

大学院セミナー報告(16)

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364回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病原細菌による宿主応答の修飾

演者：大原 直也（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔微生物学分野・教授）

講演要旨：

う蝕や歯周病はいわゆる混合感染で、ひとつの菌種に起因するものではない。しかし、う蝕原性細菌や歯周病菌の中には疾患の悪性度と検出頻度が比例するものがあり、歯周病菌の場合には red complex と称されている。そのひとつ *Porphyromonas gingivalis* はグラム陰性嫌気性球桿菌であり、ジンジパインと呼ばれる強力なプロテアーゼを産生することを特徴とする。最近になり、ジンジパインはIX型分泌装置によって菌体外に分泌されることが明らかにされた。我々は新たな病原因子を見つけることを目的に研究を進めるなかで、IX型分泌装置に関わる外膜タンパク質 PGN_0300を見出し、その機能はジンジパインの成熟過程に必要であることが明らかにした。我々は病原体側の因子を解析する一方で、細菌感染における宿主応答機構も調べ、病態発症メカニズムの分子解析を行ってきた。これまでに *P. gingivalis* を含む細菌感染では、宿主細胞の生存・増殖に加えてタンパク質や糖の代謝に重要な機能を持つ PI3K/Akt が活性化されることが報告されている。しかし我々の研究では、歯肉上皮細胞に *P. gingivalis* が感染することによって PI3K/Akt が抑制されることが示された。PI3K/Akt が制御する生理機能の攪乱は、*P. gingivalis* が宿主内で持続感染を成立させるための戦略のひとつと考えられる。

日時：2017年11月10日(金) 17時30分～19時00分

場所：実習館2階 研究所セミナー室

第365回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：PTH 1 型受容体に作用する経口低分子アゴニストと持続型 PTH

ペプチドアナログの創製、並びに副甲状腺機能低下症への適応

演者：田村 達也（中外製薬株式会社・渉外調査部副部長）

講演要旨：

副甲状腺ホルモン（PTH）は血清カルシウム（Ca）濃度の恒常性維持に不可欠なホルモンである。現在、PTH [PTH (1-34) もしくは PTH (1-84)] が骨粗鬆症や副甲状腺機能低下症の治療薬として用いられているが、ペプチド医薬のため、連日の皮下注射が必要である。我々はより利便性の高い PTH 薬を目指して、PTH1R1に作用する経口投与可能な低分子アゴニストの創製に挑んだ。

PTHの作用は、クラスBのGタンパク質共役型受容体（G-protein-coupled receptor；GPCR）に属するPTH 1 型受容体（PTH1R1）を介して発現される。しかし、PTH1R1の構造情報は未だ解明されておらず、また、in vivoでクラスBのGPCRに作用する低分子化合物もほとんど知られていない。PTH1R1強制発現細胞を用いたハイスループットスクリーニングからのヒット化合物を構造最適化することにより見いだされたPCO371は、in vitroの評価系においてPTH同様、フルアゴニストとして作用し、甲状腺副甲状腺摘除ラットへの経口投与で血清Caを上昇させた（Nat Commun 7：13384, 2016）。本講演では、PCO371の発見の経緯とその薬理活性を中心に概説したい。加えて、我々の別プロジェクトで創製された、PTH1R1に対してPTHよりも持続的に薬効を発現する持続型PTHアナログ（Long-Acting PTH：LA-PTH）（J Bone Miner Res 31：1405-1412, 2016）についても紹介し、PTH1R1の活性化構造（Gタンパク結合／非結合型）に対する結合様式と薬理作用の関係についても考

察したい。なお、持続型 PTH アナログ (LA-PTH) に関しては、この開発に携わった清水 勝氏 (中外製薬) よりお話をいただく予定である。

日 時：2017年11月17日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館 2 階 研究所セミナー室

第366回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯科矯正用アンカースクリューの I 期治療への応用—Class III 患者への応用—

演 者：西井 康 (東京歯科大学歯科矯正学講座・講師)

