

大学院セミナー報告(15)

大学院セミナーの日時、場所、演者、タイトル、講演要旨を報告します。

第340回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：黄色ブドウ球菌の生体環境適応機構について

演者：小松澤 均（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔微生物学分野教授）

講演要旨：

黄色ブドウ球菌はヒトに種々の化膿性疾患，食中毒など多様な疾患を引き起こす病原菌である。本菌は非常に多くの病原性因子を産生する細菌であり，菌株間で病原性因子の保有性が異なることから，菌株に固有な病原性を発揮することが知られている。また一方で，本菌は主に鼻腔や皮膚などの常在菌として知られており，口腔からもしばしば分離される。口腔内に存在する黄色ブドウ球菌は，誤嚥性肺炎，顎骨骨髓炎，インプラント周囲炎などの起炎菌として分離されることがある。また，近年ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の出現により，黄色ブドウ球菌感染症の治療を困難なものにしている。

近年，細菌は細菌固有の情報伝達機構である二成分制御系因子を保有し，環境への適応，病原性因子発現などに関与していることが明らかになっている。黄色ブドウ球菌は16組の二成分制御系因子を保有しているが，その機能は未知のものが多い。

生体中には様々な抗菌性因子が存在するが，大きく分類すると生体が産生する因子と生体に常在化している細菌が産生する因子がある。生体の産生する抗菌性因子の中で直接細菌に対し殺菌的に働く因子としてデフェンシンなどの抗菌性ペプチドが知られている。デフェンシンには好中球などの産生する α -デフェンシン，上皮細胞が産生する β -デフェンシンがあり，デフェンシン以外にもLL37，ヒスタチンなどの抗菌性ペプチドがある。細菌の産生する抗菌性因子にはバクテリオシンと呼ばれる抗菌性ペプチドや，バクテリオシン以外の因子として過酸化水素がある。細菌が宿主に定着するためにはこのような抗菌性因子に対応する必要がある。私たちは黄色ブドウ球菌の複数の二成分制御系因子は生体・細菌由来の抗菌性因子に対応しているのではないかと考え，研究を行ってきており，これまでに抗菌性ペプチドに対する耐性機構を明らかにしている。

本講演では黄色ブドウ球菌の二成分制御系因子を介した種々の抗菌性因子に対する耐性機序について，私たちの研究成果を中心にお話ししたい。また，私たちはミュータンスレンサ球菌についても同様の検討を行っており，同じグラム陽性菌である2菌種の抗菌性因子耐性機構についての違いについてもご紹介したい。

日時：2016年9月23日(金) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第341回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病原細菌感染と脂質・糖代謝の関連

—歯周病を制する者は全身を制する……か？—

演者：中島 貴子（新潟大学大学院歯学教育研究開発学分野・講師）

講演要旨：

歯周病と全身疾患との関連が注目されるようになって，早くも30年近くとなる。我々は，歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* を経口投与した歯周病モデルマウスを用いて，全身の炎症マーカー，脂質・糖代謝マーカーの変動を示した。さらに最近，*P. gingivalis* 経口投与により腸内細菌叢が変化していることを明らかにした。このことは，歯周病原細菌により腸内細菌叢が攪乱され，リーキーガット

(腸管浸漏症候群) となってエンドトキセミア (内毒素血症) をきたし、血管や肝臓、腎臓といった臓器に持続的かつ軽微な炎症を惹起していることを強く示唆している。動物実験によるメカニズム解明と平行して、ヒト歯周炎患者への介入研究によっても、歯周病と全身の代謝の関係の程度を明らかにしてきた。

これらの研究結果の一端を紹介し、口腔細菌叢制御を通じて全身代謝を制御できるのか考えてみたい。

日 時：2016年4月22日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

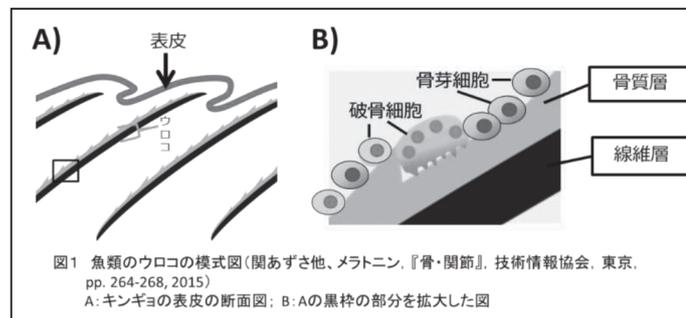
第342回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：魚類の骨代謝機構：ホルモン及び物理的刺激による調節

演 者：鈴木 信雄 (金沢大学環日本海域環境研究センター・教授)

講演要旨：

魚類には、ウロコという非常にユニークな硬組織が存在する。キンギョやメジナなどの真骨類のウロコは、石灰化した骨基質の上に骨芽細胞と破骨細胞が共存している (図1参照)。そこで私は、ウロコを用いたバイオアッセイシステムを開発した。本セミナーでは、このバイオアッセイを用いて、魚類の骨代謝に対する①ホルモン及び②物理的刺激に対する応答を解析した結果を紹介する。



①ホルモン (カルシトニン及び副甲状腺ホルモン) に対する応答

魚類に対するカルシトニンの作用はネガティブな報告が多く、魚類におけるカルシトニンの生理作用については、不明な点が多かった。そこでウロコのバイオアッセイを用いて解析した結果、哺乳類と同様に破骨細胞の活性を抑制することがわかった。さらに魚類には、副甲状腺は存在しないが、副甲状腺ホルモンは発現している。そこで副甲状腺ホルモンの作用を調べると、哺乳類と同様に RANKL の発現を上げて、多核への分化を促進することもわかった。

