposits in the specimens were fixed with 5% sodium thiosulfate for 3 min. After rinsing with tap water, the sections were then counterstained with methyl green, washed in running water for 15 min, dehydrated in ethanol, cleared in xylene, and mounted in Eukitt.

Immunohistochemistry of HIFs, GLUTs and MCTs

Purified rabbit polyclonal antibodies against human HIF-1 α and mouse/human HIF-2 α were purchased from Upstate (Lake Placid, NY, USA) and Novus Biologicals (Littleton, CO, USA). An affinity-purified rabbit polyclonal antibody against rat GLUT1 was obtained from Abcam (Abcam, Tokyo, Japan). Affinity-purified goat anti-mouse GLUT3, mouse GLUT5, human GLUT9, mouse MCT1, mouse MCT 2 and human MCT4 antibodies were purchased from Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA, USA). Normal rabbit and goat sera were obtained from Cedarlane Laboratories (Hornby, British Columbia, Canada) and Biomeda (Foster City, CA, USA), respectively.

De-paraffinized sections were rinsed in 0.01 M phosphate-buffered saline (PBS, 3 x 10 min), followed by incubation in 0.01% hydroxyl oxygen/PBS for 30 min and then in cold PBS containing 10% bovine serum albumin (BSA) for 30 min. After washing with PBS (3 x 10 min), the sections were reacted with the above antibodies (diluted 1 : 50 in 0.1% BSA/PBS) overnight at 4°C, and then incubated with a Vectastain Elite ABC kit for rabbit and goat immunoglobulin (Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), according to the manufacturer's protocol. Immunoreactivity was visualized with 0.004% 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB ; Dojindo, Kumamoto, Japan) and 0.01% H₂O₂ in 0.05 M Tris-HCl (pH 7.6) for 10 min. After washing in distilled water, the sections were counterstained with methyl green. To confirm the specificity of the immunostaining, the primary antibodies were substituted with normal rabbit or goat serum at the same dilution.

Immunofluorescence staining of LC3B

The frozen sections were stained with rabbit monoclonal anti-human LC3B antibody obtained from Novus Biologicals (Centennial, CO, USA). The frozen sections were rehydrated with PBS, treated with cold PBS containing 10% BSA for 30 min, and then incubated overnight with primary antibody in a dark humidified box at room temperature. Af-

ter rinsing three times for 10 min, the specimens were incubated with Alexa Fluor 488 conjugated F(ab')₂-goat polyclonal anti-rabbit IgG (H+L) antibody (Invitrogen, USA) for 60 min at room temperature in a dark humidified box. After rinsing, the sections were mounted using Vectashield Hard-Set antifade mounting medium (Vector, Burlingame, CA, USA) containing 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) and observed at emission wavelength of 488 nm for the secondary antibody and 360 nm for DAPI. The sections were observed under a fluorescence microscope and the obtained images were overlaid for detection of LC3B-positive cells.

RESULTS

Histological features, calcium deposits, and glycogen accumulation

The epiphyseal cartilage of 1-week-old mouse tibias consisted of three zones of proliferating chondrocytes, prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes (Figure 1a). At 4 weeks after birth, the zones of proliferating and prehypertrophic chondrocytes became narrow in the growth plate (Figure 1b). In 8-week-old mouse tibias, the growth plate was observed as narrow zones of proliferating and hypertrophic chondrocytes (Figure 1c). At this stage, prehypertrophic chondrocytes were not observed, and chondrocytes at the diaphyseal side were not fully hypertrophied in cell size. However, in this study, the cells were called hypertrophic chondrocytes because they immediately died. Calcium deposits indicated using von Kossa's reaction were seen in the primary bone trabecular but not in the matrix around hypertrophic chondrocytes in 1-week-old mice (Figure 1d). However, the deposits were clearly observed in the matrix around the prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes at the growth plate of 4- and 8-week-old mice (Figure 1e, f). Glycogen accumulation presented by PAS reaction was predominantly intense in the defined zone of prehypertrophic chondrocytes in 1- and 4-week-old mice (Figure 1g, h). The reaction was observed in only a few hypertrophic chondrocytes in the growth plate of 8-week-old mice (Figure 1i).

Immunolocalization of HIFs, GLUTs, MCTs and autophagy processing marker LC3B

In the epiphyseal cartilage of 1-week-old mouse tibias, immunointensity of HIF-1 α was moderate in the proliferating and intense in the prehypertrophic and hypertrophic

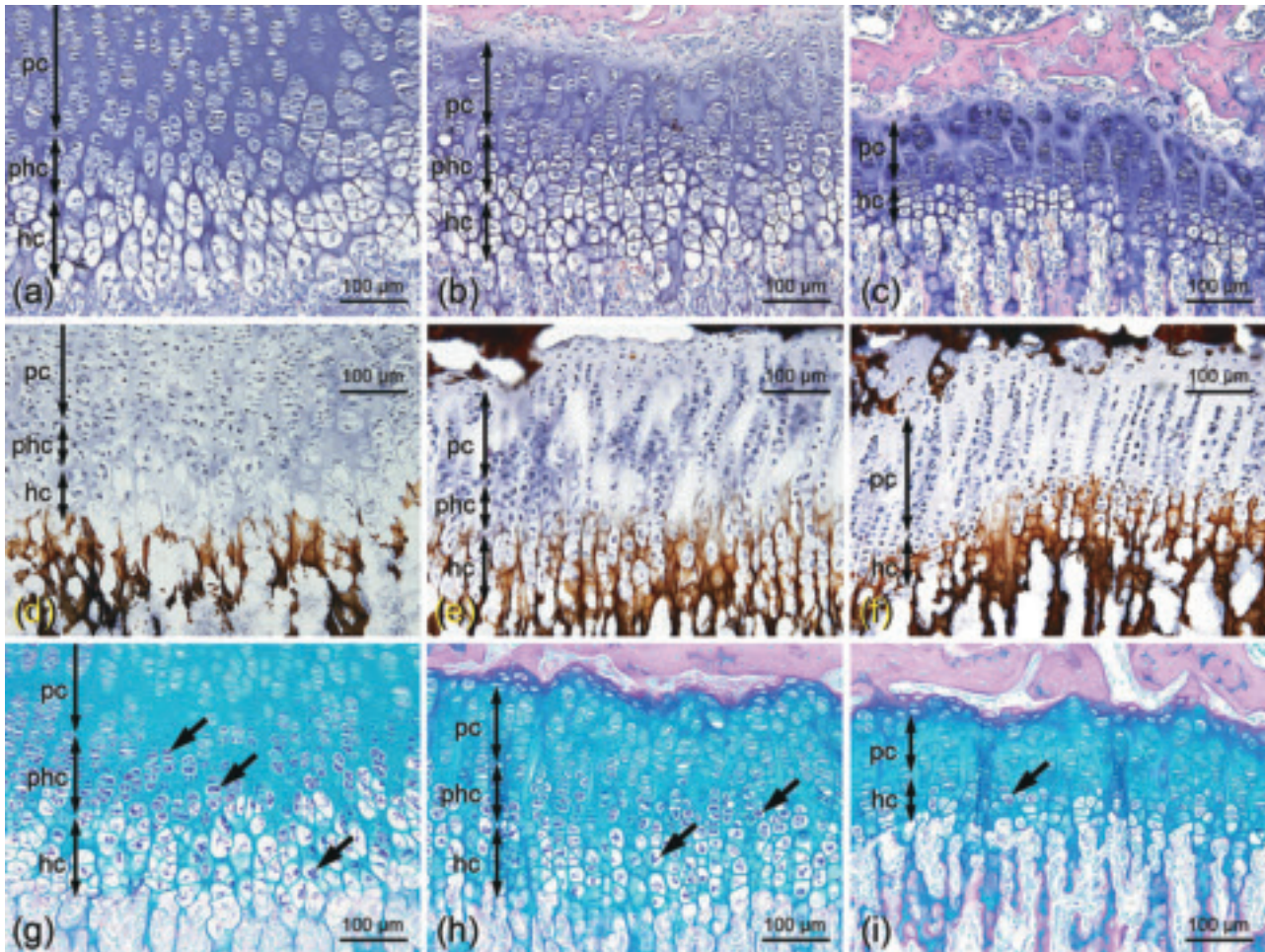


Figure 1 Light micrographs of 1-week-old epiphyseal cartilage (a, c, g), 4-week-old growth plate (b, e, h) and 8-week-old growth plate (c, f, i). (a, b, c) Histological structure stained with hematoxylin-eosin. Prehypertrophic chondrocytes are lacking in the 8-week-old growth plate. (d, e, f) Calcification detected as brown-colored deposits after processing using von Kossa's reaction. Calcium deposits are seen only in the primary bone trabeculae of 1-week-old cartilage, but it surrounds prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes in 4- and 8-week-old growth plates. (g, h, i) Glycogen accumulation detected using periodic acid-Schiff reaction. Reacted products are mainly seen in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes (arrows) of 1- and 4-week-old but not of 8-week-old cartilages. pc : proliferating chondrocytes, phc : prehypertrophic chondrocytes, hc : hypertrophic chondrocytes. Scale bar : 100 μ m.

chondrocytes (Figure 2a). In the growth plates of 4- and 8-week-old mice, the proliferating chondrocytes depressed the intensity of HIF-1 α , but the prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes continued to maintain the immunoreaction (Figure 2b, c). Especially, the hypertrophic chondrocytes remained intense in 8-week-old mice (Figure 2c). On the contrary, intense immunoreactivity of HIF-2 α was preferentially located in the prehypertrophic chondrocytes of 1- and 4-week-old mice (Figure 2d, e). In 8-week-old mice, however, only a few hypertrophic chondrocytes displayed weak immunoreaction of HIF-2 α (Figure 2f).

Faint immunoreaction of GLUT1 was preferentially located in the prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of the cartilage of 1-, 4-, and 8-week-old mice (Figure 3a, b, c). Intense immunoreactivity of GLUT3 was found in the

prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of the cartilage of 1-week-old mice (Figure 3d), and further immunoreactivity of GLUT3 was intensely recognized in the prehypertrophic chondrocytes of 4-week-old and the hypertrophic chondrocytes of 8-week-old mice (Figure 3e, f). Immunoreaction of GLUT5 and GLUT9 was moderate in the prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1-week-old mice (Figure 3g, j). In contrast, the prehypertrophic chondrocytes in 4-week-old mice showed faint immunoreactivity of GLUT5 (Figure 3h), whereas they presented moderate reactivity of GLUT9 (Figure 3k). Both immunoreactivities of GLUT5 and GLUT9 were faintly observed in the hypertrophic chondrocytes of 8-week-old mice (Figure 3i, l).

