

出國報告(出國類別：國際會議)

出席美國牙周病醫學會 103rd 大會
發表論文

服務機關：台大醫院新竹分院

姓名職稱：吳金俊主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：106.09.09-106.09.12

報告日期：106.10.19

摘要

此項進修計畫係依台大醫學院附設醫院新竹分院「106年度因公派員出國計畫」辦理。台大醫院新竹分院牙科部主治醫師吳金俊醫師，於民國一百零六年九月前往美國，參加美國牙周病醫學會103rd大會並發表論文：「Inhibition of phenytoin-induced CCN2 expression in human gingival fibroblast via Src, c-JNK and Smad-3 signal pathway by curcumin」。會議過程中，發表台大醫院新竹分院院內研究計畫之成果，發現癲癇用藥 Phenytoin 可誘導人類牙齦纖維母細胞(HGF)產生CCN2; Phenytoin透過 Src 活化JNK及 Smad3 誘導HGF細胞產生 CCN2; TGF- β 、ALK5與 Smad3 抑制劑會抑制 Phenytoin 對 HGF 誘導產生的CCN2,Phenytoin經 TGF- β 1 訊息傳遞路徑誘導 HGF 中 CCN2 的表現; Phenytoin 誘導 HGF 內 Smad3 的磷酸化; phenytoin 可誘導 NOX4 的表現; 薑黃素(Curcumin)可抑制 Phenytoin誘導HGF細胞產生CCN2及活化態 TGF- β 1 表現；以薑黃素來抑制 HGF 中由 TGF- β 1或 Phenytoin誘導的訊息傳遞路徑具有相當的潛力。

另外，藉由此會議，本人與台灣牙周病醫學會的醫師們代表台灣牙周病醫學會與美國牙周病醫學會理事長 Dr. Steven R Daniel 等主要幹部進行交流、學習、討論。對於美國在牙周病學教育優點、人工植牙醫學的新發展方向與併發症之處理方式，將提供給牙醫單位參考，希望對牙周病學、人工植牙醫學教育與臨床醫學的發展能有所助益。

目次

一、目的.....	1
二、過程.....	3
三、心得建議.....	7
四、建議事項.....	8

附錄

一、目的

美國牙周病醫學會為當今全球最頂尖的牙周病醫學會，其年度大會更是彙集了當今全球第一流的牙周病醫學和人工植牙醫學大師發表最新的臨床醫療技術，因此，參與此年度盛會，除朝聖外，更是獲取醫學新知的絕佳機會。

台大醫院新竹分院為鼓勵臨床醫師進行醫學研究，每年都提供院內醫師申請研究計畫，經專家審核後，核定計畫是否通過，並給予相當金額的研究預算進行研究。105 年，個人申請一個計畫「藥物,細胞激素及磷酸脂誘導人類牙齦纖維母細胞結締組織生長因子表現機轉及其抑制策略之研究」，研究結果發現人類牙齦纖維母細胞結締組織生長因子表現會受到癲癇用藥 phenytoin 的影響，而其訊息傳遞路徑是透過 Src, c-JNK, Smad-3，而最令人興奮的，薑黃素(curcumin) 可有效抑制此訊息傳遞路徑，薑黃素可抑制 Phenytoin 誘導人類牙齦纖維母細胞表現結締組織生長因子，且抑制效果具有濃度依賴性。因為薑黃素可以抑制牙齦纖維母細胞 CTGF 產生機制，進而可防止臨床牙周病常見的「牙齦過度腫大」(gingiva overgrowth) 的發生，並提供傳統以手術方式治療外的新的治療策略；由於 phenytoin 確實會誘導人類牙齦纖維母細胞產生 CCN2 導致口腔牙齦纖維化腫大，因此，神經科醫師開立該處方時，宜考慮此副作用，審慎開立。薑黃素屬天然保健食品，適量的攝取對身體並無不當傷害，因此不啻為預防或治療牙齦腫大之新策略。期望將來可研發薑黃素成為治療牙齦纖維化之潛力藥物。