②物理的刺激 (超音波及び微小重力) に対する応答

超音波は、様々な医療機器に应用されており、用途は多岐にわたるが、微弱な超音波 (低出力超音波パルス: LIPUS) は、骨形成を促進する。LIPUS の作用は、臨床でも使用されており、保険も適用されているが、LIPUS の作用機構 (特に、破骨細胞に対する作用) については不明な点が多い。そこで、ウロコのバイオアッセイで解析すると、LIPUS 照射直後に、破骨細胞がアポトーシスを引き起こすことがわかった。さらに微小重力の応答については、きぼうの国際宇宙ステーションを用いた宇宙実験の成果について紹介する。わずか4日間培養しただけで、破骨細胞の多核化が進行して、ウロコのハイドロキシアパタイトが破骨細胞により吸収された。

以上のことから、ウロコという魚類に特有の器官は、骨モデルとして様々な用途に应用できる可能性を秘めていると思われる。

日 時：2016年6月2日(木) 17時00分～18時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第343回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：硬組織の発生成長と修復に伴う石灰化の成熟

演者：笹野 泰之（東北大学大学院歯学研究科顎口腔形態創建学分野・教授）

講演要旨：

硬組織の基質はコラーゲンや組織特徴的な細胞外基質タンパクで骨組みが作られ、ヒドロキシアパタイトを基本型とするリン酸カルシウム結晶が沈着して石灰化する。発生成長や修復の過程で石灰化が進行して軟らかい組織が硬くなるメカニズムの知見は乏しい。我々は、硬組織の発生成長と修復に伴う石灰化の進行と成熟に関して研究を進めてきた。

骨の発生成長過程に関する研究では、胎生期および生後成長期のラット頭蓋骨を検討した。分析走査電子顕微鏡（SEM-EDX）を用いて構成元素（Ca, P, C）の分布と相対的な濃度を調べ、X線回折と赤外分光法によりリン酸カルシウム結晶の構造を解析した。骨の修復過程に関する研究では、生後12週齢ラット頭頂骨規格化骨欠損実験系における骨修復過程を検討し、マイクロCTとSEM-EDXを用いて石灰化を解析した。さらに、骨の発生成長と修復におけるMMP（matrix metalloproteinases）等の酵素の発現と活性を検討した。また、歯の発生成長過程についても、ラットの切歯と萌出過程の臼歯を利用し、石灰化を同様に検討した。

骨の発生成長と修復の過程で、カルシウム濃度の上昇とリン酸カルシウム結晶の成熟が認められた一方で、有機質の指標である炭素の減少が示された。また、骨芽細胞と骨細胞はMMPを発現し、骨基質にはMMPの活性が見られた。象牙質とエナメル質の発生成長過程においても、カルシウム濃度の上昇とリン酸カルシウム結晶の成熟および炭素の減少が認められた。

硬組織の発生成長と修復の過程では、基質タンパクの一部を硬組織産生細胞がMMP等の酵素を利用して分解し、基質を改造して石灰化を進行成熟させると考えられる。

日時：2016年11月11日(金) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第344回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：修復象牙質形成の必須因子の発見：修復象牙質形成とオッセオインテグレーション獲得過程におけるオステオポンチンの役割に注目して

演者：大島 勇人（新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座・教授）

講演要旨：

歯が磨り減ったり、虫歯や治療で象牙質が削られると、歯髄の象牙芽細胞が一度死に、新たな象牙芽細胞が生まれて、歯を修復する象牙質（修復象牙質）が形成される。我々は、元々あった象牙質と修復象牙質の境界にオステオポンチン（OPN）という非コラーゲン性のタンパク質が沈着する事実を明らかにし（*J Histochem Cytochem.* 2011 May ; 59(5) : 518-29），さらにOPNの機能を解析する動物実験モデルとして、マウスを用いた歯の切削実験モデル（*J Endod.* 2013 Oct ; 39(10) : 1250-5）と、生体外で機能を解析する歯の損傷培養実験モデル（*Histochem Cell Biol.* 2014 Sep ; 142(3) : 323-33）を確立した。この2つの動物実験モデルと当研究室のOpn KOマウスを用いて、OPNの機能解析をした。その結果、OPNがない環境下では、歯の切削後に新たに象牙芽細胞が生まれるが、これらの細胞が象牙質の主体をなすI型コラーゲンを分泌出来ないことにより修復象牙質が形成されないことを明らかにした（*J Dent Res.* 2016 Aug ; 95(9) : 1034-41）。骨の細胞外マトリックスであるOPNは骨のリモデリングに重要な役割を担うと考えられているが、Opn KOマウスで骨に明確な表現型を示さないことから、その役割は十分に明らかになっていない。最近では、世界で初めてマウスの顎骨にチタンインプラントを埋入する実験系を確立し（*Clin Implant Dent Relat Res.* 2016 Feb ; 18(1) : 146-60），インプ

ラント表面に直接骨が添加する直接性（接触性）骨形成において、OPNが重要な役割を果たす事を明らかにした。本講演では、硬組織修復過程におけるOPNの機能的役割について議論したい。

日 時：2016年9月14日(水) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第345回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞分化因子 RANKL の発見

—研究用試薬・動物モデルへの応用と抗体医薬の臨床応用まで—

演 者：保田 尚孝（オリエンタル酵母工業長浜生物科学研究所・所長）

講演要旨：

破骨細胞形成抑制因子 OPG, 破骨細胞分化因子 RANKL 及びその受容体 RANK の発見から今日まで、破骨細胞分化や骨破壊のメカニズム解明が飛躍的に進んだ。特に最近では完全ヒト RANKL 中和抗体 (denosumab) が開発され、骨粗鬆症治療薬や癌骨転移による骨病変の治療薬として日欧米はじめ多くの国で臨床応用されている。これまでの研究では denosumab や OPG による RANKL 活性の抑制により、*in vivo* において破骨細胞の形成や活性を強力に抑制できることが分かっている。

これまで演者が関わった OPG/RANKL/RANK の発見を振り返り、研究用試薬 sRANKL や抗マウス RANKL 中和抗体 (OYCI) によるマウスを用いた薬理解析を紹介する。閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘出ラットを用いて、これまで数ヶ月単位で行っていた薬理試験が、1～2日で作製できる GST-RANKL 投与骨量減少症モデルマウスを用いることにより、3日から2～3週間で実施可能となった (Shinohara et al. Cell 2008, Tomimori et al. JBMR 2009)。既に大手製薬会社にも採用されているが、RANKL 投与マウスは今後の骨量減少症モデルのスタンダードになることを期待している。