Intense immunoreactivity of MCT1 was mainly located in the prehypertrophic chondrocytes of 1-week-old epiphyseal

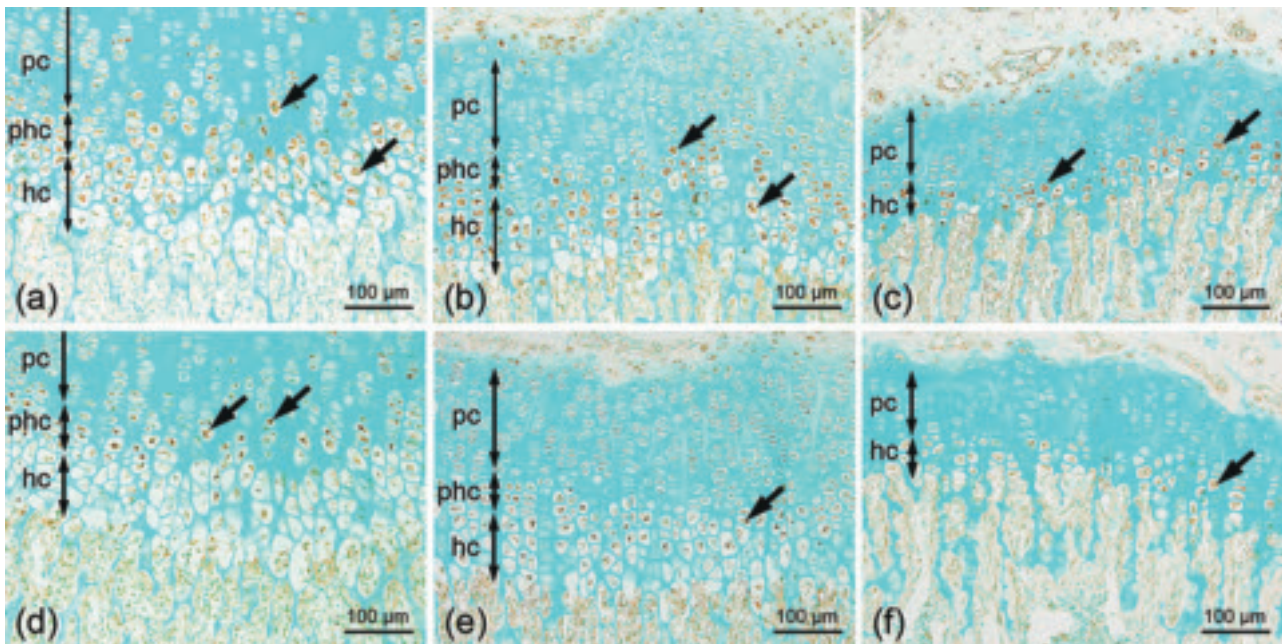


Figure 2 HIF-1 α and HIF-2 α immunoreactivity in the 1-week-old epiphyseal cartilage (a, d), 4-week-old growth plate (b, e) and 8-week-old growth plate (c, f). (a, b, c) HIF-1 α immunoreactivity remains intense. (d, e, f) Intense HIF-2 α immunoreactivity is located in prehypertrophic chondrocytes, but depressed in 8-week-old growth plate. pc : proliferating chondrocytes, phc : prehypertrophic chondrocytes, hc : hypertrophic chondrocytes. Arrows indicate immunopositive products. Scale bar : 100 μ m.

cartilage (Figure 4a) and declined in 4- and 8-week-old mice (Figure 4b, c). Intense MCT2 immunoreactivity was distributed in the proliferating, prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes in 1-week-old mice (Figure 4d), whereas moderate intensity was located in the hypertrophic chondrocytes of 4- and 8-week-old mice (Figure 4e, f). Moderate immunoreactivity of MCT4 was detected in proliferating and prehypertrophic chondrocytes (Figure 4g), but the intensity declined in the chondrocytes of 4- and 8-week-old mice (Figure 4h, i).

Moderate immunofluorescence of LC3B was broadly distributed in the zones from the proliferating to hypertrophic chondrocytes of 1-week-old mice (Figure 5a, d, g, j). In the growth plate of 4-week-old mice, the chondrocytes at each zone showed intense immunofluorescence of LC3B (Figure 5b, e, h, k). In 8-week-old mice, however, the hypertrophic chondrocytes continued to show intense fluorescence of LC3B, whereas the proliferating chondrocytes had remarkably decreased intensity (Figure 5c, f, i, l).

DISCUSSION

Oxygen tension in the cartilage is relatively very low, and chondrocytes generate metabolic energy through anaerobic glycolysis (Hatori et al., 1995 ; Shapiro et al., 2005). Consequently, the chondrocytes survive, differentiate and contribute to bone growth in hypoxic conditions (Schipani, 2005 ;

Schipani et al., 2001). HIF-1 α , which is enhanced by hypoxia, is expressed in the early developmental stage of endochondral ossification (Pfander et al., 2003 ; Sakakura et al., 2008 ; Schipani et al., 2001). In our study, immunoreactivity of HIF-1 α was mainly located in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes at the three stages. Moderate immunoreaction was also observed in proliferating chondrocytes in the epiphyseal cartilage of 1-week-old mice. The localization of HIF-1 α immunoreaction was similar to those of GLUT3 and MCT2. HIF-1 α stabilized under hypoxic conditions contributes to a metabolic shift from the oxidative phosphorylation pathway to the oxygen-independent glycolytic pathway (Seagroves et al., 2001). Furthermore, the transcription factor is involved in regulation of GLUT expression, and expression of GLUTs is up-regulated in response to hypoxia (Semenza, 2000 ; Shannon et al., 2003 ; Pfander et al., 2003 ; Ren et al., 2008 ; Richardson et al., 2008). Thus, hypoxia during the development of epiphyseal cartilage and growth plate of mouse tibias may be closely associated with expression of GLUTs and MCTs. However, HIF-2 α immunoreactivity was mainly restricted in prehypertrophic chondrocytes in 1- and 4-week-old cartilage, and was weak in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate.

In the present study, although the immunointensity ranged from faint to intense, four GLUTs were commonly localized

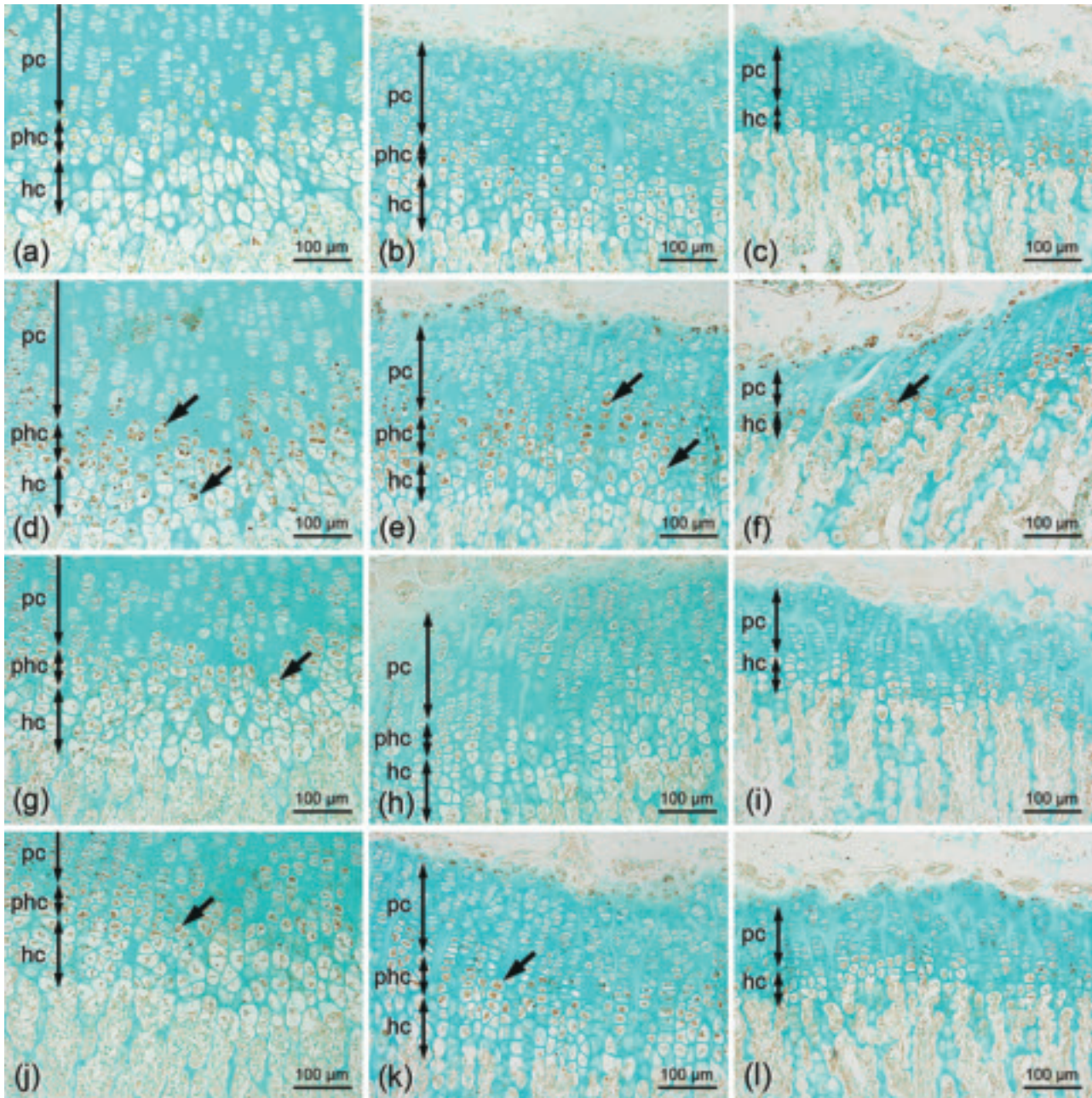


Figure 3 Immunostaining of GLUT1, GLUT3, GLUT5 and GLUT9 in 1-week-old epiphyseal cartilage (a, d, g, j), 4-week-old growth plate (b, e, h, k) and 8-week-old growth plate (c, f, i, l). Immunoreactivity of GLUT1 (a, b, c) is faint in the prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of the cartilage of 1-, 4-, and 8-week-old mice. Immunoreactivity of GLUT3 (d, e, f) continues to maintain intense reactivity during chondrogenesis. Immunoreactivity of GLUT5 (g, h, i) and GLUT9 (j, k, l) decreases in 8-week-old growth plate, compared to those of 1-week-old epiphyseal cartilage and 4-week-old growth plate. pc : proliferating chondrocytes, phc : prehypertrophic chondrocytes, hc : hypertrophic chondrocytes. Arrows indicate immunopositive products. Scale bar : 100 μ m.

in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of 1-week-old growth plate. The common localization was in strict correspondence with glycogen accumulation which was visualized by PAS reaction. Prehypertrophic chondrocytes may have utilized these transporters for glycogen accumulation at this stage. In contrast, GLUT3 showed intense immunoreactivity even in prehypertrophic chondrocytes of 4- and 8-week-old mice. This may indicate that chondrocytes predominantly utilize GLUT3 to survive during the cytodiffer-

entiation. Interestingly, GLUT3 is a high-affinity transporter specialized for more efficient glucose uptake at low substrate concentrations (Richardson et al., 2003 ; Mobasher et al., 2002), and the localization completely coincided with immunolocalization of HIF-1 α . However, glycogen accumulation shown by PAS reaction was not seen in the hypertrophic chondrocytes of 8-week-old mice, suggesting that nutrients taken into the cells may be consumed immediately.