藉由本次參與此國際第一級的牙周病醫學盛會，本人有幸能夠代表台大醫院新竹分院發表研究計畫之成果，整個過程任重道遠且成果豐碩。藉由本次醫學盛會，台大醫院新竹分院能於國際舞台展現頂尖的研究實力，對於提昇台灣的醫學高度，相信能有相當程度的貢獻。

本次會議目的：

- (一)代表台大醫院新竹分院發表研究計畫之成果論文：「Inhibition of phenytoin-induced CCN2 expression in human gingival fibroblast via Src, c-JNK and Smad-3 signal pathway by curcumin 」。
- (二)代表台灣牙周病醫學會與美國牙周病醫學會進行交流

二、過程

(一) 出國期程

台大醫院新竹分院牙科部主治醫師吳金俊於 106 年 9 月 09 日至 106 年 9 月 12 日至美國 Boston 參加美國牙周病醫學會(American Academy of Periodontology; AAP) 103rd 年度大會。

(二) 會議單位介紹：美國牙周病醫學會(AAP)簡介

美國牙周病醫學會創立於 1914 年，為全球第一個針對牙齒周圍疾病進行醫療、研究的醫學會，總部位於美國中部大城 Chicago，現任會長為 Dr. Steven R Daniel，共有會員人數約 8200 人。AAP 以促進牙周病醫學發展、牙周病醫學教育、培育優秀牙周病醫師、提昇牙周病人健康與生活品質為宗旨，提供牙周病醫師醫療資源達到有效的醫療照護。

(三) 9/9-9/12 四天的會議議程

1. 第一天: 人工植牙課程
2. 第二天: 大會開幕與基礎課程
3. 第三天: 臨床實作課程
4. 第四天: 綜合討論課程

(四) 議場主題

主題涵蓋了基礎牙周病學與臨床牙周病醫學課程。包括：

1. 新牙周病醫學技術
2. 人工植牙
3. 科際整合醫療
4. 牙周與全身疾病關係
5. 牙周整形手術
6. 牙周再生手術
7. 牙周炎之治療

(五) 議題內容重點摘述

1	新牙周病醫學技術	(1)使用組織工程達到牙周組織再生 (2)導引式全口立即植牙 (3)CBCT 和 Laser 臨床使用之證據 (4)使用 Laser 於牙周炎和植體周圍炎
2	人工植牙	(1)即拔即植牙 (2)植體周圍炎之治療 (3)垂直牙脊增高術 (4)植牙美學
3	科際整合醫療	(1)手術性矯正治療 (2)CBCT 在診斷與治療計劃擬定之應用 (3)牙周與膺復治療 (4)植體與美容牙醫學
4	牙周與全身疾病 關係	(1)心血管疾病 (2)類風濕性關節炎 (3)糖尿病 (4)遺傳、環境以及口腔微生物
5	牙周整形手術	(1)軟組織移植術 (2)口腔整形美容手術
6	牙周再生手術	(1)牙周軟硬組織再生手術 (2)植體軟硬組織再生手術 (3)垂直齒槽脊增進術 (4)齒槽保存術
7	牙周炎之治療	(1)微創牙周組織再生手術 (2)當代牙根分叉治療

		(3)牙周翻瓣手術設計、清創與縫合 (4)咬合調整於牙周炎治療扮演之角色
--	--	---

(六) 個人發表內容摘要

個人發表研究計畫之成果論文：「Inhibition of phenytoin-induced CCN2 expression in human gingival fibroblast via Src, c-JNK and Smad-3 signal pathway by curcumin」。

本研究進行 癲癇用藥 Phenytoin 對影響人類牙齦纖維母細胞表現 CCN2 的探討，進而對 Phenytoin 在正常人類牙齦纖維母細胞(HGF)中訊息傳遞路徑的調控有更深入的瞭解。

具體新發現如下：

1. Phenytoin 誘導人類牙齦纖維母細胞(HGF)產生 CCN2
2. Phenytoin 透過 Src 活化 JNK 及 Smad3 誘導 HGF 細胞產生 CCN2
3. TGF- β 、ALK5 與 Smad3 抑制劑會抑制 Phenytoin 對 HGF 誘導產生的 CCN2
4. Phenytoin 經 TGF- β 1 訊息傳遞路徑誘導 HGF 中 CCN2 的表現
5. Phenytoin 誘導 HGF 內 Smad3 的磷酸化
6. Western-blot 分析發現 phenytoin 可誘導 NOX4 的表現
7. Curcumin 可抑制 Phenytoin 誘導 HGF 產生 CCN2 及活化態 TGF- β 1