一方、抗マウス RANKL 中和抗体 (OYCI) の単回投与により、正常マウスにおいて4日で顕著な骨量増加を認めた。持続的な骨量増加と破骨細胞活性の低下は4週間後も観察され、抗体投与により RANKL の機能をほぼ完全に抑制できた (Furuya et al. JBC 2011)。

最近、演者らは RANKL 結合性アンタゴニストとして知られていたペプチドに新規骨形成促進があることを見出した (Furuya et al. JBC 2013)。このペプチドは、*in vitro* では破骨細胞分化抑制と骨芽細胞分化・石灰化促進の活性を有するが、*in vivo* では主に骨形成促進作用を示し、骨折治癒を促進させることも明らかとなった。骨芽細胞上の RANKL に結合して逆シグナルを入れている可能性があり、作用機序の解明は骨形成促進薬創生に道を開くと信じている。

日 時：2016年5月25日(水) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第346回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Autophagy — blue oceans in osteoclast biology?

オートファジー—破骨細胞生物学における未開拓分野—

演 者：Reuben H. Kim (Division of Constitutive & Regenerative Sciences UCLA School of Dentistry・Associate Professor)

講演要旨：

Osteoclasts are the only known bone resorbing cells that, upon stimulation by receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL), become multi-nucleated, enlarged, vacuolized, and polarized to form ruffled borders through which the cells release hydrogen ions, hydrolytic enzymes, and matrix metalloproteases (MMPs) to resorb extracellular bone matrix. Autophagy is an important cellular re-

cycling process that becomes activated under stress conditions such as starvation whereby macromolecules or organelles are encapsulated by autophagosome and degraded upon merging with lysosome. Recent studies suggest that autophagy plays an essential role in osteoclast biology; however, the extent to which autophagy contributes to osteoclast differentiation and function remains unclear. Here, we will report our recent findings on the role of the key players in autophagy including Beclin1 on osteoclast differentiation and functions. Clinical implications on targeting the autophagic pathway in osteoclasts for treating bone-related diseases will also be discussed.

日 時：2016年6月28日(火) 16時00分～17時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第347回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：HTLV-1感染症とATLの現在—研究，臨床，行政

演 者：内丸 薫（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル

情報生命専攻メディカルサイエンス講座病態医療科学分野・教授）

講演要旨：

ヒトT細胞白血病ウイルス1型（Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1）は成人T細胞白血病リンパ腫（Adult T-cell leukemia: ATL）の原因となるだけでなく、難治性の脊髄炎症性疾患であるHTLV-1関連脊髄症（HTLV-1 associated myelopathy: HAM）やぶどう膜炎などの炎症性疾患の原因ウイルスである。ATL, HAMはいずれも希少疾患であり、かつその地理的分布が九州、沖縄地区に偏っていることからそれ以外の地域ではあまり認知されていないが、HTLV-1感染者自体は全国に100万人以上が存在し、また、感染者（キャリア）の移住に伴い地理的分布の変化、特に東京、大阪、名古屋など大都市圏での増加が問題になっている。正しい知識がないが故に、感染予防と称するいわれのない差別を受けたという事案を歯科領域でも見聞することがある。本セミナーではHTLV-1感染症についての正しい知識を持って頂くことを目的に、HTLV-1感染症に対する国の取り組みについて紹介するとともに、近年進歩しつつあるATLに対する治療の現状、ATL発症の病態の最新研究までを概観する。

日 時：2016年7月15日(金) 18時30分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第348回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：なぜ、女性は失神しやすいのか？—年齢，性差，中心血流量の影響—

演 者：Dr. Qi Fu., M. D., Ph. D.（テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター循環器内科・准教授）

講演要旨：

若年女性は同年齢層の男性や高齢者と比較して失神しやすい。しかしながら、そのメカニズムは未だに不明である。今回の講演では起立性に生ずる中心血流（心臓が確保する血液量）の再分配に影響を与える要因について評価する。さらに、それに対する循環自律調節への性差や加齢の影響も考察していく。

女性は血液量が少ないうえに心臓の体積は小さい。起立負荷を加えた時の中心血流量は若年女性でより減少するが、それは、下肢への血液貯留よりも内臓や骨盤領域への血液貯留によるものと推察されている。そのため、起立負荷時に一回拍出量と平均血圧が若年女性でより低下し、脳血流の減少を介して失神を起こすと思われる。さらには、性周期における女性ホルモン変動は血圧調節の中心的システムである血管作用性交感神経活動（血管を収縮させて血圧上昇を引き起こす）にも変化をもたらす。特に、

エストロゲンとプロゲステロンが低下する月経中は交感神経活動が男性に比べて極めて低くなるため、失神の発生率に性周期が影響を与える可能性は高い。加齢による心臓サイズと血液量は男女ともに低下していくことは知られている。しかしながら、起立負荷を与えたときの中心血液量の減少は加齢により小さくなっており、また、若年者でみられた中心血液量の減少の男女差は消失する。これは、加齢に伴う血管作動性交感神経活動の上昇が男性に比べ女性で大きく、若年層で見られた中心血液量の減少の男女差が補正されるためと考えられる。

以上をまとめると、若年女性では起立負荷による中心血液量（心臓が確保する血液量）の減少が大きいことに加え、それに対して起こる反射性の血管作動性交感神経活性（末梢の血管を収縮させて血圧上昇を引き起こすとともに脳への血液を分配させる機能）が性周期のために減弱してしまうことが失神誘発の重要な要素であると言える。

日 時：2016年11月8日(火) 18時30分～20時00分

場 所：図書会館2階 学生ホール

第349回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔顔面領域に発症する異所性痛覚過敏の神経メカニズム