Conversely, immunolocalization of MCT2 was similar to

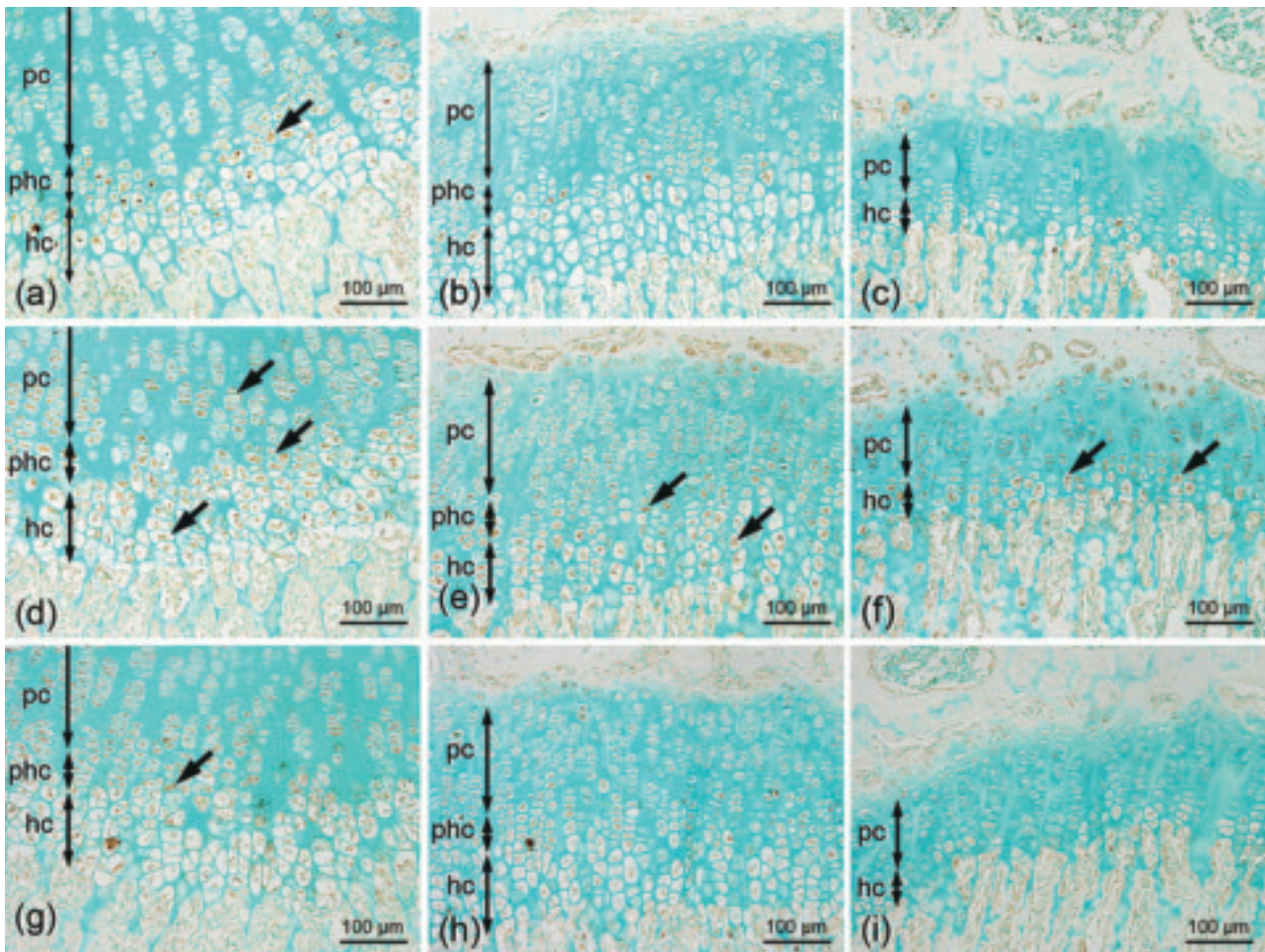


Figure 4 Immunointensity of MCT1, MCT2 and MCT4 in 1-week-old epiphyseal cartilage (a, d, g), 4-week-old growth plate (b, e, h) and 8-week-old growth plate (c, f, i). Intense MCT1 (a, b, c) and MCT4 (g, h, i) immunostaining is seen in chondrocytes of 1-week-old epiphyseal cartilage, but declines in 4- and 8-week-old growth plates. (d, e, f) Immunoreactivity of MCT2 is moderately seen even in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate. pc : proliferating chondrocytes, phc : prehypertrophic chondrocytes, hc : hypertrophic chondrocytes. Arrows indicate immunopositive products. Scale bar : 100 μ m.

those of HIF-1 α and GLUT3 in the epiphyseal cartilage of 1-week-old and growth plate of 4- and 8-week-old mice. MCT2 showed intense immunoreaction in 1-week-old mice, whereas this MCT had depressed intensity in 4- and 8-week-old mice. However, MCT2 showed moderate immunoreactivity even in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old mice. Although the physiological role of MCT1, MCT2 and MCT4 are well known in a number of tissues and organs (Halestrap, 2012 ; Halestrap & Meredith, 2004 ; Halestrap & Wilson, 2012), the functions of these MCTs remain unknown in chondrocytes. MCT2 has a higher affinity for pyruvate and lactate than MCT1, and its expression is primarily confined to cells and tissues that take up lactic acid in significant quantities for use as respiratory fuel (Halestrap & Wilson, 2012). Accordingly, moderate MCT2 immunoreactivity in 8-week-old growth plate suggests that MCT2 may play a crucial role in survival of chondrocytes

through immediate uptake of extracellular lactate in the growth plate. In fact, our results demonstrated insufficient hypertrophy of chondrocytes in 8-week-old growth plate.

HIF-1 α is involved in cartilage formation with hypoxia-dependency, whereas HIF-2 α contributes to endochondral ossification, independent of hypoxia condition (Saito et al., 2010). The present study demonstrated that, unlike the localization of HIF-1 α , intense HIF-2 α immunoreactivity was mainly localized in prehypertrophic chondrocytes of 1- and 4-week-old cartilages. It is similar to the localization in prehypertrophic chondrocytes of growth plates in 5- or 6-week-old mouse tibias (Stewart et al., 2006). Hypoxia and HIF-1 α promotes chondrocyte autophagy which is a metabolic response for evading cell death (Zhang et al., 2008 ; Zhang et al., 2015). In contrast, HIF-2 α is a potent regulator of chondrocyte autophagy and acts as a brake to the stimulatory function of HIF-1 α (Bohensky et al., 2009 ; Srinivas et al.,

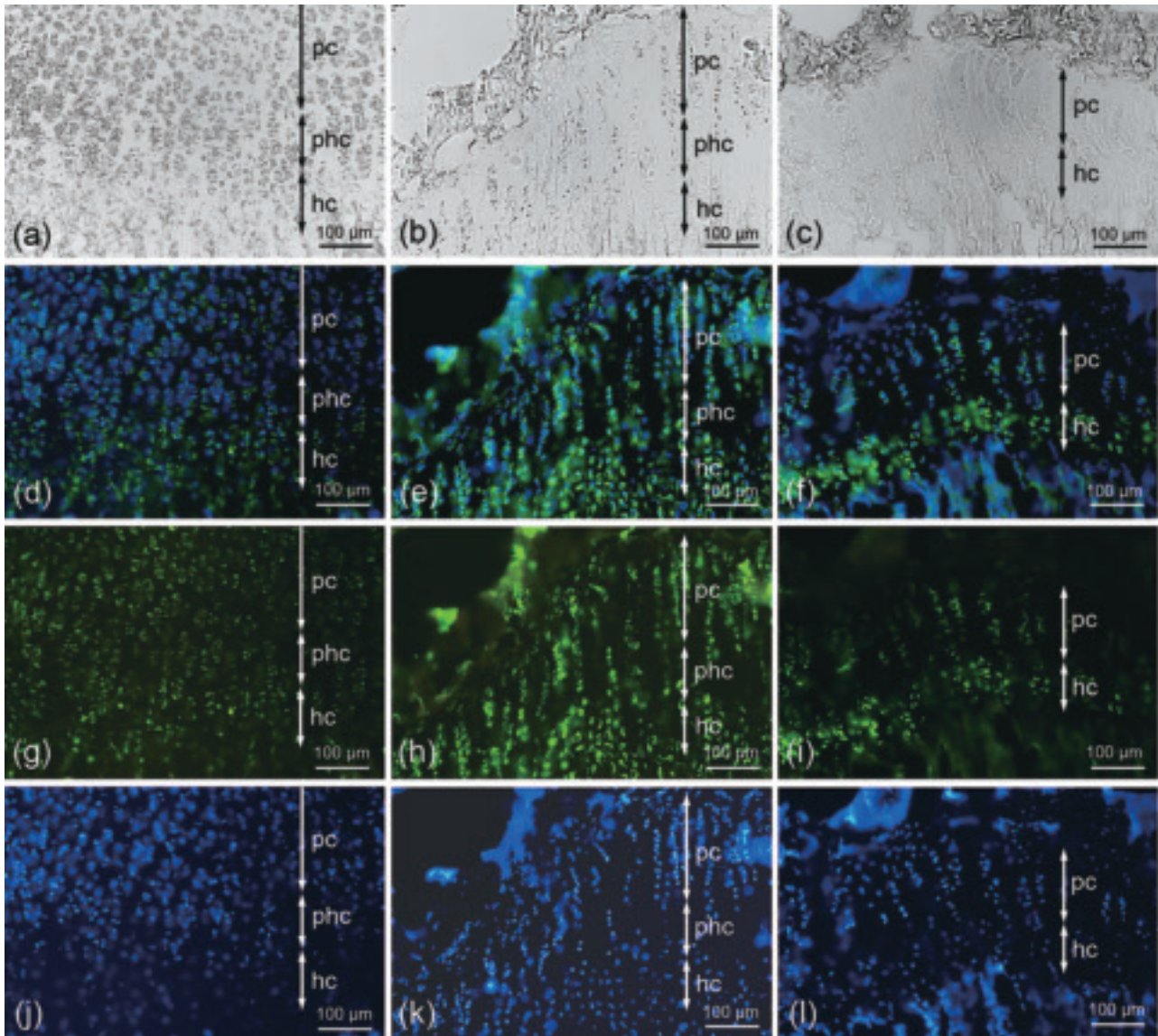


Figure 5 Phase-contrast micrograph and immunofluorescence of autophagy processing marker LC3B in 1-week-old epiphyseal cartilage (a, d, g, j), 4-week-old growth plate (b, e, h, k) and 8-week-old growth plate (c, f, i, l). (a, b, c) Phase-contrast microscopic images of 1-week-old epiphyseal cartilage (a), 4-week-old growth plate (b) and 8-week-old growth plate (c). (d, e, f) Merged immunofluorescence images of LC3B (green) on nucleus of chondrocytes (blue). Unlike in 1-week-old epiphyseal cartilage (d) and 4-week-old growth plate (e), hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate (f) show intense immunofluorescence of LC3B. (g, h, i) Green colored immunofluorescence stained by LC3B antibody. (g) Moderate fluorescence is seen in all chondrocytes of 1-week-old epiphyseal cartilage. (h) Intense reaction is detected in chondrocytes of 4-week-old growth plate. (i) Immunofluorescence is decreased in proliferating chondrocytes, but hypertrophic chondrocytes show intense reactivity in 8-week-old growth plate. (j, k, l) Blue-colored nuclear staining with DAPI. pc : proliferating chondrocytes, phc : prehypertrophic chondrocytes, hc : hypertrophic chondrocytes. Scale bar : 100 μ m.

2009b). Thus, the selective localization of HIF-2 α seems to exhibit a function different from HIF-1 α in chondrocyte differentiation of epiphyseal cartilage.

Suppression of HIF-2 α results in the induction of autophagy, whereas the staining of autophagy processing marker LC3 is seen in articular chondrocytes of 18-month-old mature and 30-month-old older mice (Bohensky et al., 2009). In 8-week-old growth plate, the hypertrophic chondrocytes displayed intense immunofluorescence of LC3B, and im-

munoreactivity of HIF-1 α continued to be intense, whereas that of HIF-2 α declined suddenly. Our results may support the activation of autophagy in a HIF-1-dependent matter (Bohensky et al., 2010 ; Srinivas et al., 2009a) and the stimulation with suppression of HIF-2 α (Bohensky et al., 2009).