薑黃素(Curcumin)可抑制 Phenytoin 誘導人類牙齦纖維母細胞表現結締組織生長因子，且抑制效果具有濃度依賴性。因為薑黃素(Curcumin)可以抑制牙齦纖維母細胞 CTGF 產生機制，因此有助於牙齦腫大的治療。此外，薑黃素(Curcumin)的攝取並無副作用，因此我們可以鼓勵有這方面需求的患者(民眾)儘量攝取補充。

(七) 報告討論與交流

1. 討論與交流(一): 如何活化 TGF- β ?

在細胞外,TGF- β 雙聚體通常和胞外基質的 LTBP (latent TGF- β binding protein) 相連接並處於非活化的狀態。在需要時經由蛋白酶如 plasmin、thrombin、endoglycosylase 切斷 LAP 釋放出成熟 TGF- β ;或者與一些蛋白產生交互作用,產生 conformation 改變而被活化釋放具有活性的 mature domain。ROS 亦可活化 latent TGF- β 1。ROS 活化 Latent TGF- β 可能有兩種路徑:一是直接氧化 latency association protein (LAP),或活化 MMPs。例如 MMP2、MMP9,間接切斷 LAP 釋放出有活性的 TGF- β 。

2. 討論與交流(二): Phenytoin 處理人類牙齦纖維母細胞(HGF) 最適合的時間長度為何?

由於 phenytoin 曾經被報告會增加細胞的氧化性傷害。我們以 20 μ g/ml Phenytoin 處理人類牙齦纖維母細胞(HGF)於不同的作用時間長度下(0、0.25、0.5、1、1.5、2 小時),收取細胞並以 ELISA 的方法進行 active form 的 TGF- β 分子表現量的分析。active form 的 TGF- β 分子的表現量在 Phenytoin 刺激作用 1.5 小時後就有生成量增加的情形,並達到統計上的顯著($P < 0.05$),並於作用 2 小時後達到最高的表現量,且有統計上的顯著差異($P < 0.05$)。因此在研究中,我們選用 2 小時作為觀察 Phenytoin 刺激人類牙齦纖維母細胞(HGF)產生 TGF- β 分子表現的時間點。

三、心得

Phenytoin 誘導人類牙齦纖維母細胞(HGF)產生 CCN2; Phenytoin 透過 Src 活化 JNK 及 Smad3 誘導 HGF 細胞產生 CCN2; TGF- β 、ALK5 與 Smad3 抑制劑會抑制 Phenytoin 對 HGF 誘導產生的 CCN2, Phenytoin 經 TGF- β 1 訊息傳遞路徑誘導 HGF 中 CCN2 的表現; Phenytoin 誘導 HGF 內 Smad3 的磷酸化; phenytoin 可誘導 NOX4 的表現; 薑黃素 Curcumin 可抑制 Phenytoin 誘導 HGF 細胞產生 CCN2 及活化態 TGF- β 1 表現; 以 Curcumin 來抑制 HGF 中由 TGF- β 1 或 Phenytoin 誘導的訊息傳遞路徑具有相當的潛力。

四、建議事項

牙周病學是兼具基礎研究與臨床實證的科學，將實驗室基礎研究獲得的結果應用於臨床醫學上，往往可得到迥異於傳統的新治療方式。藉由本次的研究，對於受藥物副作用引起的牙齦腫大提供了一個新的治療策略，免除了患者接受傳統開刀治療的痛苦，十分具有臨床醫療的實用價值。

(一) 進行進一步的活體研究，將各種不同濃度的 curcumin 投予至藥物引起的牙齦腫大的實驗動物身上，計量牙齦腫大變化的實際狀況，了解抑制牙齦腫大的最適濃度。