演 者：岩田 幸一（日本大学歯学部生理学講座・教授）

講演要旨：

様々な原因で三叉神経が損傷を受けたり、口腔顔面領域に慢性的な炎症が引き起こされると、口腔顔面の疼痛だけでなく口腔が有する様々な感覚・運動機能が障害され、患者のQOLは著しく低下する。神経損傷や慢性炎症が原因で発症する口腔顔面領域の疼痛異常は損傷神経の支配領域や炎症領域を超えた広い部位に広がり、原因を特定することが困難な場合が多い。このような異所性の疼痛異常はしばしば誤った診断や治療の原因となると考えられる。適切な診断および治療を行うためには、神経損傷や慢性炎症によって引き起こされる疼痛異常の詳細な発症機構を解明する必要がある。

これまでに我々は様々なモデル動物を用いて疼痛異常の末梢および中枢神経機構について解明を進めてきた。この中で特に我々が注目してきたのはニューロン-グリア機能連関の関与である。三叉神経が損傷を受けると、三叉神経節内に存在する多くのサテライト細胞および延髄に存在するミクログリアとアストロサイトが活性化し、損傷神経支配部位や炎症部位を超えた広い領域に分布するニューロンの活動性が亢進し、異所性痛覚過敏が発症すると考えられる。

本講演では三叉神経損傷モデルおよび慢性炎症モデル動物でみられる異所性痛覚過敏に対するニューロン-グリア機能連関の関与について、我々の研究結果を紹介し、口腔顔面領域に発症する異所性痛覚過敏の神経機構について議論したい。

日 時：2016年7月8日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第350回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯根膜の生物学的特殊性の応用（歯の矯正移動や移植を中心として）とその他の矯正臨床に関するトピックス

演 者：毛利 環（つくば毛利矯正歯科・院長）

講演要旨：

歯根膜の生物学的特殊性（骨の形成を促す能力がある）の応用というのは、大げさなテーマではありますが、今後は、疾病予防に加えて、複雑な症例に対する歯根膜の生物学的特殊性を活かした再建治療がますます注目されるのではないかと感じます。歯根膜の特殊性は、上皮-間葉細胞のインターアク

ションにより時間をかけて作られる歯根膜組織に由来すると考えられており、この性質を人為的に再現することは非常に困難です。歯とインプラントは、全く異なった反応と挙動を示します。

このような歯根膜の特性を活かした治療として、一般的なものとして、歯の矯正治療が挙げられます。しかし本来、このような性質や特性は、成長や成熟、老化といった顎顔面形態の変化に適応し、外傷や摩耗、咬耗、歯の欠損といった変化に適応した最適な特性であったと考えた方がよいと思います。このような性質は歯の生理的移動、矯正治療後の長期的な安定性ともかかわりを持っていると考えられます。また、成長期の歯の萌出や生理的移動が、歯槽骨の成長を後押ししている可能性もあります。また、何らかの原因による骨欠損部位を、歯の移動によって再建しようという試みさえあります。

一方、歯の自家移植も歯根膜の特性を活かした治療と考えられます。歯根膜の特性を活かした歯の矯正治療とは非常に相性がいいようです。歯の自家移植には、時期に応じた歯根成長や根尖孔閉鎖、移植歯の歯内療法なども関連しており、また外科術式や、移植後の移動などの問題点があります。歯の移植は、長期成績や歯根膜治癒といった点で根尖未完成期の移植が最も適切であると言われますが、一方、矯正治療のための抜歯が多い日本人の場合は、移植ドナー歯としての利用を考えると、成長がある程度見極めがつく永久歯列完成期に本格矯正治療が開始されることも多く、根尖完成後の小臼歯移植が多いようです。根管治療も必要となります。

今回のテーマは、伝統的にスキャンジナビアで取り上げられてきたものです。内容は、1) 歯の欠損治療の選択肢、2) 歯の移植と関連した矯正治療について(歯根完成歯と歯根未完成歯)、3) 骨欠損部位の骨形成を目的とした歯の矯正移動、4) 口唇裂、口蓋裂患者の腸骨移植を伴う顎裂閉鎖治療、5) 矯正的な歯の移動が歯周組織に与える影響 を考えております。その他に、現地で学んだいくつかの矯正臨床トピックスも紹介する予定です。

日 時：2016年9月8日(木) 17時30分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第351回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：成長発育期における歯列矯正用咬合誘導装置の機能と効果

演 者：大塚 淳 (大塚矯正歯科クリニック・院長)

講演要旨：

歯列矯正用咬合誘導装置「プレオルソ」は一言で言うと上下一体型の「マウスピース型矯正装置」であり、その装置を利用した口腔周囲筋機能訓練を同時に行う矯正治療方法をこども歯ならび矯正法と称する。これは従来の固定式のマルチブラケット装置で治す100%の治療でなく実用的な80%の「歯ならび」と「咬み合わせ」を目指す治療法である。取り外すことができる装置の中には、顎を拡大する「床矯正装置」がある。これは上下、別々に装着するため上顎前突や反対咬合などの顎の前後的なズレや歯の凹凸を治すには至らない。しかし、演者が開発した歯列矯正用咬合誘導装置は、上下一体型なので上顎前突や反対咬合の治りが早く、歯全体を被うため、ある程度まで歯の「凹凸」を治す事も可能となる。しかし、ただこの装置を入れただけでは治らない。本装置を用いた「口腔周囲筋肉機能療法」と言われるトレーニングを同時に行なうことで、初めて大きな効果が現れる。

矯正専門医は、本格矯正することで100%の「歯ならび」と「咬み合わせ」を目指す。しかしながら、成長発育期の治療(I期矯正)だけでは完遂せず、基本的に永久歯列完成期の本格矯正治療(II期治療)を行うことが矯正治療を完結すると考えている先生がほとんどである。

では、矯正歯科治療におけるI期治療とはどのように捉えたらいいか。I期治療はII期治療のための「準備」「つなぎ」としての矯正治療と捉える先生が多いのではないだろうか。