In the present study, HIF-1 α immunoreactivity was recognized in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes of the epiphyseal cartilage and growth plate, and it was co-lo-

calized with HIF-2 α in prehypertrophic chondrocytes. But, immunoreactivity of HIF-2 α was depressed in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old cartilage. Immunolocalization of GLUT3 completely coincided with that of HIF-1 α in the epiphyseal cartilage and growth plate. In addition, immunolocalization of MCTs was similar to those of HIF-1 α and GLUTs in the epiphyseal cartilage and growth plate. MCT2 immunoreactivity was moderate even in hypertrophic chondrocytes of 8-week-old mice. Autophagy processing marker LC3B was distributed in the zones from the proliferating to hypertrophic chondrocytes of 1- and 4-week-old cartilages, whereas it was mainly confined to hypertrophic chondrocytes of 8-week-old growth plate. Thus, these results indicated co-localization of HIF-1 α , GLUT3, MCT2 and LC3B in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes in epiphyseal cartilage and growth plates. However, HIF-2 α immunoreaction disappeared only in 8-week-old growth plate. We suggest that survival of chondrocytes may be controlled by HIF-1 α and HIF-2 α through uptake of nutrients and autophagy in the epiphyseal cartilage of mouse tibias.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Bohensky J, Leshinsky S, Srinivas V & Shapiro IM. Chondrocyte autophagy is stimulated by HIF-1 dependent AMPK activation and mTOR suppression. *Pediatr Nephrol* 25 : 633–642, 2010.
- Bohensky J, Terkhorh SP, Freeman TA, Adams CS, Garcia JA, Shapiro IM & Srinivas V. Regulation of autophagy in human and murine cartilage : Hypoxia-inducible factor 2 suppresses chondrocyte autophagy. *Arthritis Rheum* 60 : 1406–1415, 2009.
- Halestrap AP. The monocarboxylate transporter family – structure and functional characterization. *IUBMB Life* 64 : 1–9, 2012.
- Halestrap AP & Meredith D. The *SLC16* gene family – from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Archiv* 447 : 619–628, 2004.
- Halestrap AP & Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life* 64 : 109–119, 2012.
- Hatori M, Teixeira CC, Debolt K, Pacifici M & Shapiro IM. Adenine nucleotide metabolism by chondrocytes in vitro : Role of ATP in chondrocyte maturation and matrix mineralization. *J Cell Physiol* 165 : 468–474, 1995.
- Mobasheri A, Vannucci SJ, Bondy CA, Carter SD, Innes JF, Arteaga MF, Trujillo E, Ferraz I, Shakibaei M & Martin-Vasallo P. Glucose transport and metabolism in chondrocytes : a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol* 17 : 1239–1267, 2002.
- Ohara H, Tamayama T, Maemura K, Kanbara K, Hayasaki H, Abe M & Watanabe M. Immunocytochemical demonstration of glucose transporters in epiphyseal growth plate chondrocytes of young rats in correlation with autoradiographic distribution of 2-deoxyglucose in chondrocytes of mice. *Acta Histochem* 103 : 365–78, 2001.
- Pfander D, Cramer T, Schipani E & Johnson RS. HIF-1 α controls extracellular matrix synthesis by epiphyseal chondrocytes. *J Cell Sci* 116 : 1819–1826, 2003.
- Ren B-F, Deng L-F, Wang J, Zhu Y-P, Wei L & Zhou Q. Hypoxia regulation of facilitated glucose transporter-1 and glucose transporter-3 in mouse chondrocytes mediated by HIF-1 α . *Joint Bone Spine* 75 : 176–181, 2008.
- Richardson SM, Knowles R, Tyler J, Mobasheri A & Hoyland JA. Expression of glucose transporters GLUT-1, GLUT-3, GLUT-9 and HIF1 α in normal and degenerate human intervertebral disc. *Histochem Cell Biol* 129 : 503–511, 2008.
- Richardson S, Neame G, Phillips T, Bell S, Carter SD, Moley KH, Moley JF, Vannucci SJ & Mobasheri A. Molecular characterization and partial cDNA cloning of facilitative glucose transporters expressed in human articular chondrocytes ; stimulation of 2-deoxyglucose uptake by IGF-I and elevated MMP-2 secretion by glucose deprivation. *Osteoarthr Cartil* 11 : 92–101, 2003.
- Saito T, Fukai A, Mabuchi A, Ikeda T, Yano F, Ohba S, Nishida N, Akune T, Yoshimura N, Nakagawa T, Nakamura K, Tokunaga K, Chung U & Kawaguchi H. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2 α during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med* 16 : 678–687, 2010.
- Sakakura Y, Shibui T, Irie K & Yajima T. Metabolic mode peculiar to Meckel's cartilage : immunohistochemical comparisons of hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporters in developing endochondral bones in mice. *Eur J Oral Sci* 116 : 341–352, 2008.

- Schipani E. Hypoxia and HIF- α in chondrogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 16 : 539–546, 2005.
- Schipani E, Ryan HE, Didrickson S, Kobayashi T, Knight M & Johnson RS. Hypoxia in cartilage : HIF-1 α is essential for chondrocyte growth arrest and survival. *Genes Dev* 15 : 2865–2876, 2001.
- Seagroves TN, Ryan HE, Lu H, Wouters BG, Knapp M, Thibault P, Laderoute K & Johnson RS. Transcription factor HIF-1 is a necessary mediator of the Pasteur effect in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 21 : 3436–3444, 2001.
- Semenza GL. HIF-1 : mediator of physiological and pathophysiological response to hypoxia. *J Appl Physiol* 88 : 1474–1480, 2000.
- Shannon AM, Bouchier-Hayes DJ, Condrón CM & Toomey D. Tumor hypoxia, chemotherapeutic resistance and hypoxia-related therapies. *Cancer Treat Rev* 29 : 297–307, 2003.
- Shapiro IM, Adams CS, Freeman T & Srinivas V. Fate of the hypertrophic chondrocyte : Microenvironmental perspectives on apoptosis and survival in the epiphyseal growth plate. *Birth Defects Res Part C* 75 : 330–339, 2005.
- Srinivas V, Bohensky J & Shapiro IM. Autophagy : A new phase in the maturation of growth plate chondrocyte is regulated by HIF, mTOR and AMP kinase. *Cells Tissues Organs* 189 : 88–92, 2009a.
- Srinivas V, Bohensky J, Zahm AM & Shapiro IM. Autophagy in mineralizing tissues : Microenvironmental perspectives. *Cell Cycle* 8 : 391–393, 2009b.
- Stewart AJ, Houston B & Farquharson C. Elevated expression of hypoxia inducible factor-2 α in terminally differentiating growth plate chondrocytes. *J Cell Physiol* 206 : 435–440, 2006.
- Wood IS & Trayhurn P. Glucose transporters (GLUT and SGLT) : expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr*, 89 : 3–9, 2003.
- Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, Gonzalez FJ & Semenza GL. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem* 283 : 10892–10903, 2008.
- Zhang F, Wang J, Chu J, Yang C, Xiao H, Zhao C, Sun Z, Gao X, Chen G, Han Z & Zou W. MicroRNA-146a induced by hypoxia promotes chondrocyte autophagy through Bcl-2. *Cell Physiol Biochem* 37 : 1442–1453, 2015.



高橋 昌己

北海道医療大学歯学部口腔構造機能発育学系・解剖学分野

2003年3月 北海道医療大学歯学部卒業

2003年4月 日本大学大学院松戸歯学研究科入学

2006年4月 アデレード大学（オーストラリア）留学（～2007年3月）

2007年3月 日本大学大学院松戸歯学研究科博士課程修了

2007年4月 日本大学松戸歯学部解剖学講座 非常勤講師（～2012年）

2009年4月 北海道医療大学歯学部口腔構造機能発育学系・解剖学分野 助教

[最近のトピックス]

Muscarinic receptor-mediated ERK phosphorylation through differential signaling pathways, G protein and β -arrestin.

Rezon Yanuar and Akihiko Tanimura

Division of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Key words : MAP kinase, ERK, Pilocarpine, Carbachol, G protein, β -arrestin,

Muscarinic receptors belong to G protein-coupled receptor (GPCR) class and consist of five subtypes (M_1 - M_5) (Pronin et al., 2017). Activations of M_1 and M_3 receptors have been known to induce Gq protein (G_q)-mediated activation of phospholipase C_β (PLC_β), leading to hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP_2) to inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3) and diacylglycerol (DAG). IP_3 then activates IP_3 receptors in the endoplasmic reticulum to evoke Ca^{2+} mobilization (Lin et al., 2008). Agonists of muscarinic receptor pilocarpine (Pilo) and carbachol (CCh) have been known to activate salivary secretions through the activation of G_q -mediated Ca^{2+} mobilization.

It has also been reported that muscarinic receptor agonists induced phosphorylation of ERK (pERK) (Lin et al., 2008; Pronin et al., 2017). In 2008, Lin et al. demonstrates that CCh-induced pERK was attenuated by the prolonged PMA-treatment. On the other hand, Pilo-induced pERK was PMA-insensitive and was inhibited by Src inhibitor (PP2) and EGFR inhibitor (AG-1478). These results indicate that the CCh- and Pilo-induced pERK was mediated by PKC and Src-mediated transactivation of EGFR (Src-EGFR pathway), respectively. An involvement of $G_{\beta\gamma}$ in the Pilo-mediated Src activation has been speculated in this paper (Lin et al., 2008). Recently, Pronin et al. also reported similar Src-dependent pERK by Pilo (Pronin et al., 2017). Unlike the previous paper by Lin et al., this paper suggests an involvement of β -arrestin (βA) on the Src-EGFR pathway.

βA has been known to attenuate G protein signaling by the receptor desensitization. Recent findings for the involvement of βA in the activation of G protein-independent pathways, such as the MAP kinase pathway (MAPK), have attracted attention. One of βA signaling functions is scaffolding of MAPK cascades. βA also known to induce G protein-independent pERK through the activation of Src (Azzi et al., 2003). These current knowledges support the involvement of βA on the Pilo-induced transactivation of EGFR.

As indicated above, GPCR signaling is bimodal, the G protein-mediated and the βA -mediated pathways. Pronin et al. demonstrated that Pilo-induced pERK was almost completely eliminated by PP2. In contrast, more than 55% oxotremorine-M-induced pERK was still occurred even in the presence of the saturating concentration PP2, and the remaining pERK was completely blocked by PKC inhibitors (Pronin et al., 2017). These results suggest that Pilo act as bias agonist, an agonist selectively stimulates either G pro-

tein or βA pathway.

It has been known that MAPK/ERK regulate many critical signaling pathways such as cell proliferation, differentiation, apoptosis. However, functions of muscarinic receptor-mediated MAPK/ERK pathways in salivary cell are yet to clearly defined. Recently, Minagi et al. reported long-term administration of Pilo showed upregulation of M_3 receptor expression (Minagi et al., 2018). It is possible that Pilo-activated MAPK/ERK play a role in the upregulation of M_3 receptor, and this idea needs to be explored.

References

- Azzi M, Charest PG, Angers S, Rousseau G, Kohout T, Bouvier M & Piñeyro G. Beta-arrestin-mediated activation of MAPK by inverse agonists reveals distinct active conformations for G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11406-11411, 2003.
- Lin AL, Zhu B, Zhang W, Dang H, Zhang BX, Katz MS & Yeh CK. Distinct pathways of ERK activation by the muscarinic agonists pilocarpine and carbachol in a human salivary cell line. *Am J Physiol Cell Physiol*, 294(6), C1454-1464, 2008.
- Minagi HO, Ikai K, Araie T, Sakai M & Sakai T. Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands. *Biochem Biophys Res Commun*, 503(2), 1098-1102, 2018.
- pronin AN, Wang Q & Slepak VZ. Teaching an old drug new tricks : agonism, antagonism, and biased signaling of pilocarpine through M_3 muscarinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol*, 92(5), 601-612, 2017.