(二) 針對藥物副作用引起的牙齦腫大，深入探究其訊息傳遞路徑，探討更換使用他種抗癲癇藥物取代 phenytoin 的可能性。

(三) 本研究對醫藥技術、品質提昇或衛生政策之具體建議如下：

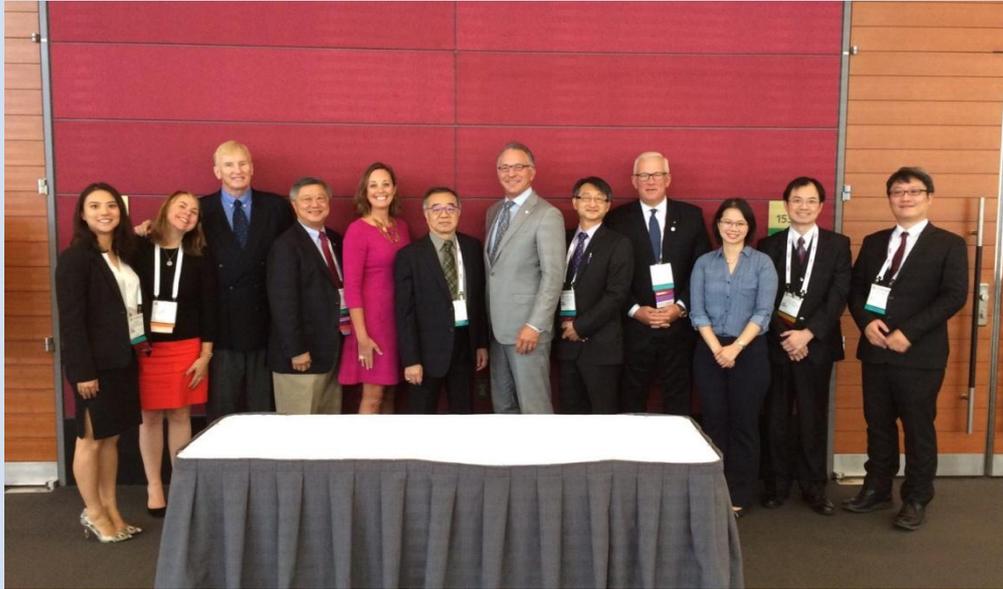
1. Phenytoin 確實會誘導人類牙齦纖維母細胞(HGF)產生 CCN2，導致口腔牙齦纖維化腫大，因此，神經科醫師開立該處方時，宜考慮此副作用，審慎開立。
2. 薑黃素(Curcumin) 屬天然保健食品，適量的攝取對身體並無不當傷害，因此不啻為預防或治療牙齦腫大之新策略。期望將來可研發薑黃素成為治療牙齦纖維化之潛力藥物

(四) 本次醫學會涵蓋了基礎牙周病學與臨床牙周病醫學課程。台灣的牙醫學教育可針對新的牙周病醫學技術、人工植牙、科際整合醫療、牙周與全身疾病關係、牙周整形手術、牙周再生手術、牙周炎之治療等重點增加新內容以期與世界醫學新知同步。

