

氏 名 三木 宏美

学位(専攻分野) 博士(学術)

学位記番号 総研大甲第 2399 号

学位授与の日付 2023 年 3 月 24 日

学位授与の要件 高エネルギー加速器科学研究科 物質構造科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 食形態が顎関節に与える影響の X 線位相イメージングによる
評価

論文審査委員 主 査 五十嵐 教之
物質構造科学専攻 教授
大東 琢治
物質構造科学専攻 准教授
杉山 弘
物質構造科学専攻 助教
宇佐美 徳子
物質構造科学専攻 講師
平野 馨一
物質構造科学専攻 准教授
新井 嘉則
日本大学 歯学部 教授

(様式3)

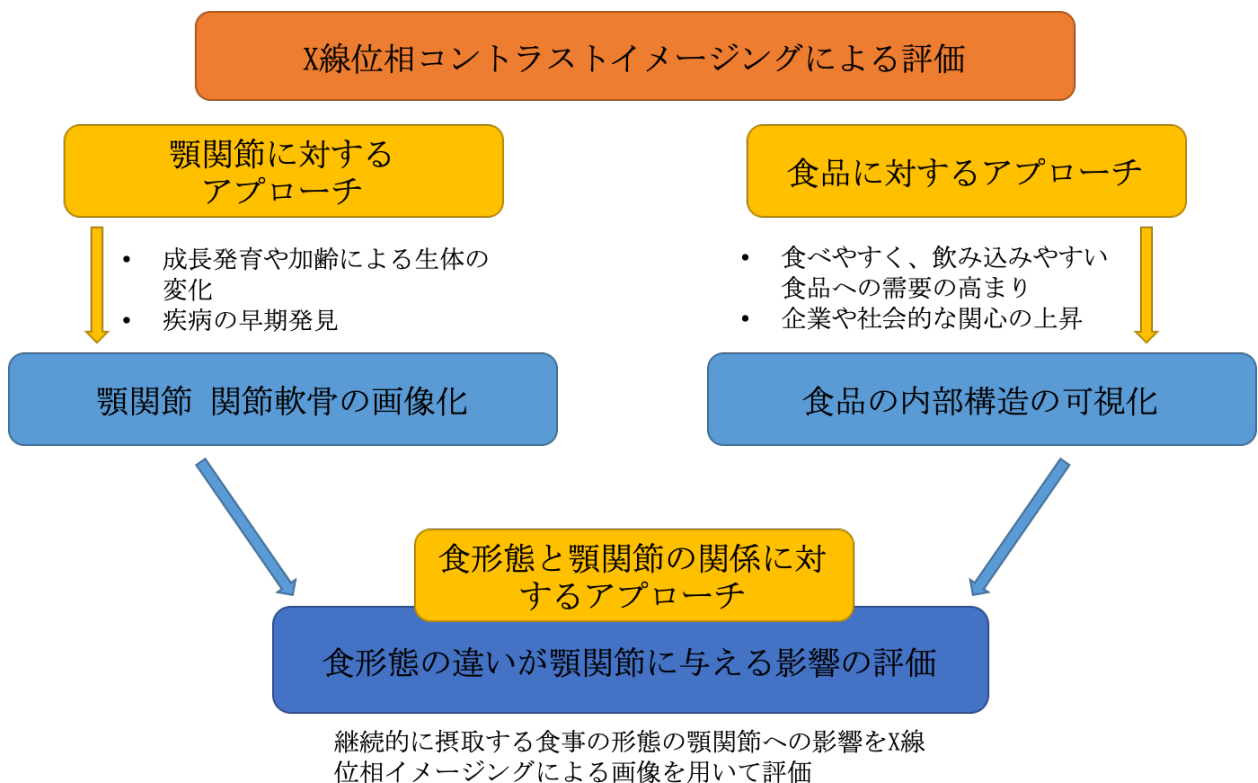
博士論文の要旨

氏 名 三木 宏美

論文題目 食形態が顎関節に与える影響の X 線位相イメージングによる評価

本論文の背景と目的

顎顔面領域で主要な関節である顎関節は、会話など日常不可欠な活動に深く関与しており、特に食事時の咀嚼運動に多大な影響を及ぼす。現在、我が国のみならず世界中で人口の高齢化が急速に進行している。加齢やそれに関連した疾患に伴い、摂食嚥下機能に問題を抱えている人々が増えてきている。そのため、食べやすく、飲み込みやすい形態の食品の需要が高くなってきている。また、食品開発技術の進歩により市場に増えてきた、柔らかい食品を嗜好する人も多い。このように、新たな形態の食品に対する需要の増大とともに、そういった食品の特性や生体機能に与える影響への注目が集まってきている。それに伴い、新たな分析手法の開発も進められている。近年、新しい評価方法の一つとして生体試料や食品といった試料の非破壊的な画像化が可能な X 線位相コントラストイメージングが導入されてきている。本論文の目的は、まず顎関節と食品それぞれに対して放射光 X 線位相コントラストイメージングと従来法による評価の比較を通して X 線位相コントラストイメージングの有用性を評価することと、その結果を踏まえて食形態が顎関節に与える影響の分析を実施することである。この目的のために、本論文では顎関節に対するアプローチ、食品に対するアプローチ、食形態と顎関節に対するアプローチという 3 つのアプローチを取った（下図参照）。



本論文の構成

第1章では本研究の目的や概要について述べた後、研究に関わる事項として、顎関節と臨床におけるイメージングシステム、介護食および放射光について紹介した。

第2章ではX線位相コントラストイメージングの各手法の概要について紹介した。