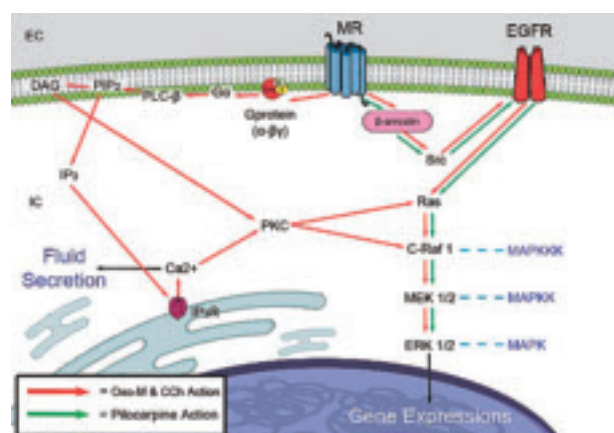


Figure 1. Schematic illustration of signaling pathways involved in Pilo-, Oxo-M-, and CCh-induced activation of MAPK/ERK pathway.

[最近のトピックス]

オキシトシンと副交感性血流増加反応の相互作用による
新たな顎顔面領域の血流調節機構

石川 里奈, 石井 久淑

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生理学分野

下垂体後葉から血中に分泌されるオキシトシンは、女性だけではなく男性においても同程度の血中濃度で存在する (Gimpl & Fahrenholz, 2001)。しかしながら、オキシトシンは出産時の子宮収縮や母乳の分泌促進などの作用を持つため、女性をターゲットとして研究が進められており、男性における生理作用及び生殖系以外の役割はほとんど知られていない。近年、オキシトシンが自律神経活動に重要な影響を与えることが報告され、男女を問わず、精神活動状態に関連する自律神経反応とオキシトシンとの新たな結びつきが明らかになりつつある (Quintana et al., 2013)。しかし、自律神経性血流調節とオキシトシンとの関連性は不明である。

本分野では従来から副交感性血流増加反応に関する研究が行われており、この血流増加反応は咀嚼時の顎顔面頭部領域の血流調節に極めて重要であることが示唆されている (Ishii et al., 2005)。最近、我々は顎顔面頭部領域におけるオキシトシンと副交感性血流増加反応の相互作用を介する新たな血流調節機構を明らかにした。本研究による新たな知見は、1) 舌神経への求心性刺激は咬筋と下唇の血流量を刺激強度と刺激頻度依存性に有意に増加させるが (図1)、これらの血流増加はオキシトシンの投与により濃度依存性に減少する (図2)、2) この抑制作用は咬筋 (コリン作動性) の方が下唇 (非コリン作動性) に比較して大きいということに集約される。これらの結果から、オキシトシンは副交感性血流増加反応を制御する因子の一つであり、顎顔面頭部領域の血流

調節に密接に関わることが示唆される。

顎顔面頭部領域の副交感性血流調節の乱れは、諸種の機能障害 (ホットフラッシュ、頭痛、赤面症およびドライマウス等) の病因に関わることが報告されている (Ishii et al., 2009)。したがって、自律神経系に対して多様な作用を示すオキシトシンと副交感性血流調節との結びつきに関する今後の研究展開は、自律神経障害に基づく顎顔面頭部の機能障害や歯科関連疾患に対する新たな予防と治療のアプローチを築くための礎となるのではないかと考えている。

参考文献

- Gimpl G & Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81: 629–683, 2001.
- Ishii H, Niioka T, Sudo E & Izumi H. Evidence for parasympathetic vasodilator fibres in the rat masseter muscle. *J Physiol* 569: 617–629, 2005.
- Ishii H, Niioka T & Izumi H. Difference between male and female rats in cholinergic activity of parasympathetic vasodilatation in the masseter muscle. *Arch Oral Biol* 54: 533–542, 2009.
- Quintana DS, Kemp AH, Alvares GA & Guastella AJ. A role for autonomic cardiac control in the effects of oxytocin on social behavior and psychiatric illness. *Front Neurosci* 7: 1–9, 2013.

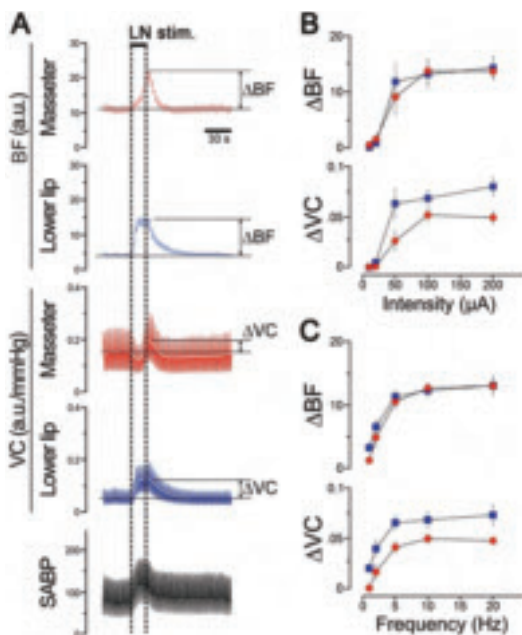


図1 舌神経の刺激により誘発される咬筋 (Masseter)、下唇 (Lower lip) の血流 (BF)、各部位の血管コンダクタンス (VC) 及び血圧 (SABP) の変化

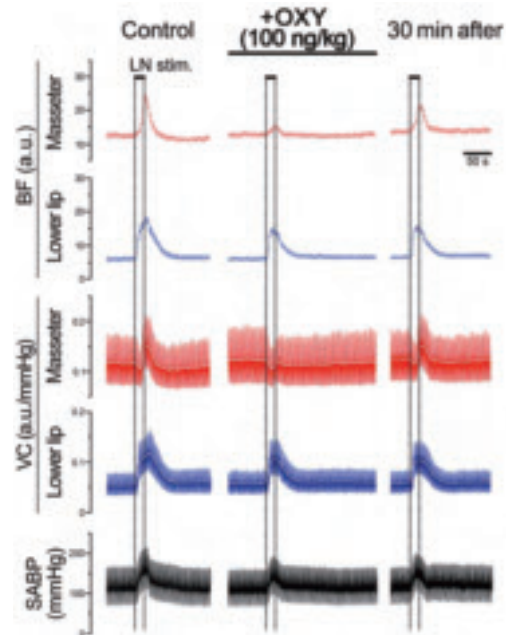


図2 オキシトシンの静脈内投与が舌神経刺激により誘発される咬筋 (Masseter)、下唇 (Lower lip) の血流 (BF)、各部位の血管コンダクタンス (VC) 及び血圧 (SABP) 上昇に与える影響

北海道医療大学歯学会会則（2017年3月4日現在）

第1章 総 則

（名 称）

第1条 本会は北海道医療大学歯学会（The Dental Society of Health Sciences University of Hokkaido）と称する。

（目 的）

第2条 本会は北海道医療大学歯学部（以下本学部と略す）を中心に、会員相互の緊密な協力により、学術研究の推進・専門技術の錬磨を計り、歯学の進歩・発展に寄与するとともに、会員の親睦を図ることを目的とする。

第2章 会 員

（会 員）

第3条 本会は以下の会員よりなる。

1. 正会員

歯学の研究に従事し、本会の目的に賛同する者、本学部教職員・大学院生・研究生・臨床研究生・歯科臨床研修医・卒業生および本学部元教育関係者で理事会の承認を得た者。

2. 名誉会員

本会の設立または発展に、特に功労のあった者で、常任理事会が推挙し、理事会、評議員会の議を経た者。なお、名誉会員には名誉会員証を送るほか会員の権利を保有し、年会費一切の費用を徴収しない。

3. 準会員

歯学教育・診療関係者で理事会の承認を得た者。

4. 学生会員

本学部専門課程の学生で理事会の承認を得た者。但し、学生会員は卒業後正会員に移行するものとする。

5. 賛助会員

本会の目的および事業に賛同し、協力・支持する個人・団体等で、理事会の承認を得た者。

（入 会）

第4条 本会に入会を希望する者は、所定の申し込み書に必要事項を記入の上本会事務局に申し込むものとする。

（退 会）

第5条 会員で退会を希望する者は、速やかにその旨を本会事務局に通知すること。ただし、納入済みの会費の返還は行わない。

（会員資格喪失）

第6条 会員は以下の事由により資格を喪失する。

1. 2年以上会費の未納、所在不明または連絡のつかない者。

2. 本会の名誉に反する言動のあった者については、会長は理事会、評議員会の議を経て退会を勧告または除名することがある。

（再入会）

第7条 会費未納により会員資格を喪失したものが再入会を希望する場合、2年分の未納会費を納入後入会手続きを取るものとする。

第3章 役員および運営

（役 員）

第8条 本会に以下の役員をおく。

会長1名、専務理事1名、常任理事 若干名、理事 若干名、監事2名、評議員 若干名及び常任委員 若干名

1. 会長は本学部教授の中より、理事会が推薦し、評議員会の議を経てこれを決める。会長は本会を代表し、会務を総括する。
2. 専務理事は理事会の議を経て会長が委嘱する。専務理事は会務の運営処理を推進する。
3. 常任理事は理事の中より選出し、会長が委嘱する。常任理事は常任理事会を組織し、会務を分担し、執行する。分担する会務は、庶務、会計、編集、企画、その他とする。
4. 理事は本学部教授ならびに3名以上の理事の推薦を受け理事会の承認を得た者とする。理事は理事会を組織し役員の推薦など会務に関する重要事項を審議する。
5. 監事は理事会の議を経て会長がこれを委嘱する。監事は会計およびその他の会務を監査する。また必要に応じ、理事会に出席する。
6. 評議員は本学部教授、准教授、専任講師で構成するほか、会長の推薦により理事会の承認を得た者とする。評議員は評議員会を組織し、会長の諮問に応じて必要事項を審議する。
7. 常任委員は理事会の議を経て、会長がこれを委嘱する。常任委員は常任理事を補佐し、会務の分掌処理にあたる。

（会議の成立条件）

第9条 理事会、評議員会は構成員の2分1以上の出席（委任状を含む）をもって成立し、議事は出席者の過半数によりこれを決する。

（任 期）

第10条 各役員の任期は2年を原則とする。ただし、再任を妨げない。

第4章 事 業

第11条 本会は第2条の目的を達成するために以下の事

業を行う。

1. 総会

総会は会長の招集により年1回学術大会を開催し、会務等について報告する。また、必要に応じ会長は臨時総会を開催することがある。

2. 学術大会

学術大会は年1回以上開催し、会員の研究発表、その他学術発展に関する行事も行う。

3. 学術講演会、研修会

4. 会誌

本会は機関誌“北海道医療大学歯学雑誌 (The Dental Journal of Health Sciences University of Hokkaido)”を年2回発行し、会員に配布する。会誌は逐次増刊することが出来る。北海道医療大学歯学雑誌の投稿規定ならびに論文査読規定については別に定める。

5. 研究活動の奨励

詳細は内規に定める。

6. 委員会

本会に委員会を置くことが出来る。委員会は委員を持って組織する。構成、任務等必要事項は別に定める。

7. その他

本会の目的達成に必要と認めた事業。

第5章 会 計

(運営経費、会計)

第12条 本会の運営経費は会員の納入する会費、寄付金、その他の収入を持ってこれにあてる。

1 各会員の会費は以下の通りとする。

イ 正会員

入会金 3,000円 年会費 5,000円

ロ 準会員

年会費 3,000円

ハ 賛助会員

入会金 10,000円 年会費 30,000円

ただし新入会員（正会員、賛助会員）で、会費3年以上を前納した者に対しては入会金を免除する。

なお、事業の目的に応じ、臨時会費を徴収することがある。

2 本会の会計年度は1月1日より12月31日とする。

(会計報告)