この成長発育期の矯正治療であるI期治療には小児矯正・予防矯正・部分矯正・床矯正・保隙・咬合誘導……と様々な呼称がなされI期治療は混沌としている。

そこで歯列矯正用咬合誘導装置「プレオルソ」を開発することでⅠ期治療の中において体系化された治療方法を考案した。歯列矯正用咬合誘導装置「プレオルソ」を取り入れることで、Ⅱ期治療の期間を大幅に短縮できるだけでなく、矯正歯科の先生方の多くが日常の臨床で頭を痛めている「後戻り」に対しても劇的な効果があった。それは、この方法が口腔内外の環境を整える治療法だからである。

演者が開発した歯列矯正用咬合誘導装置「プレオルソ」には①タイプ-I：上顎前突、叢生、過蓋咬合、それらの保定に有効、②タイプ-II：開咬とその保定に有効、③タイプ-III：反対咬合 逆被蓋とその保定に有効と3つに大別される。そこで成長発育期における様々な不正咬合に適した歯列矯正用咬合誘導装置「プレオルソ」を用いることでその機能と成長発育期における効果について解説する。

日 時：2016年9月6日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第352回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：化膿レンサ球菌とインフルエンザウイルスの重感染メカニズム

演 者：川端 重忠(大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学講座口腔細菌学教室・教授)

講演要旨：

化膿レンサ球菌 (group A streptococcus : GAS) は、咽頭炎などを引き起こす。劇症型 GAS 感染症は、毒素性ショック症候群などを発症し、致死率が約50%と高く、抜本的な治療方法は確立されていない。我々はインフルエンザ A 型ウイルス (IAV) との重感染による劇症型 GAS 感染症発症の可能性を調べた。マウスに非致死量の IAV を感染させ、その2日後に非致死量の GAS を感染させると、90%以上のマウスが GAS による敗血症で死亡した。さらに、IAV の肺胞上皮細胞への感染が、同細胞への GAS の付着・侵入および肺での GAS の増殖を促進させ、重篤な肺炎を起こすことを明らかにした。今回は一連の研究の一端を紹介する。

日 時：2016年10月14日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第353回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：免疫系による骨形成制御

演 者：小野 岳人(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学・助教)

講演要旨：

骨は、運動や造血など様々な機能を生涯にわたり発揮する。そのために、生体内では古くなったり損傷を受けた骨は吸収され、それに代わる新しい骨が形成されている(骨リモデリング)。骨吸収と骨形成のバランスは、筋骨格系だけでなく、他の様々な生体システムによる制御を受けている。

免疫系は、生体防御に必須なだけでなく、組織の維持や修復、破壊にも関わる。感染や自己免疫応答により炎症が惹起されると、骨は免疫細胞やサイトカインにさらされる。その結果、骨リモデリングのバランスは破綻し、異常な骨吸収(歯周炎、関節リウマチなど)や骨形成(脊椎関節症など)が起こる。これまでに、関節リウマチ研究などを通じて免疫系による骨吸収制御の理解が進んだ一方、免疫系による骨形成制御については不明な点が多く残されていた。

骨折治癒は免疫系による骨形成制御が知られている生命現象の一つである。骨損傷に伴う炎症反応はその後の修復過程を誘導するといわれており、いくつかの免疫細胞やサイトカインが骨折治癒を促進することが示唆されている。しかしながら、免疫系による骨折治癒促進の詳細なメカニズムは不明であった。

我々は、骨折部位に形成される血腫中に T 細胞が浸潤すること、リンパ球を欠損するマウスで骨折

治癒が促進または抑制されるという相反する報告があることから、T細胞には骨折治癒を促進または抑制する複数のサブセットがあると考えた。骨折モデルマウスにおけるT細胞性サイトカインの発現解析により、損傷に伴うIL-17A遺伝子の発現上昇を認めた。IL-17A欠損マウスでは、修復部位における骨形成が低下した結果、骨折治癒が遅延していた。一方、骨吸収には影響は認められなかった。損傷組織に集積する間葉系細胞にはIL-17A受容体を発現する集団が存在し、その多くは間葉系幹細胞を高い割合で含むとされるPaS細胞であった。IL-17Aは骨折部位の間葉系細胞の増殖と骨芽細胞分化を促進した。

レポーターマウスを用いた解析により、骨折治癒過程におけるIL-17Aの主たる産生源はgd T細胞であることが示された。gd T細胞は損傷に伴い細胞数が増加し、IL-17A産生細胞の割合も増加した。gd T細胞の中ではTCR α 鎖としてVg6鎖を発現するものが特にIL-17Aを産生していた。gd T細胞を欠損するマウスにおいてはIL-17A産生が低下し骨折治癒が遅延していた。以上より、骨折治癒過程ではgd T細胞が局所でIL-17Aを産生し、骨形成を亢進させることで治癒を促進することが明らかになった。

骨折治癒と関節リウマチでは、ともに活性化T細胞がIL-17Aを産生し骨代謝を制御するにもかかわらずアウトプットが正反対であることは興味深い。これは、IL-17Aの標的細胞が両者で異なること、骨折治癒の後期にはIL-17Aが減少しており破骨細胞分化に関与しないことなどに起因すると考えられる。本研究は、これまで注目されなかった免疫系による骨形成促進作用の一端を明らかにしたものであり、免疫系による骨代謝制御研究のさらなる発展の礎となることが期待される。

日時：2016年10月6日(木) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第354回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：エナメル質形成におけるMatrix Metalloproteinase-20の役割

演者：進 正史（福岡歯科大学細胞生理学分野・講師）

講演要旨：

Matrix metalloproteinase-20 (MMP20; エナメライシン) は歯に特異的に発現し、ヒトMMP20遺伝子の変異はエナメル質形成不全症を引き起こす。Mmp20ノックアウトマウスはエナメル質形成不全を呈することを我々のグループが以前に報告した。我々はMmp20遺伝子をエナメル芽細胞に特異的な遺伝子であるAmelogeninプロモーターの下流に組み替えたトランスジェニックマウスを作り、MMP20のさらなる機能解析を行った。このtransgeneはMmp20ノックアウトマウスのエナメル質形成不全を改善した。しかしながら、正常な野生型マウスで発現させると意外なことにエナメル質形成の著しい低下が認められた。これらのことはMMP20の発現が少なすぎることも過剰であることもエナメル質形成を障害することを意味する。さらに、MMP20をエナメル芽細胞由来細胞株に過剰発現させた細胞株を樹立し、細胞レベルでの機能解析を行ったのでその結果も紹介する。