講演要旨：

歯科矯正用アンカースクリュー (アンカースクリュー) を応用した本格矯正治療への応用は、広く認知されてきました。今後のアンカースクリューの新たな取り組みとして口蓋用アンカースクリュー、外科的矯正治療への応用と共に I 期治療への応用が注目されつつあります。その中でも上顎骨にアンカープレートもしくはアンカースクリューを植立し、これを固定源として上顎骨の前方成長を促進させる方法が多く報告されてきています。アンカープレートによる上顎前方成長促進は、従来の方法に比較し効果が大きいことが確認されていますが、この方法は小児に大きな外科的侵襲を与えるという欠点があります。そこで、アンカースクリューを応用した侵襲の少ない方法が患者の承諾を得やすいと考えます。本講演では、アンカースクリューを応用した I 期治療において、有限要素法研究を基にした装置のデザイン、これを利用した上顎前方成長促進の症例を供覧したいと存じます。皆様の日常臨床へのご参考になれば幸いです。

日 時：2018年1月11日(木) 18時00分～19時30分

場 所：創立30年記念棟 常念岳

第367回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：バクテロイデーテス門細菌の 9 型分泌機構および 5 型線毛の研究

演 者：中山 浩次 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)

講演要旨：

Bacteroidetes 門には *Bacteroides* 属, *Prevotella* 属, *Porphyromonas* 属等, ヒトに共生・寄生する多くの細菌が含まれる。私たちは *Porphyromonas* 属に含まれる歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* の主要な分泌性プロテアーゼであるジンジパインおよび宿主定着性に寄与する線毛について研究を進めてきた。その過程でジンジパインは従来報告されていない分泌機構で分泌されることがわかった。さらにこの分泌機構は Bacteroidetes 門細菌に広く存在する機構であることや Bacteroidetes 門細菌の滑走運動と密接な関係があることがわかり, Por 分泌機構 (のちに 9 型分泌機構と改名) と命名された。また, 本菌は二種類の線毛 (Fim 線毛と Mfa 線毛) を有している。両線毛の線毛タンパク質はリポタンパク質として菌体表面に輸送され, アルギニン・ジンジパインによって限定分解されることで線毛形成が生じることがわかった。この新規の形成機構を有する線毛は腸内の主要細菌が含まれる *Bacteroides* 属をはじめ Bacteroidetes 門 Bacteroidia 綱の細菌に広く存在することがわかり, 5 型線毛と命名された。

日 時：2018年3月8日(木) 17時30分～19時00分

場 所：実習館 2 階 研究所セミナー室

第368回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯科医学における活性酸素による酸化ストレスの基礎と臨床

—新しい歯科治療・診断法へのトランスレーショナルリサーチ—

演 者：李 昌一（神奈川歯科大学横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・教授）

講演要旨：

歯科界はいま、「歯科医師淘汰時代」といわれ、これまで経験のしたことのない先の見えない状況に立ち止まっています。このような現実を踏まえ、今求められているのが、これまでの歯科医療の見直しとそれに変わる革新的歯科医療の開発ではないでしょうか。これまでの「削る、抜く、（義歯・インプラント）を入れる」という治療から、可能な限り“う蝕、歯周病を進行させない”予防歯科医療へのパラダイムシフトが必要だと考えます。すなわち、患者様も痛みを感じて来院するのではなく、「歯を守る」のために来院する、先制予防歯科治療の実現です。

21世紀に入って世界的な歯科医学の流れの中に生まれた歯周病と生活習慣病に代表される全身疾患との関連性、つまり歯周病を全身疾患として捉える「歯周病医学；ペリオドンタルメディスン」という概念に関連するのが、活性酸素による酸化ストレスです。生活習慣病の原因としての酸化ストレスはすでによく知られており、歯周病の原因としても酸化ストレスが関わるエビデンスをこれまで報告してきました。また、根管消毒剤、ホワイトニング剤として歯科臨床で頻用されている次亜塩素酸や過酸化水素なども実は活性酸素なのです。この例だけではなく、活性酸素と歯科臨床は密接な関係にあります。しかしながら、歯科医学研究者、臨床医の中でどれだけ活性酸素による酸化ストレス、あるいはこれを防御する抗酸化作用、について理解があるでしょうか。これまで行なってきた根管消毒法に代表される歯科臨床法が、活性酸素による酸化ストレスを生体に与えていた事実、を知るべきです。私はこれまで活性酸素による酸化ストレスの知識を歯科医療従事者と共有することを目的として、エビデンスに基づいた歯科臨床法の開発に取り組むトランスレーショナルリサーチの基礎的研究を進めてきました。このトランスレーショナルリサーチの技術的な基盤が電子スピン共鳴（ESR）技術です。今回は酸化ストレスの基礎と ESR 技術を中心とした臨床へのトランスレーショナルリサーチの現況を概説します。

日 時：2017年12月15日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第369回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病細菌の病原因子分泌装置：タンパク質分泌と滑走運動

演 者：佐藤 啓子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教）

講演要旨：

細菌のタンパク質分泌は病原性に直結するため、長年種々の病原菌で研究されてきた。現在、それらの分泌装置は、分泌様式の違いにより Type I-TypeIX に分類される。代表的な歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* は強力なプロテアーゼであるジンジパインを分泌する。ジンジパインは *P. gingivalis* の菌体表層、菌体外に存在する強力なプロテアーゼであり、自身も病原因子であるだけでなく、そのプロテアーゼ活性でもって、本菌の持つ凝集素、線毛等の他の病原因子の成熟にも深く関わる重要な病原因子となる。ジンジパイン分泌を解析していく過程で、複数の病原タンパク質分泌に関わる分泌装置（Type IX secretion system : T9SS）を見出した。T9SS は *P. gingivalis* をはじめ、バクテロイデーテス門に属する歯周病細菌である *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, 動物由来感染症の原因菌である *Capnocytophaga canimorsus*, アユ、ニジマスの致死性感染症、冷水病の原因菌である *Flavobacterium psychrophilum* 等の病原細菌にも保存されている。また、T9SS はタンパク質分泌装置としてだけでなく、バクテロイデーテス門に属する口腔細菌の *Capnocytophaga ochracea* や

土壌細菌の *Flavobacterium johnsoniae* では滑走装置の構成要素となり、固形表層を動く滑走運動にも関わっている。

日 時：2017年12月19日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第370回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：The HIV co-receptor CCR5 regulates cellular pathways required for osteoclast function

演 者：李 智媛（愛媛大学プロテオサイエンスセンター（PROS）バイオイメージング部門・助教）

講演要旨：

C-C chemokine receptor 5 (CCR5) is a critical co-receptor for macrophage-tropic HIV, and Maraviroc, an inhibitor against CCR5, has significantly increased the lifespan of patients with HIV infection through blocking HIV transmission. Simultaneously age-related comorbidities including bone diseases have been needed to prevent in patients with HIV. Epidemiological and pathological findings in human studies reported that functional loss in CCR5 were correlated with the resistance to bone destruction diseases such as rheumatoid arthritis and osteoporosis. This possible association between loss of CCR5 and resistance to bone loss has been largely interpreted by the changes in the inflammatory and immunomodulatory responses caused by functional loss of CCR5, thus affecting the readout of bone metabolism. However, pathophysiological roles of CCR5 in bone metabolism have not been experimentally well documented. This study demonstrated that the blockade of CCR5 using its specific antibodies impaired in vitro human osteoclastogenesis with disorganized actin rings, but not osteoblastogenesis. Ccr5-deficient mice with dysfunctional osteoclasts were resistant to osteoporotic stimulation via the administration of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), which induces osteoporosis independently of the inflammatory and immunomodulatory responses. Furthermore, CCL5, a ligand for CCR5, enhanced the integrin- and chemokine-mediated pathways in osteoclasts. The present study experimentally provides further evidence that CCR5 plays an essential role in bone destructive diseases through the functional regulation of osteoclasts, thus suggesting a skeletal benefit of the CCR5-targeting therapy.

日 時：2018年1月24日(水) 18時15分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第371回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：IgG4関連疾患、疾患概念の確立と概説

演 者：川 茂幸（松本歯科大学歯学部内科学・特任教授）

講演要旨：

IgG4関連疾患とはIgG4が関連する全身性疾患で、近年提唱された疾患概念である。自己免疫性疾患と考えられているが病因・病態の詳細は未だ不明である。本症の臨床的特徴は、①病変が全身に分布し、これらの多くはこれまで独自の病名で診断、治療されていた、②画像所見として腫大、結節、壁肥厚を呈する、③血中IgG4値が通常135mg/dl以上である、④病変局所にリンパ球形質細胞浸潤、IgG4陽性形質細胞浸潤を認める、⑤ステロイド治療に良好に反応する、⑥他のIgG4関連疾患を同時性、異時性に

合併することが多い、にまとめられる。自己免疫性膵炎、ミクリッツ病が代表的な構成疾患であるが、ほぼ全身諸臓器に分布することが明らかになってきた。

本疾患概念成立の過程には、①自己免疫性膵炎で血中IgG4値が高率・特異的に上昇する、②自己免疫性膵炎の病変組織にIgG4陽性形質細胞が特徴的に浸潤する、③自己免疫性膵炎には涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎などの膵外病変が全身性に合併する、④これら膵外病変にも膵組織と同様にIgG4陽性形質細胞が浸潤し、ステロイド治療に良好に反応する、などの事実が明らかになり、自己免疫性膵炎と膵外病変を包括する、IgG4が関連する全身性疾患が想定されるようになった経緯がある。

本セミナーではIgG4関連疾患、疾患概念確立の経緯と代表的なIgG4関連疾患である自己免疫性膵炎、涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などについて概説する。

日 時：2018年2月13日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第372回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：乳幼児から高齢者までのフッ化物臨床応用

演 者：荒川 浩久（神奈川県歯科大学大学院口腔科学講座・教授）

講演要旨：

私が昭和52（1977）年に神奈川県歯科大学を卒業した頃はう蝕の洪水でした。卒業直後からフッ化物洗口の介入研究に着手し、5年後には絶大な臨床効果を実感できました。しかしながら、昭和62（1987）年当時の日本のフッ化物配合歯磨剤の市場シェアはわずか12%でしたし、他のフッ化物応用にしても海外からかなり遅れをとっていました。そこで、日本でもフッ化物応用を普及させたいとい一心で、この道を歩み続けてきました。

今では子どもたちの歯冠部う蝕は減少していますが、日本ではフッ化物の全身応用が行われていないため、乳歯に対する対策が立てにくいのが現状です。さらに、超高齢社会を迎え、多数の歯が残る時代となった今、成人と高齢者のう蝕、とりわけ根面う蝕問題は喫緊の課題でとまっていることから、現在ではその課題にも取り組んでいますし、「フッ化物応用で歯周病も予防も！」という時代に向けた研究も進めています。フッ化物応用は永遠です。これからも歯科界は新しい課題に直面し、それを乗り越えていかなければなりません。

日 時：2018年3月6日(火) 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373回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：「歯科治療と末梢性顔面神経麻痺」および「内視鏡下鼻内副鼻腔開放術」

演 者：國弘 幸伸（慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科・准教授）

講演要旨：

私は歯科医師の皆様に対する講演を時折依頼されるが、私がお話しさせていただく内容は上顎のインプラント治療の合併症の予防と治療に関することであることが多い。今回は少しインプラント治療からは離れるが、

1. 歯科治療と末梢性顔面神経麻痺
 2. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術
- についてお話しさせていただこうと思う。

根管治療などの歯科治療後に末梢性顔面神経麻痺が生じることがあることは顔面神経麻痺を専門とす

る耳鼻咽喉科医の間ではよく知られている。しかし一般の歯科医師や耳鼻咽喉科医には、この事実はほとんど知られていない。講演のなかではこれまでの文献報告例を紹介しながら、なぜ歯科治療のあと顔面神経麻痺が生じるかについて解剖学的見地から私見を述べようと考えている。これまでの文献には歯科治療と顔面神経麻痺との関係に関してほとんど考察らしい考察がなされていない。私は、歯牙の知覚神経である三叉神経（第Ⅴ脳神経）と顔面神経（第Ⅶ脳神経）の中の副交感神経線維や味覚神経線維が併走していることが関係あるのではないかと考えている。

内視鏡下鼻内副鼻腔手術は、本邦では1990年代に入って急速に普及した。私が初めて内視鏡手術を手がけたのは1993年であった。講演のなかでは、慢性副鼻腔炎に対して古くから行われてきた副鼻腔根本術（根治術）がなぜ廃れたのか、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の利点は何か、逆に内視鏡下鼻内副鼻腔手術にはどのような弱点があるのかについてお話しさせていただこうと思っている。これらの話を進めるなかで、筆者が行っている鼻口蓋管嚢胞や術後性頬部（上顎）嚢胞に対する内視鏡下鼻内手術の手法も供覧したい。時間が許せば、上顎のインプラント治療前後の内視鏡下鼻内副鼻腔手術についても触れる。内視鏡下鼻内副鼻腔手術のひとつである Endoscopic modified medial maxillotomy (EMMM) は、インプラント治療後の上顎洞炎を含む歯性上顎洞炎や上顎洞真菌症に対してきわめて有用な術式である。

日 時：2018年4月13日(金) 17時30分～19時00分

場 所：創立30年記念棟 大会議室（常念岳）

第374回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：創造的研究（Developmental Research）と分析的研究（Analytical Research）『若い研究者が大学院時代や助教時代の研究や経験を如何に自分の人生やキャリアパスに有利に活用するか？』

演 者：角 保徳（国立長寿医療研究センター 歯科口腔先進医療開発センター・センター長）

講演要旨：

本講義の目標は標題のとおり、『若い研究者が大学院時代や助教時代の研究や経験を如何に自分の人生やキャリアパスに有利に活用するか？』であり、若い研究者の皆さまに少しでもお役に立てばと考えています。

研究の手法には分析的研究（Analytical Research）と創造的研究（Developmental Research）があると考えています。歯学部卒業後、臨床を行いながら長年研究に携わってき気づくことは、歯科の研究は分析的研究が極めて多いことです。歯科分野の新規技術は私が卒業した時点からほとんど導入されておらず、歯科界の課題となっています。歯科分野の新規技術がなかなか開発できないのは、歯科の研究が分析的研究を主体としており、論文を書くための研究、学位を取るための研究のみに偏っているのではないかと考えています。個人的な意見として、創造的研究のほうが、若い研究者の将来に資することが多いと考えています。

客員教授を務めるある大学の教授から創造的開発研究のノウハウを教えてほしいとの依頼があったので、最近開発を終了したドライマウス患者用の義歯安定剤開発をベースに、嫌われることを覚悟の上で本講義を行うことにしました。皆さまには慣れないテーマでの講義ですので、分かりづらい部分があるかもしれませんが、ご了承ください。

私は臨床家であり、専属の研究者ではありませんので、研究者の皆さまから見ると稚拙かもしれませんが、本講義の内容は、先生方の日頃の研究といささか乖離しているかもしれませんが、勝手なことを言うと思われるかもしれませんが、定年前の老人のたわごととお許しいただければ幸いです。

日 時：2018年4月19日(木) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第375回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：骨免疫連関による口腔細菌感染制御

演 者：塚崎 雅之（東京大学大学院医学系研究科免疫学日本学術振興会・特別研究員（PD））

講演要旨：

免疫系の過剰な活性化に伴う骨破壊は、関節リウマチや歯周病、癌の骨転移など、様々な炎症性骨疾患の病態において重要な役割を果たす。自己免疫疾患である関節リウマチの骨破壊機序を探索する中で、免疫系の司令塔である T 細胞と、骨吸収の実行役である破骨細胞との相互作用が解析され、「骨免疫学」という学問体系が生まれた。骨免疫学の進展は、関節リウマチにおける骨破壊メカニズムの解明や、治療薬の開発、その作用機序の理解に大きく貢献してきた。しかしながら、同じく代表的な炎症性骨疾患であり、最も罹患率の高い感染症の一つである歯周病の病態に関しては、未だ不明な点が多く残されている。

我々は、関節リウマチにおいて悪玉の免疫細胞と考えられてきた骨破壊性 T 細胞（Th17細胞及び exFoxp3Th17細胞）が、口腔細菌依存的に歯周炎組織に集積し、抗菌免疫を惹起し口腔細菌の排除に寄与すると同時に、破骨細胞による歯の支持骨吸収を誘導し感染源である歯の脱落を促すことで、感染及び炎症を終息させる「諸刃の剣」として機能することを明らかにした。本研究で得られた知見により、炎症性骨破壊は単なる炎症の副次的効果ではなく、口腔細菌感染に対する生体防御機構としての役割を持つ可能性が示唆された。

日 時：2018年4月20日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室

第376回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：エナメル芽細胞の分化と極性の制御機構、その破綻と歯科疾患について

演 者：原田 英光（岩手医科大学解剖学講座発生生物・再生医学分野・教授）

講演要旨：

エナメル上皮細胞は、エナメル質形成における細胞の分化過程で劇的な機能的・形態的变化を遂げる。しかし、それらは研究手法の限界から、機能的変化と形態的变化とをそれぞれわけて研究が行われているのが現状であり、機能と形態はリンクして変化するという原則を知っていてもその実体については十分に理解されていない。それは機能と形態を結びつける細胞内シグナルネットワークが明確に示されていないことが考えられる。経常的に成長するマウス切歯は上皮細胞の分化過程での機能的・形態的变化を観察する理想的モデルである。我々は細胞の極性を制御することで形態を維持すると同時に、エナメルタンパクの分泌を制御する細胞内シグナルネットワークとして Semaphorin4D-RhoA-Akt を発見した。このシグナル系の役割とその破綻に関連する歯科疾患について述べる。

日 時：2018年7月13日(金) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 研究所セミナー室