第13条 本会の収支決算については、理事会、評議員会の承認を得て、総会において会員に報告しなければならない。

第6章 雑 則

(事務局)

第14条 本会の事務局は本学部内におく。

(会則の改廃)

第15条 この会則に定めるもののほか、本会則の実地に必要な内規は理事会の議を経て別に定めるものとする。

第16条 本会則の改廃は理事会、評議員会の承認を得て、会長は会員に報告しなければならない。

附 則

1. 本会則は昭和61年8月1日より施行する。
2. 本会則は平成7年3月1日より施行する。
3. 本会則は平成8年4月1日より施行する。
4. 本会則は平成17年4月1日より施行する。
5. 本会則は平成27年4月1日より施行する。
6. 本会則は平成29年4月1日より施行する。

「北海道医療大学歯学雑誌」投稿規程（2019年12月1日現在）

1. 投稿資格

著者は、原則として共著者を含め、本会会員に限る。
(臨時会員は除く)

2. 生命倫理への配慮

- 1) 臨床研究は、ヘルシンキ宣言の主旨にそったもので北海道医療大学の各学部・大学院研究科倫理委員会の承諾を得たものとする。
- 2) 人の遺伝子解析を含む場合は、本学の「ヒトゲム・遺伝子解析研究の計画および実地に関する倫理規程」に基づき、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」の審査を経て学長の許可を得たものとする。
- 3) 動物実験は、「北海道医療大学動物実験規程 (Regulations for the Care and Use of Laboratory Animals in Health Sciences University of Hokkaido)」に基づき、「北海道医療大学動物実験委員会 (Animal Ethics and Research Committee) の審査を経て、北海道医療大学長の承認を得たものとする。

なお、本学以外の研究機関で行われた研究については、該研究機関等の倫理委員会等で承認を得たものとする。

3. 利益相反 (COI) について

投稿する論文については、本学会の定める「研究等の利益相反に関する指針」に基づき、投稿時に指定の申告書を提出するとともに、利益相反の有無を本文の最後もしくは謝辞の前に明記すること。企業などの経済的、人的、専門的な利益相反がある場合は企業名を記載する。ない場合は、「申告すべきCOI状態はない」と文言を記す。

(詳しくは利益相反 (COI) に関する指針参照)

4. 論文の種類及び内容

- 1) 論文の種類は、原著論文 (Original)、症例報告 (Clinical report)、総説 (Review)、解説 (Comment)、システマティックレビュー (Systematic review)、臨床統計、(Clinical statistical survey) とする。
- 2) 論文の内容は、他の刊行物に未発表のものに限る。
- 3) 本誌はその他に、ミニレビュー、最近のトピックス、歯学情報、本学会講演抄録、学会関係記事、学位論文などを掲載する。

5. 査読および採否

- 1) 投稿論文は、編集委員会および編集委員会の依頼する専門家により査読される。
- 2) 採否については、査読の結果に基づき編集委員会が決定する。

6. 投稿論文の作成

- 1) 投稿論文は、投稿規程ならびに別に定める「投稿の手引き」に準拠して作成すること。
- 2) 投稿論文は、表紙、論文指導責任者 (corresponding author)、およびその連絡先 (住所、電話番号、E-mailアドレス)、チェックリストシート、英文抄録 (300語以内)、本文、表、図および図表説明文の順番にまとめる。
- 3) 投稿原稿は、2部 (正1部、コピー1部) とす

る。また、投稿原稿と著者プロフィールを電子ファイルにて編集長宛にe-mailで提出する。

- 4) 和文論文の本文については、原則として、緒論 (緒語)、方法 (材料および方法)、結果、考察、結論 (結語)、謝辞 (必要な場合のみ)、文献の順に記載するものとする。
- 5) 英文論文の本文については、原則として、Abstract (300語以内)、Introduction, Materials and Methods, Result, Discussion, Conclusion, Acknowledgment (必要な場合のみ)、Referencesの順に記載するものとする。
- 6) 投稿論文のヘッダーに右詰めで、名前、所属、さらに初稿なのか修正論文なのかがわかるように記載する。
- 7) 投稿時、著者全員が編集委員会に当該論文の共著者である旨の承諾許可をメールで送信するものとする。

7. 最近のトピックスの作成

- 1) 最近のトピックスは、投稿規程ならびに別に定める「投稿の手引き」に準拠して作成すること。
- 2) 最近のトピックスは、作成した文書ファイル (Microsoft Word) をe-mailでの添付文書として編集委員会まで送付すること。

メールアドレス：委員長宛

件名：歯学雑誌、最近のトピックス

ファイル名：最近のトピックス、講座名、著者名

- 3) 最近のトピックスは、原則1トピックスにつき1頁での掲載とする。
- 4) 最近のトピックスは、全角文字1800字程度にまとめること。(参照文献リストを含む)。原稿に図・表を添える際は、以下の例に従って、片段サイズの図・表1つにつき本文の文字数を500文字程度に削減すること。

例：本文のみ1800字程度

(第28巻／第1号 35頁 参照)

本文1300字程度+片段サイズの図・表1つ+図・表の説明文

(第27巻／第1号 37頁 参照)

本文800字程度+片段サイズの図・表2つ+それぞれの図・表の説明文

(第27巻／第2号 109頁 参照)

本文800字程度+両段サイズの図・表1つ+図・表の説明文

8. 投稿論文の校正

- 1) 投稿論文に対する著者校正は原則として1回とする。
- 2) 校正論文は、特別な事情がない限り一週間以内、校正時間は48時間以内に返却するものとする。(返却、連絡がない場合は、投稿を取り下げたものと判断する)。

9. 証明書等の発行

- 1) 投稿原稿の受付日は、編集委員会に到着した日付とする。
- 2) 受理証明が必要な場合には、掲載が決定した後に

受理証明を発行する。

10. 別刷料

- 1) 掲載頁は、刷り上り一人10頁程度とする。
- 2) カラー頁は、無料とする。
- 3) 別刷料については、50部まで無料とし、これを超過する場合(50部単位)には著者の実費負担とする。

11. 優秀論文賞

その年の本誌に掲載された原著論文の中から「最優秀論文賞」(1編)、「優秀論文賞」(2編)を選び表彰する。

選考は編集委員会が行う。

12. 著作権の帰属

本誌に掲載された著作物の著作権は北海道医療大学

歯学会に帰属する。本会はこれら著作物の全部または一部を、ネットワーク媒体を含む媒体に掲載・出版することが出来る。ただし、論文の内容については、著者がすべての責任を負う。

13. 著者のプロフィール (6. 投稿論文作成 3) 参照

巻末に著者のプロフィールを記すので、著者のスナップ写真と経歴を提出すること。

14. 原稿の送付および本誌に関する問い合わせ

住所：〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757番地
北海道医療大学歯学部・口腔生物学系・生理学分野
北海道医療大学歯学雑誌編集委員会(委員長 石井久淑)

Tel : 0133-23-1239

e-mail : hisayosh@hoku-iryo-u.ac.jp

患者のプライバシー保護ならびに研究倫理に関する指針 (2014年2月26日)

北海道医療大学歯学雑誌に掲載される症例報告等を含む臨床研究論文では、患者のプライバシーを保護するため、以下の指針を遵守しなければならない。また、臨床研究等においては、患者ならびに被験者の尊厳と人権に配慮し、世界医師会によるヘルシンキ宣言と我が国が定めた下記の指針ならびに法的規範を遵守しなければならない。

1. 患者のプライバシー保護に関する指針

- 1) 氏名、カルテ番号、入院番号、イニシャル等、患者個人の特定が可能となる情報は記載しない。
- 2) 患者の住所は記載しない。ただし、疾患の発生場所が病態等に影響する場合は、区域(県、市など)までに限定して記載する。
- 3) 診療日等の記載は、年月までとする。
- 4) 診療科名と他の情報を照合することで患者が特定され得る場合、診療科名は記載しない。
- 5) 他施設でも診断・治療を受けている場合、その施設名と所在地は記載しない。ただし、救急医療などで搬送元の記載が不可欠の場合は、この限りではない。
- 6) 顔写真には目隠しをする。
- 7) 生検、剖検、画像情報などに含まれる番号等、症例を特定できる情報は削除する。
- 8) 以上の配慮をしても個人が特定される可能性のある場合は、発表に関する同意を患者本人(または遺族もしくは代理人、未成年者では保護者)から得る。
- 9) 前項の手続きが困難な場合は、筆頭著者または責任著者(corresponding author)の所属する施設の倫理委員会の承認を受ける。

2. 遵守すべき倫理指針等*

- 1) 「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)(平成20年7月31日改正)
- 2) 「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省)(平成25年4月1日改正)
- 3) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省・経済産業省)(平成25年2月8日改正)

- 4) 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(文部科学省・厚生労働省)(平成20年12月1日改正)
- 5) 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(厚生労働省)(平成25年10月1日改正)
- 6) 「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針」(平成20年3月31日厚生科学課長決定)

*なお、上記の指針等は、管轄官庁のHPに掲載されている最新版を参照すること。

チェックリスト 北海道医療大学歯学雑誌

論文名

投稿原稿が「北海道医療大学歯学雑誌投稿規程」および「投稿の手引き」に沿ったものであるか、もう一度チェックしてください。

著者チェック	チェック項目	編集委員会チェック
<input type="checkbox"/>	患者のプライバシー保護に関する指針に沿っていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	関連する倫理指針等を遵守していますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	文献の記載方法は「投稿の手引き」に沿っていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	原稿は2部(正1部、コピー1部)所定の封筒に入れましたか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	原稿の第一枚目には必要項目が記載されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	和文論文には英文抄録(本文300語以内)とこれに対応する和訳が添付されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	英文論文には英文および和文抄録が添付されていますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	本文中の図や引用文献の番号とその内容は、図のファイルや文献欄と合致していますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の大きさは、指示してありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の表題および説明がありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	図、表、写真の挿入場所を本文原稿の右欄外に朱書きされてありますか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	著者および共著者は全員本学会会員ですか?	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	著者の写真と経歴は添付されていますか?	<input type="checkbox"/>

Signature	Print Name	Tel	e-mail	Date
NO1				
NO2				
NO3				
NO4				
NO5				
NO6				
NO7				

「北海道医療大学歯学雑誌」投稿の手引き（2019年12月1日現在）

本誌の体裁を統一するために、「投稿の手引き」に準拠して、ご執筆下さいますようお願い致します。

原稿はすべてA4版とし、下記の項目1)~7)のすべてを、2部提出して下さい。査読後、論文掲載が認められた際には、論文原稿を収めたUSBメモリー（USBメモリーは、印刷終了後にお返しします）をプリントした最終原稿1部とともに提出して下さい。

- 1) 投稿原稿表紙
- 2) チェックリストシート
- 3) 英文抄録
- 4) 本文
- 5) 文献
- 6) 図、表
- 7) 図表説明文

1. 投稿原稿表紙

表紙には以下の事項を和文および英文で記入する。

- 1) 原稿の種類
- 2) 表題
- 3) 著者名および所属
- 4) 論文指導責任者 (corresponding author), およびその連絡先 (住所, 電話番号, E-mailアドレス)
- 5) キーワード (5語以内)
- 6) 別刷数 (50部単位)
- 7) 連絡先 (郵便番号, 住所, 電話番号, E-mail)

1) 表題

- (1) 一般固有名詞として通用していない商品名は用いない。
- (2) 和文表題には、原則として略号以外の英文字を用いない。別にスペースも含めて35字以内のランニングタイトルを付ける。
- (3) 英文表題は和文表題の内容と一致させる。文頭のみ大文字とし、他は小文字とする。また、別にスペースも含めて45字以内の英文ランニングタイトルを付ける。
- (4) 副題はできる限り用いない。ただし、必要な場合は次の例に準拠する。続報、第2報などの表記は認めない。