日時：2016年11月15日(火) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第355回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：外科的矯正治療の進歩

演者：菅原 準二（(医)歯科一番町SAS矯正歯科センター・主任）

講演要旨：

骨格性下顎前突に対しては、術前矯正によって切歯のディコンペンセーションや上・下顎歯列弓の調

和などを図り、手術後早期に良好な顔貌と機能的な咬合を獲得するという方法が、この約半世紀の間、外科的矯正治療の標準治療と認識されてきた。しかし、その一方で、術前矯正の進行に伴って顔貌や咬合機能が悪化することや、治療期間が総じて長いことなどが、問題点として指摘されてきた。Surgery First法(SF法)とは、従来法の治療の質を担保しつつ、それらの問題点を解消するために考案された画期的な方法である。この方法では、術前矯正を省略し、直ちに顎矯正手術を施して顎骨の不調和を改善し、その後に歯列や咬合の問題点を矯正治療によって解決するという、従来法とは逆の手順を踏んでいる。SF法については、2009年に私たちのチームが最初の症例報告をして以来、これまで多くの報告がなされてきたが、適応症やプロトコルなど、その内容はチーム間で著しく異なっている。しかし、これらの論文を吟味してみると、SF法は矯正優先や外科優先とも称すべき二つのスタイルに大別されることが分かる。すなわち、前者では、骨格の問題点は外科手術で、歯列の問題は矯正治療によって改善するという考えであるのに対して、後者においては、できるだけ多くの問題点を外科手術によって改善するという考えに基づいている。我々のチームは前者の矯正優先スタイルをとっているが、その場合、術後の歯列・咬合の問題点をすべて術後矯正によって改善することになるため、矯正側がより大きな責任を負うことになる。しかし、クライアントにとっては、手術時期を最初に自分で決められること、早期に顔貌が改善すること、治療が効率的で治療期間が著しく短縮することなど、多くの利点が含まれていることから、SF法が将来の外科的矯正治療の進むべき道であると確信している。今回の研修会においては、我々がこれまでに経験した約200余例の治療成績に基づいて、SF法の診断や治療の進め方について紹介したい。

日 時：2016年12月15日(木) 18時00分～20時00分

場 所：創立30周年記念棟 大会議室(常念岳)

第356回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：障害者の歯周病治療とメンテナンス—成功に導くための理論と実際—

演 者：関野 仁(東京都立心身障害者口腔保健センター・診療部治療室長)

講演要旨：

歯周炎は特定の歯周病原細菌の感染によって引き起こされる炎症性病変です。病態としては歯根膜線維の断裂と歯槽骨の吸収によりアタッチメントロスが起き、歯周ポケットが形成されていきます。炎症が拡大し歯周ポケットが深くなった部位では、ブラッシングやPMTCの効果は減少し、歯肉縁上とはまったく違う嫌気性菌主体の細菌叢が定着していきます。現在の歯周治療では、この細菌叢を破壊し、歯周ポケット内で生体優位な環境を作るといった概念がスタンダードになっています。過去に目的とされた徹底的な歯石除去や根面滑沢化は歯周治療の絶対条件ではなくなってきているのです。

このような概念の変遷は科学的根拠に基づいており、歯周病学は多くの基礎と臨床研究により体系づけられた分野です。例えば、プラークコントロールや歯周ポケットの深さには目標値が設定されています。これら目標値の意味は、プラークコントロールが目標値より悪ければ歯周治療の成功率は下がり、歯周ポケットが目標値より深ければ病状安定は難しいので歯周外科が必要である、ということになります。しかし、多くの論文を読み解くと、結果や目標値を違った角度から捉えることで新しい方向性が見えてきます。プラークコントロールの難しい障害者の歯周病管理を成功させるヒントはそこにあるのです。

現在、東京都立心身障害者口腔保健センターでは歯周病管理に力を入れ、診断、治療からメンテナンスまでの流れをシステム化し約10年間実践してきました。その結果、これまで改善が難しかったリスクの高い重度歯周病に対しても非常に良好な経過が得られるようになっていきます。そこで今回は、私が経験した実際の症例を提示しながら、障害者への歯周病管理の知見を述べさせていただきたいと思えます。

日 時：2016年11月22日(火) 18時00分～19時30分
場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第357回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：摂食嚥下障害の臨床に関わる歯科基礎医学

演 者：井上 誠（新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食嚥下リハビリテーション分野・教授）

講演要旨：

超高齢社会において嚥下障害に苦しむ患者数は年々増加しているが、その一方で摂食嚥下リハビリテーションをはじめとする適切な臨床介入によって良好な経口摂取を取り戻せるケースもある。摂食嚥下リハビリテーションを実践している医療従事者には、医師や療法士だけでなく歯科医師も含まれる。口腔機能や咀嚼機能といった歯科に関わる臨床領域が摂食嚥下機能全体に与える影響を考慮して、口腔をゴールとするのではなく、「食べる」を支援することを念頭においた歯科臨床が望まれる。

歯科が摂食嚥下リハビリテーションに関わるきっかけとなったのは、要介護高齢者への口腔ケア実施による肺炎予防への貢献にある。口腔ケアの主たる目的が、口腔内の衛生状態の改善にあることはいうまでもないが、近年、口腔内への刺激による摂食嚥下機能に関わる中枢の改善を示唆する基礎・臨床研究データが報告されている。末梢への温度、機械、化学刺激がもたらす摂食嚥下機能への効果を通して、これらの臨床的意義を考えたい。一方、摂食嚥下障害の臨床に対する歯科医療の最も大きな貢献は、咀嚼機能回復、すなわち運動機能改善を目指したアプローチである。よく噛み（咀嚼—唾液反射）、よく味わい（味覚反射）、おいしい食べ物を想像して唾液を出すこと（条件反射）が重要である。歯科に関わる摂食嚥下障害のキーワードは刺激と咀嚼にある。