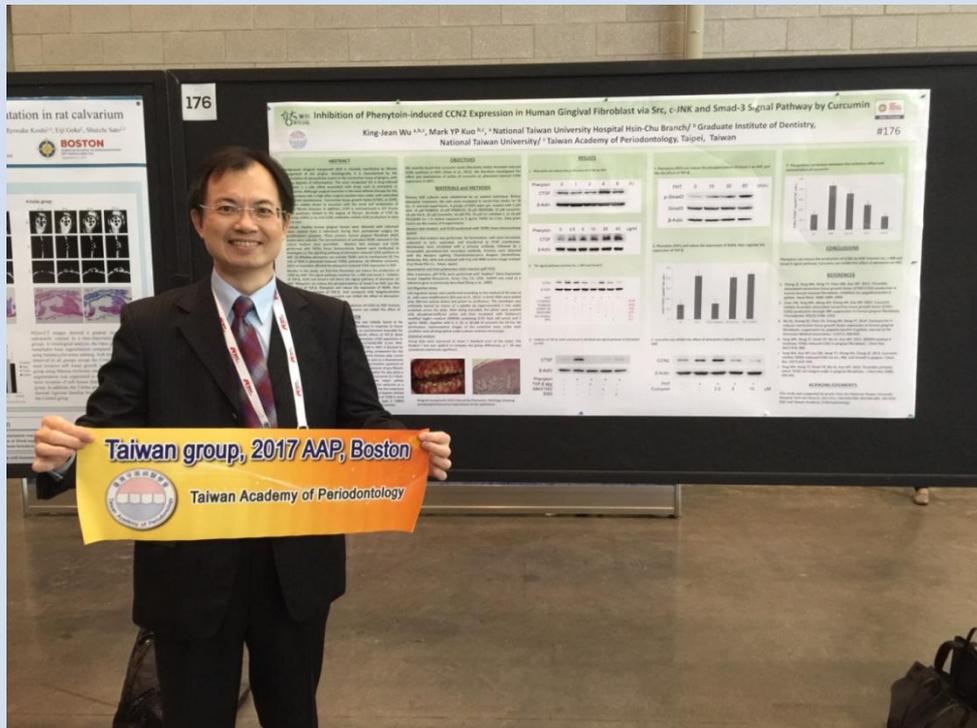
附錄

進修活動照片

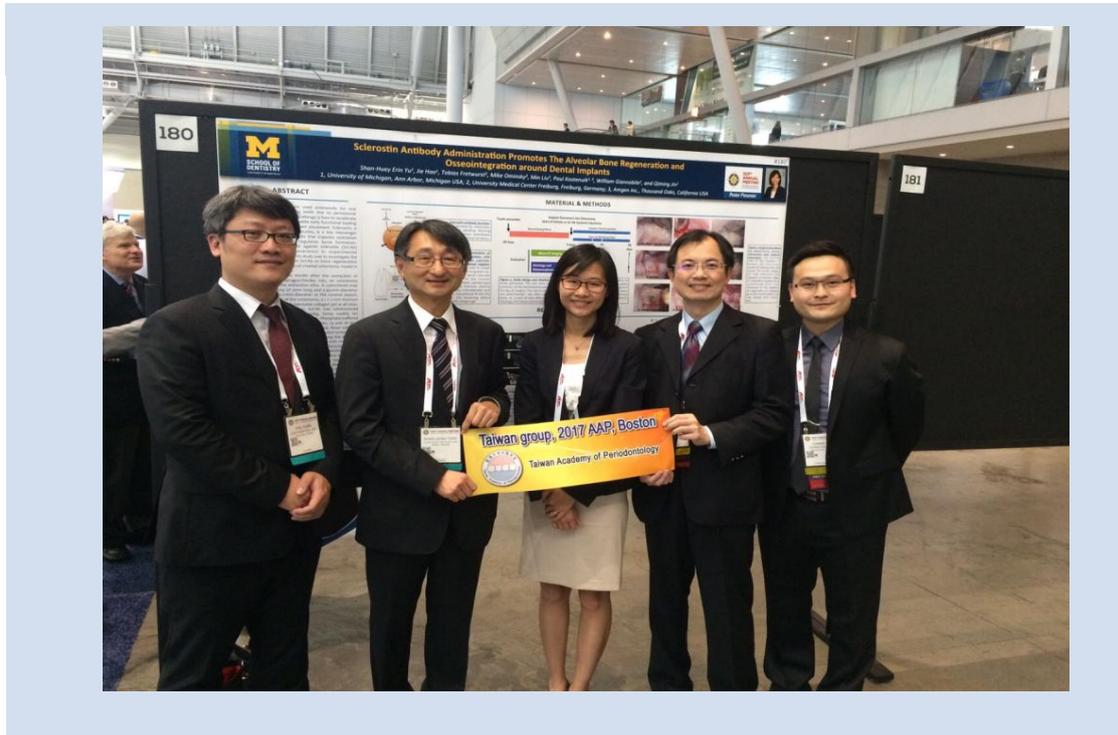
圖一、台灣代表團(TAP)與 AAP 會長和醫師們合影



圖二、論文貼示



圖三、台灣留美醫師(Michigan University)論文貼示



圖四、晚宴合照



圖五、會場展覽區