和文・英文：-□□□□□□□□□□-

2) 著者名および所属

- (1) 氏名の英文表記では、姓は大文字、名は先頭のみを大文字とする (例：Akira YAMADA (山田 昭))。
- (2) 著者の所属が2ヶ所以上の場合には、所属の著者に^{1), 2), 3)}を付ける。
論文指導責任者 (corresponding author) 及びその連絡先 (住所, 電話番号, E-mailアドレス) を明記する。

3) キーワード

- 5語以内のキーワードを付ける。英文の場合は、キーワードの先頭のみを大文字とし、他は小文字とする (例：Impression materials, Bone morphogenetic proteins)。

2. チェックリストシート

チェックリストの指示に従い、投稿原稿を確認する。著者全員のサインを取り、連絡先を記載する。

3. 英文抄録

300語以内の英文抄録を付ける。

4. 本文

- 1) 原稿はA4判用紙 (縦) にワードプロセッサなどによる横書きとする。書式は以下に従うこと。

・Windows Microsoft Word

余白は上下3cm, 左右2.5cm

文字は12ポイント

1頁35文字×26行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」(全角)を用いる。英文の場合は、半角文字を使用する。

・Macintosh Microsoft Word

余白は上下3cm, 左右2.5cm

文字は12ポイント

1頁30-35文字×22-25行

行間を1.5行

句読点は「.」と「,」(全角)を用いる。英文の場合は、半角文字を使用する。

- 2) 原稿の下段中央にページ番号を記す。
- 3) 論文の原則的な構成は、緒論 (緒言), 方法 (材料および方法), 結果, 考察 (結果および考察), 結論 (結語), 謝辞, 文献, 図の説明, 図表とする。
- 4) 見出しを用いるときは次の順に項目をたてる。
3 → 3) → (3) → a → a) → (a)
- 5) 文章は、専門用語を除いて、常用漢字、新かなづかい、ひらがなは口語体とする。
- 6) 数字はアラビア数字とし、単位の記号はJIS・Z 8202およびZ8203に準じ、国際単位系(SI)を使用するよう努める。また単位にピリオドをつけない。
(例：GHz, MPa, kW, cm, mV, μm, nA, pF, mL, mmol, N (kgf), K, °C, min)
- 7) 学術用語は、原則として「文部省学術用語集」に準拠する。
- 8) 商品名、器械名などは、可能な限り一般化されている「カタカナ書き」とする。英文字で表す場合は、かしら文字のみ大文字にする。
- 9) 外国の人名などの固有名詞は原則として原綴とする。
- 10) 連続した数値は「,」でつなぎ、最後に単位をつける。(例：10, 20, 30°C)
- 11) 製造社の表記法は () 内に会社名のみを記し、社製および製作所、工業社製、株式会社などを入れない。
例：(型式名, 製造会社名), (略号, 製造会社名)
(X-3010, 日立) (EPMA, 日本電子)
- 12) 図表の挿入場所を本文右欄外に朱書きする。

5. 文献

- 1) 文献リストは、アルファベット順 (A, B...Z順) で作成する。また本文中の引用箇所以下に以下の体裁

に従い、文献内容を記載する。

例：単著者 (Izumi, 1999) (和泉, 1999), 2名 (Izumi & Ito, 1998) (和泉, 伊藤, 1998), 3名以上 (Izumi et al., 1970) (和泉ら, 1970), 2編以上 (Sato et al., 1988; Izumi, 1999) (佐藤ら, 1988; 和泉, 1999) (Izumi, 1999a, b)

※「,」や「:」の様な記号は、日本語の場合は全角、英文の場合は半角を使用する。

- 2) 文献として不適当なもの、例えば未公表のデータや私信などは文献として引用しない。
- 3) 文献の著者または編集者が複数の場合にはet al., 他などとせず、その全部を記載する。
- 4) 著者名が欧字綴の場合は姓の後に名前の頭文字をつけ、また著者が複数の場合は最後の著者の前に&を入れる。
※ 著者間の「and」は記号「&」を使用すること。
- 5) 文献の記載方法の基本は次のとおりとする。

(1) 雑誌の場合

著者名 (複数の場合、氏名を「,」で区切る.)。表題-サブタイトル-雑誌名 巻: 引用ページの始めと終わり, 発行年。

例: Izumi H, Ito Y, Sato M, Karita K & Iwatsuki N. The effects of inhalation anesthetics on the parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip and palate of the cat. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 273: R 168-R174, 1997.

(2) 単行本の場合

i) 章を参考にしたとき

例: Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms.

In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974, p457-472.

ii) 個人または複数の著者の場合

例: Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd ed. London: S. Paul; 1986.

iii) 編集者、監修者が著者の場合

例: Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache*. New York: Springer-Verlag; 1988.

iv) 団体、組織が著者で、かつ出版社の場合

例: Virginia Law Foundation. *The medical and legal implications of AIDS*. Charlottesville: The Foundation; 1987.

v) 会議録全体を参考にした場合

例: Vivian VL, editor. *Child abuse and neglect: a medical community response*. Proceedings of the First AMA National Conference on

Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association; 1985.

(3) 分担執筆の場合

分担執筆者名: 分担執筆の表題. 書名 巻など, 発行所名: 発行年, 引用ページの始めと終わり。

例: 山田早苗: 橋義歯の力学-傾斜歯ブリッジの形成と設計について-。新臨床歯科学講座 3, 医歯薬出版: 1978, 157-165.

(4) 翻訳書の場合

著者 (翻訳者): 書名 (原著書名). 発行所名: 発行年, 引用ページの始めと終わり。

例: Davidge RW (鈴木弘茂, 井関孝善): セラミックスの強度と破壊 (Mechanical behavior of ceramics). 共立出版: 1982, 34-55.

6. 図

- 1) 用紙はA 4版 (縦) とし, 1枚ずつ別葉にする。
- 2) 各葉杖に, 図の番号, 著者名, 片段あるいは両段の指定, カラー印刷の有無を明記する。
- 3) 図の大きさは, 片段か両段一杯になることがのぞましい。刷り上がりを想定して, 図の大きさが片段で横幅45-68 mm, 両段で100-150 mmになるように縮小コピーし, 文字, 記号の大きさ, 線の太さなどをチェックする, 棒グラフなどのハッチングは識別可能なものにする。
- 4) 図中の文字は, 刷り上がりで本文とほぼ同じ10-13級 (7-9ポイント), 線の太さは0.15-0.3 mmになるよう原図を作成する。
- 5) 図や表はA 4縦で作成する。一ページに一つの図あるいは表とする。図のタイトルや表の説明 (Figure legends) は図の印刷を希望する位置に記載する。図と表の挿入箇所は投稿論文中の右余白に示すこと。
- 6) 組図の原稿は, 貼込み間隔や角度を正確にする。
- 7) 写真は, A 4判の用紙に貼り, 必要な文字, 記号などを記入する。写真の拡大率は, 単位長さのバーで表す。
- 8) 患者の顔や特徴ある身体の一部の写真を使用する場合は, 目隠し等により個人が特定できないように配慮するとともに, 患者本人あるいは後見人から文書により許可を得ること。
- 9) 記号は中心の明確な○●□■◇◆などを使用する。
- 10) 記号を使用する場合の凡例は, 脚注に置かず図中に入れる。

7. 表

- 1) 罫線はできる限り入れない。
- 2) 標準偏差は, () もしくは±とし, 信頼区間との混同を避けるために説明を入れる。
- 3) 表題が英文字の場合は書き出しのみを大文字にし, それ以後は小文字とする。しかし略号はこの限りではない。

- 4) 単位などの表記は同一言語に統一する. 単位 (unit), 平均 (mean), 標準偏差 (SD) (例:)

Table1 Mechanical properties of specimen

Specimen	Tensile strength Mpa	Elongation %
A	500 (20)	10.2 (3.3)
B	300 (15)	5.4 (2.3)

() : SD

表1 試料の力学的性質

試料	引張強さ Mpa	伸び %
A	500±20	10.2±3.3
B	300±15	5.4±2.3

平均±標準偏差

8. その他

本規定ならびに「投稿の手引き」に規定されていない事項については、編集委員会にお尋ね下さい。
投稿の手引き, 投稿規定, チェックリストのファイルは、ホームページ (<http://www.hoku-iryo-u.ac.jp/~dental-society/>) からダウンロード出来ます。

北海道医療大学歯学会会員 各位

北海道医療大学歯学会第39回学術大会一般演題募集のご案内

第39回学術大会・2021年歯学会総会ならびに定例講演会を開催致します。

記

日時： 2021年3月13日(土) 午前10時 - 午後5時 (予定)

Zoomによるweb開催

定例講演会：タイトル「新型コロナの唾液検査法が認められるまで」

講師：北海道大学大学院 医学研究科 内科学講座 血液内科学

豊嶋 崇徳 教授

演題・抄録申込み要領

申込み期限：2021年2月4日(木) 必着

抄録作成方法：裏面の原稿作成要領を参照ください。

抄録提出先：薬理学分野

hsuh-dp@hoku-iryu-u.ac.jpに送信して下さい。

原則として、同一講座から2演題までとします。

発表者（共同研究者含む）はすべて北海道医療大学歯学会会員および準会員に限ります。

また、今年度のみの会員制度（5,000円）もあります。

発表音声データの提出期限と発表形式

提出期限：2021年3月4日(木) 17時

パワーポイントスライド・発表音声動画を記録し、期限までにドロップボックスへご提出下さい。

発表形式：口演10分 [発表7分、質疑応答3分](予定)

発表者には後日、音声記録方法や提出方法等について別途お知らせ致します。

北海道医療大学歯学会 抄録原稿作成要領

MS-Word形式（A4サイズ，明朝体，12p，余白上下左右30mm）で記載

1. 演題名
2. 発表者氏名：演者の前に○印をつける.
3. 所属：発表者の所属が2つ以上の場合，数字（^{1,2...}）で所属を区別する.
4. 本文：一般発表の場合 【目的】，【方法】，【結果および考察】，【結論】
5. 本文：症例発表の場合 【目的】，【症例】，【結果および考察】あるいは【経過および考察】

<p>行政との連携で・・・・・・・・・・現状について</p> <p>○福田敦史¹，・・・・・・・・，千葉逸朗²，齊藤正人¹</p> <p>¹北海道医療大学歯学部口腔構造・機能発育学系小児歯科学分野，</p> <p style="padding-left: 100px;">²保健衛生学分野</p> <p>【目的】・・・</p> <p>【方法】・・・</p> <p>【結果】・・・</p> <p>【結論】・・・</p>

注) 利益相反 (COI) の申告について

発表演題に関連して，企業や営利団体などから金銭などの提供を受けた場合や受ける予定がある場合には申告する必要があります。利益相反の有無を申告し（歯学会HP学会誌 利益相反申告書参照），発表時に利益相反の有無を述べて下さい。

* 第39回学術大会の抄録募集要項はHPにて配信中

発表・抄録に関する問合せ・申込先

北海道医療大学歯学部 口腔生物学 薬理学分野

第39回学術大会事務局：根津 顕弘（E-mail：hsuh-dp@hoku-iryo-u.ac.jp）

〒061-0293 石狩郡当別町金沢1757番地

TEL：0133-23-2436（ダイヤルイン） 3252（内線）

FAX：0133-23-1399

編 集 後 記

コロナ禍による激動の令和2年を締めくくる本号も無事発刊に至りました。難局の中、精力的に論文等を投稿していただいた皆様並びに論文の査読を快く引き受けていただいた先生方に心から感謝申し上げます。

本号では招待総説1編、原著論文1編並びに最近のトピックス3編の投稿をいただきました。巻頭の北海道医療大学リハビリテーション科学部理学療法学科の澤田篤史先生による招待総説では、超高齢社会における医療体制のあり方について述べられており、歯科医療でも問題視されているサルコペニアやフレイルに対する日常的運動、栄養管理並びにリハビリテーションの連携に基づく包括的な対策の重要性を強く感じることができました。原著論文は、解剖学分野の高橋昌己先生からの投稿です。高橋先生からは軟骨細胞の低酸素環境におけるホメオスターシスに関する分子機構について、エレガントな免疫組織化学染色を用いた詳細な検討結果が報告されています。また、薬理学分野のRezon Yanuar先生からはムスカリン受容体の細胞内情報伝達機構について、小児歯科学分野の岡田悠之介先生並びに生理学分野の石川里奈先生からは、顎顔面領域の自律神経性血流調節機構に関連する最近のトピックスをそれぞれ紹介していただいております。いずれも大変興味深い内容ですので、是非ご一読ください。

コロナの感染拡大は未だ衰えず、終息の見通しは未だ不透明です。令和3年も不安な気持ちは癒えませんが、暗雲低迷の中で大きな希望と勇気を与えていただきました皆様に心から感謝申し上げます。今後も、歯学雑誌のさらなる充実に努めて参りますので、引き続きご支援ご協力を賜りますようどうかよろしく願いいたします。(石井 記)

次号（第40巻、第1号）の発行は令和3年6月30日です。

投稿原稿募集の締め切りは令和3年3月31日必着と致します。期日厳守の上、ご投稿をお願いします。本誌投稿規定は、2020年第39巻、第2号の巻末をご参照ください。

Thinking ahead. Focused on life.



Signo T500

シグノの新たな歴史が始まる

SignoT500は、Studio F・A・Porscheのデザイン哲学と、モリタのプロフェッショナルな水準を理想的に網羅しています。洗練された色、素材、細部までこだわった仕上げは、テクノロジーと家具の共生そのもの。さらに容易なメンテナンス性と、複雑な人間工学を満たすような設計をしています。



reddot design award
best of the best 2019



Design by **STUDIO F・A・PORSCHE**

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 T110-8513 T 03.3834 6161 お問い合わせ: 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 埼玉県北足立郡伊奈町小室7129 〒362-0806 T 048.723 2621 販売名: シグノT 標準価格: 3,980,000円~(消費税別)2018年6月21日現在 一般的名称: 歯科用ユニット機器の分類: 管理医療器具(クラスII) 特定保守管理医療機器 医療機器認証番号: 229AKGZX00081000 法定耐用年数(償却年数):7年 詳細な製品情報につきましては、こちらをご参照ください! www.dental-plaza.com



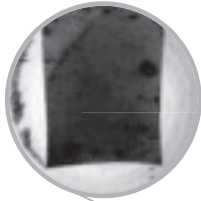
jizai

—自在—
a master of endo.

NiTi ロータリーファイル

医療機器認証番号：301ABBZX00035000
管理医療機器 一般的名称：電動式歯科用ファイル
販売名 マニー®NITI ファイル

刃部断面写真



製造販売 **マニー株式会社** 〒321-3231 栃木県宇都宮市清原工業団地8番3
【国内営業課】 Tel:028-667-8591 / Fax:028-667-8593
Exp.Sec./Phone:028-667-8592 Telefax:028-667-8596 URL:http://www.mani.co.jp

発売 **株式会社モリタ** 大阪本社 〒564-8650 大阪府吹田市垂水町3丁目33番18号 Tel:06-6380-2525
東京本社 〒110-8513 東京都台東区上野2丁目11番15号 Tel:03-3834-6161



ホームページより
動画をご覧ください♪



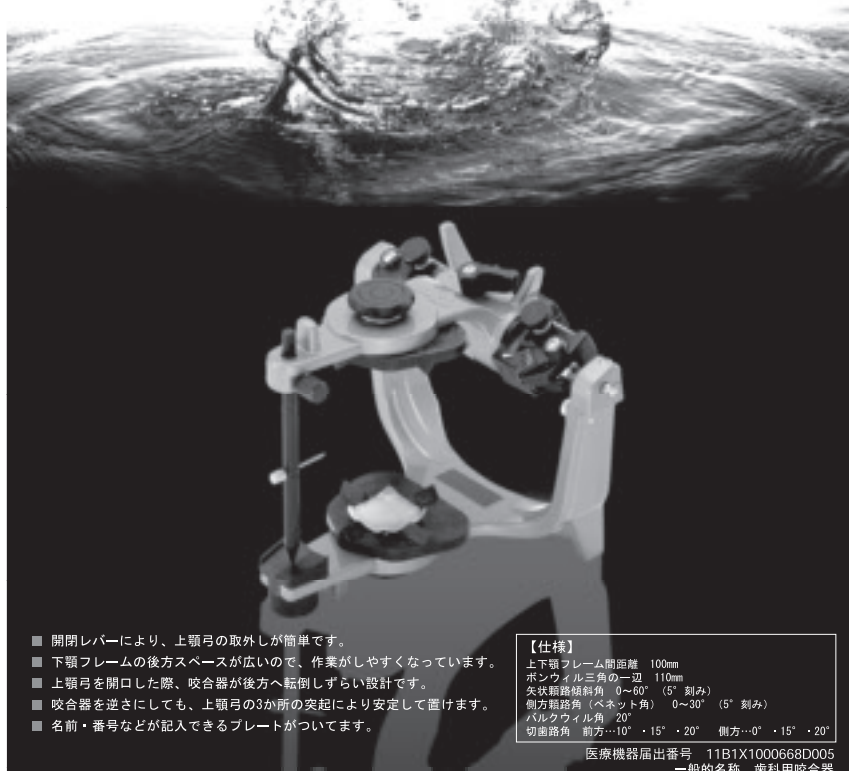
THE BEST PARTNER OF DENTISTS
CORPORATION
YDM
SINCE 1948

With the utmost care, and the most advanced manufacturing technology, our innovative products are designed and produced!

よりよい品質と
新たな信頼を求めて

Spacy Articulator (Semi-Adjustable) Wing

スペイシー咬合器(半調節)ウィング



- 開閉レバーにより、上顎弓の取外しが簡単です。
- 下顎フレームの後方スペースが広いので、作業がしやすくなっています。
- 上顎弓を開口した際、咬合器が後方へ転倒しづらい設計です。
- 咬合器を逆さにしても、上顎弓の3か所の突起により安定して置けます。
- 名前・番号などが記入できるプレートがついています。

【仕様】

上下顎フレーム間距離 100mm
ボンゴール三角の一回り 110mm
矢状歯齧斜角 0°・60° (5°刻み)
側方歯齧角(ベネット角) 0°・30° (5°刻み)
バルクワイル角 20°
切歯路角 前方…10°・15°・20° 側方…0°・15°・20°

医療機器届出番号 11B1X1000668D005
一般的名称 歯科用咬合器



株式会社YDM
〒114-0014 東京都北区田端6-5-20
TEL03-3828-3161 FAX03-3827-8991
http://www.ydm.co.jp/

東京技研で、**感染対策**。

空気感染
対策に

HEPA
フィルタ
0.3μm以上の細菌
99.97%以上の
効率で捕集します



医療機関向け空気浄化装置 **メディカルライトエアー**

MEDICAL LIGHT AIR

ウイルス除去
99.95%

メディカルライトエアーは特殊な光触媒セラミックフィルタが搭載されており、ウイルスに有効であることが第三者機関によるテストにより確認されています。



Before・After 動画



光触媒エビデンス

飛沫感染
対策に

外来 1・2、か強診の
対象機器です。



口腔外用サククション **フリーアーム・アルテオ**

FREE ARM **ARTEO**

飛沫も粉塵も
発生源から捕集。

口腔外サククションは、歯牙切削時やスクレーリング中に飛散する飛沫・粉塵や細菌を瞬時に吸引し、歯科医師・スタッフそして患者様にクリーンな院内環境を提供するシステムです。

一般的名称: 歯科用吸引装置
販売名: フリーアーム・アルテオ
医療機器認証番号: 222AHBZX00018000号
(管理医療機器)



吸引比較動画

株式会社 東京技研 URL: <http://www.tokyogiken.com> e-mail: TG@tokyogiken.com

【東京本社】〒158-0087 東京都 世田谷区 玉堤 1-25-13
【横浜工場】〒224-0023 横浜市 都筑区 東山田 4-42-37

tel: 03-3703-5581 fax: 03-3705-1760
tel: 045-591-4441 fax: 045-591-4445
(ISO9001 ISO13485 認証工場)



歯科用吸引装置、
歯科用吸引装置ポンプ、
電動式吸引器
及び歯面漂白加熱装置の設計・
開発及び製造
JQA QMA14305
JQA-MD005B
株式会社
横浜工場

SHOFU

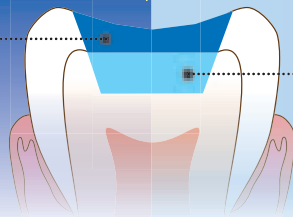
一括充填

※深さ4mm以下の窩洞の場合



白歯部充填用コンポジットレジン
ビューティフィル バルク
4.5g ¥3,300
【色調】2色(Universal, A)

時間短縮



一括裏層

※最大4mm深さまでの一括裏層の場合



白歯部充填用フロアブルレジン **裏層、ライニング用**
ビューティフィル バルク フロー
2.4g ¥2,900 (松風ニードルチップ(太)5個付)
【色調】2色(Universal, Dentin)

販売名	一般的名称	承認・認証・届出番号	販売名	一般的名称	承認・認証・届出番号
ビューティフィル バルク	歯科充填用コンポジットレジン	管理医療機器 医療機器認証番号 225AFBZX00052000	ビューティフィル バルク フロー	歯科充填用コンポジットレジン	管理医療機器 医療機器認証番号 225AFBZX00053000



世界の歯科医療に貢献する

株式会社 松風

● 本社: 〒605-0983 京都市東山区福福上高松町11・TEL(075)561-1112(代)
● 支社: 東京(03)3832-4366 ● 営業所: 札幌(011)232-1114/仙台(022)713-9301/名古屋(052)709-7688/京都(075)757-6968/大阪(06)6330-4182/福岡(092)472-7595

価格は2020年12月現在の標準医院価格(消費税抜き)です。

www.shofu.co.jp



100年先にも輝く笑顔を
Bright smiles for another 100 years

編集委員会

委員長 石井久淑
越智守生・斎藤隆史

(アイウエオ順)

北海道医療大学歯学雑誌 第39巻 第2号

令和2年12月31日

発行者 遠藤一彦

編集 北海道医療大学歯学会

〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢1757番地
北海道医療大学内
電話 0133-23-1211(内線2563)
電話/FAX 0133-23-1345(直通)
メールアドレス: iryo-ds@hoku-iryo-u.ac.jp

印刷 山藤三陽印刷株式会社
札幌市西区宮の沢1条4丁目16番1号
電話 011(661)7163(代)

Dent J Health Sci Univ Hokkaido

INVITED REVIEW

- 1 **Prevention of frailty, sarcopenia and oral frailty in elderly**
Atsushi SAWADA (95)

ORIGINAL

- 7 **Control of Survival by Hypoxia-Inducing Factors through Glucose Transporters,
Monocarboxylate Transporters and Autophagy in Chondrocytes of Developing Mouse Tibias**
Masami TAKAHASHI, Yasunori SAKAKURA, Toru SHIBUI, Kentaro OHUCHI (101)

DENTAL INFORMATION

- 17 **Recent topics** (111)