日 時：2016年12月8日(木) 17時30分～19時00分
場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第358回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：LPSによる骨吸収と茶カテキンの抑制効果に関する基礎研究

演 者：鶴飼 孝（長崎大学大学院医歯薬総合研究科歯周病学分野・講師）

講演要旨：

歯周病において細菌感染による炎症性の骨吸収は大きな問題である。歯周炎のようにG(-)細菌の感染に伴う炎症性骨吸収では lipopolysaccharide (LPS) の存在が重要であると考えられることや、歯根膜組織では恒常的に破骨細胞分化誘導因子である RANKL が発現していることに着目して、RANKL 刺激を与えた破骨細胞前駆細胞に対して LPS 存在下で T 細胞や炎症性メディエーターの作用を検討してきた。その結果、T 細胞が炎症性骨吸収を促進し、その一部には CD40 ligand や破骨細胞形成に対して抑制的に作用することが報告されている IFN α が関与している可能性を示した。これらには TNF α の存在が重要であることも報告してきた。本講演では以上のこれまでの研究結果と茶カテキンの骨吸収抑制効果についてもお話しする予定である。

日 時：2017年1月18日(水) 18時00分～19時30分
場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第359回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：これからの食育における歯科医師の役割

演 者：中野 智子（日本歯科大学新潟歯学部食育・健康科学講座・客員教授）

講演要旨：

【歯科医療と食育】

現在、わが国では、過去に経験したことのない少子高齢化の波が押し寄せ、厚生労働省は、予防医学に大きく舵をとっています。その最大のテーマの一つが、「食育」です。

「食育」とは、その字の通り、食に関わる様々な教育です。中でも食事は重要テーマであり、正しい食事を摂ることで、疾病予防に大きな効果があります。

「食事の摂り方」と「唾液の働き」は極めて密接な関係にあることから、今後、「歯科医療と食育」という観点から、歯科医師が子どもたちやお年寄りの健康に携わることに注目されています。

【必須微量栄養素「亜鉛」の歯科医療における有用性】

食事の摂り方にいくら注意を払っても、どうしても十分に摂取できない微量栄養素があります。これを「必須微量栄養素」と呼びますが、その代表格ともいえるのが、「亜鉛」です。亜鉛が生物にとって不可欠の微量元素であることは、1934年にラットの欠乏・補充実験で証明され、その後、ヒトでの欠乏症が報告されました。亜鉛は、体内に含まれる量こそ少ないものの全身のあらゆる器官や組織に必要な必須微量栄養素で、約300余種の酵素（核酸ポリメラーゼ、アルカリフォスファターゼなど）の中心活性元素であり、体の様々な機能を正常に保つ働きをしています。

亜鉛の主な役割としては、皮膚代謝に対する作用、成長・発育に対する作用、ホルモンに対する作用、感覚（味覚）機能に対する作用等が報告されており、口腔環境にも良い影響を与えます。口内の粘膜保護、歯のエナメル質の修復、カルシウムの沈着を促進するなどがそれにあたります。

【歯科医療の疾病予防に対する役割】

歯科医師は、虫歯の治療のみでなく、健康の始まりである口腔内、そして食育の指導者となるべきではないかと考えています。食育は、カロリーなどの栄養の管理だけでなく、咀嚼と関連付けることで、唾液の働きをアップさせることをお伝えするとともに、亜鉛の摂取を推進することが、疾病予防を果たし、より健全な身体を創りだすことが出来ると考えております。

本セミナーを通じて、「歯科医療と食育」がこれからの歯科医師の新しい開拓分野であることをご提案させて頂きたいと思っております。

日 時：2017年3月8日(水) 18時00分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第360回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：バイオ再生医療にむけた歯髄細胞バンクの役割

演 者：中原 貴（日本歯科大学生命歯学部発生・再生医科学講座・教授）

講演要旨：

近年の再生医療は、バイオマテリアル、成長因子、遺伝子治療、細胞など、多くのアプローチが存在する。その中でも、“細胞”を用いた新たな医療を、私は「バイオ再生医療」と名付けた。

その象徴である iPS 細胞は、2014年9月に滲出型加齢黄斑変性の治療に応用され、さらに最近、他家の iPS 細胞を用いた同疾患の臨床研究がスタートした。いずれも世界初の iPS 細胞による臨床研究であり、今後も世間の耳目を集めることは疑いない。

歯科におけるバイオ再生医療は、主に2つの臨床研究が行われた。東京女子医科大学では、中等度の歯周ポケットを有する歯周病患者10名に対して、自家歯根膜細胞シートを用いた歯周組織再生の臨床研

究が行われた。国立長寿医療研究センターでは、う蝕による不可逆性歯髄炎の患者5名に対して、抜髄根管への自家歯髄細胞の移植が行われた。いずれも為害作用なく、臨床的治癒をみとめたと報告されている。

他方、われわれ日本歯科大学の研究グループは、将来のバイオ再生医療にむけて、また後述の歯髄細胞バンクを実施するため、厚生労働大臣の承認にもとづく、特定認定再生医療等委員会を設置した。この委員会は、2014年11月に施行された再生医療新法にしたがい、体性幹細胞などを用いる再生医療（第二種再生医療等技術）の審査・承認を得るべき委員会である。2015年6月における本学の同委員会の設置は、居ならぶ国立系大学・医療機関のなかで、私立大学としては最初となる快挙であった。

並行して本学は、治療抜歯した乳歯や智歯の歯髄細胞を保管して、将来の再生医療に活用する「歯髄細胞バンク」を開始した。2015年に本学の特定認定再生医療等委員会の計3回にわたる審査と承認を経て、そして計8回にわたる認定医講習会を通じて、本学附属病院および校友会の先生方に歯髄細胞バンクへの参加・協力を募った。