第3章では顎関節に対するアプローチについて述べた。本アプローチでは、顎関節の軟骨組織の画像化を目指して実験を行った。顎関節は、食事や会話など日常不可欠な活動に深く関与している重要な関節である。顎関節に関する疾患・障害の中でも発生頻度が高く患者数も多いのが顎関節症である。変形性顎関節症では骨の不可逆な変形が生じ、重度の開口障害を発症する。発症要因は多様であるが、硬固物の咀嚼など食形態の影響が指摘されている。変形性顎関節症を含む変形性関節症では、骨変形に先立ち軟骨の損傷が生じるとされ、軟骨組織の画像化は変形性顎関節症の予防や治療に有用な知見をもたらすと考えられている。既に、膝関節などの大関節に対しては、磁気共鳴撮像法 **Magnetic Resonance Imaging (MRI)** による関節軟骨の画像化が実現している。しかし顎関節部の関節軟骨は非常に薄いため、空間分解能が低いMRIでは描出が困難である。そこで、顎関節部の関節軟骨の画像化に対するX線位相コントラストイメージングの有用性の評価を目的として、軟組織と硬組織両方の描画性能に優れた回折強調法 **Diffraction Enhanced Imaging (DEI)** を用いて顎関節の関節軟骨の撮像および最適撮像エネルギーの評価を行った。試料は既存の正常ラット顎関節である。従来法である実験室X線発生装置とマイクロCTによる画像、組織切片像との比較を行った。

第4章では食品に対するアプローチについて述べた。本アプローチでは、一般的な食品と介護食品それぞれの構造の画像化を目的に実験を行った。加齢やそれに関連した疾患に伴う摂食嚥下機能の低下などにより食べやすく飲み込みやすい形態の食品、あるいは肥満、乳糖不耐症、セリアック病などにより栄養的に配慮された食品への需要が高まってきている。このような消費者の多様な要求を満たすために、新たな食品の開発が日々進められている。しかし食品の加工と微細な構造、食感や味覚、栄養学的な側面の関係を理解するのは非常に困難であり、相の空間分布や粒子の局在が決定できるイメージング技術が応用されている。食品構造の画像の取得には走査型電子顕微鏡が使用されることが多いが、試料の分割や染色が必要となり、試料をそのまま観察することが困難である。そこで本研究では、電子密度の差が小さい試料に対して優れた検出感度を有するX線結晶干渉計を用いて位相コントラストCT像を取得し、非破壊的な食品の内部構造の撮像の有用性について評価を実施した。試料は米飯の市販レトルト食品と介護食品である。また比較のために、同一の試料に対して食品の定量的評価法として広く利用されているテクスチャープロファイルアナリシス **Texture Profile Analysis (TPA)** を測定した。

第5章では食形態と顎関節の関係に対するアプローチについて記述した。介護食品のような、食べやすく飲み込みやすい食品は通常の商品と比較して柔らかく調整されていることが多く、摂食嚥下機能に問題を抱えた人においては非常に有益である。しかし介護食品として以外にも、口当たりの良さなどの理由から柔らかい食品を好んで摂取する人は増えてきている。このような柔らかい食品は通常の商品よりも咀嚼力を必要としないため、成長期に継続して摂取すると顎骨の発育や咀嚼能力の発達に多大な影響を及ぼす。そこで、本研究では異なった形態の食品（固形食および粉末食）を継続して摂取したラットの顎関

節を試料として選択し、それぞれの試料における顎関節と周囲構造について評価を行った。本研究では位相コントラスト像の撮影法として、周囲に筋組織などが複雑に分布している顎関節の構造を様々な断面から観察することが可能な DEI CT を選択した。DEI CT 撮影に先立ち、光学系の改良および試料の固定法の検討を行った。また同一試料の組織切片を作成し、位相コントラスト像との比較を実施した。

まとめ

顎関節に対するアプローチでは、DEI を用いることで顎関節の下顎頭表層の関節軟骨を画像化することができた。また、本アプローチにおいて撮像の最適エネルギーは 20keV であることが判明した。一方、従来法による撮影では硬組織の画像化はできたが関節軟骨の描出はできなかった。食品に対するアプローチでは、結晶干渉計を用いて X 線位相コントラスト CT 像を取得し、市販レトルト食品と介護食品の内部構造を詳細に観察することができた。また TPA との比較により、食べやすさや飲み込みやすさの改良と特性について視覚的にも評価することができた。また米粒の形態学的構造の分析にも X 線位相コントラスト CT 像が有用であることが明らかになった。これらの結果は、X 線位相コントラストイメージングが食品構造の非破壊検査に有望であることを示しており、食品科学の新しい地平を切り拓くものと期待される。食形態と顎関節の関係に対するアプローチでは、DEI CT を用い、継続して摂取した食品の形態によって下顎頭表層の関節軟骨の厚さに違いが表れることが示された。また、関節軟骨以外の顎関節の解剖も明瞭に描出された。特に、顎関節に対するアプローチで使用した平面 DEI では確認できなかった関節円板や上下関節腔のような周囲構造が描出されている点は、今後の基礎医学研究における応用に向けて非常に有望である。

博士論文審査結果

Name in Full

氏名 三木 宏美

Title

論文題目 食形態が顎関節に与える影響の X 線位相イメージングによる評価

本論文は、食形態が生体機能に与える影響に関するもので、とくに摂食嚥下機能に多大な影響を及ぼす顎関節の軟組織、及び近年増えてきている介護食など新たな形態の食品の特性について、放射光 X 線位相イメージングによる非破壊的な評価手法を新たに確立し、実際に食形態が顎関節の発育や咀嚼能力の発達に与える影響について定量的に評価した研究である。

申請者は、まず顎関節の軟組織の可視化を目指して実験を行った。顎関節は日常生活を行う上で重要な関節であるが、亜脱臼と整復を繰り返す非常に負担の大きい部位であり、軟骨の損傷から骨の変形、そして顎関節症などの疾患・障害に繋がることが報告されている。軟骨組織の可視化ができれば、顎関節症の予防や治療に有用な知見をもたらすと考えられ、これまで様々な可視化手法の開発が行われてきたが、顎関節部の関節軟骨はコントラストが小さいだけでなく、非常に薄いため、これまで十分なコントラストと分解能での描出は困難であった。申請者は、X 線イメージング技術を用いて実験を行った結果、放射光単色 X 線を使用した回折強調法を用いることで十分なコントラストと分解能が得られ、画像化できることを示し、また各種測定条件で撮像したデータを比較することにより、20keV が最適な X 線エネルギーであることなどの知見を得た。

次に、新たな形態の食品の特性について、一般的な食品と介護食品それぞれの構造の定量的な評価を目的に実験を行った。加齢やそれに関連した疾患に伴う摂食嚥下機能の低下などにより食べやすく飲み込みやすい形態の食品、あるいは肥満、乳糖不耐症、セリアック病などにより栄養的に配慮された食品への需要が高まってきており、このような消費者の多様な要求を満たすために、新たな食品の開発が日々進められている。しかし食品の加工と微細な構造、食感や味覚、栄養学的な側面といった巨視的性質の関係を理解するのは非常に困難であり、各種評価方法の開発が進められている状況である。申請者は、電子密度の差が小さい試料に対して優れた検出感度を有する X 線結晶干渉計を用いて位相コントラスト CT 像を取得し、非破壊的な食品の内部構造の撮像の有用性について評価を行った。得られた画像データについて、広く評価に用いられている Texture Profile Analysis (TPA) の結果と比較したところ、米の介護食品は市販レトルト食品よりも食べやすい食品として改良されていることが示され、この手法が食品の内部構造を非破壊で評価するのに有用であることがわかった。

最後に、食形態と顎関節の関係について、X 線位相イメージング法を用いた評価方法により実験を行った。介護食品のような、食べやすく飲み込みやすい食品は通常の食品と比較して柔らかく調整されていることが多く、摂食嚥下機能に問題を抱えた人においては非常に有益である。しかし、このような柔らかい食品は通常の食品よりも咀嚼力を必要としないため、成長期に継続して摂取すると顎骨の発育や咀嚼能力の発達に多大な影響を及ぼ

すと考えられる。そこで、申請者は、異なった形態の食品(粉末食および固形食)を継続して摂取したラットの顎関節を試料として選択し、それぞれの試料における顎関節と周囲構造について評価を行った。その結果、固形食群と粉末食群とでは明らかな差が見られ、粉末食群の顎関節は発達が悪く、関節軟骨と関節円板が近くなっていることを定量的に明らかにすることができた。

以上のように、申請者は、X線イメージング技術を駆使し、これまで実現できていなかった顎関節の下顎頭表層の関節軟骨の画像化に成功し、食品の内部構造を詳細に観察する手法を開発し、それらを組み合わせて、実際の食形態と顎関節の関係について定量的に評価することに成功した。これらの知見は、食品科学や基礎医学研究における応用に向けて非常に有望であり、今後新たな地平を切り拓く優れた成果だと評価できる。これらの研究結果は国際的な英文学術雑誌 *Journal of Texture Studies*, 53 (2022) 366-373、*Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, A* 1049 (2023) 168005、及び *Food & Function*, 14 (2023) 87-93 に掲載済みであり、また海外も含む学会での発表も複数回行われている上に、2021年度には 6th International Conference on Food Oral Processing Physics, Physiology and Psychology of Eating での発表において Nestlé Young Scientist Award を受賞していることから、研究成果をとりまとめて英語で発信する実績も能力も十分と認められた。公開発表会では、本研究で得た知見に関して明瞭な報告が行われた。また、予備審査での指摘事項、(1) 試料の形態や調整方法、人との比較についての詳細な説明、(2) 形態変化について定量的な変化量の記述、(3) 今後影響を評価する上で統計的な処理がどの程度必要なのかの見通し、(4) 現時点でどこまで分かっている、何が課題かのまとめを明確化すること、にも適切に対応したことが示され、これらを反映した発表が行われた。質疑応答にも的確に答え、研究内容及び関連する分野に関する十分な知見があることを示した。

以上の理由により、審査委員会は全員一致で、本論文が博士(学術)の学位の授与に値すると判断した。