さらに、本学生命歯学部100周年記念館地下には、再生医療に特化した細胞培養加工施設（CPF）を建設し、2016年7月に関東信越厚生局長より、特定細胞加工物製造許可証を受領した（施設番号：FA3160003）。このCPFの認可は歯科大学としては最初であり、本学は患者の歯髄細胞を培養・保管するためのソフトとハード両面の整備を完了した。

わが国は、iPS細胞ストックと称して、他人の細胞から作製した免疫原性の低いiPS細胞を用いて、広く患者の再生医療に供する他家移植の再生医療を推進している。しかし、われわれの歯科医療においては、腫瘍化・がん化のリスクがない歯髄細胞による“安全な”再生医療が望ましい。

本講演では、バイオ再生医療と歯髄細胞バンクの概要と意義について説明し、新しい歯科医療の息吹を感じる機会になれば幸いである。

日 時：2017年4月21日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

第361回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：アジア口腔外科医療現場からみた日本の医療

演 者：岩田 雅裕（カンボジアプノンペン国際大学・教授フリーランス顎顔面口腔外科医）

講演要旨：

私は日本での口腔外科診療を行いながら、カンボジアを中心に、中国、スリランカ、フィリピン、ラオス、ミャンマー、ブータンなど世界の多くの国で無償医療支援活動を行ってきた。その活動の中で多くのことを教えられ、学ぶことができています。

カンボジアは1970年から始まった内戦による国土の疲弊、そして1975年からのポル・ポト派による独裁政治、クメール・ルージュ……。知識層である医師、教師らの大半は虐殺された。4年間のポル・ポト派の支配が終わった1979年には、約4000人いた医師はたった40人しか残っていない。私が活動を始めたのは政治的に落ち着きを取り戻し始めた2000年、カンボジアは世界最貧困国、医療レベル最低国であり、当時はカンボジアの口腔外科医療は、内戦により壊滅した状態のままであった。大変貧しい国であり、どうしても命に直接影響がある診療科から整備されていくのは仕方が無いことであった。私は現在までシムリアップで年3～4回1週間滞在、プノンペンで年2回、唇裂口蓋裂や他の顎顔面口腔外科手術を行っている。カンボジアで2016年までに行った手術は1649症例で、そのうち、唇裂口蓋裂手術47%、腫瘍手術30%、顔面骨骨折9%、耳鼻科手術8%、顎関節手術4%である。カンボジアでの顎顔面領域手術は、唇裂口蓋裂以外はほとんど私がカンボジア人スタッフと手探り状態で始めたものである。やっとな診察、診断、手術計画の流れが軌道に乗ってきたところである。活動で最も重要なのは継続である。

私が20年あまりの海外での医療活動、医療現場を見てきた経験から、海外の医療事情、医療支援の現場を紹介するとともに、日本の医療の良い点、問題点をお話しし、日本の歯科医療を再考する場にした。海外の医療現場に興味のある方々はもちろん、日本の医療を考えてみたい方々、すぐには臨床に生かせる話ではないが、考え方、生き方を考え直す機会になればと考える。

日 時：2017年5月17日(水) 17時30分～19時00分

場 所：創立30年記念棟3階 大会議室（常念岳）

第362回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：犬の自己免疫性脳炎の病態解析

演 者：松木 直章（動物診断リサーチ株式会社・取締役）

講演要旨：

壊死性髄膜脳炎（necrotizing meningoencephalitis : NME）は、イヌでみられる代表的な自己免疫性脳炎である。パグやチワワをはじめとする小型犬に好発し、とくにパグで有病率・重症度が高いことからパグ脳炎（Pug dog encephalitis）という異名もある。1～3歳の若い犬で、大脳の灰白質に急性の炎症が発生し、炎症巣は次第に軟化・壊死する。症例は激しいてんかん発作や意識障害を起し、発症後数日で死亡することも少なくない。演者はこの破滅的な疾患を克服しようと病態解析を進めてきた。NME罹患犬の脳脊髄液を解析したところ、すべての症例で星状膠細胞（アストロサイト）のグリア線維性酸性タンパク質（GFAP）に対する自己抗体が検出された。また、健康なパグ犬でも脳脊髄液中にGFAPが漏出しており、星状膠細胞の膜脆弱性がNMEの病因のひとつであると考えられた。さらに、症例の脳脊髄液中にトランスグルタミナーゼ2（または6）に対する自己抗体が発見され、ヒトのセリアック病（小麦不耐性）における脳症と類似した病態である可能性が示された。

日 時：2017年7月6日(木) 17時30分～18時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナー室

第363回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔細菌叢のクリニカルメタゲノミクス～臨床応用とその可能性～

演 者：谷口 誠（口腔常在微生物叢解析センター・管理者）

講演要旨：

口腔内は500～700種におよぶ細菌が生息すると考えられており、唾液やプラーク、歯周ポケット、さらには感染根管など様々な部位で独自の細菌叢が形成されている。これまでの培養やリアルタイムPCR法を中心とする細菌検出法では、これら細菌組成を詳細に把握することは不可能であった。近年、次世代シーケンサーの開発によって、分離培養を行うことなく細菌群集から抽出したゲノムDNAの混合物（メタゲノム）を、網羅的にシーケンス（塩基配列取得）し細菌組成を推定する手法“メタゲノム解析・メタ16S解析”が可能となり、特に腸内細菌叢の研究が急速に加速している。この技術の歯科医学への応用は、口腔細菌叢と歯・口腔や全身との関連を明らかにしうるだけでなく、歯周ポケットや感染根管などの詳細な細菌組成の把握を可能にし、従来の歯科治療を大きく変える可能性がある。

メタゲノム解析で読み解く口腔細菌叢の世界は、これまでの想像を遥かに超える複雑で多様な細菌組成を示しており、本手法を歯科臨床で応用することの意義は大きい。そして、臨床の場で解析を行うことで、症状の変化や治療に伴うダイナミックな細菌叢変化をとらえられ、有効な治療法・薬剤の検討、発症リスクの評価などに活用できる基礎データとなる。

本セミナーではメタゲノム解析の原理をはじめ、臨床で得られるデータの解析例、そして将来に向けた展望についてご紹介する。

日 時：2017年7月13日(木) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナー室