

2024 年 11 月 2 日 (土)

A 会場

式・他行事

理事長講演「歯科基礎医学会の存続と大いなる発展を目指して」

12:50 ～ 13:20 A 会場 (医学部記念講堂)

[C-01] 歯科基礎医学会の存続と大いなる発展を目指して

宇田川 信之 (松歯大 口腔生化)

12:50 ～ 13:20

A 会場

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 1

座長: 筑波 隆幸 (長大 院医歯薬 歯科薬理)

13:30 ～ 14:40 A 会場 (医学部記念講堂)

[SL1-01] ロボットと AI が実現する研究の自動化・遠隔化

○夏目 徹 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所)

13:30 ～ 14:40

シンポジウム

メインシンポジウム 1

「歯科基礎医学に展開したい栄養代謝研究の新機軸」

座長: 楠山譲二 (東医歯大 院医歯 生体情報継承)、松下祐樹 (長大 院医歯薬 細胞生物)

14:50 ～ 16:20 A 会場 (医学部記念講堂)

[MS1-01] 代謝リプログラミングによる糖代謝能向上の次世代伝播機構

○楠山譲二 (東医歯大 院医歯 生体情報継承)

[MS1-02] 炎症時における共生細菌と病原性細菌の代謝ネットワーク

○杉原康平¹、北本祥¹、北本宗子¹、鎌田信彦^{1,2,3}
(1. 阪大、免疫フロンティア セ、免疫微生物、2. Div Gastroenterol Hepatol, Dept Int Med, 3. Dept Pathol, Univ Michigan Med Sch)

[MS1-03] インスリン受容体シグナル伝達機構の新展開と糖尿病の病態

○長尾 博文^{1,2}、下村 伊一郎¹ (1. 阪大 院医 内分泌・代謝内科、2. 阪大 院医 代謝血管)

[MS1-04] 寒冷刺激は褐色脂肪由来の Specialized pro-resolving lipid mediator 分泌を促し肥満起因性の肝臓炎症を低下させる

○杉本 哲^{1,2}、Matthew Spite³、Yu-Hua Tseng¹
(1. Sect. Integ Physiol Metab, Joslin Dib. Cent, Harv Med Sch, 2. 京府医大 医 小児、3. Det Anesthesiol, Perioperat Pain Med, Brigham Women's Hosp)

Harvard Med Sch)

B 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 1

「Crosstalk and Connections: Exploring Interaction Between Bone and Multi-Organ System」

座長: 長谷川 智香 (北大 院歯 硬組織微細構造)、李 智媛 (北大 院歯 微生物)

14:50 ～ 16:20 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[US1-01] 赤外イメージ・ラマンイメージから探る骨と歯

○木村 - 須田廣美 (千歳科大 理工 応用科学生物)

[US1-02] Potential Bio-Signal: Links Between Osteoporosis and Alzheimer's Disease

○李 智媛 (北大 院歯 微生物)

[US1-03] 脂肪組織で合成されたエストロゲンによる腎臓を介した骨代謝制御機構

○池戸 葵¹、山下 美智子²、星野 麻衣子³、奥野 陽亮⁴、宇賀 稔⁵、谷藤 和也⁵、瀬川 博子⁵、福本 誠二⁶、今井祐記¹ (1. 愛媛大 プロテオサイエンスセ 病態生理、2. 愛媛大 医病院 乳腺セ 3. 東大 院農 生命科、4. 阪大 院医学 5. 徳大 院医歯薬 応用栄養 6. 徳大 藤井節郎医セ)

[US1-04] 慢性腎不全に伴う骨・血管石灰化異常

○長谷川 智香、網塚 憲生 (北大 院歯 硬組織微細構造)

C 会場

シンポジウム

次世代研究者シンポジウム

「歯科基礎医学会の大いなる発展を目指して」 - 注目の次世代研究者 -

座長: 自見 英治郎 (九大 院歯 OBT セ・口腔細胞工)、清島 保 (九大 院歯 口腔病理)

14:50 ～ 17:20 C 会場 (専斎ホール (良順会館 1F))

[NGRS-01] イメージング技術を用いた消化管センシング機構の解明

○市木貴子、照沼美穂 (新大 院医歯 口腔生化)

[NGRS-02] 齧歯類を用いた食感認知研究への挑戦

○中富千尋 (九歯大 歯 生理)

[NGRS-03] 侵襲性レンサ球菌感染症の発症に関与する細菌因子の網羅的探索

○大野誠之 (阪大 院歯 微生物、阪大 院歯 パイオインフォ)

[NGRS-04] 胎児期栄養環境と成熟後エネルギー代謝異常の因果メカニズムの追究

○安河内（川久保）友世¹、自見英治郎^{1,2}、平田雅人³
(1. 九大 院歯 OBT セ、2. 九大 院歯・口腔細胞工、
3. 福歯大 口腔医セ)

[NGRS-05] 唾液腺再生医療に向けた多能性幹細胞の応用
○田中準一（昭大 歯 口腔病理）

D 会場

シンポジウム

日本学術会議シンポジウム（市民公開講座）
「あごと顔の発生と進化」

座長：宿南 知佐（広大 院医系 生体分子機能）、井関 祥子（東
医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織）

14:50 ～ 16:20 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

[SCJS-01] オーバービュー

井関 祥子（日本学術会議連携会員、東医歯大 院医
歯 分子発生・口腔組織）

14：50 ～ 14：55

[SCJS-02] 歯の進化と発生

大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態）

14:55 ～ 15：20

[SCJS-03] 頭部形成の初期進化と発生

倉谷 滋（東医歯大 院医歯、理研 生命機能科学セン
ター）

15：20 ～ 16：15

[SCJS-04] クローニングリマークス

宿南 知佐（日本学術会議連携会員、広大 院医系 生
体分子機能）

16：15 ～ 16：20

E 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 3

「がん病態制御機構を考える～形態・代謝・シグナル伝達～」

座長：照沼 美穂（新大 歯 口腔生化）、三上 剛和（新大 医
顕微解剖）

14:50 ～ 16:20 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

[US3-01] 骨転移性乳癌細胞由来細胞外小胞を介した骨代謝制御
機序

○上原 範久¹、久本 由香里¹、三上 剛和²、山座 孝義¹
(1. 九大 院歯 分子口腔解剖、2. 新大 院医歯 顕微
解剖)

[US3-02] 新規がん治療 近赤外光免疫療法の現状と課題

○山口 晴香¹、鈴木 孝昌²、岡田 康男³、大野 淳也³、
佐野 拓人³、馬場 晶子⁴、柴田 繁之⁴、坂田 秀之⁴、石
川 晃宏⁴、森田 貴雄¹ (1. 日歯大 新潟生命歯 生化、

2. 新大 工、3. 日歯大 新潟生命歯 病理、4. 島津製
作所)

[US3-03] 歯周病と肥満による肝がんリスクの検討

○三上 剛和¹、早津学¹、津田 啓方²、石山詩織³、葛
西宏威⁴、岸上哲士^{5,6}、望月和樹³、鳥海拓⁷ (1. 新大
院医歯 顕微解剖、2. 日大 歯 生化、3. 山梨大 院総
合 生命環境、4. 山梨大 院医工 医学域、5. 山梨大
生命環境 生命工学、6. 山梨大 高度生殖補助技術セ、
7. 日歯大 新潟生命歯 解剖)

[US3-04] 低酸素応答とアミノ酸代謝～細胞老化制御・がん治療
への応用の可能性～

○南嶋 洋司¹、入江 和樹¹、荒牧 祐磨¹、小西 昭充¹、
伊原 奈帆²、南嶋 しづか³ (1. 群大 院医 生化、2. 慶大
医 麻酔、3. 群馬県立がんセ 麻酔)

[US3-05] 脂質代謝の制御から見出す新たな抗がん作用機構

○照沼美穂（新大 院医歯 口腔生化）

2024 年 11 月 3 日（日）

A 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 4

「医歯工連携による硬組織研究の最前線」

座長：木村・須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）、足立 哲
也（京府医大 院医 歯科口腔科）

9:00 ～ 10:30 A 会場（医学部記念講堂）

[US4-01] 医歯工連携による硬組織研究の最前線

○足立 哲也（京府医大 院医 歯科口腔科）

[US4-02] アパタイト核機能を活用した表面改質による生体活性
インプラント材料の開発

○数塚 武史（京大 院エネルギー エネルギー基礎）

[US4-03] 骨ミネラルの生成過程に着想を得た新規骨補填材の創製

○横井 太史（東医歯大 生材研 無機生体材料）

[US4-04] Bioactive glass による歯の保存

○鷲尾 絢子（九歯大 口腔保存治療）

[US4-05] 典型的な症状を示さない低ホスファターゼ症について

○高橋 有希（東歯大 歯 薬理）

[US4-06] 多孔性架橋ナノゲルを用いた骨芽細胞の 3D・ダイレク
ト・コンヴァージョンと骨再生医療への応用

○山本健太¹、田原義朗²、秋吉一成³、松田修¹ (1. 京
府医大 院医 免疫、2. 同志社大 生物化学工、3. 京
大 院工 生体機能高分子)

[US4-07] 赤外分光法・ラマン分光法による骨・軟骨組織分析法
のアップデート

○木村・須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）

B 会場

シンポジウム

日本歯科理工学会共催シンポジウム

「新たな歯科 / 医療材料への展開を目指して」

座長：阿部 薫明（長大 院医歯薬 生体材料）、池田 弘（九歯大 歯 生体材料）

9:00 ～ 10:30 B 会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[DES-01] バイオセラミックと各種分光分析法

大塚 裕太（鹿大 院医歯）

[DES-02] 近赤外線を用いた補綴修復物除去への材料学的アプローチ

○梶本 昇¹、南澤 宏瑚¹、佐藤 平²、丸田 道人¹、浜田 賢一³、都留 寛治¹（1. 福歯大 生体工、2. 福歯大 材料工、3. 徳大 院医歯薬 生体材料）

[DES-03] 多孔性炭酸アパタイトセメントの開発と in vivo 骨再生評価

○岸田 良、石川 邦夫（九大 院歯）

C 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 10

「医歯薬連携による歯周病菌の認知症への関与メカニズム解明最前線」

座長：武 洲（九大 院歯 口腔機能分子 OBT セ）、門脇 知子（長大 院医歯薬 フロンティア口腔）

9:00 ～ 10:30 C 会場（専斎ホール（良順会館 1F））

[US10-01] *Porphyromonas gingivalis* のアルツハイマー型認知症への関与メカニズム

○武 洲（九大 院歯 口腔機能分子 OBT セ）

[US10-02] 認知症の共通病態としての活性化グリアの神経毒性

○橋岡 禎征（旭川医大 医 精神医）

[US10-03] *Porphyromonas gingivalis* 由来外膜小胞 (OMVs) による血液脳関門及び腸上皮バリアの破綻機構

○野中 さおり（安田女大 薬）

[US10-04] *Porphyromonas gingivalis* の病原因子分泌機構

○佐藤 啓子¹、近藤 好夫²、佐藤 主税³、小野寺 貴恵¹、門脇 知子¹（1 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、2 長大 歯 総歯臨床教、3 日大 医）

D 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 5

「細胞外小胞」

座長：江口 傑徳（岡大 院医歯薬 歯科薬理）、樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

9:00 ～ 10:30 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

[US5-01] 細胞外小胞 (EV) の国際・国内アップデート

○江口 傑徳（岡大 院医歯薬 歯科薬理）

[US5-02] マトリックス小胞の分泌と機能：口腔癌における意義

○江口 傑徳¹、陸 彦因²（1. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、2. 北京大 深セン病 口腔医研）

[US5-03] 高転移性腫瘍エクソソームによる血管内皮の異常性獲得

○樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

[US5-04] 口腔がん細胞由来の細胞外小胞による内皮細胞への作用を介したがんの進展

○高橋 和樹¹、小林 美穂¹、井上 カタジナアンナ¹、吉岡 祐亮²、落谷 孝広²、渡部 徹郎¹（1. 東医歯大 院医歯 病態生化、2. 東医大 医総研 分子細胞治療）

[US5-05] 歯周病菌由来の細胞外小胞と全身疾患

○吉田 賀弥（徳大 院医歯薬 口腔保健支援）

[US5-06] 侵襲性歯周炎における細胞外小胞による炎症制御

○山本 直史¹、江口 傑徳²、大野 充昭³、高柴 正悟⁴（1. 岡大 院医歯薬 総合歯科、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 インプラント再生補綴、4. 岡大 院医歯薬 歯周病態）

E 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 6

「死因究明の現場から次の命を守るエビデンスの確立ー歯科基礎医学との連携と展開」

座長：岡 広子（広大 院医系 死因究明セ 法歯）、斉藤 久子（東医歯大 院医歯 法歯）

9:00 ～ 10:30 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

[US6-01] 死因究明等に関する教育及び研究拠点での歯科・歯科法医学との連携

○岡 広子（広大 院医系 死因究明セ 法歯）

[US6-02] 遺体からの感染リスクと感染対策

○斉藤 久子（東医歯大 院医歯 法歯）

[US6-03] ヒト生体中に潜む薬剤耐性菌：遺体の薬剤耐性菌検出状況との関連

○小松 澤均²、藤井 愛弓¹、松尾 美樹²、岡 広子³、野村 良太⁴、長尾 正崇⁵（1. 広大 院医系 口腔外、2. 広大 院医系 細菌、3. 広大 院医系 死因究セ、4. 広大 院医系 小児歯、5. 広大 院医系 法医）

[US6-04] 口腔内スキャナと深層学習を用いた歯科的個人識別法

の構築

○衛藤 希¹、山添淳一^{2,3} (1. 九大 院医 法医、2. 九大 院歯 口医連携、3. 九大 先端医療セ)

[US6-05] 遺体の全身の臓器における *Streptococcus mutans* の分布

○野村 良太¹、岡 広子²、松尾 美樹³、小松澤 均³、長尾 正崇^{4,5} (1. 広大 院医系 小児歯、2. 広大 院医系 死因究明セ 法歯、3. 広大 院医系 細菌、4. 広大 院医系 法医、5. 広大 院医系 死因究明セ 法医)

A 会場

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 2

座長：筑波 隆幸 (長大 院医歯薬 歯科薬理)

11:00 ~ 12:10 A 会場 (医学部記念講堂)

[SL2-01] オートファジーを基軸とした細胞内分解の仕組みと意義

水島 昇 (東京大学大学院・医学系研究科)

11:00 ~ 12:10

シンポジウム

メインシンポジウム 2

「骨と他臓器連関の新展開」

座長：小林 泰浩 (松歯大 総歯医研)、松下 祐樹 (長大 院医歯薬細胞生物)

15:20 ~ 16:50 A 会場 (医学部記念講堂)

[MS2-01] A novel macrophage subset promotes bone regeneration through the activation of Wnt signals in mesenchymal stromal cells

○Zhifeng He, Linan Shi, Yasuhiro Kobayashi (Inst Oral Sci, Matsumoto Dent Univ)

[MS2-02] MAIT 細胞による骨破壊制御

○梶川 哲宏 (東北大 院歯 歯内歯周)

[MS2-03] 骨細胞自然免疫応答による骨破壊制御

○吉本 哲也 (広大 病 口腔先端治療開発)

[MS2-04] 運動負荷時における筋-骨クロストーク

○坂本 英次郎 (長大 病 歯科保存治療)

B 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 7

「睡眠時低酸素が顎顔面形態・機能に与えるインパクト」

座長：加藤 隆史 (阪大 院歯 口腔生理)、小野 堅太郎 (九歯大)

15:20 ~ 16:50 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[US7-01] 麻酔中の低酸素が顎顔面形態・機能に与えるインパクト

○鮎瀬 卓郎 (長大 病 臨床研究セ)

[US7-02] 睡眠時の慢性間歇的低酸素が口腔顔面痛を惹起する神経メカニズム

○片桐 綾乃、加藤 隆史 (阪大 院歯 口腔生理)

[US7-03] 睡眠時無呼吸症モデルラットにおける成長障害の解明：世代を超えた成長発育の破綻・変容

○細道 純、小野 卓史 (東科大 院医歯 咬合機能矯正)

C 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 8

「The Current Reports on Oral Microbiome and Microbiota by Promising Challengers」

座長：鷺尾 純平 (東北大 院歯 口腔生化)、眞島 いづみ (奥羽大 歯 口腔感染免疫学)、永野 恵司 (北医大 歯 微生物)、大島 朋子 (鶴見大 歯 口腔微生物)、佐藤 拓一 (新大 院保健 臨床化学研)、泉福 英信 (日大 松戸歯 感染免疫)

15:20 ~ 16:50 C 会場 (専斎ホール (良順会館 1F))

[US8-01] Detection of pathogenic dental plaque using biofluorescence technology

Eun-Song Lee*, Elbert de Josselin de Jong, Baek-Il Kim (Dept Prev Dent Public Oral Health, BK21 PLUS Project, Yonsei Univ Coll Dent Republic of Korea)

[US8-02] Effect of the culture supernatant of probiotics candidate Lactobacilli on prevention of *Candida albicans* infection

○Tomoya Tasaki, Yoko Mukai, Tomoko Ohshima (Dept Oral Microbiol, Tsurumi Univ Sch Dent Med)

[US8-03] Search for Acetaldehyde-producing and -degrading Bacteria from the Oral Microbiome

○Chika Sato^{1,2}, Ryo Tagaino^{1,3}, Jumpei Washio¹, Yuki Abiko¹, Kaoru Igarashi², Nobuhiro Takahashi¹ (1.Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 2.Div Craniofacial Anomal, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 3.Div Mol Regen Prosthodont, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

[US8-04] Effects of oral moisturizing gel including silver ion on the biofilm formation

Cheng Xuefei and Hidenobu Senpuku (Dept Microbiol Immuno, Nihon Univ Sch Dent at Matsudo)

[US8-05] Profiling of Microbiota in the Remaining Bottled Unsweetened Tea and Coffee Beverages

Misato Miyazawa¹, Miho Kawachi¹, Anna Wakui^{1, 2}, Manami Imai¹, Hiroto Sano^{1, 3}, Yuki Abiko⁴, Jumpei Washio⁴, Nobuhiro Takahashi⁴, Takuichi Sato¹ (1.Div Clin Chem, Niigata Univ Grad Sch Health Sci, 2.Dept Med Technol, Niigata Univ Health Welfare, 3.Dept Pathol, Nippon Dent Univ at Niigata, 4.Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

[US8-06] Accurate Identification of Subgingival Plaque-Specific Bacteria and Its Utility in Evaluating Periodontal Status
○ Jiale Ma¹, Shinya Kageyama¹, Mikari Asakawa¹, Toru Takeshita¹ (1. Sect Prevent Dent Public Health, Kyushu Univ Grad Sch Dent)

D 会場

シンポジウム
アップデートシンポジウム 9
「Update on Periodontal Medicine - 基礎研究と臨床研究における歯周医学アップデート -」
座長：片桐 さやか（東医歯大 院医歯 口腔生命医）、高橋 直紀（新大 院医歯 歯周診断・再建）
15:20 ～ 16:50 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

[US9-01] 歯周炎と下部消化器疾患 ―粘膜関連細菌叢に着目した基礎的・臨床的検討―
○高橋 直紀（新大 院医歯 歯周診断・再建）
[US9-02] 歯周炎による糖尿病性腎症増悪における糸球体内の分子メカニズム
○新城尊徳¹、佐藤晃平¹、瀬々起朗²、岩下未咲³、横溝久⁴、西村英紀¹ (1. 九大 院歯 歯周病、2. 九大病院 歯周病、3. 長大 院医歯薬 歯周歯内治療、4. 福大病院 内分泌・糖尿病内科)
[US9-03] 関節リウマチと歯周炎の ACPA を介した双方向的な影響
○應原 一久（広大 医系 歯周病態）
[US9-04] 口腔内細菌叢破綻の世代を超えた影響
○片桐 さやか（東医歯大 院医歯 口腔生命医）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）

A 会場

シンポジウム
先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム
「若手研究者が牽引する硬組織研究の現在地とこれから」
座長：石丸直澄（東医歯大 院医歯 口腔病理）、大庭 伸介（阪大 院歯 組織発生生物）
8：50 ～ 10：30 A 会場（医学部記念講堂）

[AD-01] 骨免疫学の新時代へ向けて
塚崎雅之（昭大 歯 口腔生化）
[AD-02] シングルセル解析と細胞系譜追跡から紐解く歯周組織形成機構の解明
永田 瑞（東科大 院医歯 歯周病）
[AD-03] 骨組織微細構造学研究の現在と将来展望
長谷川 智香（北大 院歯 硬組織発生生物）
[AD-04] 骨格幹・前駆細胞を基軸とした硬組織再生研究の現在と未来
松下 祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

B 会場

シンポジウム
アップデートシンポジウム 11
「唾液分泌における自律神経の新たな調節機構」
座長：森田 貴雄（日歯大 新潟生命歯 生化）、春山 直人（九大 院歯 歯科矯正）
8:50 ～ 10:20 B 会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US11-01] 自律神経が制御する器官形成機構
○中村 卓史、若森 実（東北大 院歯 歯科薬理）
[US11-02] 唾液分泌における副交感神経性血流増加反応の重要性と唾液分泌障害との関連
○佐藤寿哉、島谷真梨、石井久淑（北医大 歯 生理）
[US11-03] ストア作動性カルシウム流入の異常はピロカルピン刺激時のマウス唾液分泌量を減少させる
○春山 直人（九大 院歯 歯科矯正）
[US11-04] ピロカルピン刺激による唾液分泌および遺伝子発現の変化
○森田 貴雄¹、坂詰 博仁¹、山口 晴香¹、根津 顕弘²、谷村 明彦² (1. 日歯大 新潟生命歯 生化、2. 北医大 歯 薬理)

C 会場

シンポジウム
教育講演
座長：美島 健二（昭和大 歯 口腔病理 J Oral Biosci 誌編集委員長）
10:00 ～ 10:50 C 会場（専斎ホール（良順会館 1F））

[ES-01] 若手研究者が知っておくべき研究&学術論文作成に必要な動物実験計画・統計学の基礎知識（主催：編集委員会）
○大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態、J Oral Biosci 誌副編集委員長）
10：00 ～ 10：50

A 会場

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 3

座長：筑波 隆幸（長大 院医歯薬 歯科薬理）

11：10～12：20 A 会場（医学部記念講堂）

[SL3-01] グリア細胞から痛みの慢性化機序に迫る

津田 誠（九州大学大学院・薬学研究院）

11：10～12：20

シンポジウム

メインシンポジウム 3

「歯周病予防の最前線 - 接合上皮から考える歯を守るバリア機能」

座長：原田 英光（岩医大 歯 発生生物）、大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態）

12:45～14:45 A 会場（医学部記念講堂）

[MS3-01] 接合上皮から考える歯周病とシンポジウムのねらい

○原田 英光（岩医大 歯 発生生物）

[MS3-02] 接合上皮の解剖学的特性

○大島 勇人¹（1. 新潟大 院医歯 硬組織形態）

[MS3-03] 接合上皮の発生・創傷治癒・再生のメカニズムと臨床的解釈

○山本 松男（昭大 歯 歯周病）

[MS3-04] 接合上皮のバリア機能から考える歯周病発症のリスク

○池崎 晶二郎、大津 圭史、原田 英光（岩医大 歯 発生生物）

[MS3-05] 歯肉接合上皮のメカノセンサーと歯周病

○城戸 瑞穂 吉本 怜子 澤田 孟志 高玮琦（佐大 医組織神経解剖）

B 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 12

「基礎と臨床の融合 ～リバーストランスレショナルリサーチによる癌治療への挑戦～」

座長：金子 直樹（九大 院歯 顎顔面腫瘍制御）、松下 祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

13:00～14:30 B 会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US12-01] 分子病理学から挑む共食い口腔がん細胞の役割の解明

○常松 貴明¹、牛尾 綾²、石丸 直澄²（1. 徳大 院医歯薬 口腔分子病態、2. 東医歯大 院医歯 口腔病理）

[US12-02] イタコン酸を用いたがん進展制御へのアプローチ

○林 慶和^{1,2,3}、佐伯 彩華³、平田 雅人²、自見 英治郎^{3,4}、安河内（川久保）友世³（1. 福岡大 歯 機能構造、2. 福岡大 口腔医研究セ、3. 九大 院歯 OBT 研究セ、4. 九大 院歯・口腔細胞工）

[US12-03] 新規がん化機軸を標的にした抗 p53 欠損型腫瘍戦略

○大谷 昇平、上野 智也、伊藤 公成（長大 院医歯薬 分子腫瘍生物）

[US12-04] 口腔扁平上皮癌における細胞障害性 CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の役割

○金子直樹^{1,2}、鮫島潤星¹、川野真太郎¹（1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT セ）

C 会場

シンポジウム

アップデートシンポジウム 13

「味覚情報伝達の分子・神経機構」

座長：實松 敬介（九大 院歯 口腔機能解析）、乾 賢（北大 院歯口腔生理）

13:00～14:30 C 会場（専斎ホール（良順会館 1F））

[US13-01] 甘味受容体の種特異的感受性のメカニズム

○實松 敬介^{1,2,3}、永里 侑貴¹、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3}（1. 九大 院歯 口腔機能、2. 九大 OBT セ、3. 九大 五感応用デバイス）

[US13-02] SNAP25 は Type III 味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する

○堀江 謙吾、美藤 純弘、吉田 竜介（岡大 院医歯薬 口腔生理）

[US13-03] 咽喉頭部における味蕾の機能

○中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福崎 まり^{1,2}、小野 堅太郎¹（1. 九歯大 生理、2. 九歯大 顎口腔機能矯正）

[US13-04] 味覚の相乗作用と情動生成を司るトップダウン神経回路

○小澤 貴明、尾山 賀信、柴田 智弘、阿部 万友佳、後藤 健太郎、米丸 ひなの、松本 悠真、岩本 涼太郎、櫻井 航輝、マクファーソン トム、疋田 貴俊（阪大 蛋白質研）

2024 年 11 月 3 日（日）

A 会場

式・他行事

第 24 回歯科基礎医学会ライオン学術賞講演

13:30～14:30 A 会場（医学部記念講堂）

[C-02] がん関連血栓症における腫瘍血管内皮細胞の役割の解明

○樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

13:30～14:00

[C-03] 硬組織修復を司る骨格幹細胞制御機構の全容解明

○溝口 利英（東歯大 口腔科セ）

14:00～14:30

A 会場

式・他行事

2024 年度（第 36 回）歯科基礎医学会学会奨励賞

14:40 ～ 15:10 A 会場（医学部記念講堂）

- [C-04] 化膿レンサ球菌のモジュロン同定と溶血毒素発現に寄与する代謝経路の研究
○広瀬 雄二郎¹（1. 阪大 院歯 微生物）
14:40 ～ 14:50
- [C-05] 島皮質から三叉神経脊髄路核尾側亜核への下行性投射は口腔顔面領域に対する痛み回避行動を促進する
○中谷 有香、山本 清文、小林 真之（日大 歯 薬理）
14:50 ～ 15:00
- [C-06] Runx2 の新規標的分子の同定と骨形成に対する機能解析
(Smoc1 and Smoc2 regulate bone formation as downstream molecules of Runx2)
○高畑 佳史（阪大 院歯 生化）
15:00 ～ 15:10

2024 年 11 月 3 日 (日)

E 会場

一般演題：口演発表

一般口演 歯・歯髄

座長：山中 淳之 (鹿児島大)

15:10 ～ 16:10 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O2-E-PM1-01] 歯の発生におけるメカノセンサー Piezo1 のエナメル質形成への影響

和田 裕子^{1,2}、城戸 瑞穂³、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 福岡大 生体構造 病態構造、3. 佐賀大 医 組織・神経解剖)

15:10 ～ 15:20

[O2-E-PM1-02] 象牙質異形成症 I 型における転写制御因子 PITX2 の機能解析

久本 由香里¹、園田 聡一郎¹、加藤 大樹¹、上原 範久¹、山座 孝義¹ (1. 九大 院歯 分子口腔解剖)

15:20 ～ 15:30

[O2-E-PM1-03] Intraflagellar transport protein 88 による象牙芽前駆細胞増殖制御機構への YAP と VGLL4 の関与

河田 かずみ¹、青山 絵理子²、滝川 正春²、久保 田 聡¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔生化、2 岡大 院医歯薬 歯先端研究セ)

15:30 ～ 15:40

[O2-E-PM1-04] オートファジー不全による歯髄細胞および象牙質形成への影響

依田 浩子¹、佐野 拓人²、大島 勇人¹ (1. 新大 院医歯 硬組織形態、2. 日歯大新潟 病理)

15:40 ～ 15:50

[O2-E-PM1-05] 象牙芽細胞を蛍光標識及び DT 投与により欠損させることができる Dspp-GFP-DTR マウスを用いた修復象牙質形成における象牙芽細胞の役割解析

松山 加乃¹、磯野 加奈¹、山崎 英俊¹ (1. 三重大 院医 幹細胞発生)

15:50 ～ 16:00

[O2-E-PM1-06] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development

韓 宇、中村 恵、笹野 泰之 (東北大 院歯学 顎口腔組織発生)

16:00 ～ 16:10

一般演題：口演発表

一般口演 発生・再生

座長：中富 満城 (産医大 産保)

16:20 ～ 17:00 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O2-E-PM2-01] 金魚の再生ウロコに関する分光学的検討

村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村・須田 廣美¹ (1. 千歳科大 院理工、2. 金沢大 臨海実験施設)

16:20 ～ 16:30

[O2-E-PM2-02] 転写因子 FOXO1 によるリン酸化ミオシン軽鎖 2(MLC2) を介した血管新生の促進機構

田村・辻 潔美¹ (1. 北大 院歯 口腔分子生化)

16:30 ～ 16:40

[O2-E-PM2-03] コンドロイチン硫酸基転移酵素 Chst11 の口蓋発生過程における役割

シャムマ ヒシャム¹、犬伏 俊博¹、横山 美佳¹、山城 隆¹ (1. 阪大 院歯 矯正)

16:40 ～ 16:50

[O2-E-PM2-04] ヒト歯周組織三次元モデルの創傷治癒に対する PMA と LPS 併用の阻害作用

肖 黎¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、佐伯 周子¹ (1. 日歯大 生命歯 生理)

16:50 ～ 17:00

2024 年 11 月 4 日 (月・休日)

C 会場

一般演題：口演発表

一般口演 腫瘍

座長：松尾 拡 (九歯大)

08:50 ～ 09:50 C 会場 (専斎ホール (良順会館 1F))

[O3-C-AM1-01] Wnt/ β -catenin による YAP シグナルの活性化が原発性骨内癌の病因に関与する

長谷川 佳那^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大病院 顎口腔外科、3. 九大 院歯 DDR 研究セ)

08:50 ～ 09:00

[O3-C-AM1-02] 腺様嚢胞癌における神経浸潤を促進するシグナル伝達の同定とその機能解析

藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究セ)

09:00 ～ 09:10

[O3-C-AM1-03] 骨芽細胞由来細胞外小胞による骨髄腫排他的ニッチ形成の分子機序の解明

寺町 順平¹、関 愛子¹、沢 禎彦¹ (1. 岡大

院医歯薬 口腔機能解剖)

09:10 ～ 09:20

[O3-C-AM1-04] DKK3 を標的とした相補性ペプチドの開発と評価

片瀬 直樹¹、藤田 修一¹ (1. 長大 院医歯薬 口腔病理)

09:20 ～ 09:30

[O3-C-AM1-05] 肺炎の浸潤・転移における *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来菌体外膜小胞の役割の検討

山口 雄大¹、安部 公博¹、中尾 龍馬¹ (1. 感染研 細菌一部)

09:30 ～ 09:40

[O3-C-AM1-06] *Ahnak* (desmoyokin 遺伝子) は酸性細胞外 pH により誘導され、がん細胞の運動に関与する

加藤 靖正¹、馬渡 琴織^{1,2} (1. 奥羽大 歯 口腔生化、2. 奥羽大 歯学部生)

09:40 ～ 09:50

D 会場

一般演題：口演発表

一般口演 骨・軟骨 1

座長：溝口 利英 (東京歯大)

08:50 ～ 09:50 D 会場 (第 1 講義室 (第 1 講義実習棟))

[O3-D-AM1-01] 難病 FOP の変異 ALK2 受容体はリガンド結合前に II 型受容体細胞内領域と会合することで Activin A の骨形成シグナルを活性化する

片桐 岳信¹ (1. 埼玉大 医 ゲノム基礎)

08:50 ～ 09:00

[O3-D-AM1-02] 骨髄間質細胞の疲労による生体恒常性の破壊機構の解明

呉 思濤¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

09:00 ～ 09:10

[O3-D-AM1-03] 抜歯窩修復骨形成に寄与する歯根膜幹細胞画分の同定

徳山 彰秀¹、伊藤 慎一郎¹、笠原 正貴^{1,2}、溝口 利英² (1. 東歯大 薬理学、2. 東歯大 口腔科研セ)

09:10 ～ 09:20

[O3-D-AM1-04] 骨芽細胞におけるビタミン D 受容体 (VDR) がカルシウム (Ca)・リン (Pi) 代謝性疾患の転帰を規定する

中道 裕子^{1,2}、劉 子洋²、何 治鋒¹、石 莉楠²、宇田川 信之^{1,2,3} (1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 院歯 硬組織機能解析、3. 松歯大 歯 生化学)

09:20 ～ 09:30

[O3-D-AM1-05] アレンドロネートの投与量の違いによる骨の細胞群の動態について

山本 知真也^{1,2}、原口 - 北構 真衣¹、石 硯¹、崔 佳キン¹、本郷 裕美¹、網塚 憲生¹、長谷川 智香¹ (1. 北大 院歯 硬組織、2. 陸上自衛隊 新町駐屯地)

09:30 ～ 09:40

[O3-D-AM1-06] イモリ下顎切除後の再生過程における組織学的解析

坪崎 健斗¹、田谷 雄二^{1,2}、埴 太有¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理、2. 日歯大 生命歯 初年次教育担当)

09:40 ～ 09:50

E 会場

一般演題：口演発表

一般口演 微生物

座長：吉田 明弘 (松本歯大)

08:50 ～ 09:50 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O3-E-AM1-01] *Porphyromonas gingivalis* の簡単・低コストな形質転換法

安部 公博¹、矢原 寛子²、山口 雄大¹、中尾 龍馬¹ (1. 感染研 細菌Ⅰ、2. 国際医療研究センター ゲノム医科学)

08:50 ～ 09:00

[O3-E-AM1-02] *Fusobacterium nucleatum* 亜種に対する 5- アミノレブリン酸を用いた光線力学療法有効性の比較解析

李 江嵐¹、南部 隆之¹、王 超²、滝川 博樹¹、円山 由郷¹、真下 千穂¹、沖永 敏則¹ (1. 大歯大 微生物、2. 南方医大口腔科学部口腔病院口腔インプラント セ)

09:00 ～ 09:10

[O3-E-AM1-03] *Porphyromonas gingivalis* 菌体破砕液に含まれる抗 *P. gingivalis* 活性物質の単離

佐藤 祐太郎^{1,2}、石原 和幸² (1. 岡大 院医歯薬 天然物化学、2. 東歯大 微生物)

09:10 ～ 09:20

[O3-E-AM1-04] *Actinomyces oris* 産生 Membrane Vesicles が口腔バイオフィルム形成に及ぼす影響についての検討

長島 輝明¹、鈴木 到¹、泉福 英信² (1. 日大 松戸歯 衛生、2. 日大松戸歯 感染免疫)

09:20 ～ 09:30

[O3-E-AM1-05] *A. actinomycetemcomitans* はマクロファージへとカ
スパーゼ 11 介在性インフラマソームの活性化を引き起
こし、関節炎を増悪化させる。

岡野 徳壽¹、鈴木 敏彦¹ (1. 東医歯大 院医
歯 細菌感染)

09:30 ～ 09:40

[O3-E-AM1-06] オ ー フ ァ ン 反 応 調 節 因 子 ArcA は、
Aggregatibacter actinomycetemcomitans に
おける過酸化水素に対する感受性と関連している
ラットマン モハマッドファリッド^{1,2}、大貝 悠
一¹、松本 愛理¹、中田 匡宣¹ (1. 鹿大 院医
歯 口腔微生物、2. 鹿大 院医歯 口腔顎顔面外科)

09:40 ～ 09:50

D 会場

一般演題：口演発表

一般口演 筋肉

座長：宿南 知佐 (広島大)

10:00 ～ 11:00 D 会場 (第 1 講義室 (第 1 講義実習棟))

[O3-D-AM2-01] 咬合不調和による心機能障害にはキサンチンオキ
シダーゼ由来の酸化ストレスが関与する

三ツ林 喬央¹、吹田 憲治¹、松尾 一郎²、伊
藤 愛子³、森井 彰仲²、松原 廉⁴、安部 真
理子³、宮本 豪³、大貫 芳樹¹、奥村 敏¹
(1. 鶴大 歯 生理、2. 鶴大 歯 歯周病、3. 鶴
大 歯 矯正、4. 鶴大 歯 小児歯)

10:00 ～ 10:10

[O3-D-AM2-02] 咬合不調和が咬筋に与える影響 –開口負荷モデル
マウスとキサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリ
ノールを用いた検討–

松原 廉¹、吹田 憲治²、三ツ林 喬央²、松尾
一郎³、伊藤 愛子⁴、森井 彰仲³、成山 明
具美¹、大貫 芳樹²、朝田 芳信¹、奥村 敏²
(1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴
大 歯 歯周病、4. 鶴大 歯 矯正)

10:10 ～ 10:20

[O3-D-AM2-03] 心臓型 AC 阻害薬 (ビガラビン) とビガラビン誘
導体による心筋障害に対する心臓保護効果の検討
早川 佳男¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、河
原 博¹、奥村 敏² (1. 鶴大 歯 麻酔、2. 鶴
大 歯 生理)

10:20 ～ 10:30

[O3-D-AM2-04] Mitf 遺伝子変異が骨格筋の組織リモデリングに及
ぼす影響

成山 明具美¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石
川 美佐緒³、伊藤 愛子⁴、松尾 一郎⁵、早
川 佳男⁶、松原 廉¹、朝田 芳信¹、奥村 敏²
(1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴
大 歯 解剖、4. 鶴大 歯 矯正、5. 鶴大 歯
歯周病、6. 鶴大 歯 麻酔)

10:30 ～ 10:40

[O3-D-AM2-05] 咬合異常によって誘発される心疾患の発症はレニ
ン-アンジオテンシン系が関与する

伊藤 愛子¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川
美佐緒³、松尾 一郎⁴、早川 佳男⁵、安部 真
理子¹、宮本 豪¹、友成 博¹、奥村 敏² (1. 鶴
大 歯 矯正、2. 鶴大 歯 矯正、3. 鶴大 歯
生理、4. 鶴大 歯 解剖、5. 東医大 茨城医療セ
ンター 口外、6. 鶴大 歯 麻酔)

10:40 ～ 10:50

[O3-D-AM2-06] *Porphyromonas gingivalis* 由来内毒素が、心拍変動
に与える影響について

松尾 一郎¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、伊藤
愛子³、石川 美紗緒⁶、早川 佳男⁷、成山 明
具美⁵、長野 孝俊⁴、奥村 敏² (1. 東医大 茨
城医セ ンター 口外、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 矯正、
4. 鶴大 歯 歯周病、5. 鶴大 歯 小児歯、6. 鶴大 歯
口腔解剖、7. 鶴大 歯 麻酔)

10:50 ～ 11:00

E 会場

一般演題：口演発表

一般口演 歯周組織

座長：城戸 瑞穂 (佐賀大)

10:00 ～ 10:50 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O3-E-AM2-01] 歯周炎に対する抹茶含嗽の治療効果を調べるパイ
ロットランダム化比較試験

中尾 龍馬¹、高井 英樹²、小方 頼昌² (1. 感
染研 細菌 1 口腔細菌、2. 日大 松戸歯 歯周)

10:00 ～ 10:10

[O3-E-AM2-02] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受
容体抗体の歯周炎に対する影響について

藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹ (1. 広
大 院医 歯周)

10:10 ～ 10:20

[O3-E-AM2-03] 銀ナノ粒子はヒト細胞に対しミトコンドリア機能
の変化を介して ACE2 発現を減少させる

高橋 将世¹、富田 和男¹、五十嵐 健人¹、上
川 善昭²、佐藤 友昭^{1,2} (1. 鹿大 院医歯 応

用薬理、2. 鹿大 院医歯 地域包括ケア)

10:20 ~ 10:30

[O3-E-AM2-04] アネキシン A5 は WNT シグナルを介して石灰化調節因子を制御する

出野 尚¹、小松 浩一郎¹、中島 和久¹、雨宮 俊彦²、新井 嘉則²、二藤 彰¹ (1. 鶴大 歯薬理、2. 日大 歯 放射線)

10:30 ~ 10:40

[O3-E-AM2-05] ヒト口腔粘膜上皮細胞における β -galactosidase 及び LaminB1 の加齢による発現

宇田川 琢¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、石川 昂¹、松坂 賢一² (1. 東歯大 法歯人類、2. 東歯大 病理)

10:40 ~ 10:50

B 会場

一般演題：口演発表

一般口演 神経

座長：重村 憲徳 (九大)

10:30 ~ 11:00 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[O3-B-AM1-01] 三叉神経系からの入力を受ける視床ニューロンの樹状突起スパインの形態解析

倉本 恵梨子¹、後藤 哲哉¹ (1. 鹿大 院医歯機能形態)

10:30 ~ 10:40

[O3-B-AM1-02] ビタミン B₂ 欠乏状態における塩味に対する嗜好性、リック率及び味覚関連分子の遺伝子発現

安尾 敏明¹、岩田 周介¹、諏訪部 武¹、高橋 慎平¹、裕 哲崇¹ (1. 朝日大 歯 口腔生理)

10:40 ~ 10:50

[O3-B-AM1-03] 咽頭・喉頭領域の TRPV4 チャネルは水誘発性嚥下反射と上喉頭神経の応答に関与している

ホサイン モハマド ザキル¹、安藤 宏²、ロイ リタ ラニ¹、北川 純一¹ (1. 松歯大 生理、2. 松歯大 生物)

10:50 ~ 11:00

D 会場

一般演題：口演発表

一般口演 骨・軟骨 2

座長：茶谷 昌宏 (昭和)

13:00 ~ 14:00 D 会場 (第 1 講義室 (第 1 講義実習棟))

[O3-D-PM1-01] NF- κ B シグナルの活性化は卵巣摘出術による骨量減少と体重増加を制御する

自見 英治郎^{1,2}、高 靖²、溝上 顕子¹、松田

美穂²、青木 和広³、片桐 岳信⁴、安河内 (川久保) 友世¹ (1. 九大院歯 OBT セ、2. 九大院歯 口腔細胞工学、3. 東歯大 院医歯 口腔基礎工、4. 埼玉大 医 ゲノム基礎)

13:00 ~ 13:10

[O3-D-PM1-02] Leptin receptor 陽性細胞の LRP1 欠損が骨組織再生に与える影響

二宮 禎¹、仮谷 仁志²、溝口 利英³、高橋 富久¹ (1. 日大 歯 解剖 1、2. 日大 歯 矯正、3. 東歯大 歯 口科研)

13:10 ~ 13:20

[O3-D-PM1-03] 機械的刺激受容体 Piezo1 の活性化は骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 のエストロゲン応答と骨化を抑制する

鈴木 啓¹ (1. 北大 遺制研 分子生体防御)

13:20 ~ 13:30

[O3-D-PM1-04] 骨芽細胞の形態と分化に与える Candidalysin の影響 -AI による解析

翁 瑤¹、塩津 範子²、池亀 美華¹、岡村 裕彦¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔形態、2. 岡大病総合歯科)

13:30 ~ 13:40

[O3-D-PM1-05] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice

余 心航¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生)

13:40 ~ 13:50

[O3-D-PM1-06] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明

永田 崇¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

13:50 ~ 14:00

E 会場

一般演題：口演発表

一般口演 免疫・炎症

座長：片桐 さやか (東歯大)

13:00 ~ 13:40 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O3-E-PM1-01] 好中球の NETs 産生における PLD1 の新たな役割の解明

相原 良亮¹、北村 知昭¹ (1. 九歯大 保存)

13:00 ~ 13:10

[O3-E-PM1-02] 胸腺髄質線維芽細胞による Foxp3 陽性制御性 T 細胞の誘導

園田 聡一郎¹、久本 由香里¹、加藤 大樹¹、
上原 範久¹、山座 孝義¹ (1. 九大 院歯 分子
口腔解剖)

13:10 ~ 13:20

[O3-E-PM1-03] マクロファージ活性におけるトランスロケーター
プロテイン (TSPO) の機能解明

深田 美緒¹、長谷川 陽¹、松浦 信幸¹、大野
建州² (1. 東歯大病 歯、2. 東歯大 口腔科セ)

13:20 ~ 13:30

[O3-E-PM1-04] *Porphyromonas gingivalis* の外膜小胞が大腸炎
に及ぼす影響

池亀 美華¹、福原 瑤子¹、岡村 裕彦¹ (1. 岡
大 院歯歯薬 口腔形態)

13:30 ~ 13:40

一般演題：口演発表

一般口演 唾液腺

座長：吉垣 純子 (日大松戸歯)

13:50 ~ 14:40 E 会場 (第 2 講義室 (第 2 講義実習棟))

[O3-E-PM2-01] Histidine decarboxylase 欠損は、抗老化因子
Klotho 発現維持を介して加齢マウス顎下腺内リ
ンパ球浸潤を抑制する

大塚 裕忠¹、野中 直子² (1. 日獣大 獣医
獣医解剖、2. 昭大 歯 口腔解剖)

13:50 ~ 14:00

[O3-E-PM2-02] コロナウイルス禍下のマスク常用生活が口腔環境
に与えた影響について

宮本 奈穂美¹、小林 恒²、村下 公一³、玉田
嘉紀¹ (1. 弘大 院医 健康・医療データセ、2. 弘
大 院医 口腔外科、3. 弘大 健康未来イノベ)

14:00 ~ 14:10

[O3-E-PM2-03] 高 機 能 細 胞 Effective-Mononuclear Cells
(E-MNC) は障害唾液腺において DAMPs 制御を
起点として組織再生に機能する

井 隆司¹、叶井 里歩¹、関 誠²、住田 吉慶¹
(1. 長大 院歯歯 先進口腔医療開発、2. セル
アクシア (株))

14:10 ~ 14:20

[O3-E-PM2-04] 顎下腺・舌下腺摘出後のラット耳下腺における筋
上皮細胞の変化

小野澤 豪^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆき¹、鈴
木 海登¹、坂東 康彦¹、天野 修¹ (1. 明海大
組織、2. 顎顔面口腔外科)

14:20 ~ 14:30

[O3-E-PM2-05] 唾液腺 ADAM17 発現に対する肥満・加齢の影響
とメトホルミンの効果

四釜 洋介¹、大塚 邦紘²、石丸 直澄^{2,3}、松
下 健二^{1,4} (1. 長寿セ 口腔疾患研究、2. 徳大
院歯歯薬 口腔分子病態、3. 東歯歯大 院歯歯
口腔病理、4. 大垣女短大 歯科衛生)

14:30 ~ 14:40

D 会場

一般演題：口演発表

一般口演 鑑別

座長：斉藤 久子 (東歯歯大)

14:10 ~ 14:30 D 会場 (第 1 講義室 (第 1 講義実習棟))

[O3-D-PM2-01] 死因究明等推進基本法における歯科医師の役割
山田 良広¹ (1. 神歯大)

14:10 ~ 14:20

[O3-D-PM2-02] 転移学習を用いた人工知能による小臼歯の歯種鑑
別

五十嵐 由里子¹、金子 美泉²、内木場 文男²、
榊 実加¹、近藤 信太郎¹ (1. 日大 松戸歯、2. 日
大 理工)

14:20 ~ 14:30

2024 年 11 月 2 日 (土)

ポスター会場

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

13:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P1-1-61] 顎骨骨代謝に特異な BMP シグナルの機能

杉原 真衣子^{1,2}、三品 裕司² (1. 阪大 院歯 矯正、
2. ミシガン大学 歯 生命材料 補綴科)

[P1-1-62] 鶏大腿骨におけるアメリカミズアブ black soldier fly
(BSF) 飼料 (昆虫食) が骨形成に及ぼす影響

三島 弘幸¹、松本 由樹² (1. 鶴大 歯 歯科理工、2. 香
川大 農 応用生物)

[P1-1-63] レチノイン酸シグナルによる軟骨細胞の分化抑制と成
熟促進

内部 健太¹、河野 尚平¹、寺山 隆司¹ (1. 広大
院医 顎顔面解剖)

[P1-1-64] マウス頭蓋底発生における septoclast の局在

坂東 康彦¹、鈴木 海登^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆ
き¹、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯
口腔顎顔面外科)

[P1-1-65] Autologous Fibrinogen Glue の添加がサング顆粒を
用いた抜歯創の治療に与える影響

井上 彩¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、

西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯医学教育開発セ)

[P1-1-66] スクレロスチン遺伝子欠損マウスの骨形成には主にリモデリングベースの骨形成が寄与する

小出 雅則¹、小林 泰浩¹、山下 照仁^{1,2}、宇田川 信之^{1,3} (1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 歯 化学、3. 松歯大 歯 生化)

[P1-1-67] 骨形成に及ぼす破骨細胞由来のカップリング因子と骨基質由来の TGF- β の相互作用とすみ分け

唐木田 丈夫¹、大熊 理紗子¹、山本 竜司¹、山越 康雄¹ (1. 鶴大 歯 生化)

[P1-1-68] 末梢血から作製した Concentrated Growth Factors が抜歯創治癒に与える影響

岡森 大典¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯科医学教育開発セ)

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

13:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P1-2-01] 合成ペプチドの併用は骨芽細胞分化を促進する

菅森 泰隆¹、小嶋 禎子²、青木 和広³、柴田 陽¹ (1. 昭大 歯 歯理工、2. 昭大 歯 インプラント、3. 東医歯大 院医歯 口腔基礎工)

[P1-2-02] Long-ncRNA, RP11-399K21.11 による骨芽細胞分化制御機構

小野寺 晶子¹、間 奈津子¹ (1. 東歯大 生化)

[P1-2-03] ニワトリ胚頭蓋顔面領域の一次、二次軟骨における tenascin-C および type III collagen の発現

柴田 俊一¹、高橋 昌己¹、渋井 徹¹、武智 正樹²、入江 一元¹ (1. 北医療大 歯 解剖、2. 順大 院医解剖生体構造)

[P1-2-04] 老化間葉系幹細胞は cGAS-STING 経路により Wnt- β -カテニン阻害因子を分泌し骨芽細胞分化を抑制する

石田 昌義¹、岩本 莉奈¹、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1. 松歯大 総歯研 機能解析、2. 松歯大 生化)

[P1-2-05] 無機ポリリン酸により形成誘導された石灰化物はインスリンの作用により脱灰される

藤樹 立明¹、津田 啓方²、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)

[P1-2-06] CD302/CLEC13A は骨芽細胞の生存、遊走、および成熟を促進する。

青山 絵理子¹、久保田 聡^{1,2}、滝川 正春¹ (1. 岡大 院医歯薬 先端領域研究セ、2. 岡大 院医歯薬 口腔生化)

[P1-2-07] Siglec-15 は破骨細胞の分化・機能のみならず骨芽細胞

分化に重要な役割を果たす

中村 美どり¹、小出 雅則²、上原 俊介¹、山下 照仁²、中道 裕子²、中村 葵³、岩本 莉奈²、小林 泰浩²、宇田川 信之¹ (1. 松歯大 生化、2. 松歯大 総歯研 硬組織機能、3. 松歯大 院歯 硬組織機能)

[P1-2-08] 若齢マウスと高齢マウスにおける耳下腺 CD36 の唾液分泌への関与

佐藤 慶太郎^{1,2}、大野 雄太¹、長瀬 春奈¹、柏俣 正典¹、安達 一典² (1. 朝日大 歯 薬理、2. 明海大 歯 薬理)

[P1-2-09] 咀嚼刺激による耳下腺の自己回復シグナルの解明と回復に関わる遺伝子の同定

根津 顕弘¹、高橋 茂²、加藤 志織³、谷村 明彦¹ (1. 北医療大 歯 薬理、2. 北大 院歯 口腔機能解剖、3. 北医療大 歯 5年)

[P1-2-10] 喫煙者と非喫煙者における、うま味刺激誘導性唾液タンパク質バイオマーカーの評価

古山 昭¹、大須賀 謙二¹、川合 宏仁¹ (1. 奥羽大 歯 口腔機能分子生物)

[P1-2-11] 唾液腺由来 HSY 細胞からの細胞外小胞の分離

加藤 治¹、横山 愛¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸 歯 生理)

[P1-2-12] 唾液腺への組織傷害で誘導された腺房細胞増殖因子の作用機序の検討

横山 愛¹、加藤 治¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸 歯 生理)

[P1-2-13] 唾液腺細胞の Cdc42 欠損が SNARE 発現とエンドサイトーシスに与える影響：細胞極性と分泌機能維持の新たな制御経路

設楽 彰子¹、長瀬 春奈²、大野 雄太²、柏俣 正典³ (1. 朝日大 歯 生物、2. 朝日大 歯 薬理、3. 朝日大 歯 基礎教育)

[P1-2-14] 陰イオンチャネル Ttyh3 の唾液腺分泌顆粒における局在と機能

福島 美和子¹、吉垣 純子²、佐藤 慶太郎³、井上 知¹、藤川 芳織¹、野中 直子¹ (1. 昭大 歯 口腔解剖、2. 日大 松戸 歯 生理、3. 日大松戸 歯 生理、4. 朝日大 歯 薬理)

[P1-2-15] カルバコールにより誘発される顎下腺腺房細胞 Cl⁻ 分泌の SGLT1 による維持機構

杉田 誠¹ (1. 広大 院医 口腔生理)

[P1-2-16] マウス顎下腺における PER2::LUC 発現変動の発生と生後発達の過程

内田 仁司¹、中村 渉² (1. 富山大 医 分子医科薬理、2. 長大 院医歯薬 加齢口腔生理)

2024 年 11 月 3 日 (日)

ポスター会場

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

09:00 ～ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P2-1-61] マウスマクロファージ様 RAW-ASC 細胞の炎症性サイトカイン産生における Toll-like receptor 2 リガンドとアレンドロネートの相乗効果
玉井 利代子¹、清浦 有祐¹ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御)
- [P2-1-62] 歯周病原細菌に特異的な免疫応答による歯周病の病態形成機構の解明
永尾 潤一¹、中上 昌信¹、岸川 咲吏^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、根来 (安松) 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 覚¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-1-63] 歯周病原細菌感染による歯周病マウスモデルの病態評価
Nakagami Masanobu^{1,2}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、豊永 憲司^{1,3}、岩井 覚¹、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、吉永 泰周^{2,3}、坂上 竜資²、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔治療 歯周、3. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-1-64] シグナル分子 PRIP は腸管関連リンパ組織の形成に必須の分子である
木屋 奈央子¹、川野 真太郎⁵、自見 英治郎^{3,4}、松田 美穂³ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 生医研 粘膜防御、3. 九大 院歯 口腔細胞、4. 九大 院歯 OBT 研究セ、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)
- [P2-1-65] 低酸素環境にあるマスト細胞での LPS 誘導性 IL-13、IL-33 発現における HIF-1 α の役割
千葉 紀香¹、大西 智和¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大院医歯 口腔生化)
- [P2-1-66] エピカテキンは歯肉線維芽細胞における CCL19 発現を抑制し歯周炎の進行を緩和する
佐野 朋美¹、袁 美群¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)
- [P2-1-67] 糖尿病を発生した *T. denticola* 感染を伴う実験的歯周炎マウスの IgA 腎症の発症
大西 智和¹、橋本 雅仁²、千葉 紀香¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大院医歯 口腔生化、2. 鹿大院理工 化学生命工学プログラム)
- [P2-1-68] *P. gingivalis* LPS と低量 $A\beta$ の共負荷はミクログリアの依存したニューロンにおけるシナプス喪失を引き起こす

桂 淑格^{1,2}、武 洲^{2,3}、佐野 朋美²、兼松 隆² (1. 九大 院歯 口腔顎顔面外科、2. 九大 院歯 口腔機能分子、3. 九大 院歯 OBT 研究センター)

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

09:00 ～ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P2-2-01] *Staphylococcus aureus* 由来膜小胞の経鼻免疫による抗原特異的 IgA 抗体応答の誘導についての検討
瀧澤 智美¹、齋藤 真規¹、泉福 英信¹ (1. 日大・松戸歯・感染免疫)
- [P2-2-02] *Candida albicans* 感染における免疫受容体シグナル関連分子の役割
豊永 憲司^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、田崎 園子¹、加地 英美¹、岸川 咲吏^{1,2}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来 香奈江^{1,2}、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-2-03] マウス刺激脾細胞のインターフェロン γ 産生能におよぼす間質細胞の効果はミダゾラムにより改変される
神谷 真子¹、高山 英次²、梅村 直己²、上野 恭平²、村松 泰徳³、川木 晴美²、近藤 信夫⁴ (1. 朝日大 営 化学、2. 朝日大 歯 口腔生化、3. 朝日大 歯 口腔外科、4. 朝日大 歯 化学)
- [P2-2-04] 糖尿病モデルマウス腎におけるナトリウム - グルコース共輸送体について
梶原 弘一郎¹、沢 禎彦²、関 愛子³、石川 翔子¹ (1. 福歯大 矯正、2. 岡大院医歯 口腔機能解剖、3. 岡大院医歯 麻酔)
- [P2-2-05] マウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞における炎症性サイトカイン誘導性マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現制御に関わる研究
阿部 カレン^{1,2}、横田 聖司¹、浅沼 莞奈²、帖佐直幸¹、佐藤 和朗²、石崎 明¹ (1. 岩医大 歯 生化、2. 岩医大 歯 矯正)
- [P2-2-06] 末梢神経損傷後の脊髄後角におけるニューロンの興奮性の変化とグリア細胞の活性化
寺山 隆司¹、内部 健太¹、河野 尚平¹ (1. 広大院医系 顎顔面解剖)
- [P2-2-07] 咬合支持の回復による認知症誘発因子の抑制作用
前芝 宗尚^{1,2}、鍛冶屋 浩^{2,3}、後藤 加寿子⁴、関 貴良史^{1,2}、藤田 亜美³、都築 尊¹ (1. 福歯大 有床義歯、2. 福歯大 口腔医研セ、3. 福歯大 細胞生理、4. 福歯大 歯科衛生)
- [P2-2-08] 3 種混合味溶液に味覚嫌悪を条件づけられたラットの般化と消去の特徴
高橋 慎平¹、岩田 周介¹、安尾 敏明¹、諏訪部 武¹、

碓 哲崇¹ (1. 朝日大 歯 口腔生理)

[P2-2-09] カプサイシン添加によるマウス味溶液摂取行動への影響
岩田 周介¹、安尾 敏明¹、高橋 慎平¹、諏訪部 武¹、
安松 啓子²、碓 哲崇¹、二ノ宮 裕三³ (1. 朝日大
歯 口腔生理、2. 東歯大 短大 歯科衛生、3. モネル
化学感覚研)

[P2-2-10] 絶水ラットに嗜好性または忌避性味溶液を提示した時
の摂取行動の比較
真部 いづみ¹、山崎 真帆^{1,2,3}、高橋 慎平²、岩田
周介²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、河野 哲¹、碓
哲崇² (1. 朝日大 歯 歯科保存 (歯内療法)、2. 朝日
大 歯 口腔生理、3. 朝日大 歯 口腔外科)

[P2-2-11] 慢性間欠的低酸素負荷が顎運動に関与する橋延髄網様
体の神経核の活動性に与える影響
簗田 宜子^{1,2}、片桐 綾乃¹、豊田 博紀¹、田中 晋²、
加藤 隆史¹ (1. 阪大 院歯 口腔生理、2. 阪大 院
歯 口外)

[P2-2-12] 中枢神経系の損傷部で瘢痕組織を構築する線維芽細胞
の発起源について
吉岡 望^{1,2}、吉本 由紀³、井関 祥子³、影山 幾男¹
(1. 日歯大 新潟歯 解剖、1. 2. 新大 院医歯 脳機能形
態、3. 東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織)

[P2-2-13] ティラピア咽頭顎骨内に分布する迷走神経の中枢投射
について
井村 幸介¹、船越 健悟¹ (1. 横市大 医 神経解剖)

[P2-2-14] 乳幼児期マウスのセボフルラン麻酔後脳神経障害のク
ロニジンによる予防効果
奥村 陽子¹、永井 亜希子²、奥田 真弘¹、池田 や
よい² (1. 愛院大 歯 麻酔、2. 愛院大 歯 解剖)

[P2-2-15] ヒト甘味、うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子のグルココルチ
コイドによる発現制御機構の解析
豊野 孝¹、松山 佳恵²、片岡 真司²、瀬田 祐司²
(1. 九歯大・LD 教育、2. 九歯大・解剖)

[P2-2-16] 閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける味覚嗜好性の変容
川端 由子¹、高井 信吾^{1,2}、岩田 周介³、實松 敬
介^{1,4,5}、兼松 隆⁶、自見 英治郎^{5,7}、重村 憲徳^{1,4} (1. 九
大 院歯 口腔機能解析、2. 九大 院歯 DDR 研究セ、3. 朝
日大 歯 口腔生理、4. 九大 五感応用デバイス研究開発
セ、5. 九大 院歯 OBT 研究セ、6. 九大 院歯 口腔機能
分子、7. 九大 院歯 口腔細胞工学)

2024 年 11 月 4 日 (月・休日)

ポスター会場

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

09:00 ~ 15:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P3-1-01] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* のジペプチ
ド産生マトリックス

根本 孝幸^{1,2}、白倉 佳奈¹、澤瀬 萌々¹、西俣 は
るか¹、根本 優子^{1,2}、田上 直美¹、下山 佑²、三
浦 利貴²、石河 太知² (1. 長大 院医歯薬 小児歯、2. 岩
医大 分子微生物)

[P3-1-02] *Streptococcus pneumoniae* のモジュロン同定と
RNA-seq 解析への応用

広瀬 雄二郎¹、池田 恵莉¹、大野 誠之^{1,2}、山口
雅也^{1,2,3,4}、川端 重忠^{1,3} (1. 阪大・院歯・微生物、2. 阪
大・院歯・バイオインフォ、3. 阪大・CiDER、4. 阪大・
微研・バイオインフォセ)

[P3-1-03] 歯垢染色剤を用いた *Candida albicans* に対する抗菌光
線力学療法の殺菌メカニズムの解明

吉田 彩佳¹、稲葉 啓太郎²、浜田 信城²、吉野 文
彦³ (1. 神歯大 院歯 歯教育、2. 神歯大 院歯 口
腔細菌、3. 神歯大 院歯 歯科薬理)

[P3-1-04] *Fusobacterium nucleatum* LPS が誘導する近位尿細管
SGLT2 の過剰発現による糖尿病増悪機構

関 愛子¹、梶原 弘一郎²、寺町 順平³、沢 禎彦³
(1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 福歯大 矯正、3. 岡大
院医歯薬 口腔機能解剖)

[P3-1-05] 口腔常在 *Neisseria* 属細菌は *Porphyromonas gingivalis*
の歯肉上皮細胞への感染を阻害する

福田 翔太¹、赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)

[P3-1-06] *Porphyromonas gingivalis* が有する線毛の多様性と
オートファジーとの関係性の検討

加藤 綾香^{1,2}、内記 良一²、中西 祥吾^{2,3}、三輪 尚
慶^{1,2}、岩瀬 智彦²、名和 弘幸¹、長谷川 義明² (1. 愛
院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微生物、3. 愛院大 歯 歯
周病)

[P3-1-07] *Porphyromonas gingivalis* D83T3 株における Mfa1 線
毛の性状解析

三輪 尚慶^{1,2}、藤本 実結菜^{1,2}、内記 良一²、榮 宏
太郎²、岩瀬 智彦²、西川 清²、名和 弘幸¹、長谷
川 義明² (1. 愛院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微
生物)

[P3-1-08] *Porphyromonas gingivalis* の FimA 線毛発現量に変動を
来す 2 成分制御系センサー内アミノ酸置換

西川 清¹、飯田 晴佳²、川口 美須津²、佐藤 琢麻
²、宮澤 健²、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、
2. 愛院大 歯 矯正)

- [P3-1-09] *Streptococcus intermedius* が産生する Intermedilysin に対する阻害剤の探索
藤本 あい¹、田端 厚之²、友安 俊文²、長宗 秀明² (1. サンスター (株) 研究開発統括部、2. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)
- [P3-1-10] メナジオンは *Porphyromonas gingivalis* の増殖を阻害する
才木 桂太郎¹、田代 有美子¹、山中 幸¹、高橋 幸裕¹ (1. 日歯大 生命歯 微生物)
- [P3-1-11] 終末代謝産物解析からみる口腔 *Veillonella* のエネルギー代謝
眞島 いづみ¹、中澤 太²、村田 清志³ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御 口腔感染免疫、2. インドネシア大 歯 口腔生物、3. 奥羽大 薬 天然資源)
- [P3-1-12] 初期歯周病における縁下歯垢細菌叢の特徴
赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)
- [P3-1-13] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* FimA 線毛における付随タンパク質の機能解析
花井 亮丞¹、内記 良一²、飯田 晴佳¹、佐藤 琢麻¹、西川 清²、宮澤 健¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 微生物)
- [P3-1-14] 歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* における 9 型分泌機構の機能阻害物質スクリーニング方法の構築
佐々木 祐子¹、庄子 幹郎¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院歯歯 微生物)
- [P3-1-15] ラクトフェリンは SARS-CoV-2 オミクロン株疑似ウイルスの感染を抑制する
小林 美智代¹、前田 豊信²、遊佐 淳子³、加藤 靖正²、廣瀬 公治¹ (1. 奥羽大 歯 口腔衛生、2. 奥羽大 歯 口腔生化学、3. 奥羽大 歯 口腔病理)
- [P3-1-16] 歯周病によって誘導される認知障害の神経免疫学的分析
岸川 咲吏^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加治 英美¹、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 覚¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P3-1-17] 3 つの FlaB 鞭毛コアタンパク質を欠く *Treponema denticola* 変異体の解析
邱 辰軒¹、藤田 真理¹、宮川 博史¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)
- [P3-1-18] *Streptococcus mutans* コラーゲン結合アドヘジン *cnm* の遺伝学的解析
米澤 英雄¹、菊池 有一郎¹、国分 栄仁¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)
- [P3-1-19] 16S rRNA 遺伝子解析で分類困難であった *mitis* グループ細菌の分類について
齋藤 真規¹、桑原 紀子²、瀧澤 智美¹、泉福 英信¹ (1. 日大 松戸歯 感染免疫、2. 日大 松戸歯 生化学・分子生物)
- [P3-1-20] *Porphyromonas gingivalis* 感染におけるホスホリパーゼ C 活性化による細胞外カルシウムの細胞内流入と歯周炎の関連性
中山 真彰^{1,2}、内藤 真理子³、中山 浩次³、大原直也^{1,2,4} (1. 岡大・院歯歯・口腔微生物学、2. 岡大・歯先端研セ、3. 長大・院歯歯・口腔病原微生物学、4. 岡大・院歯歯・腸健康科学研セ)
- [P3-1-21] 難治性歯周炎患者から分離された *Alloprevotella tanneriae* 株の性状解析
藤田 真理¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)
- [P3-1-22] 好気・微好気・嫌気環境および血清が *Candida albicans* の形態に及ぼす影響
安部 雅世¹、天野 滋³、小田 慎太郎¹、石井 麻紀子²、坂上 宏³、林 丈一朗²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 明海大 歯 歯周病、3. 明海大 歯科医総合研)
- [P3-1-23] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の持つ Mfa1 線毛の主要成分および先端因子の成熟化機構の解析
廣畑 誠人¹、内記 良一¹、大石 明広¹、西川 清¹、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物)
- [P3-1-24] *Streptococcus mitis* が産生する膜タンパク質の作用特性
松本 愛理¹、大貝 悠一¹、住友 倫子²、田端 厚之³、中田 匡宣¹ (1. 鹿大 院歯歯 口腔微生物、2. 徳大 院歯歯 口腔微生物、3. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)
- [P3-1-25] フィセチンは歯周病原菌による上皮間葉転換を抑制するフラボノイド
張 若瑤¹、瀧川 博樹¹、円山 由郷¹、南部 隆之¹、真下 千穂¹、西保 亜希¹、沖永 敏則¹ (1. 大歯大 微生物、2. 神戸常盤大 口腔保健)
- [P3-1-26] 口腔 *Neisseria* 及び口腔 *Veillonella* による口腔マイクロバイオーム内の pH 低下に対する抑制効果
鷲尾 純平¹、江副 和子¹、佐藤 聡子¹、安彦 友希¹、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化学)
- [P3-1-27] 歯周病原細菌の pH 変化に対する遺伝子発現の検討
桑原 紀子¹、齋藤 真規²、田中 陽子³、竹内 麗理¹、平塚 浩一¹ (1. 日大松戸歯・生化学・分子生物、2. 日大松戸歯 感染免疫、3. 日大松戸歯 有病者歯科検査医)
- [P3-1-28] 還元型グルクミンによる歯槽骨回復効果
佐藤 武則¹、半田 慶介¹ (1. 神歯大 歯 口腔生化学)
- [P3-1-29] ヒト PTHrP(1-34) アナログ アパロパラチドのマウス炎症性歯槽骨吸収に対する回復効果

- 堀部 寛治¹、西田 大輔¹、中村 浩彰¹ (1. 松歯大 口腔解剖)
- [P3-1-30] 重症先天性好中球減少症の責任遺伝子 *HAX1* による歯肉上皮層のバリア機能への影響
谷垣 慶太¹、中村 恵理子¹、山賀 俊介¹、竹内 洋輝¹、久保庭 雅恵¹ (1. 阪大 院歯 予防歯)
- [P3-1-31] 実験的外傷性歯根破折における LIPUS の治療促進効果の検討
中村 州臣¹、中島 知佳子¹、日高 恒輝²、大谷 茉衣子¹、高垣 裕子³ (1. 神歯大 院歯 小児歯科、2. 神歯大 院歯 保存修復、3 神歯大 院歯)
- [P3-1-32] 歯肉由来間葉系幹細胞の細胞特性に対するメカニカルストレスの影響
高橋 智美¹、高橋 茂² (1. 北大 院歯 学術支援、2. 北大 院歯 口腔機能解剖)
- [P3-1-33] Curcumin は短鎖脂肪酸誘導ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞死を抑制する
平澤 貴行^{1,2}、津田 啓方²、上道 一輝¹、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)
- [P3-1-34] オーラルヘルスケアへの有用性を示す海藻由来薬効成分フコイダンの特性
岡 俊哉¹、螺良 修一^{2,3}、今井 あかね^{2,4} (1. 日歯大・新潟・生物、2. 日歯大・新潟・生化、3. 螺良歯科医院・宇都宮、4. 日歯大・新潟短大、歯科衛生)
- [P3-1-35] 炭酸カルシウムを主成分とする新規知覚過敏抑制材の培養細胞に対する生体親和性
岡村 友玄¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、芳鐘 雄大¹、崔 晋豪¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 口病)
- [P3-1-36] Regulation of O-GlcNAcylation modulates dentin regeneration
Ha Jung-Hong¹, Yamamoto Hitoshi² (1. Dept. Conserv. Dent., Kyungpook Natl. Univ. Sch. Dent, Dept. 2. Dept. Histol. Dev. Biol., Tokyo Dent. Coll.)
- [P3-1-37] 演題取り消し
- [P3-1-38] 演題取り消し
- [P3-1-39] 顕微フーリエ変換赤外分光法でみる外套象牙質内の組成の違い
渡辺 新¹、河野 哲朗¹、玉村 亮¹、寒河江 登志朗¹、岡田 裕之¹ (1. 日大 松戸歯 組織)
- [P3-1-40] マウスエナメル芽細胞における一次繊毛の形態変化
井上 卓俊¹、竹田 扇¹ (1. 帝京大 医 解剖)
- [P3-1-41] 歯科用コーンビーム CT による乳切歯歯髄腔の観察
島崎 尚弥¹、永井 春菜²、芹川 雅光³、宇佐美 晶信³ (1. 奥羽大 歯 放射線、2. 奥羽大 歯 保存、3. 奥羽大 歯 口腔解剖)
- [P3-1-42] ステロイド由来歯痛発症メカニズムの解明
関矢 日向子^{1,2}、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、中島 克真^{1,2}、木村 麻記²、湊川 義幸² (1. 東歯大 歯内、2. 東歯大 生理)
- [P3-1-43] 炭酸カルシウム系新規知覚過敏抑制材料がヒト乳歯歯髄由来線維芽細胞の integrin $\alpha_v\beta_3$ 発現に与える影響
磯野 治実¹、岡村 友玄¹、竹内 友規¹、池田 千浦子¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 口病)
- [P3-1-44] 脱分極刺激は象牙芽細胞内への Ca²⁺ 流入と細胞内 Ca²⁺ ストアからの Ca²⁺ 放出を誘発する
関 真都佳¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、湊川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 歯科麻酔、2. 東歯大 生理)
- [P3-1-45] 歯種間の形態形成の共通点と相違点
山中 淳之¹、後藤 哲哉¹ (1. 鹿大 院医歯 歯科機能形態)
- [P3-1-46] ヒト永久歯の歯種に関する日本語用語名の変遷
矢倉 富子¹、島田 和幸¹、野中 直子² (1. 東医大 医 人体構造、2. 昭大・歯・口腔解剖)
- [P3-1-47] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定—遺体状況別の検討—
斉藤 久子¹、山田 明佳¹、櫻田 宏一¹ (1. 東医歯大 院医歯 法歯)
- [P3-1-48] Crouzon 症候群患者由来の不死化歯髄幹細胞における幹細胞マーカー・細胞増殖・遺伝子変異解析
鳥居 大祐¹、筒井 健夫¹ (1. 日歯大 生命歯 薬理)
- [P3-1-49] マウス歯胚発生過程における血管新生関連遺伝子発現パターンの比較解析
春原 正隆¹、島田 和登¹、鈴木 金吾¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)
- [P3-1-50] マウス胚性幹細胞株を用いた歯の試験管内誘導の試み
磯野 加奈¹、松山 加乃¹、山崎 英俊¹ (1. 三重大 院医 幹細胞)
- [P3-1-51] 胎児の口蓋突起内側縁上皮細胞が間葉細胞へ分化転換する潜在能力を評価するための新規 *in vitro* 解析システムの開発とその有用性の検討
滝川 俊也¹、杉山 明子¹ (1. 朝日大 歯 口腔解剖)
- [P3-1-52] 修復象牙質形成過程における Annexin の局在
茨井 徹¹、細矢 明宏²、高橋 昌己¹、入江 一元¹、柴田 俊一¹ (1. 北医大 歯 解剖、2. 北医大 歯 組織)
- [P3-1-53] オトガイ舌筋喉頭蓋腱が喉頭蓋軟骨への付着を獲得する過程の形態学的観察
井野 詩絵里¹、北村 啓²、山本 仁²、新谷 誠康¹ (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 組織発生)
- [P3-1-54] CD31 を高度に発現する有核赤血球が発達中の胎仔マウス舌組織内に存在する

島田 和登¹、鈴木 金吾¹、春原 正隆¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)

[P3-1-55] ゲノムや遺伝子配列が明らかにされていない動物種でも遺伝子発現の解析は可能か？

田谷 雄二^{1,2}、坪崎 健斗²、埴 太宥²、工藤 朝雄²、佐藤 かおり²、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 初年次教育担当、2. 日歯大 生命歯 病理)

[P3-1-56] マウス胎仔の口蓋挙上における物理特性と上皮細胞の寄与

長坂 新¹、坂東 康彦¹、戸田 みゆき¹、小野澤 豪^{1,2}、鈴木 海登^{1,2}、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顎顔面外科)

[P3-1-57] 遺伝-環境相互作用による口唇裂および指趾形成異常の発症機構解析

中富 満城¹、楠山 譲二² (1. 産業医大 産業保健人間情報、2. 東医歯大 院医歯 生体情報継承)

[P3-1-58] 象牙芽細胞の分化過程における糖鎖プロファイル

江原 道子¹、松下 貴裕²、宮本 侑果¹、落合 隆永¹、村松 泰徳²、永山 元彦¹ (1. 朝日大 歯 口腔病理、2. 朝日大 歯 口外)

[P3-1-59] 筋停止部の付着様式により、筋腱接合部における Sox9 の発現は異なる

廣内 英智¹、山本 将仁²、松永 智¹、阿部 伸一¹ (1. 東歯大 解剖、2. 東海大 医 生体構造機能)

[P3-1-60] メダカを用いたヘマンジオブラスト (血球血管芽細胞) の同定

茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道¹ (1. 昭大 院歯 歯科薬理、2. マックス・プランク心肺研)

[P3-1-61] ホメオボックス型転写調節因子 Goosecoid は下顎と舌筋が正しく連結するために必須である

王 語嫣¹、吉本 由紀¹、宿南 知佐²、井関 祥子¹、武智 正樹³ (1. 東医歯大 分子発生・口腔組織、2. 広大院医系 生体分子機能、3. 順大 医 生体構造)

[P3-1-62] VIPR2 選択的アンタゴニストペプチドの乳癌細胞周期チェックポイントに与える影響

浅野 智志¹、上原 輝^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、吾郷 由希夫¹ (1. 広島大 院医 (歯) 細胞分子薬理、2. 広島大院医 (歯) 口腔腫瘍制御、3. 広大院医 (歯) 歯科矯正)

[P3-1-63] 不死化ケラチノサイトと癌細胞の共培養モデルを用いた EDAC (epithelial defense against cancer) 解析モデルの検討

工藤 朝雄¹、埴 太宥¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)

[P3-1-64] 口腔扁平上皮癌の臨床病理組織学的病態と細菌叢の変化についての検討

岡田 康男¹、佐野 拓人¹、大野 淳也¹、東理 頼亮¹、

佐藤 拓一²、戸谷 収二³ (1. 日歯大 新潟 病理、2. 新潟大 院保健 臨床化学、3. 日歯大 新潟病院 口腔外科)

[P3-1-65] 口腔病理診断が先行した腎由来口腔転移性悪性腫瘍の 1 例と口腔転移性悪性腫瘍の文献的比較検討

藤本 龍史^{1,2}、仲子 勇祐^{1,3}、和田 裕子¹、藤井 慎介^{1,4}、森山 雅文²、川野 真太郎³、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 口腔顎顔面外科、3. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、4. 九大 院歯 DDR 研究センター)

[P3-1-66] Effects of gossypetin on inflammatory gingival fibroblasts and oral squamous cell carcinoma

Kim Ki-Rim¹ (1. Dept. Dental Hygiene, Kyungpook Nat'l Univ.)

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

09:00 ~ 15:30 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P3-2-01] リドカインによるけいれん発現を指標とした 50% 中毒量の算出をコンピューターシミュレーションで行うためのパラメータ推定

荒 敏昭¹ (1. 松歯大 薬理)

[P3-2-02] 転写因子 SOX 4 は上皮ケラチノサイトのフェノタイプ変化を可逆的に制御する

長岡 良礼¹、武石 幸容¹、武田 佳奈^{1,2}、八田 光世¹ (1. 福歯大 細胞分子生物 分子機能、2. 福歯大 矯正)

[P3-2-03] ホウ素クラスターアニオンによる蛍光性核酸色素の膜透過性変化

牧田 佳真¹、藤原 真一¹ (1. 大歯大 化学)

[P3-2-04] 脳由来神経栄養因子によるアストロサイトの Ca²⁺ 応答の増強

郷 賢治¹、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯)

[P3-2-05] ロテノンを鼻腔内投与したパーキンソン病モデルマウスにおける消化管障害の有無

佐藤 元¹、早川 和宏¹、川口 高德¹、佐藤 慶太郎²、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 薬理)

[P3-2-06] Ezrin リン酸化阻害剤 NSC305787 の線毛運動に対する効果の検討

川口 高德¹、佐藤 元¹、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理)

[P3-2-07] PRIP 欠失による PI3K/AKT/YAP シグナル伝達経路を活性化は腎線維化を促進する

袁 美群¹、佐野 朋美¹、溝上 顕子²、高 靖³、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3. 九大 院歯 口腔細胞工)

[P3-2-08] オーフアン GPCR である GPRC5C の応答特性と動物

の糖代謝への影響

高井 信吾¹、川端 由子¹、實松 敬介^{1,3,4}、重村 憲徳^{1,4} (1.九州大 院歯 口腔機能解析、2.九州大 DDR研究センター、3.九州大 OBT 研究センター、4.九州大 五感応用デバイス研究開発センター)

[P3-2-09] 12/15-lipoxygenase 阻害による矯正力誘発歯根吸収の抑制と機序の解明

佛坂 斉社¹、森石 武史²、佛坂 由可¹ (1.長大 院医歯薬 矯正、2.長大 院医歯薬 細胞生物)

[P3-2-10] ラットにおける矯正力負荷初期段階での歯根膜圧縮と歯根吸収の相関

佛坂 由可¹、佛坂 斉社¹ (1.長大 院医歯薬 矯正)

[P3-2-11] エラスチン由来短鎖型ペプチドにおける薬物包含能と口腔粘膜透過性の評価

谷口 卓¹、藤田 亜美²、前田 衣織³ (1.福歯大 機能生物 生化、2.福歯大 細胞分子生物 細胞生理、3.九工大 情報工)

[P3-2-12] AI を活用した学業成績とジェネリック・スキルの関連分析

益野 一哉¹、阪口 昌彦²、王 宝禮¹、山本 景一³ (1.大歯大 教育、2.大阪電気通信大、3大歯大 TRIMI)

[P3-2-13] LPS 誘発性の血小板障害における一酸化炭素 (CO) の作用

矢倉 富子¹、島田 和幸¹ (1.東医大・医・人体構造)

[P3-2-14] 小学生における主観的鼻閉の有無と鼻腔抵抗値及び鼻腔環境との関連性について

中山 光子¹、石川 誠一¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1.日大 松戸歯 病理)

[P3-2-15] 急速拡大が小学生の立位姿勢に与える影響

石川 誠一¹、中山 光子¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1.日大 松戸歯 病理)

[P3-2-16] P2X3 受容体を介した ATP による嚙下反射誘発の促進

ロイ リタ ラニ¹、ホサイン モハマド ザキル¹、安藤 宏²、北川 純一¹ (1.松歯大 生理、2.松歯大 生物)

[P3-2-17] 骨 格 筋 分 化 に お け る secondary calciprotein particles の影響

河野 尚平¹、内部 健太¹、寺山 隆司¹ (1.広大院医 顎顔面解剖)

[P1-1-01] 閉口筋紡錘感覚の小脳核への投射

堤 友美¹、佐藤 文彦¹、古田 貴寛¹、孫 在隣¹、橘 吉寿²、吉田 篤^{1,3} (1.阪大 院歯 系統・神経解剖、2.神大院 医 生理、3.宝塚医療大 保健医療)

[P1-1-02] 生後早期の Dlx5 陽性骨髄間質細胞の骨格形成における貢献

近藤 圭太¹、松下 祐樹¹ (1.長大 院医歯薬 細胞生物)

[P1-1-03] 歯周炎に伴う口腔細菌叢の乱れと唾液腺における免疫活性との関連

奈良 麻衣^{1,2}、黒澤 実愛²、逸見 百江²、森崎 弘史²、深町 はるか²、鈴木 規元¹、桑田 啓貴² (1.昭大 歯 歯科保存 歯内治療、2.昭大 歯 口腔微生物)

[P1-1-04] ラット唾液腺における cathepsin B の局在

戸田 みゆき¹、小野澤 豪²、長坂 新¹、坂東 康彦¹、吉垣 純子³、天野 修¹ (1.明海大 歯 組織、2.明海大 歯 口腔顔面外科、3.日大松戸歯 生理)

[P1-1-05] 膵臓がん細胞誘導性のがん関連脂肪細胞 (CAA) に対する GPRC6A シグナルの効果

中村 友紀¹、大谷 崇仁¹、稲井 哲一朗¹ (1.福歯大 生体構造 機能構造)

[P1-1-06] マウス味蕾における間葉系細胞の系譜追跡

高久 並紀^{1,2}、松山 佳永¹、片岡 真司¹、豊野 孝³、川元 龍夫²、瀬田 祐司¹ (1.九歯大 解剖、2.九歯大 顎口腔機能矯正、3.九歯大 ラーニングデザイン 教育推進)

[P1-1-07] RANKL シグナルは血管内皮細胞 RANK を介して骨の老化を加速させる

岩本 莉奈¹、何 治鋒¹、石田 昌義¹、中村 美どり²、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1.松本歯大 研究所 硬組織、2.松本歯大 生化)

[P1-1-08] マウスの歯根膜感覚の情報処理機構の検討

大熊 理沙子^{1,2,3}、小林 理美²、新井 嘉則⁴、小林 真之³、藤田 智史² (1.日大 歯 矯正、2.日大 歯 生物、3.日大 歯 薬理、4.日大 歯 放射線)

[P1-1-09] 水酸化マグネシウムナノ粒子は破骨細胞の分化を抑制する

疋田 宗一郎^{1,2}、山崎 亮太²、吉岡 香絵²、有吉 渉² (1.九歯大 口腔外科、2.九歯大 感染分子生物)

[P1-1-10] 筋骨格組織の連結過程における軟骨・腱・靱帯原基の相互作用の時空間的可視化

余 キン怡¹、山家 新勢¹、吉本 由紀²、三浦 重徳¹、宿南 知佐¹ (1.広大院医 生体分子機能、2.東医歯大 院医歯 分子発生)

[P1-1-11] α -平滑筋アクチン陽性歯髄細胞の骨芽細胞分化能

野口 裕季子^{1,2}、細矢 明宏¹、建部 廣明¹、岸本

2024 年 11 月 2 日 (土)

ポスター会場

一般演題：モリタ優秀発表賞 ポスター発表

モリタ優秀発表賞ポスター発表

13:00 ～ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- 有里¹、溝口 利英³ (1. 北医療大 歯 組織、2. 北医療大 歯 矯正、3. 東歯大 口科研)
- [P1-1-12] 歯におけるタンパク質の非酵素的修飾
浅見 瑠璃¹、島村 瑠々花¹、佐藤 卓也¹、崎山 浩司¹ (1. 明海大 歯 形態機能成育 解剖)
- [P1-1-13] マウス歯の再植時の意図的穿孔形成がマクロファージの時空間ダイナミクスに与える影響
佐野 拓人¹、大島 邦子²、Quispe-Salcedo A³、岡田 康男¹、佐藤 拓一⁴、大島 勇人³ (1. 日歯大新潟 病理、2. 新大 院医歯 小児歯、3. 新潟大 院医歯 硬組織形態、4. 新潟大 院保健 臨床化)
- [P1-1-14] CXCL12-Cre マウスの作製と解析
芝原 巧¹、廣瀬 勝俊¹、宇佐美 悠¹、阿部 真土²、大庭 伸介²、豊澤 悟¹ (1. 阪大 院歯 口腔病理、2. 阪大 院歯 口腔解剖)
- [P1-1-15] マウス下顎頭軟骨におけるセプトクラストの局在と経時的変化
鈴木 海登¹、坂東 康彦²、戸田 みゆき²、長坂 新²、天野 修² (1. 明海大 歯 口腔顎顔面外科、2. 明海大 歯 組織)
- [P1-1-16] アルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2) 遺伝子欠失マウスにおけるアレルギー性喘息の増悪
澤田 孟志¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)
- [P1-1-17] Piezo チャネルの骨芽細胞における局在と骨代謝への影響
高 イキ¹、澤田 孟志¹、曹 愛琳¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)
- [P1-1-18] 顔面の機械的感覚過敏を調節するアルデヒド脱水素酵素 2
藤 隆之介¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、澤田 孟志¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織・神経解剖、2. 佐大 医 組織・神経解剖)
- [P1-1-19] 金魚の再生ウロコに関する分光学的検討
村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村-須田 廣美¹ (1. 千歳科技大 院理工、2. 金沢大 環日本海域環境研究セ 臨海実験施設)
- [P1-1-20] 合成光増感剤を用いた近赤外光線力学療法の口腔癌細胞に対する有効性
崔 晋豪¹、牧田 佳真²、岡村 友玄¹、池田 千浦子¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、久野 雪乃¹、芳鐘 雄大¹、藤原 真一²、富永 和也¹ (1. 大歯大 院歯 口腔病理、2. 大歯大 化学)
- [P1-1-21] IL-1 β -p65 シグナルは TGF- β シグナルの抑制により歯根嚢胞における裏装上皮の細胞増殖を促す
仲子 勇祐^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御学、3. 九大 DDR センター)
- [P1-1-22] p63 and the MEK/ERK pathway induces the expression of ARL4C to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation.
アルカティブ ダニヤ¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究センター)
- [P1-1-23] ヒト口腔癌細胞株 HO-1-u-1 の神経周囲浸潤機序解明に向けた RNA-seq 解析
埴 太有¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)
- [P1-1-24] 歯肉接合上皮の加齢性変化についての解析
須永 克¹、行森 茜²、田中 準一²、相澤 怜¹、岡田 昂己¹、美島 健二²、山本 松男¹ (1. 昭大 歯 歯周病、2. 昭大 歯 口腔病態診断 口腔病理)
- [P1-1-25] 頭頸部扁平上皮癌の分化を決定づける転写因子ネットワークの解明
俵 宏彰^{1,2}、常松 貴明¹、大塚 邦紘¹、牛尾 綾³、石丸 直澄³ (1. 徳島大学大学院医歯薬学分野口腔分子病態学分野、2. 徳島大学病院口腔管理センター、3. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野)
- [P1-1-26] コラーゲン抗体惹起関節炎 (Collagen Antibody-Induced Arthritis) マウスにおける歯周組織微小環境の解析
泉 雄太^{1,2}、工藤 朝雄²、埴 太有²、佐藤 かおり²、田谷 雄二²、島津 徳仁³、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 歯周病、2. 日歯大 生命歯 病理、3. 麻布大 獣医 獣保看 獣医基礎看護)
- [P1-1-27] 鐘状期初期におけるフッ化ナトリウムがマウス歯胚の内エナメル上皮からエナメル芽細胞への分化に対する影響
宮本 聖¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、新谷 誠康¹、松坂 賢一² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 臨床病理)
- [P1-1-28] 4本鎖 DNA 結合性新規化合物の抗腫瘍効果および全身毒性の検討
福田 晃¹、竹内 弘¹、東 泉¹ (1. 九歯大 口腔応用薬理)
- [P1-1-29] グルタチオン代謝制御を介した 4- オクチルイタコン酸の抗腫瘍効果
佐伯 彩華¹、林 慶和^{1,2,3}、吉本 尚平^{3,4}、安河内 篤³、平田 雅人^{1,5}、自見 英治郎^{1,6}、安河内 (川久保) 友世¹ (1. 九大 院歯 OBT セ、2. 福歯大 機能構造、3. 福歯大 口腔医学セ、4. 福歯大 病態構造、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、6. 九大 院歯 口腔細胞工)

- [P1-1-30] ヒト口腔癌細胞の遊走における血管作動性腸管ペプチドシグナルの役割
上原 輝^{1,2}、浅野 智志¹、吾郷 由希夫¹ (1. 広大院医 (歯) 細胞分子薬理、2. 広大院医 (歯) 口腔腫瘍制御)
- [P1-1-31] miR-6402 は Bmpr2 をターゲットとし、脂肪細胞分化を負に制御する
Elsheikh Malaz¹、佐野 智美¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)
- [P1-1-32] 統合失調症モデルに対する神経ペプチド受容体 VIPR2 遮断の新規薬理作用
古庵 大地^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、浅野 智志¹、柴 秀樹²、吾郷 由希夫¹ (1. 広大院医 細胞分子薬理、2. 広大院医 歯髄生物、3. 広大院医 矯正)
- [P1-1-33] 骨形成促進薬 PTH 製剤は骨粗鬆症モデルラットの顎骨特異的に骨細胞性骨リモデリング調節を行う -AI 駆動型形態計測による解析 -
中西 (木村) 徳子^{1,2}、星 (沼端) 麻里絵^{1,2}、渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 細胞分子薬理、2. 北大 院歯 矯正、3. 北大 院歯 小児障害者)
- [P1-1-34] 人参養栄湯は NF- κ B 経路を介して破骨細胞分化や骨吸収を抑制する
Kaung Htike¹、吉田 国弘¹、江口 傑徳¹、武部 克希¹、坂井 詠子²、筑波 隆幸²、岡元 邦彰¹ (1. 岡大院医歯 歯科薬理、2. 長大院医歯 歯科薬理)
- [P1-1-35] 新規発光型および蛍光型 IP₃ センサーの開発
ヤヌアル レゾン¹、設楽 彰子²、森田 貴雄³、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 基礎教育 生物、3. 日歯大新潟 生化)
- [P1-1-36] 慢性疼痛モデルラットの側坐核の dopamine 放出へ orexin 受容体 antagonist が及ぼす影響
川島 央暉¹、三枝 禎¹ (1. 日本大 松戸歯 薬理)
- [P1-1-37] タクロリムス (FK506) は骨の再生・修復において異常な骨形成を誘発する
畔津 佑季^{1,2}、大竹 開³、西田 訓子⁴、唐川 亜希子^{1,2}、茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道^{1,2} (1. 昭大院歯 歯科薬理、2. 昭大 薬理科学研究セ、3. 昭大院歯 歯内治療、4. 昭大院歯 医科歯科連携診療)
- [P1-1-38] アルツハイマー病における GPRC6A- テストステロンシグナル伝達を介したミクログリアの機能調節機構
杜 海妍¹、溝上 顕子²、佐野 朋美¹、山脇 洋輔³、自見 英治郎^{2,4}、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 口腔脳機能病態、3. 第一薬科大 先端薬理、4. 九大 院歯 口腔細胞工学)

- [P1-1-39] Dennd2c はマクロファージの突起形成を調節することにより破骨細胞の分化と多核化を負に制御する
小柳 悠¹、坂井 詠子¹、山口 優¹、筑波 隆幸¹ (1. 長崎大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P1-1-40] う蝕原性細菌に対するスピクリスポール酸およびその誘導体の抗菌効果
シリテイアントン チュティパー¹、山崎 亮太¹、吉岡 香絵¹、有吉 渉¹ (1. 九歯大 感染分子生物)
- [P1-1-41] 低出力パルス超音波 (LIPUS) は BMP-2 と協調して未分化間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進する
スーミヤット パイン^{1,2}、西田 崇¹、滝川 正春³、窪木 拓男²、久保田 聡¹ (1. 岡大院医歯薬 口腔生化、2. 岡大院医歯薬 インプラント再生補綴、3. 岡大院医歯薬 歯先端領域研究セ)
- [P1-1-42] The involvement of Arl4c in tooth germ development
TRUONG THI KIM THINH¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究センター)
- [P1-1-43] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice
余 心航^{1,2}、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)
- [P1-1-44] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development
韓 宇¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生)
- [P1-1-45] 口腔扁平上皮癌における血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) の発現
Li Li-Jie^{1,2}、宇佐美 悠^{1,3}、寺本 朱里^{1,4}、廣瀬 勝俊^{1,3}、豊澤 悟¹ (1. 阪大院歯 口腔病理、2. 台北医大 歯、3. 阪大 感染症総合教育拠点、4. 阪大院歯 口外 2)
- [P1-1-46] 腺がん細胞における RASEF 発現の影響
武中 守¹、小野寺 貴恵¹、佐藤 啓子¹、筑波 隆幸²、門脇 知子¹ (1. 長大院医歯薬 フロンティア口腔、2. 長大院医歯薬 歯科薬理)
- [P1-1-47] Fgfr3 を発現する長管骨間葉系凝集のサブセットは背側の軟骨内骨化に寄与する
山邊 みな¹、松下 祐樹¹ (1. 長大院医歯薬 細胞生物)
- [P1-1-48] 唾液分泌にに対するセロトニン (5-HT) の抑制作用
加藤 志織¹、根津 顕弘²、谷村 明彦² (1. 北医大 歯 5年、2. 北医大 歯 薬理)
- [P1-1-49] 骨髄ニッチ細胞の骨再生過程における貢献

高島 廉^{1,2}、齊藤 那有^{1,2}、永田 崇²、松下 祐樹^{1,2}
(1. 長大 歯学部、2. 長大 院医歯薬 細胞生物)

[P1-1-50] 歯周病原細菌に対して抗菌活性を示すヒト口腔常在細菌の探索

浦崎 奈緒¹、永尾 潤一^{2,3}、岸川 咲吏^{2,3}、田中 芳彦^{2,3} (1. 福岡大 リサーチスチューデント、2. 福岡大 機能生物化学 感染生物、3. 福岡大 口腔医学セ)

[P1-1-51] 骨肉腫の多様な細胞起源と腫瘍形成における骨髄間質細胞網細胞の役割

細川 知世^{1,2}、杉浦 真紀^{1,2}、近藤 圭太²、松下 祐樹² (1. 長大 歯、2. 長大 院医歯薬 細胞生物学)

[P1-1-52] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の Mfa1 線毛における新規線毛成分の解析

吉村 唯¹、内記 良一¹、三輪 尚慶^{1,2}、廣畑 誠人¹、西川 清¹、名和 弘幸²、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯微生物、2. 愛院大 歯 小児歯)

[P1-1-53] TGF β -Myc は p53 欠損骨肉腫発症における発がん機軸である

永吉 優真¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)

[P1-1-54] 骨肉腫細胞への静水圧の影響

田中 幸恵¹、鈴木 佑生¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)

[P1-1-55] 歯根嚢胞における炎症性サイトカインの局在解析

新地 勇大¹、吉本 尚平^{2,3}、岡 暁子^{3,4}、稲井 哲一朗^{3,5}、岡村 和彦² (1. 福岡大、2. 福岡大 病態構造、3. 福岡大 口腔医学研究センター、4. 福岡大 小児歯、5. 福岡大 機能構造)

[P1-1-56] 歯小嚢に局在する α -平滑筋アクチン陽性細胞の骨芽細胞分化能

佐藤 花佳¹、建部 廣明²、溝口 利英³、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯 組織、3. 東歯大 口科研)

[P1-1-57] オートファジー及びミトコンドリアを標的とした口腔癌シスプラチン耐性解除

伊藤 菜々穂¹、吉田 国弘^{2,3}、岡元 邦彰²、江口 傑徳² (1. 岡大 歯学部、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 口腔顎顔面外科)

[P1-1-58] 顎下腺筋上皮細胞の細胞系譜解析

角 優衣¹、小牧 真緒¹、建部 廣明²、谷村 明彦³、溝口 利英⁴、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯 組織、3. 北医大 歯 薬理、4. 東歯大 口科研)

[P1-1-59] *Porphyromonas gingivalis* による宿主細胞内クリアランス阻害メカニズムの解析

荒井 領¹、内記 良一¹、加藤 綾香^{1,2}、岩瀬 智彦¹、中西 祥吾^{1,3}、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 小児歯、3. 愛院大 歯 歯周病)

[P1-1-60] 口腔フローラの dysbiosis を調整する *Streptococcus mutans* のシグナルシステムの解明

植松 俊吉¹、泉福 英信¹ (1. 日大松戸歯 感染免疫)

2024 年 11 月 3 日 (日)

ポスター会場

一般演題：モリタ優秀発表賞ポスター発表

モリタ優秀発表賞ポスター発表

09:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P2-1-01] 象牙芽細胞において Piezo1-TRPA1/TRPV1 機能連関は細胞内アラキドン酸カスケードを介する

倉島 竜哉¹、黄地 健仁¹、木村 麻記¹、湊川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)

[P2-1-02] 塩味溶液への増粘剤添加によるヒトの味覚強度への影響

前田 知馨代¹、高橋 慎平²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、岩瀬 陽子¹、玄 景華¹、裕 哲崇² (1. 朝日大 歯 障害者、2. 朝日大 歯 口腔機能修復 口腔生理)

[P2-1-03] 三叉神経痛発症に対する好中球エラスターゼの役割

Zhou Yue¹、人見 涼露¹、岩田 幸一¹、篠田 雅路¹ (1. 日大 歯 生理)

[P2-1-04] 口腔顔面領域のコリン作動性副交感性血管拡張に対するオキシトシンの体液性調節作用

島谷 真梨¹、佐藤 寿哉¹、石井 久淑¹ (1. 北医大 歯 生理)

[P2-1-05] SNAP25 は Type III 味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する

堀江 謙吾¹、美藤 純弘¹、吉田 竜介¹ (1. 岡大院医歯薬 口腔生理)

[P2-1-06] 甘味嫌悪記憶による摂食抑制にセロトニン受容体を介する神経活動が関与する可能性

魏 紫茉¹、黄 鶴来¹、吉澤 知彦¹、乾 賢¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理)

[P2-1-07] 象牙芽細胞のグルココルチコイド受容体は象牙質形成を誘発する

窪山 裕也¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、新谷 誠康¹、湊川 義幸² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 生理)

[P2-1-08] 温度感受性 TRPV1 におけるナトリウムイオン透過機構の *in silico* 解析

永里 佑貴¹、實松 敬介^{1,2,3}、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3} (1. 九大 院歯 口腔機能解析、2. 九大 院歯 OBT 研究センター、3. 九大 五感応用デバイス)

[P2-1-09] ラットにおける咽頭喉頭部傷害による嚥下反射の変化

御手洗 直幸^{1,2}、中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福岡 ま

- り^{1,3}、折本 愛²、北村 知昭²、小野 堅太郎¹ (1. 九
歯大 生理、2. 九歯大 保存、3. 九歯大 矯正)
- [P2-1-10] Perlecan は象牙芽細胞膜 Ca^{2+} 排出制御することで象
牙芽細胞の石灰化駆動を促進する
中島 克真¹、黄地 健仁¹、倉島 竜哉¹、関矢 日向
子¹、木村 麻記¹、澁川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)
- [P2-1-11] Porphyromonas gingivalis 由来 LPS が神経芽細胞に
与える直接的影響の解析
渡辺 数基¹、小笠原 康悦¹ (1. 東北大 加齢研 生
体防御)
- [P2-1-12] 味覚嫌悪学習の想起に伴う視床室傍核から扁桃体基底
外側核への入力
鈴木 悠人¹、乾 賢¹、魏 紫茉¹、黄 鶴来¹、吉澤
知彦¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理、2. 北大
院歯 歯科矯正)
- [P2-1-13] ケミカルジェネティクスを用いた島皮質 Parvalbumin
陽性細胞選択的活性化による疼痛制御
小林 理美^{1,2}、藤田 智史²、小林 真之¹ (1. 日大
歯 薬理、2. 日大 歯 生物)
- [P2-1-14] デクスメトミジン投与下の成体ラットにおける上喉
頭神経電気刺激と嚥下誘発
久保田 日向¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、中村 瑛
史¹、佐伯 周子¹ (1. 日歯大 生命歯 生理)
- [P2-1-15] 口腔がんにおける EP4-CaMKK2 シグナルを介した細
胞遊走と転移メカニズムの解明
石川 聡一郎^{1,2} (1. 横市大 院医 顎顔面口腔機能制
御、2. 横市大 院医 循環制御医)
- [P2-1-16] 三叉神経節ニューロンにおける TRP チャネルに着目し
た特性解析
蓮沼 和也^{1,2}、黄地 健仁²、木村 麻記²、倉島 竜哉²、
澁川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 麻酔、2. 東歯
大 生理)
- [P2-1-17] Amphiregulin を介した hepcidin の口内炎治癒促進メ
カニズム
田口 直渡^{1,2}、人見 涼露²、篠田 雅路² (1. 昭大
院歯 顎顔面口腔外科、2. 日大 歯 生理)
- [P2-1-18] Tas1rs を介した有機酸の味についての洞察
山瀬 裕子^{1,2}、武部 克希³、岡元 邦彰³、吉田 竜
介² (1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 岡大 院医歯薬 口
腔生理、3. 岡大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P2-1-19] TGF- β によるエナメル芽細胞のトランスポーター遺伝
子発現の調節
高野 隼人¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田
丈夫²、小林 冴子¹、宮川 友里¹、山越 康雄²、朝
田 芳信¹ (1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生化)
- [P2-1-20] Er:YAG レーザーによるヒト歯髄幹細胞への石灰化にお

- よぼす影響
吉田 凌¹、小林 一行²、山川 駿次郎¹、山本 竜司³、
大熊 理紗子³、唐木田 丈夫³、細矢 哲康¹、山崎
泰志¹、山越 康雄³ (1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 短
歯衛、3. 鶴大 歯 生化)
- [P2-1-21] 破骨細胞による骨吸収によって放出された TGF- β が骨
カップリング因子に及ぼす影響
大熊 理紗子¹、唐木田 丈夫¹、山本 竜司¹、山越
康雄¹ (1. 鶴見大 歯 分子生化学)
- [P2-1-22] 味覚受容体 TAS1R3 による p38 リン酸化を介した破骨
細胞分化制御機構
吉村 杏奈^{1,2}、松原 琢磨¹、児玉 奈央¹、川元 龍
夫²、古株 彰一郎¹ (1. 九歯大 分子情報生化、2. 九
歯大 顎口腔機能矯正)
- [P2-1-23] ガウシアルシフェラーゼを用いたオステオプロテグリン
(OPG) - RANKL の結合親和性の解析
柴田 裕斗¹、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、宮澤 健¹、
鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 生
化)
- [P2-1-24] 生物発光イメージング法を用いた骨芽細胞における
OPG 変異体の分泌動態解析
鈴木 怜奈^{1,2}、福田 尚代²、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、
宮澤 健¹、鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛
院大 歯 生化)
- [P2-1-25] マクロファージの多様性とその筋損傷修復および病的
石灰化への影響
石 莉楠^{1,2}、何 治鋒^{1,2}、宇田川 信之^{1,2}、小林 泰浩^{1,2}
(1. 松歯大 口腔生化、2. 松本歯大学院 研 硬組織)
- [P2-1-26] プロポリスによる歯髄間葉系細胞の石灰化調節作用
鶴田 はねみ¹、ラハマン シィファ¹、神谷 真子²、
池野 久美子³、中村 源次郎³、川木 晴美⁴、二階堂
徹¹、近藤 信夫⁵ (1. 朝日大 歯 保存、2. 朝日大
経営 化学、3. (株) 秋田屋 研究開発、4. 朝日大 歯
口腔生化、5. 朝日大 歯 化学)
- [P2-1-27] ブラジル産グリーンプロポリスと修飾薬を用いた歯髄
覆髄材製作の可能性について
ラハマン シィファ¹、鶴田 はねみ¹、神谷 真子²、
高橋 萌³、池野 久美子⁴、中村 源次郎⁴、二階堂
徹¹、川木 晴美⁵、近藤 信夫⁶ (1. 朝日大 歯 保存、
2. 朝日大 経営 化学、3. 朝日大 歯 口外、4. (株)
秋田屋 研究開発、5. 朝日大 歯 口腔生化、6. 朝日
大 歯 化学)
- [P2-1-28] 骨抽出物に含まれる骨再生促進因子の同定
郡 啓介^{1,2}、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田
丈夫²、白井 麻衣¹、山越 康雄² (1. 鶴大 歯 補綴¹、
2. 鶴大 歯 生化)

- [P2-1-29] シェーグレン症候群モデルマウスにおけるピロカルピン前投与による唾液成分変化
板垣 壮侑¹、山口 晴香¹、吉田 織恵²、森田 貴雄¹ (1. 日歯大 新潟歯 生化、2. 日歯大 新潟歯 小児歯)
- [P2-1-30] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受容体抗体の歯周炎に対する影響について
藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹ (1. 広島大院医系 歯周)
- [P2-1-31] 培養時の環境因子 (栄養基質濃度・酸素濃度) は、口腔がん細胞の増殖、糖代謝、及び抗がん剤感受性に影響する
五十嵐 彩乃^{1,2}、鷲尾 純平¹、佐藤 聡子¹、森島 浩允²、高橋 信博¹ (1. 東北大院歯 口腔生化、2. 東北大院歯 顎顔面口外)
- [P2-1-32] LDN-193189 を用いた新規生理活性ガラス系セメント：歯髄細胞との相互作用から得られた知見
中道 匠¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、細矢 哲康¹、山越 康雄²、山崎 泰志¹ (1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 歯 生化)
- [P2-1-33] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定一象牙質からのコラーゲン抽出を用いた方法の検討—
山田 明佳¹、斉藤 久子¹、櫻田 宏一¹ (1. 東医歯大院医歯 法歯)
- [P2-1-34] 高スクロース水の継続摂取による成長期ラットの食行動及び唾液腺の成長発育に及ぼす影響
吉田 織恵¹、森田 貴雄²、山口 晴香²、板垣 壮侑²、黒木 淳子¹ (1. 日歯大 新潟歯 小児歯、2. 日歯大 新潟歯 生化)
- [P2-1-35] 抜歯窩治癒過程における異なる組織由来間葉系幹細胞の動態評価
宮田 春香¹ (1. 鹿大院医歯学 口腔顎顔面補綴)
- [P2-1-36] 歯槽骨再生を対象とした同種 iPS 細胞由来巨核球製剤の開発
長野 敏樹^{1,2}、山本 英幸^{1,2}、澤瀬 隆²、浅見 麻乃³、住田 吉慶¹ (1. 長大 医歯薬 先進口腔医療開発、2. 長大 医歯薬 口腔インプラント、3. (株) メガカリオン)
- [P2-1-37] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明
永田 崇¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)
- [P2-1-38] 抗菌薬、抗真菌薬を添加した 37℃ に加温した重炭酸リンゲル液がヒト口腔内の細胞に与える影響
鈴木 克京¹、岡村 友玄²、磯野 治実¹、芳鐘 雄大¹、久野 雪乃¹、崔 晋豪²、池田 千浦子²、富永 和也² (1. 大歯大院歯 口腔病理、2. 大歯大院歯 口腔病理)
- [P2-1-39] オステオポンチン欠損は mineral trioxide aggregate による直接覆髄後の修復象牙質形成を阻害する

- 大島 理紗¹、Quispe-Salcedo Angela²、大島 勇人²、川島 伸之¹、興地 隆史¹ (1. 東医歯大院医歯 歯髄生物、2. 新大院医歯 硬組織形態)
- [P2-1-40] 顎関節退行性病変における臨床病態解明とケモカイン CCL5 の関与
渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,2}、星 (沼端) 麻里絵^{1,3}、中西 (木村) 徳子^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)
- [P2-1-41] 褐色細胞腫の分化誘導療法を基盤とした新規薬物療法の探索
西浦 まい^{1,2}、渡辺 陽久¹、中西 (木村) 徳子^{1,3}、星 (沼端) 麻里絵^{1,3}、八若 保孝²、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)
- [P2-1-42] インプラント粘膜貫通部への結合組織性付着再生の試み
新藤 美湖^{1,2}、池崎 晶二郎²、大津 圭史²、加倉 加恵¹、城戸 寛史¹、原田 英光² (1. 福歯大 インプラント、2. 岩医大 歯 発生生物)
- [P2-1-43] 接合上皮細胞の歯頸部修復材料への再付着
高満 正宜^{1,2}、大津 圭史²、池崎 晶二郎²、新藤 美湖³、野田 守¹、原田 英光² (1. 岩医大 歯 う蝕、2. 岩医大 歯 発生生物、3. 福歯大 インプラント)
- [P2-1-44] 過酢酸系除菌剤 actril の根管洗浄剤としての有用性評価
高見 梨華子^{1,2}、山崎 亮太²、鷲尾 絢子¹、吉岡 香絵²、北村 知昭¹、有吉 渉² (1. 九歯大 保存、2. 九歯大 感染分子生物)
- [P2-1-45] Th17 細胞による口腔カンジダ症の病態制御機構の解明
加地 英美¹、豊永 憲司^{1,3}、田崎 園子¹、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 診断・全身管理 麻酔、3. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-1-46] *Streptococcus oralis* 菌体表層 5'-nucleotidase の機能解析
中村 夏野^{1,2}、森崎 弘史²、深町 はるか²、逸見 百江²、黒澤 実愛²、船津 敬弘³、桑田 啓貴² (1. 昭大 歯 全身管理 障害者、2. 昭大 歯 口腔微生物、3. 昭大 歯 小児成育歯)
- [P2-1-47] 化膿レンサ球菌のヒアルロン酸分解酵素 HylA に関する構造生物学を中心とした機能解析
東 孝太郎^{1,2}、山口 雅也^{1,3}、武部 克希⁴、中田 匡宣⁵、住友 倫子⁶、川端 重忠¹ (1. 阪大 院歯 微生物、2. 阪大 院歯 義歯・高齢、3. 阪大 院歯 バイオインフォ、4. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、5. 鹿大院医歯 口腔微生物、6. 徳大・院医歯薬・口腔微生物)
- [P2-1-48] 口腔扁平苔癬の病態形成における腸内細菌叢の dysbiosis と制御性 T 細胞の関与

横溝 志保¹、金子 直樹^{1,2}、Yan Lijing¹、陳 鵠¹、鮫島 潤星¹、末吉 智貴¹、長野 晴紀¹、上加世田 泰久¹、森山 雅文³、川野 真太郎¹ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3 九大 院歯 口腔顎顔面外科)

[P2-1-49] β -グリチルレチン酸がヒト歯肉縁上バイオフィルムに与える影響の解析

加藤 慎也^{1,2}、佐藤 佳昌³、奥村 綾³、吉成 伸夫^{1,2}、吉田 明弘⁴ (1. 松歯大 院歯 健康増進、2. 松歯大 保存、3. 花王 (株) ヒューマンヘルスケア研、4. 松歯大 微生物)

[P2-1-50] 唾液中の分泌型 IgA 濃度と口腔常在微生物叢の細菌構成の関係

濱 栞音^{1,2}、朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)

[P2-1-51] *Porphyromonas gingivalis* 新規オペロンに存在する Omp 様タンパク質の構造解析と役割

Chen Yujiang¹、武部 克希²、佐藤 啓子³、中山 真彰¹、加島 佳奈⁴、Zhang Mingzheng¹、岡元 邦彰²、門脇 知子³、大原 直也^{1,5} (1. 岡大 院医歯薬 口腔微生物、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、4. 阪大 院歯 口外 2、5. 岡大 院医歯薬 腸健康科研セ)

[P2-1-52] 生後 4 か月から 1 歳半の口腔マイクロバイオーム形成と食習慣の影響

影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、朝川 美加李¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

[P2-1-53] 地域在住高齢者における舌真菌叢の特徴と細菌叢および健康状態との関連

朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

[P2-1-54] ミュータンス連鎖球菌を認識する自然免疫受容体の同定

岩沼 青葉^{1,2}、豊永 憲司^{1,3}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、加地 英美¹、中上 昌信¹、岡 暁子^{2,3}、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 成長発達歯 成育小児歯、3. 福歯大 口腔医学セ)

[P2-1-55] ミダゾラムはトランスロケータープロテイン (TSPO) 非依存的に T 細胞活性を抑制する

長谷川 陽¹、深田 美緒¹、大野 建州²、松浦 信幸¹ (1. 東歯大・病院歯科、2. 東歯大口腔科学研究セ)

[P2-1-56] *Fusobacterium* 属が口腔上皮細胞、歯肉線維芽細胞、口腔扁平上皮癌細胞の細胞機能と形態に与える影響

木村 祥也^{1,2}、鷲尾 純平¹、佐藤 聡子¹、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)

[P2-1-57] 齧蝕原性および歯周病原性バイオフィルムの微生物組成と光学的特性

イ チェヒョン¹、イ ウンソン¹、ジョン フェイン¹、キム ペクイル¹ (1. 延世大学校 歯 予防歯 公衆口腔保健)

[P2-1-58] *Treponema denticola* における酸素応答性 ABC transporter の解析

高階 友博¹、国分 栄仁¹、菊池 有一郎¹、米澤 英雄¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)

[P2-1-59] 唾液中の *Fusobacterium nucleatum* 感染バクテリオファージの分離

小田 慎太郎^{1,2}、安部 雅世¹、天野 滋³、坂上 宏³、中村 浩平²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 岐大 連農、3. 明海大 歯科医学総合研 (M-RIO))

[P2-1-60] 9 型分泌機構構成タンパク質の発現制御に関わる PorA のシグナル活性化機構

伊藤 李香¹、雪竹 英治¹、庄子 幹郎¹、富永 孝志^{1,2}、佐々木 裕子¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院医歯薬 口腔病原微生物、2. 長大 院医歯薬 歯科麻酔)

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 1

「ロボットと AI が実現する研究の自動化・遠隔化」

座長：筑波 隆幸（長大 院医歯薬 歯科薬理）

2024 年 11 月 2 日（土） 13：30 ～ 14：40 A 会場（医学部記念講堂）

[SL1-01] ロボットと AI が実現する研究の自動化・遠隔化

○夏目 徹（国立研究開発法人 産業技術総合研究所）

13：30 ～ 13：40

(2024年11月2日(土) 13:30～14:40 A会場)

[SL1-01] ロボットとAIが実現する研究の自動化・遠隔化

○夏目 徹 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所)

パンデミック、コロナ禍、ロックダウンが現出し、そしてテレワークが現実の生活として社会に浸透するとともに、自動化・遠隔研究が希求の事項となった。本講演では、自動化・遠隔化が生み出す真の価値を議論し、ライフサイエンスにAI・機械学習を実装するための、デジタル・トランスフォーメーション(DX)の実体であることを論じる。また、煩雑で変更の多いライフサイエンスの作業を自動化するための戦略と、AIとの融合事例も紹介する。

シンポジウム

メインシンポジウム 1

「歯科基礎医学に展開したい栄養代謝研究の新機軸」

座長：楠山譲二（東医歯大 院医歯 生体情報継承）、松下祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

2024年11月2日（土）14：50～16：20 A会場（医学部記念講堂）

[MS1-01] 代謝リプログラミングによる糖代謝能向上の次世代伝播機構

○楠山 譲二（東医歯大 院医歯 生体情報継承）

[MS1-02] 炎症時における共生細菌と病原性細菌の代謝ネットワーク

○杉原 康平¹、北本 祥¹、北本 宗子¹、鎌田 信彦^{1,2,3}（1. 阪大、免疫フロンティア セ、免疫微生物, 2. Div Gastroenterol Hepatol, Dept Int Med, 3. Dept Pathol, Univ Michigan Med Sch）

[MS1-03] インスリン受容体シグナル伝達機構の新展開と糖尿病の病態

○長尾 博文^{1,2}、下村 伊一郎¹（1, 阪大 院医 内分泌・代謝内科、2, 阪大 院医 代謝血管）

[MS1-04] 寒冷刺激は褐色脂肪由来の Specialized pro-resolving lipid mediator 分泌を促し肥満起因性の肝臓炎症を低下させる

○杉本 哲^{1,2}、Matthew Spite³、Yu-Hua Tseng¹（1.Sect. Integ Physiol Metab, Joslin Dib. Cent, Harv Med Sch, 2. 京府医大 医 小児、3.Det Anesthesiol, Perioperat Pain Med, Brigham Women's Hosp Harvard Med Sch）

(2024 年 11 月 2 日 (土)) 14:50 ~ 16:20 A 会場)

[MS1-01] 代謝リプログラミングによる糖代謝能向上の次世代伝播機構

○楠山 譲二 (東医歯大 院医歯 生体情報継承)

キーワード: 運動、胎盤、プラセントカイン

ヒト疫学および動物モデルによって、妊婦の肥満や生活習慣が子の成人期の慢性疾患発症リスクに強く影響することが分かっている。この概念は Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 仮説と称され、肥満や 2 型糖尿病はその代表疾患である。DOHaD の影響は、子が通常的生活習慣を送った場合でも覆すことが困難であり、重大な健康格差の原因となる。我々は運動がもたらす多面的な有益性に着目し、妊娠期の運動が母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを明らかにした。また母親の妊娠期運動による子の糖代謝向上は主として肝臓が担っていることを突き止め、胎児期の肝芽細胞における DNA 脱メチル化とヒストン修飾の誘導によるエピジェネティクス変化が、肝臓の糖代謝遺伝子の発現を上昇させ、肝臓の糖代謝能が上昇していることが分かった。更に胎盤細胞から分泌される運動惹起性の生理活性物質 (プラセントカイン) である Superoxide dismutase 3 (SOD3) が運動情伝達因子であることを同定した。ヒト妊婦コホートをを用いた解析でも、身体活動量が高いほど血清及び胎盤における SOD3 レベルは高値を示していた。また胎盤における SOD3 発現機構には、食事由来ビタミン D の補給と運動によるビタミン D 受容体の発現上昇が密接に関与していることが分かった。すなわち、食事と運動のバランスを取ることが妊婦の健康のみならず、将来の子の健康に有益であることが示唆された。本シンポジウムでは、妊娠期の肥満や運動といった生活習慣が子に及ぼす影響とメカニズムについて、最新の知見について紹介したい。

(2024 年 11 月 2 日 (土)) 14:50 ~ 16:20 A 会場)

[MS1-02] 炎症時における共生細菌と病原性細菌の代謝ネットワーク

○杉原 康平¹、北本 祥¹、北本 宗子¹、鎌田 信彦^{1,2,3} (1. 阪大、免疫フロンティア セ、免疫微生物, 2. Div Gastroenterol Hepatol, Dept Int Med, 3. Dept Pathol, Univ Michigan Med Sch)

キーワード: 病原性細菌、代謝ネットワーク、炎症性腸疾患

炎症性腸疾患 (IBD) は難治性疾患であり、その病態には腸内細菌が深く関与する。特に、クローン病患者から発見された接着性侵入性大腸菌 (AIEC) は、IBD の病原性細菌として注目されている。AIEC は腸上皮細胞に接着・侵入することができ、宿主の炎症反応を誘導することで IBD を悪化させる。しかし、IBD でなぜ AIEC が増加するのか、そのメカニズムは不明な点が多い。

我々は、ノトバイオートマウスを用いて AIEC がアミノ酸の一つであるセリンを利用して炎症時に増加していることを明らかにした。また、AIEC は食事由来のセリンを利用しており、食事性セリンを制限することで AIEC の増殖優位性を打ち消すことができることを報告した。一方で、より複雑な腸内細菌叢を有するマウスでは、食事性セリンの制限により逆に AIEC が増加し、腸炎が悪化するという結果が得られた。この機序として、共生細菌であるムチン分解細菌と AIEC の相互作用が重要であることがわかった。ムチン分解細菌は、AIEC が腸上皮に接着するのを促進し、AIEC が腸上皮細胞中のセリンを利用しするのをサポートしていることが示された。これらの結果から、ムチン分解細菌存在下では、AIEC はセリンの供給源を食事から宿主由来に切り替えることで食事性セリン制限の影響を回避できることが示唆された。本講演では、我々の最近の研究成果を中心に、共生細菌と病原性細菌の代謝ネットワークを紹介する。

(2024 年 11 月 2 日 (土)) 14:50 ~ 16:20 A 会場)

[MS1-03] インスリン受容体シグナル伝達機構の新展開と糖尿病の病態

○長尾 博文^{1,2}、下村 伊一郎¹ (1. 阪大 院医 内分泌・代謝内科、2. 阪大 院医 代謝血管)

キーワード：糖尿病、インスリン受容体、肥満

インスリン受容体 (IR) と IGF-1 受容体 (IGF1R) は非常に相同性が高く、類似のシグナル伝達系を共有しているが、IR は主に代謝恒常性を調節し、IGF1R は主に増殖シグナルを調節していることが、数多くの研究で示されている。両受容体シグナル伝達機構の違いとそのメカニズムの解明は、糖尿病や肥満・インスリン抵抗性などの病態解明やそれらに対するアプローチに繋がるため積年の課題である。まず細胞工学的手法とリン酸化プロテオミクスを組み合わせ、IR と IGF1R による詳細なシグナル伝達様式の違いを明らかにした。そして IR における Leucine-973 が、IR と IGF1R のシグナル伝達の主要な相違を規定する重要なアミノ酸残基であることを、*in vitro* と *in vivo* の双方で明らかにした。さらに、IR の細胞内シグナル伝達の詳細な検討を行う中で、リガンド非占拠下での受容体の役割 (アポトーシス感受性の制御や細胞老化制御) が示唆された。

また、脂肪細胞特異的分泌因子であるアディポネクチンは、抗動脈硬化作用をはじめ、インスリン感受性増強作用や抗炎症作用など、多彩な臓器保護作用を有しているが、肥満・内臓脂肪蓄積に伴い血中濃度が低下する。我々は、膜タンパク質である T- カドヘリンがアディポネクチンと高親和性に結合し、様々な臓器保護作用に結びついていることを明らかにしており、本講演ではエクソソーム産生や細胞内シグナル伝達変化を介した作用について最新の知見を紹介する。

(2024 年 11 月 2 日 (土)) 14:50 ~ 16:20 A 会場)

[MS1-04] 寒冷刺激は褐色脂肪由来の Specialized pro-resolving lipid mediator 分泌を促し肥満起因性の肝臓炎症を低下させる

○杉本 哲^{1,2}、Matthew Spite³、Yu-Hua Tseng¹ (1.Sect. Integ Physiol Metab, Joslin Dib. Cent, Harv Med Sch, 2. 京府医大 医 小児、3Det Anesthesiol, Perioperat Pain Med, Brigham Women's Hosp Harvard Med Sch)

キーワード：褐色脂肪組織、肥満、Specialized pro-resolving lipid mediator

肥満進行に伴いマクロファージ (Mφ) などの免疫細胞がインスリン感受性臓器に浸潤し炎症を惹起しインスリン抵抗性を導く。長らく炎症収束は炎症性メディエーターの経時的な産生低下に伴う受動的な過程と考えられていたが、近年、Specialized pro-resolving lipid mediator (SPM) による能動的な過程であることが判明した。SPM は多価不飽和脂肪酸を基質として代謝合成され、炎症シグナルを抑制し宿主の炎症に対する過剰反応を抑制し正常な恒常性への復帰を促す。既にいくつかの SPM のアナログ製剤の臨床試験が行われ炎症性疾患に対する有益な結果が報告されている。肥満患者での脂肪組織での SPM 濃度低下や、肥満モデルマウスでの SPM 投与による抗炎症作用の報告が集積し、SPM の肥満・代謝障害への臨床応用も期待される。

ヒトにおいて寒冷刺激はインスリン抵抗性を改善することが報告されているがその機序は明らかでない。寒冷刺激による褐色脂肪組織 (BAT) の活性化は熱産生を亢進するのみならず、内分泌臓器としての機能を亢進し代謝障害を改善することが知られている。我々は過去の発見を基盤に BAT 由来の Maresin2 (MaR2: docosahexaenoic acid 由来 SPM の一つ) が寒冷刺激によるインスリン抵抗性改善を媒介すると仮説を立て検証した。寒冷刺激が BAT での MaR2 合成・分泌を促し肝臓 Mφ を標的とし炎症低下を導くことを同定したので報告する。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 1

[Crosstalk and Connections: Exploring Interaction Between Bone and Multi-Organ System]

座長：長谷川 智香（北大 院歯 硬組織微細構造）、李 智媛（北大 院歯 微生物）

2024年11月2日（土）14：50～16：20 B会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US1-01] 赤外イメージ・ラマンイメージから探る骨と歯

○木村-須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）

[US1-02] Potential Bio-Signal: Links Between Osteoporosis and Alzheimer's Disease

○李 智媛（北大 院歯 微生物）

[US1-03] 脂肪組織で合成されたエストロゲンによる腎臓を介した骨代謝制御機構

○池戸 葵¹、山下 美智子²、星野 麻衣子³、奥野 陽亮⁴、宇賀 稔⁵、谷藤 和也⁵、瀬川 博子⁵、福本 誠二⁶、今井祐記¹（1. 愛媛大 プロテオサイエンスセ 病態生理、2. 愛媛大 医病院 乳腺セ 3. 東大 院農 生命科、4. 阪大 院医学 5. 徳大 院医歯薬 応用栄養 6. 徳大 藤井節郎医セ）

[US1-04] 慢性腎不全に伴う骨・血管石灰化異常

○長谷川 智香、網塚 憲生（北大 院歯 硬組織微細構造）

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 B 会場)

[US1-01] 赤外イメージ・ラマンイメージから探る骨と歯

○木村 - 須田 廣美 (千歳科大 理工 応用科学生物)

キーワード: 赤外イメージング, ラマンイメージング, コラーゲン, ハイドロキシアパタイト, 配向性, 骨質

骨は常に代謝が行われ、破骨細胞により古い骨が溶かされ、骨芽細胞により新しい骨が作られる。この繰り返される骨吸収と骨形成により、3 ~ 10 年で新しい骨に置き換えられる。一方、ひとたび骨吸収と骨形成のバランスが崩れると、骨の量と質に劣化が生じ、骨粗鬆症を発症する。骨代謝の制御にはエストロゲンの他、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、オステオカルシンなど様々なホルモンやビタミン D, K が関わるため、他の臓器の疾患、例えば慢性腎臓病、糖尿病、COPD に伴って骨も劣化する続発性骨粗鬆症を併発する。この場合、骨粗鬆症の病態は原因によって特徴づけられるため、ミネラル代謝に関わる他の臓器、例えば腎臓、心臓、血管なども網羅的に評価することが望ましい。赤外やラマンイメージングは、コラーゲンやハイドロキシアパタイトの劣化や分布を定量的に評価できる他、軟組織の炎症、線維化、石灰化の定量分析にも用いることができるため、続発性骨粗鬆症の観察に適している。歯も骨と同様の手法で評価できるが、歯そのものはミネラル代謝の影響を殆ど受けないことから、う蝕や破折の状態観察、補綴の材料とその接着性、インプラント材料の評価などに用いられてきた。一方、歯は断面を作製することにより、エナメル質、象牙質、セメント質の質を評価できる。本シンポジウムでは、赤外イメージング、ラマンイメージングによる骨と歯の評価について、試料調整法も含めてご紹介したい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 B 会場)

[US1-02] Potential Bio-Signal: Links Between Osteoporosis and Alzheimer's Disease

○李 智媛 (北大 院歯 微生物)

キーワード: Osteoporosis、Alzheimer's Disease、Pyk2

Alzheimer's disease (AD) remains a significant global challenge with its rising incidence. For the majority of AD patients, pathological alterations commence up to 25 years prior to noticeable cognitive deterioration. Thus, identifying high-risk subgroups and initiating early interventions become imperative to act before the neuronal cells and neural circuits undergo irreversible damage. Women, in particular, are at higher risk of developing AD, with an estimated lifetime risk for AD at age 45 being approximately 1 in 5 (20%) for women and 1 in 10 (10%) for men. Moreover, women with osteoporosis have an even more pronounced risk for LOAD, with a hazard ratio 2.04 when compared to genetically and demographically matched controls. Our comprehensive analysis integrating genetic risk factors for AD and low BMD across genomic and phenotype databases highlighted the Pyk2-mediated actin cytoskeleton and microtubule polymerization pathway in microglia and osteoclasts. This could represent the mediator of horizontal pleiotropy between the shared genetic risk factor for AD and osteoporosis. In this symposium, through our innovative integration of common and rare genetic and clinical risk factors for AD, epidemiological studies, and genomic data, we will discuss the pivotal role of PYK2 in AD and osteoporosis. This approach underscores the importance of understanding the shared genetic pathways in these conditions to develop effective early interventions.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 B 会場)

[US1-03] 脂肪組織で合成されたエストロゲンによる腎臓を介した骨代謝

制御機構

○池戸 葵¹、山下 美智子²、星野麻衣子³、奥野 陽亮⁴、宇賀 稔⁵、谷藤 和也⁵、瀬川 博子⁵、福本 誠二⁶、今井 祐記¹ (1. 愛媛大 プロテオサイエンスセ 病態生理、2. 愛媛大 医病院 乳腺セ 3. 東大 院農 生命科、4. 阪大 院医学 5. 徳大 院医歯薬 応用栄養 6. 徳大 藤井節郎医セ)

キーワード：アロマターゼ、脂肪組織、リン代謝

アロマターゼはテストステロン (T) を 17 β エストラジオール (E2) に変換する酵素である。アロマターゼ阻害剤の投与は、閉経後ホルモン受容体陽性早期乳癌患者の術後補助療法で最も有効である一方で、副作用の 1 つとして癌治療関連骨量減少症 (Cancer Treatment Induced Bone Loss: CTIBL) が認められており、骨折率の増加が問題視されている。また、アロマターゼの機能喪失型遺伝子変異男性患者が骨量減少を呈することや、アロマターゼ阻害剤投与により男性でも骨量が減少することが報告されている。これらのことから、閉経後のエストロゲン濃度が低下した女性や、元々血中エストロゲン濃度の低い男性の骨量維持には、生殖器由来では無い各組織局所でアロマターゼにより合成されたエストロゲンが寄与している可能性が示唆された。そこで我々は、骨組織や脂肪組織で局所合成されるエストロゲンの骨に対する作用について解析を進めてきた。ステロイドホルモンの貯蔵庫とされる脂肪組織特異的なアロマターゼ遺伝子欠損雄マウスでは、石灰化異常を伴う骨量減少を認めた。このマウスでは、リン代謝異常を認め、腎臓の近位尿細管におけるリン再吸収に異常を認めた。本講演では、脂肪組織のアロマターゼによって合成されるエストロゲンによる骨代謝制御機構に関して、我々が最近明らかにしたデータを紹介したい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 B 会場)

[US1-04] 慢性腎不全に伴う骨・血管石灰化異常

○長谷川 智香、網塚 憲生 (北大 院歯 硬組織微細構造)

キーワード：慢性腎不全、石灰化、骨芽細胞

慢性腎不全に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) では、骨組織や血管の石灰化異常が生じることが知られている。演者らの研究室では、骨 - 臓器連関として腎臓と骨・血管に着目し、CKD-MBD における骨組織異常や血管石灰化の解析を行ってきた。CKD-MBD の骨病態として線維性骨炎や皮質骨多孔化が挙げられるが、これらの原因として、副甲状腺ホルモン (PTH) 過剰産生による骨リモデリング亢進が推察されてきた。しかし、演者らは、皮質骨多孔化が単なるリモデリング亢進ではなく、骨細胞による石灰化異常 (骨細胞性骨溶解および骨小腔の石灰化抑制) や骨細胞死が初期段階に生じることによって誘導されることを明らかにした。また、線維性骨炎と皮質骨多孔化という異なる病理組織を示すメカニズムとして、骨幹端部骨梁と皮質骨では、骨芽細胞系細胞の由来が異なることに起因する可能性を見出した。一方、CKD-MBD では、血管中膜に異所性石灰化 (メンケベルグ型動脈硬化) が誘導されることが知られている。同部位では、リン酸カルシウム結晶からなる石灰化物が形成されるとともに、骨芽細胞様細胞や破骨細胞様細胞、骨細胞様細胞が出現することから、「血管の骨化」が起きていると考えられる。

本シンポジウムでは、これら腎臓・骨・血管のクロストークについて、演者らの知見を中心に紹介したい。

シンポジウム

次世代研究者シンポジウム

「歯科基礎医学会の大いなる発展を目指して」- 注目の次世代研究者 -

座長：自見 英治郎（九大 院歯 OBTセ・口腔細胞工）、清島 保（九大 院歯 口腔病理）

2024年11月2日（土）14:50～17:20 C会場（専斎ホール（良順会館1F））

[NGRS-01] イメージング技術を用いた消化管センシング機構の解明

○市木貴子、照沼美穂（新大 院医歯 口腔生化）

[NGRS-02] 齧歯類を用いた食感認知研究への挑戦

○中富千尋（九歯大 歯 生理）

[NGRS-03] 侵襲性レンサ球菌感染症の発症に関与する細菌因子の網羅的探索

○大野誠之^{1,2}（阪大 院歯 微生物、阪大 院歯 バイオインフォ）

[NGRS-04] 胎児期栄養環境と成熟後エネルギー代謝異常の因果メカニズムの追究

○安河内（川久保）友世¹、自見英治郎^{1,2}、平田雅人³（1. 九大 院歯 OBTセ、2. 九大 院歯・口腔細胞工、3. 福歯大 口腔医セ）

[NGRS-05] 唾液腺再生医療に向けた多能性幹細胞の応用

○田中準一（昭大 歯 口腔病理）

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 17:20 C 会場)

[NGRS-01] イメージング技術を用いた消化管センシング機構の解明

○市木 貴子、照沼 美穂 (新大 院医歯 口腔生化)

キーワード: 消化管センシング、*in vivo* イメージング、迷走神経

適切な飲水量の調整には、神経系による制御が重要な役割を果たす。飲水後に消化管内で浸透圧変化が感知されることで、飲水抑制が起こることが示唆されてきたが、そのメカニズムは長らく不明だった。我々は、消化管を制御する迷走神経、脊髄神経の感覚神経節の神経活動をリアルタイムに観察するために、マウスを用いた *in vivo* イメージングの実験系を確立した。このイメージング技術を用いて、腸管への水による低浸透圧刺激に特異的に反応する迷走神経群を見出した。さらに、この低浸透圧感知には、肝門脈が主要な働きをしていることを明らかにした。脳内の飲水促進ニューロンからの活動記録からも、肝門脈を支配する迷走神経が飲水後の飲水抑制に寄与することが明らかとなった。肝門脈へ挿入したカテーテルから低張食塩水を注入し、迷走神経の応答を調べた結果、肝門脈への直接的な低浸透圧刺激に対する応答は認められなかった。そこで、主要な消化管ホルモンを肝門脈へ注入した際の迷走神経応答を調べたところ、血管作動性腸管ペプチド (VIP) による迷走神経応答が肝枝切除後に消失し、腸管の水灌流によって応答する神経群とオーバーラップすることを見出した。よって、飲水後に腸管で低浸透圧が感知された後、VIP 等の消化管ホルモンが肝門脈に作用することで、迷走神経を介して中枢に飲水抑制シグナルが送られている可能性が示唆された。我々は引き続きイメージング実験系を用いた消化管センシング機構の解明に取り組んでおり、本講演では最新の知見も交えて紹介する。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 17:20 C 会場)

[NGRS-02] 齧歯類を用いた食感認知研究への挑戦

○中富 千尋 (九歯大 歯 生理)

キーワード: 口腔生理学、口腔内体性感覚、食感認知

日本語には、「もちもち」、「カリカリ」、「シャキシャキ」などといった、食感（食品テクスチャー感覚）を表す言葉が豊富に存在する。食感は食品のおいしさを左右する重要な要素でありながら、口腔内で食品からの機械刺激がどのように受容され、その後どのような神経回路を介して認知されるのか、詳細な解析がほとんど行われていない。口腔粘膜や歯根膜には機械受容チャネル PIEZO2 陽性神経線維が豊富に分布しているが、食品テクスチャー刺激の受容にこれらが関わっているかも不明である。研究が進まない要因として、動物実験において食感認知を評価する実験系が存在しないことが挙げられる。発表者はこれまで、ラットを用いて食品の粘性、粒子性、硬さ弾力性認知を評価する実験系の確立に取り組み、ラットがわずかな食品物性の違いを識別できることを明らかにしてきた。これらの動物実験系を用いることにより、今後は分子や細胞レベルでの食感認知研究が可能となっている。食感認知は、おいしさへの関与だけでなく、咀嚼などの摂食機能においても重要であると考えられるが、あまり着目されてこなかったテーマである。今後、食感認知研究を通して、口腔生理学、歯科基礎医学研究を盛り上げていきたい。本シンポジウムでは、これまでに行った一連の食感認知研究を紹介する。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 17:20 C 会場)

[NGRS-03] 侵襲性レンサ球菌感染症の発症に関与する細菌因子の網羅的探索

○大野 誠之 (阪大 院歯 微生物、阪大 院歯 バイオインフォ)

キーワード: レンサ球菌、侵襲性感染症、ゲノムワイド関連解析

化膿レンサ球菌ならびに肺炎球菌は、非侵襲性感染症に加えて様々な侵襲性感染症を惹き起こす。いずれの侵襲性感染症も致死率の高い疾患であるが、侵襲化に関与する因子には不明な点が多い。本研究では、遺伝統計学的

解析により、侵襲性および非侵襲性感染症から分離されたレンサ球菌の全ゲノム情報から病態と関連する細菌因子を網羅的に探索した。

全ゲノム配列について、パンゲノム解析ののち、コア遺伝子から一塩基多型 (SNP) を抽出した。次にゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、病態と関連する SNP および遺伝子の存在をそれぞれ探索した。

化膿レンサ球菌について、国内の臨床分離株 311 株の収集と全ゲノム情報の解読を行い、海外株の情報と合わせて 666 株に対する解析を行った。GWAS の結果、既に報告のある *covS* 遺伝子のフレームシフト変異に加えて、日本株に特徴的な変異 *fhuB* T218C が病態と関連した。さらに、*fhuB* T218C を導入した変異株はヒト血中における菌の生存が減弱し、新規侵襲化機構の存在が示唆された。

肺炎球菌の全ゲノム配列について、世界 20 カ国で分離された 12,599 株分を収集した。GWAS の結果、病態と関連する 6,643 箇所の SNP および 1,365 遺伝子の存在が特定された。43 遺伝子は細胞表面タンパク質をコードすると予測され、うち 25 遺伝子は機能未知であった。

以上の結果より、侵襲性レンサ球菌感染症に関する大規模解析によって新規発症機序解明の基盤が創出できることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 17:20 C 会場)

[NGRS-04] 胎児期栄養環境と成熟後エネルギー代謝異常の因果メカニズムの追究

○安河内 (川久保) 友世¹、自見英治郎^{1,2}、平田雅人³ (1. 九大 院歯 OBT セ、2. 九大 院歯・口腔細胞工、3. 福歯大 口腔医セ)

キーワード：DOHaD、エネルギー代謝、エピゲノム

従来より、受胎から 2 歳までの人生最初の 1000 日間 (First 1000 days) が、成熟後の生活習慣病素因形成に最も重要な時期であることが示唆され、DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) 仮説が注目を集めているが、その分子基盤は不明な点が多い。近年、エピジェネティクス、つまり DNA 塩基配列の変化を伴わずに継承される遺伝子発現変化についての研究が進展し、少しずつ DOHaD 仮説の生物学的実証が進み始めている。

我々はこれまでに、胎児期の栄養環境が成熟後のエネルギー代謝異常の素因形成にどのように影響しているのか、動物を用いてエピジェネティクスの観点から検証してきた。例えば、妊娠期に高脂肪食や各種ビタミン欠乏食を負荷した母親からは、脂肪過多 (肥満) や異所性脂肪蓄積をきたす産仔が誕生し、母親のそれぞれの栄養状態に起因する特徴的な表現型が認められることが分かってきた。また、それらの産仔の表現型がエピゲノム異常に起因するエビデンスも得ている。

さらに最近では、シンガポールの国家規模出生コHORTである GUSTO (Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcome) と S-PRESTO (Singapore PREconception Study of long-Term maternal and child Outcomes) を用いて、動物実験で得られた結果の検証を行い、生物学的実験と疫学研究を統合的に理解することで、疾患感受性を決定する経世代エピゲノム変化の同定を行い、疾患の最上流素因の定義に向けて取り組んでいる。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 17:20 C 会場)

[NGRS-05] 唾液腺再生医療に向けた多能性幹細胞の応用

○田中準一 (昭大 歯 口腔病理)

キーワード：唾液腺、多能性幹細胞、胚盤胞補完法

唾液腺組織障害に対する根治療法の細胞ソースとして、我々の研究グループはこれまでマウス ES 細胞およびヒト iPS 細胞から唾液腺オルガノイドの誘導法を開発してきた。ヒト iPS 細胞由来唾液腺オルガノイドは *in vitro* では胎生期唾液腺様の性質を示し、唾液腺を切除した免疫不全マウスへの同所移植によって成熟した唾液腺へと分

化する。一方で移植後の再生唾液腺はサイズが小さく、現在のところ十分な唾液分泌機能を回復することは達成されていない。

胚盤胞補完法は動物体内で多能性幹細胞由来の臓器を作出する方法であり、臓器欠損の表現型を示すモデル動物の胚盤胞に多能性幹細胞を注入することで、多能性幹細胞により臓器欠損の表現型を補完することができる。胚盤胞補完法の達成のためには標的臓器欠損を示すモデル動物が必要となる。Fgfr2 KO マウスは唾液腺欠損を示すことが報告されているが、四肢や頭蓋形成にも異常を示すため、唾液腺特異的なコンディショナル KO マウスの作出に取り組んだ。我々は内胚葉マーカー遺伝子として知られる Foxa2 が唾液腺の母組織である胎生期口腔粘膜に発現していることを見出し、Foxa2 細胞系譜特異的 Fgfr2 KO マウスでは予測通り、四肢の形成には異常がみられず、唾液腺欠損の表現型を示すことが明らかとなった。さらに、Foxa2 細胞系譜特異的 Fgfr2 KO マウス胚盤胞へのマウス iPS 細胞の注入によって、唾液腺上皮は完全に iPS 細胞によって補完され、野生型と同等の成熟した唾液腺を作出することが可能となった。

シンポジウム

日本学術会議シンポジウム（市民公開講座）

「あごと顔の発生と進化」

座長：宿南 知佐（広大 院医系 生体分子機能）、井関 祥子（東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織）

2024年11月2日（土）14：50～16：20 D会場（第1講義室（第1講義実習棟））

[SCJS-01] オーバービュー

井関 祥子（日本学術会議連携会員、東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織）

14：50～14：55

[SCJS-02] 歯の進化と発生

大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態）

14:55～15：20

[SCJS-03] 頭部形成の初期進化と発生

倉谷 滋（東医歯大 院医歯、理研 生命機能科学センター）

15：20～16：15

[SCJS-04] クローニングリマークス

宿南 知佐（日本学術会議連携会員、広大 院医系 生体分子機能）

16：15～16：20

14:50～14:55 (2024年11月2日(土) 14:50～16:20 D会場)

[SCJS-01] オーバービュー

井関 祥子 (日本学術会議連携会員、東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織)

14:55～15:20 (2024年11月2日(土) 14:50～16:20 D会場)

[SCJS-02] 歯の進化と発生

○大島 勇人 (新大 院医歯 硬組織形態)

キーワード: 歯の発生、進化、再生

口腔は消化器系の玄関口であり、口腔内では口腔の消化が行われる。口腔内の食物は飲み込み（嚥下）により咽頭へと運ばれ、通路である食道を通して、胃に入る。爬虫類までは食物を丸のみしていたが、唇をつくる筋肉（口輪筋）、唇を動かす多くの筋肉、頬ぺたをつくる筋肉（頬筋）が進化すると同時に、切歯・犬歯・臼歯という歯の機能分化と咀嚼筋の進化が起こる。動物進化の長い歴史の中で、歯と顎がどのような過程を経てつくられたのでしょうか。歯と顎を含めた消化器系の器官の形態が、古生代（魚類・両生類）から中生代（爬虫類）を経て、新生代（鳥類・哺乳類）に至る5億年の間に、どのような変遷を遂げたかをみていきましょう。哺乳類では、上下の顎を外側からおおって、唇と頬の軟らかい肉が形成される。哺乳類では前歯と奥歯の区別が現れる。切歯で獲物をかみ切り、臼歯でこれをかみ砕き、さらに磨りつぶす。口の中で行っていた咀嚼の一部を、料理という形で手が代行するようになると、ヒトの咀嚼器は次第に退化を始める。

本講演では、歯の進化と発生過程を概説すると共に生え続けるネズミの切歯やモルモットの臼歯などの特徴的な歯を紹介したい。また、骨形成タンパク質（BMP）シグナルを活性化する中和抗体を用いることで、マウスやフェレットで歯の形成および再生に成功した結果を基にヒトの先天性無歯症治療薬実用化に向けた最新の歯の再生研究についても紹介したい。

15:20～16:15 (2024年11月2日(土) 14:50～16:20 D会場)

[SCJS-03] 頭部形成の初期進化と発生

○倉谷 滋 (東医歯大 院医歯、理研 生命機能科学センター)

キーワード: 進化、顎、間葉

円口類は顎を持つ現生の脊椎動物、すなわち顎口類の姉妹群であり、脊椎動物の共通祖先が持ちながら顎口類がすでに失ってしまった特徴のいくつかをまだ保持していると期待される。まず、ヤツメウナギの発生研究を通じて、プラコードの配置の違いにより、間葉の基本的な配置パターンに違いがあり、とりわけ鼻プラコードと下垂体プラコードが分離しない円口類においては、顎口類において神経頭蓋の前半部を作る梁軟骨が発生できないこと、さらに遺伝子発現の位置的違いによって顎口類とは異なった間葉を用いた口器形成をおこない、それに伴って顎と相同の口器を作らないことが確認された。しかし、これまでよく研究されてきたのは円口類のうちヤツメウナギ類であり、もうひとつのグループであるヌタウナギ類の発生はよく分かっていなかった。私が昨年度まで主催していた研究室では、2007年にヌタウナギの受精卵を得ることに初めて成功し、以来、ヌタウナギの胚発生を入念に観察してきた。その結果、円口類の両グループの胚は、初期咽頭胚の段階で著しい形態的類似性を示し、これと似た段階が顎口類に存在しないことが明らかになった。そして、この時の顔面突起の配置を元に、円口類の軟骨頭蓋の相同性を確立し、同時に細胞系譜の由来を推測することが可能となった。これをもとに、脊椎動物の神経頭蓋の進化過程を考察する。

16:15～16:20 (2024年11月2日(土) 14:50～16:20 D会場)

[SCJS-04] クロージングリマークス

宿南 知佐（日本学術会議連携会員、広大院医系 生体分子機能）

シンポジウム

アップデートシンポジウム3

「がん病態制御機構を考える ～形態・代謝・シグナル伝達～」

座長：照沼 美穂（新大 歯 口腔生化）、三上 剛和（新大 医 顕微解剖）

2024年11月2日（土）14：50～16：20 E会場（第2講義室（第2講義実習棟））

[US3-01] 骨転移性乳癌細胞由来細胞外小胞を介した骨代謝制御機序

○上原 範久¹、久本 由香里¹、三上 剛和²、山座 孝義¹（1. 九大 院歯 分子口腔解剖、2. 新大 院医歯 顕微解剖）

[US3-02] 新規がん治療 近赤外光免疫療法の現状と課題

○山口 晴香¹、鈴木 孝昌²、岡田 康男³、大野 淳也³、佐野 拓人³、馬場 晶子⁴、柴田 繁之⁴、坂田 秀之⁴、石川 晃宏⁴、森田 貴雄¹（1. 日歯大 新潟生命歯 生化、2. 新大 工、3. 日歯大 新潟生命歯 病理、4. 島津製作所）

[US3-03] 歯周病と肥満による肝がんリスクの検討

○三上 剛和¹、早津 学¹、津田 啓方²、石山 詩織³、葛西 宏威⁴、岸上 哲士^{5,6}、望月 和樹³、鳥海 拓⁷（1. 新大 院医歯 顕微解剖、2. 日大 歯 生化、3. 山梨大 院総合生命環境、4. 山梨大 院医工 医学域、5. 山梨大 生命環境 生命工学、6. 山梨大 高度生殖補助技術セ、7. 日歯大 新潟生命歯 解剖）

[US3-04] 低酸素応答とアミノ酸代謝～細胞老化制御・がん治療への応用の可能性～

○南嶋 洋司¹、入江 和樹¹、荒牧 祐磨¹、小西 昭充¹、伊原 奈帆²、南嶋 しづか³（1. 群大 院医 生化、2. 慶大 医 麻酔、3. 群馬県立がんセ 麻酔）

[US3-05] 脂質代謝の制御から見出す新たな抗がん作用機構

○照沼 美穂（新大 院医歯 口腔生化）

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 E 会場)

[US3-01] 骨転移性乳癌細胞由来細胞外小胞を介した骨代謝制御機序

○上原 範久¹、久本 由香里¹、三上 剛和²、山座 孝義¹ (1. 九大 院歯 分子口腔解剖、2. 新大 院医歯 顕微解剖)
キーワード：骨転移、細胞外小胞、骨代謝

癌の骨転移の成立・進展において、癌細胞由来分泌因子を介した骨微小環境の改変、すなわち骨代謝を担う破骨細胞・骨芽細胞機能の制御が、癌細胞の増殖環境の提供に大きな役割を果たしている。細胞外小胞 (extracellular vesicle: EV) は、細胞から分泌される脂質二重膜小胞の総称で、エクソソーム、マイクロベシクル、アポトーシス小体を含む。近年、EV が細胞間コミュニケーションツールとして、周辺細胞のみならず遠隔細胞に対しても作用し、癌の悪性化を含む多くの疾患の病態プロセスに関与することが報告されている。しかしながら、癌細胞より分泌される EV の破骨細胞、骨芽細胞への伝播とその役割に関して未だ多くの疑問が存在する。EV を介した癌細胞—骨代謝細胞間コミュニケーションの理解は、骨転移の新規バイオマーカーならびに制御法開発においても重要である。そこで我々は、骨転移性および非転移性乳癌細胞より EV をそれぞれ単離し、それらの伝播による破骨細胞、骨芽細胞の分化・機能への影響を検討した。その結果、骨転移性乳癌細胞由来 EV が成熟破骨細胞の生存を促進すること、骨芽細胞の石灰化を抑制することを明らかにした。

本講演では、骨転移性乳癌細胞由来 EV のコミュニケーションツールとしての役割についてフォーカスし、破骨細胞、骨芽細胞の分化・機能制御の分子機構について概説したい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 E 会場)

[US3-02] 新規がん治療 近赤外光免疫療法の現状と課題

○山口 晴香¹、鈴木 孝昌²、岡田 康男³、大野 淳也³、佐野 拓人³、馬場 晶子⁴、柴田 繁之⁴、坂田 秀之⁴、石川 晃宏⁴、森田 貴雄¹ (1. 日歯大 新潟生命歯 生化、2. 新大 工、3. 日歯大 新潟生命歯 病理、4. 島津製作所)
キーワード：近赤外光免疫療法、IR700、Affibody

近赤外光免疫療法 (NIR-PIT) は、モノクローナル抗体と光感受性物質 (IR700) の複合体を用いた新規がん治療法である。複合体が標的がん細胞表面に結合した後、近赤外光を照射することで複合体の化学的変化をもたらし、細胞膜を特異的に破壊する。

現在、本治療法は日本で頭頸部がんに対してのみ認可され、世界的には治験段階である。臨床応用がされる中で、副作用として疼痛、浮腫、腫脹、光線過敏症などが報告されている。また課題として、腫瘍が大きい症例では複合体が深部にたどり着けない点や、頸動脈に近接した腫瘍では適応とならない点などがある。

私達はこれまで、モノクローナル抗体の代わりに Affibody を用いた NIT-PIT を発表してきた。対象は EGFR1,2 過剰発現がんやその脳転移である。Affibody は分子量が 6 ~ 7 kDa と非常に小さいことから、クリアランスが早く、腫瘍の境界領域にも厳密に結合し、腫瘍の深部まで到達できる。さらに、脳転移によって一部破壊された血液脳関門も容易に通過する。Affibody はすでに臨床でも使用されており、安全性は確かめられている。Affibody は現行の NIR-PIT を改善する可能性がある。

私達はさらに、副作用である疼痛や浮腫への対策として、COX2 阻害剤を封入したリポソーム製剤を用いた NIR-PIT の検討も行っている。この方法では、NIR-PIT と同時に COX2 阻害剤の拡散を行い、抗炎症効果を発揮させる。

本シンポジウムでは、NIR-PIT の詳しい機序と治療法を紹介し、副作用の原因と対策や、治療対象症例の拡大を含めた今後の発展性についてお話ししたい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 E 会場)

[US3-03] 歯周病と肥満による肝がんリスクの検討

○三上 剛和¹、早津 学¹、津田 啓方²、石山 詩織³、葛西 宏威⁴、岸上 哲士^{5,6}、望月 和樹³、鳥海 拓⁷ (1. 新大院医歯 顕微解剖、2. 日大 歯 生化、3. 山梨大 院総合 生命環境、4. 山梨大 院医工 医学域、5. 山梨大 生命環境 生命工学、6. 山梨大 高度生殖補助技術セ、7. 日歯大 新潟生命歯 解剖)

キーワード：歯周病、脂肪肝、肝がん

肥満に起因する非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、進行すると線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) となり、肝硬変や肝がんのリスクを増大させる。一方で、歯周病は NAFLD を含む様々な全身疾患の進行に影響を及ぼすことが報告されている。その機序には歯周病原菌が生産するリポポリサッカライド (LPS) の関与が示唆されている。したがって、“歯周病 (LPS) + 肥満 → (NAFLD → NASH) → 肝がん” という疾患発症カスケードが予想される。しかし、その詳細は不明である。NAFLD から NASH への移行には肝星細胞や炎症性細胞が関与する。特に肝星細胞は、肝臓の慢性的な炎症によって線維芽細胞様に変化し、肝臓の線維化において主要な役割を果たす。また、肝がんを含む多くのがんでは、その発育進展において、腫瘍細胞と近傍に存在する免疫細胞や線維芽細胞などの間質の細胞との相互作用が重要な役割を果たす。そこで、高脂肪食 (High fat diet: HFD) と LPS をマウスおよびラットに与え、線維化を中心とした肝組織への影響を解析するとともに、関連細胞の in vitro 共培養実験を行い、当該疾患発症カスケードの詳細を検討した。実験の結果、HFD と LPS をそれぞれ単独で与えた群と比較して、HFD + LPS 群において肝線維化と F4/80 陽性マクロファージの浸潤が顕著に増加した。さらに、LPS で刺激した F4/80 陽性マクロファージと共培養した肝星細胞は、コラーゲン生産が増加し、LPS + F4/80 陽性マクロファージ + 肝星細胞と共培養した肝がん細胞は、増殖能が亢進した。本発表ではこれらの詳細を報告するとともに、歯周病と肥満による肝がんリスクについて議論したい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 E 会場)

[US3-04] 低酸素応答とアミノ酸代謝～細胞老化制御・がん治療への応用の可能性～

○南嶋 洋司¹、入江 和樹¹、荒牧 祐磨¹、小西 昭充¹、伊原 奈帆²、南嶋 しづか³ (1. 群大院医 生化、2. 慶大 医 麻酔、3. 群馬県立がんセンター 麻酔)

キーワード：代謝、低酸素、細胞老化

がんの進行や治療抵抗性には、さまざまな代謝経路が関与していることが報告されている。我々は「低酸素応答による細胞内エネルギー代謝制御機構」について研究してきたが、その中でも、様々なアミノ基転移反応に利用される代謝産物である 2-オキソグルタル酸 / α -ケトグルタル酸 (2-OG: 2-oxoglutarate / α -KG: α -ketoglutarate) 依存的な酵素反応に注目している。

必須アミノ酸トリプトファンの代謝経路 (キヌレニン経路) の酵素・キヌレニンアミノトランスフェラーゼ (KAT: kynurenine aminotransferase) も 2-OG 依存的酵素反応のひとつであり、低酸素応答の活性化は、血漿キヌレニン酸 / キヌレニン濃度比 (KYNA/KYN) を上昇させることにより敗血症誘発性心筋機能障害 (SIMD: sepsis - induced myocardial dysfunction) を軽減し、敗血症性ショックの生存率を劇的に改善する。また、BCAA 代謝の律速酵素のひとつも 2-OG 依存的酵素であり、この酵素の活性低下が、細胞老化を誘導する。

このように、本セッションでは、低酸素応答などを活性化させてアミノ酸代謝経路を操作することで、様々な生体内病態を制御できる可能性についてディスカッションさせて戴ければ、と思う。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 14:50 ~ 16:20 E 会場)

[US3-05] 脂質代謝の制御から見出す新たな抗がん作用機構

○照沼 美穂 (新大院医歯 口腔生化)

キーワード：口腔扁平上皮癌、脂質代謝、細胞接着

脂肪酸はエネルギー源になるほか、生体膜の構成成分や生理活性物質として働く、細胞において重要な物質である。多くのがん細胞は、正常細胞とは異なる脂質代謝を示すことで細胞増殖を活発にしていることがわかってきており、脂質代謝酵素はがん治療の標的として期待されている。

我々は脂肪酸合成の最初の反応を触媒するアセチル-CoA カルボキシラーゼ (ACC) に注目し、その阻害薬である 5-tetradecyloxy-2-furoic acid(TOFA) や PF- 05175157、また ACC の siRNA を用いて口腔扁平上皮癌細胞への効果を検討してきた。

本シンポジウムでは、2つの ACC 阻害薬のがん細胞に与える効果の違いや、ACC の発現を低下させたがん細胞で認められた変化を元に、脂質代謝の制御が見出す新たな口腔扁平上皮癌細胞の抗がん作用機構についてご紹介したい。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 4

「医歯工連携による硬組織研究の最前線」

座長：木村-須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）、足立 哲也（京府医大 院医 歯科口腔科）

2024 年 11 月 3 日（日） 09：00 ～ 10：30 A 会場（医学部記念講堂）

[US4-01] 医歯工連携による硬組織研究の最前線

○足立 哲也（京府医大 院医 歯科口腔科）

[US4-02] アパタイト核機能を活用した表面改質による生体活性インプラント材料の開発

○数塚 武史（京大 院エネルギー エネルギー基礎）

[US4-03] 骨ミネラルの生成過程に着想を得た新規骨補填材の創製

○横井 太史（東医歯大 生材研 無機生体材料）

[US4-04] Bioactive glass による歯の保存

○鷲尾 絢子（九歯大 口腔保存治療）

[US4-05] 典型的な症状を示さない低ホスファターゼ症について

○高橋 有希（東歯大 歯 薬理）

[US4-06] 多孔性架橋ナノゲルを用いた骨芽細胞の 3D・ダイレクト・コンヴァージョンと骨再生医療への応用

○山本健太¹、田原義朗²、秋吉一成³、松田修¹（1. 京府医大 院医 免疫、2. 同志社大 生物化学工、3. 京大 院工 生体機能高分子）

[US4-07] 赤外分光法・ラマン分光法による骨・軟骨組織分析法のアップデート

○木村-須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-01] 医歯工連携による硬組織研究の最前線

○足立 哲也 (京府医大 院医 歯科口腔科)

キーワード: バイオミネラリゼーション、再生医療、ラマン分光

骨や歯などの硬組織の主成分となっているハイドロキシアパタイトはう蝕、骨粗鬆症等の硬組織疾患において、アパタイト結晶構造が変化し、コラーゲンの配向も変化することが知られている。この過程を計測し、人為的に制御することができれば、硬組織疾患の診断技術や骨・歯の再生に大きく寄与すると考えられる。

骨強度を規定する骨質 (骨の構造特性) は、既存の染色法や遺伝子解析では評価することが困難となっている。一方で、工学分野で広く用いられる分光学的手法 (ラマン分光や赤外分光等) は骨質を評価することが可能である。さらに、分光学的解析法は骨再生医療の品質評価や難治性骨系統疾患の病態解明への応用が期待されている。

本シンポジウムでは、歯科医学、材料学等の様々な分野の研究者により、バイオミネラリゼーションを多角的な視点から討論を行う。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-02] アパタイト核機能を活用した表面改質による生体活性インプラント材料の開発

○数塚 武史 (京大 院エネルギー エネルギー基礎)

キーワード: アパタイト核、生体活性、ポリエーテルエーテルケトン

超高齢社会に突入した今日、疾患等で損傷した硬組織の治療を支援するインプラント材料の需要がますます高まっている。機械的強度に優れる金属やセラミックス、さらには軽量かつ耐衝撃性の観点で長所を発揮するポリマーに、骨と自発的に結合一体化する生体活性を付与する手法を開発することができれば、材料科学のみならず臨床医学への大きな波及効果が期待される。

演者らは、表面に孔を形成させた基材の孔内に極めて結晶性の低いリン酸カルシウム微粒子 (アパタイト核) を析出させることで、多種多様な材料に高いアパタイト形成能が付与されることを見出した。幅広い基材選択性に富む本生体活性付与手法は、ステンレス鋼、コバルトクロム合金等の種々の医療用金属や、イットリア安定化ジルコニア等の歯科用セラミックス、さらには高強度ポリマーにも適用が可能である。

一例として演者らは、ポリエーテルエーテルケトン (PEEK) や炭素繊維強化 PEEK に細孔を形成し、孔内および表面近傍にアパタイト核を形成することにより、高いアパタイト形成能を付与することに成功した。これら生体活性 PEEK、生体活性炭素繊維強化 PEEK を擬似体液に浸漬すると、1 日以内に表面全体がアパタイト層で覆われ、高いアパタイト形成能を示した。さらに、得られた生体活性 PEEK、生体活性炭素繊維強化 PEEK をウサギ脛骨に埋入すると、未処理 PEEK、未処理炭素繊維強化 PEEK と比較して有意に優れた骨結合能を示した。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-03] 骨ミネラルの生成過程に着想を得た新規骨補填材の創製

○横井 太史 (東医歯大 生材研 無機生体材料)

キーワード: アルカリフォスファターゼ、リン酸エステル、アパタイト

骨ミネラル (アパタイト) は、カルシウムイオンとアルカリフォスファターゼ (ALP) によるピロリン酸やリン酸エステルの加水分解によって生成したオルトリン酸が反応して生成すると考えられている。一方、骨欠損修復過程においては骨芽細胞によって骨欠損部の ALP 濃度が上昇すると考えられる。実際、骨折の形成過程においては血中の ALP 濃度が上昇することが報告されている。したがって、ALP に応答してアパタイトに変化する物質は、生

体内におけるアパタイトの生成過程を模倣したプロセスによって骨欠損を修復する新たな骨補填材になると考えられる。

上記の骨補填材の候補として演者はリン酸エステルのカルシウム塩に着目した。同塩を ALP 含有擬似体液 (SBF) に浸漬したところ、ゆっくりと溶解するとともに、リン酸エステルが ALP によって加水分解されてオルトリン酸を生成し、それがカルシウムイオンと反応してアパタイトを生成することを実験的に明らかにした。また、リン酸エステルのアルキル基のサイズによってリン酸エステルカルシウム塩の溶解度を制御することができ、それによってアパタイトへの転化速度も制御できることを明らかにした。

以上のことから、リン酸エステルカルシウム塩は従来の骨補填材には無かった生体分子に応答する性質を備えた新規な骨補填材になると期待される。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-04] Bioactive glass による歯の保存

○鷺尾 絢子 (九歯大 口腔保存治療)

キーワード: Bioactive glass, 象牙質・歯髄複合体, 根尖歯周組織

我々は、生体活性型バイオセラミックスである Bioactive Glass (BG) に着目し、歯髄・根尖歯周組織の創傷治癒・再生治療用の BG 配合バイオマテリアルの開発研究を進めている。ゼロベースでスタートした BG 配合バイオマテリアル開発に関するトランスレーショナル・リサーチの成果の一つとして、BG 配合根管充填用シーラーが製品化された。本シーラーは根管壁に接触すると、BG と根管象牙質表層に微量に存在する組織液との反応によりハイドロキシアパタイト層が形成され象牙質と結合し根管内の高い封鎖性が得られる。また、本シーラーが高い生体親和性を有していることも *in vitro*, *in vivo* の実験結果、及び臨床研究から証明され、現在、本シーラーは国内のみならずアジアにおいて汎用されている。さらに、我々の開発研究は根管充填用シーラーにとどまらず、象牙質・歯髄複合体や根尖歯周組織疾患・治療の連続性と生体材料間の親和性・結合性を考慮した BG 配合バイオマテリアルの開発研究を展開している。そこで、今回、BG 配合根管充填用シーラーに関する基礎研究成果とそれを反映する臨床成績を示すとともに、現在、材料および生体の両面からアプローチする統合研究として進めている BG 配合逆根管充填材・穿孔部封鎖材、および再生歯内療法用スキャフォールドについても概説する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-05] 典型的な症状を示さない低ホスファターゼ症について

○高橋 有希 (東歯大 歯 薬理)

キーワード: 先天性骨系統疾患、低ホスファターゼ症、ビスホスホネート製剤

低ホスファターゼ症 (HPP) は、組織非特異的アルカリホスファターゼ遺伝子の変異により、呼吸困難、痙攣発作、硬組織の石灰化不全、乳歯の早期脱落を主徴とする先天性骨系統疾患である。発症時期と症状により周産期重症型、周産期良型、乳児型、小児型、成人型、歯限局型の 6 病型に分類される。

HPP の診断は、胎児エコーでの長管骨の低形成や彎曲、もしくは乳歯の早期脱落を認めて初めて HPP が疑われ、種々の検査を経て確定診断に至る。しかし、これらの HPP に典型的な症状がでない軽症 HPP 患者 (小児型、成人型、歯限局型) は、しばしば根底に HPP があるにもかかわらず、一般的な骨粗鬆症、歯周病または関節リウマチと誤診されることがある。その結果、骨粗鬆症の治療薬として幅広く使用されているビスホスホネート (BP) 製剤の投薬が行われる可能性があり、HPP に BP 製剤の投薬を行った結果、非定型大腿骨骨折を生じた事例もある。

そこで本講演では、軽症 HPP にフォーカスを当て、最新の研究データや臨床現場での症例報告を紹介させて頂き、①医歯工連携の重要性、②軽症 HPP を診断することの重要性について議論していきたい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-06] 多孔性架橋ナノゲルを用いた骨芽細胞の 3D・ダイレクト・コンヴァージョンと骨再生医療への応用

○山本健太¹、田原義朗²、秋吉一成³、松田修¹ (1. 京府医大 院医 免疫、2. 同志社大 生物化学工、3. 京大院工 生体機能高分子)

キーワード：骨再生医療、ダイレクト・コンヴァージョン、架橋ナノゲル

超高齢化を迎えた我が国では、歯周病、骨粗鬆症や関節リウマチに代表される骨疾患患者の QOL および ADL を高め、健康寿命を延伸することが喫緊の課題である。骨形成の主体を担うのは骨芽細胞であり、我々はこれまでにヒト線維芽細胞から機能的な骨芽細胞を直接誘導（転換）する技術（ダイレクト・コンヴァージョン）を発見してきているが、効果的な組織再生には機能細胞のみならず、適切な足場が必要不可欠である。

そして我々のグループは、天然多糖プルランを主成分とした細胞接着性架橋ナノゲル（Fibronectin-coated Nanogel-cross-linked-porous freeze-dried gel (Fib-NanoClip-FD gel)）を開発し、これを用いて 3D 培養条件下でのヒト線維芽細胞の骨芽細胞への直接誘導を試みた。さらにその Fib-NanoClip-FD gel/ 誘導骨芽細胞複合体の性質ならびに骨組織再生効果について検討した。

本シンポジウムでは、医歯工連携による硬組織研究の最前線のテーマのもと上記研究で得られた知見について骨再生医療の観点から紹介したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 A 会場)

[US4-07] 赤外分光法・ラマン分光法による骨・軟骨組織分析法のアップデート

○木村-須田 廣美（千歳科大 理工 応用科学生物）

キーワード：赤外分光法、ラマン分光法、骨質

赤外分光法やラマン分光法は、分子の構造解析や物質の定性・定量分析を非侵襲的に行える手法として、古くから軟組織、硬組織の評価に用いられてきた。2001 年 NIH コンセンサス会議において、骨質は骨密度と共に骨強度に影響を与える因子と規定されてから、その評価法も含めて盛んに研究されるようになった。赤外イメージングやラマンイメージングは、組織内のミネラル/マトリックス比、骨アパタイトの炭酸塩/リン酸塩比、結晶化度、結晶成熟度、コラーゲン線維配向性、骨アパタイト結晶配向性などの骨質因子の分布が網羅的に得られることから注目され、この四半世紀の間に多くの研究が行われ、測定に必要な試料調整法、解析法が一般化されるに至った。しかしながら、イメージングは詳細な骨質情報が得られる一方、測定や解析に時間を要するため、臨床応用に至っていない。我々は、赤外イメージング、ラマンイメージングによるミネラル代謝の可視化を行いながら、赤外分光法やラマン分光法による骨・軟骨組織評価の臨床応用を目指し、より簡便な全反射測定法 (ATR 法) や近赤外ファイバースコープによる骨・軟骨組織分析法の開発を行ってきた。本シンポジウムでは、赤外イメージング、ラマンイメージングによる骨質評価について、試料調整法も含めてこれまで得られた知見をご紹介しますと共に、ATR 法、近赤外ファイバースコープによる骨・軟骨組織分析法の可能性についてご紹介したい。

シンポジウム

日本歯科理工学会共催シンポジウム

「新たな歯科 / 医療材料への展開を目指して」

座長：阿部 薫明（長大 院医歯薬 生体材料）、池田 弘（九歯大 歯 生体材料）

2024年11月3日（日）09:00～10:30 B会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[DES-01] バイオセラミックと各種分光分析法

大塚 裕太（鹿大 院医歯）

[DES-02] 近赤外線を用いた補綴修復物除去への材料学的アプローチ

梶本 昇（福歯大 歯）

[DES-03] 多孔性炭酸アパタイトセメントの開発と *in vivo* 骨再生評価

岸田 良（九大 院歯）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 10:30 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[DES-01] バイオセラミックと各種分光分析法

大塚 裕太 (鹿大 院医歯)

キーワード: 骨・軟骨・関節、骨代謝、生体材料

本講演では、アパタイトへのテラヘルツ、核磁気共鳴、近赤外、中赤外、ラマン分光法による分析方法について発表する。これらの分光分析法は、分子や結晶の状態に対して特異的な情報についてスペクトルを通じて得ることが共通点である。測定されるアパタイトの物性やドーパされたイオンの量は、スペクトルのピークシフトに応じて評価される。31P and 1H NMR スペクトルにおいてはストロンチウムアパタイトのストロンチウムドーパ量が変化したことおよび非焼結アパタイトには結合水を持つことを明らかにした。スペクトルは複雑で微小なピークの変化が多く、解析には微分などの数学的手法や機械学習が利用されることがある。各種分光分析法を複合的に活用することで、それぞれの長所を活かしアパタイトを解析することは、今後のアパタイトの研究の発展においてより良い効果をもたらすだろう。機械学習を利用した分光分析法はケモメトリックスとして知られており、ピーク解析にも有用であると考えられる。一定時間ごとに測定したスペクトルの経時的变化を解析するのにも有効である。本講演では、中赤外および近赤外スペクトルによるアパタイトセメントの経時的スペクトル変化を機械学習法の 1 つである主成分分析を用いて解析する方法についてもご紹介する。主成分分析による解析においては、アパタイトセメントの相転移におけるアモルファス中間体の存在が明らかになった。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 10:30 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[DES-02] 近赤外線を用いた補綴修復物除去への材料学的アプローチ

梶本 昇 (福歯大 歯)

キーワード: レジンセメント

歯科臨床において、補綴修復物と歯牙の間には長期的に安定した強固な接着が必要である。一方で、支台となった歯牙の歯根や歯髄に異常が生じた際には、接着した補綴修復物は容易に除去できることが望ましい。現状の除去手段は、機械的に接着層を破壊する方法が主として用いられているが、この手法は多かれ少なかれ、周囲組織への負担や歯質の損傷が避けられず、スマートな除去手段が望まれる。そこで、我々は「平時は十分な接着強さを持つが、微弱な外部刺激により接着強さを低減できる歯科用セメント」の検討を行ってきた。本発表では、生体組織に対して悪影響が少ない近赤外線を照射することで、接着強さを低減可能なレジンセメントについて述べる。＜BR＞本セメントは、炭化ケイ素と熱膨張カプセルを添加した 4-META/MMA-TBB レジンセメントである。炭化ケイ素は近赤外線を吸収することで発熱する。一方で、熱膨張カプセルは温度上昇にともない急激に膨張する。これらを添加したレジンセメントは、近赤外線照射により発熱・膨張することでセメント自体が崩壊する。試作したセメントで CAD/CAM レジブロックとウシ象牙質を接着し、微小引張強さ試験を行ったところ、近赤外線照射により接着強さが有意に低下した。また、本セメントは細胞適合性試験において細胞毒性を示さなかった。以上のことから、本セメントを用いることで、近赤外線照射によって一度接着した補綴修復物を容易に除去できる可能性が示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 10:30 B 会場 (ボードインホール (良順会館 2F))

[DES-03] 多孔性炭酸アパタイトセメントの開発と *in vivo* 骨再生評価

岸田 良 (九大 院歯)

キーワード: 骨・軟骨・関節、運動機能、生体材料、骨再生

アパタイトセメントは様々な形状の骨欠損に適用可能なインジェクタブル骨再生材料である。炭酸アパタイト

(CO₃Ap) は骨の無機組成であり、優れた骨再生能を示す。これまでに、炭酸カルシウム (CaCO₃) の一種であるカルサイトを組込んだセメントが検討されてきたが、十分な CaCO₃Ap 形成に至らなかった。本研究では、最も不安定な CaCO₃ 多形であるバテライトを用い、硬化して CaCO₃Ap を形成する「CaCO₃Ap セメント」を作製した。CaCO₃Ap セメントの粉部はバテライトと α -TCP の混合粉末とし、対照として α -TCP 単独粉末、およびカルサイトと α -TCP の混合粉末と比較した。さらに、得られた CaCO₃Ap セメントに多孔質構造を導入することで骨再生能の最適化を行った。増粘剤ヒドロキシプロピルセルロースを添加し、混液比を高く設定することでミクロな気孔の導入を検討した。また、易溶性の硫酸カルシウム半水和物 (CSH) の顆粒をセメント粉部に等質量混合し、体内でマクロな気孔を形成するよう設計した。ウサギ大腿骨内顆の欠損をセメントで再建し、骨再生の結果をマイクロ CT および病理組織学的解析で評価した。バテライトと α -TCP を混合したセメントは経時的な CaCO₃Ap 形成が認められたが、カルサイトを混合した系では、炭酸基を含まないハイドロキシアパタイト (HAp) が副生した。得られた CaCO₃Ap セメントと、 α -TCP 単独粉末からなる HAp セメントをウサギ大腿骨に埋入したところ、CaCO₃Ap セメントが有意に高い骨伝導性と生体吸収性を示し、埋入後 12 週での骨との接触率は CaCO₃Ap セメントが 51%、HAp セメントが 22% だった。混液比を 0.38 から 0.80 に上げた多孔質 CaCO₃ApCO セメントをウサギ大腿骨に埋入した結果、孔食様の吸収挙動を示し、迅速な骨形成が見られた。また、CSH 顆粒を混合した CaCO₃Ap セメントは、体内でマクロ気孔を形成し、骨再生が内部まで進行していた。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 10

「医歯薬連携による歯周病菌の認知症への関与メカニズム解明最前線」

座長：武 洲（九大 院歯 口腔機能分子 OBT セ）、門脇 知子（長大 院医歯薬 フロンティア口腔）

2024年11月3日（日）09：00～10：30 C会場（専斎ホール（良順会館 1F））

[US10-01] *Porphyromonas gingivalis* のアルツハイマー型認知症への関与メカニズム

○武 洲（九大 院歯 口腔機能分子 OBT セ）

[US10-02] 認知症の共通病態としての活性化グリアの神経毒性

○橋岡 禎征（旭川医大 医 精神医）

[US10-03] *Porphyromonas gingivalis* 由来外膜小胞 (OMVs) による血液脳関門及び腸上皮バリアの破綻機構

○野中 さおり（安田女大 薬）

[US10-04] *Porphyromonas gingivalis* の病原因子分泌機構

○佐藤 啓子¹、近藤 好夫²、佐藤 主税³、小野寺 貴恵¹、門脇 知子¹（1. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、2. 長大 歯 総歯臨床教、3. 日大 医）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 C 会場)

[US10-01] *Porphyromonas gingivalis* のアルツハイマー型認知症への関与とメカニズム

○武 洲 (九大 院歯 口腔機能分子 OBT セ)

キーワード: *Porphyromonas gingivalis* LPS、ミクログリア、炎症

高齢化率世界一の我が国では、2025 年には高齢者の 3 人に 1 人が認知症かその予備軍になるという「2025 年問題」に直面している。認知症の 7 割を占めるアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease, AD) の 9 割は加齢に伴い発症する。AD は 20 数年の長いスパンで進行するが、その脳病態にはアミロイド β ($A\beta$) 蓄積による老人班、Tau 蛋白質過剰リン酸化による神経原線維変性並びにミクログリア活性化に伴う脳内炎症がある。

一方、歯周病は高齢者ならびに AD 患者における認知機能低下と正相関し、*P.gingivalis* に由来する LPS が AD 剖検脳に検出されたことから、*P.gingivalis* の認知症への関与が注目されている。私たちは長年にわたり炎症が AD に関与するメカニズムを追究し続け、これまで *P.gingivalis*/LPS が年齢に依存した 1) AD 脳病態を誘発し促進すること、2) 全身炎症を増大させること、3) 脳外で $A\beta$ 産生を誘導すること、4) 脳外の $A\beta$ を脳内に輸入させることを明らかにしてきた。本シンポジウムでは *P.gingivalis* 菌が多方向に AD の発症と進行に関与するメカニズムを解説し、炎症を対象にした認知症の予防開発も紹介する。

AD の最大要因である加齢に伴い炎症が増大する視点から、「口腔から炎症制御」を認知症の発症と進行を遅らせる現実的な予防アプローチと提案したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 C 会場)

[US10-02] 認知症の共通病態としての活性化グリアの神経毒性

○橋岡 禎征 (旭川医大 医 精神医)

キーワード: 中枢神経、炎症、シグナル伝達

グリアの活性化は、アルツハイマー病やレビー小体病をはじめ、認知症を引き起こす様々な神経変性疾患の病変部位に共通して認められる。活性化グリアは潜在的に神経毒性を有する炎症性因子を放出することによって、近傍の神経細胞を傷害すると考えられている。実際、培養グリア細胞は活性化すると、炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生し、神経毒性を発揮する。グリアを活性化する因子として、歯周病菌 *P.gingivalis* の内毒素や、主に T 細胞が産生する interferon (IFN)- γ がある。IFN- γ は正常脳では検出されないが、神経変性疾患の脳や脳脊髄液では検出される。成人の初代培養アストロサイトは、種々の炎症刺激因子の中でも IFN- γ で活性化された場合のみ神経細胞を傷害すること、アストロサイトによる IFN- γ 受容体発現は、アルツハイマー病やレビー小体病の死後脳で亢進していることを演者らは明らかにした。この神経毒性は、アストロサイト内の炎症性転写因子 STAT (signal transducer and activator of transcription) 3 のリン酸化を介して誘導され、さらにプロトンポンプ阻害剤やヒストン脱アセチル化阻害剤は STAT3 リン酸化を抑制することによって活性化アストロサイトの神経毒性を抑制することを見出した。以上より、アストロサイト内の STAT3 は、種々の認知症の新規治療標的となる可能性がある。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 C 会場)

[US10-03] *Porphyromonas gingivalis* 由来外膜小胞 (OMVs) による血液脳関門及び腸上皮バリアの破綻機構

○野中 さおり (安田女大 薬)

キーワード: ジンジパイン、outer membrane vesicles、バリア破綻

歯周病原菌である *Porphyrromonas gingivalis* (Pg) の感染は、認知症の危険因子であると言われており、私達はこのような感染症を発端とした脳炎症が認知症を引き起こすという脳炎症仮説を支持している。Pg が脳炎症を引き起こす経路としては以下の 2 つ想定されている。1 つ目は、歯周組織から全身循環系に入った Pg やその病原性因子が脳実質に移行し、ミクログリアを活性化して脳炎症を引き起こすという「直接経路」、2 つ目は唾液と共に飲み込まれた Pg やその病原性因子が腸バリア破綻を誘導し、腸管から漏れ出した腸内細菌やその代謝産物が全身炎症を惹起し、それが脳へも派生するという「間接経路」である。これらの経路から、Pg には脳バリアの血液脳関門及び、腸上皮バリアを破綻させる作用があると考えられるが、その仕組みは不明であった。

Pg は、outer membrane vesicles (OMVs) と呼ばれる小胞を外膜から切り出して分泌する。本シンポジウムでは、その OMVs をキャリアとして、プロテアーゼの「ジンジパイン」が脳血管内皮細胞や腸上皮細胞内に入り込み、タイトジャンクションタンパク質を分解することで、脳血管及び腸上皮バリアを破綻させることを示した我々の研究成果を紹介する。そして、Pg 感染による認知症の発症・増悪機構に OMVs が重要な役割を果たすことを解説したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 C 会場)

[US10-04] *Porphyrromonas gingivalis* の病原因子分泌機構

○佐藤 啓子¹、近藤 好夫²、佐藤 主税³、小野寺 貴恵¹、門脇 知子¹ (1. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、2. 長大 歯 総歯臨床教、3. 日大 医)

キーワード：歯周病菌、タンパク質分泌装置

歯周病は複数の細菌が関与する混合感染症であり、バイオフィルムに特定のタンパク質分泌装置 (Type IX Secretion System: T9SS) を持つ数種の細菌、特に *Porphyrromonas gingivalis* が存在することで病原性が高まる。*P. gingivalis* では歯周組織傷害性プロテアーゼであるジンジパイン、赤血球凝集因子など、30 種類以上の病原因子が T9SS から分泌される。主要な歯周病関連菌の *Tannerella forsythia* や *Prevotella intermedia* の T9SS から 30 ~ 50 種類のタンパク質が分泌される。

一方、T9SS 関連遺伝子群には、バクテロイドータ門に属する細菌の滑走運動関連遺伝子のオーソログ遺伝子群が含まれており、タンパク質分泌だけでなく滑走運動にも関わる。これらの菌種の T9SS 欠損株は運動性・病原性がいずれも低下する。T9SS 滑走細菌 *Flavobacterium johnsoniae* の拡張コロニー内では、ベジクルやファイバー様構造物で満たされた細胞間マトリックスの中に菌体が点在しており、バイオフィルム形態となっていた。一方、T9SS 変異株ではコロニーの拡張が見られず、細胞間マトリックスも乏しかった。滑走運動の有無によりバイオフィルム形態が大きく異なることが示唆された。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 5

「細胞外小胞」

座長：江口 傑徳（岡大 院医歯薬 歯科薬理）、樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

2024年11月3日（日）09：00～10：30 D会場（第1講義室（第1講義実習棟））

[US5-01] 細胞外小胞 (EV) の国際・国内アップデート

○江口 傑徳（岡大 院医歯薬 歯科薬理）

[US5-02] マトリックス小胞の分泌と機能：口腔癌における意義

○江口 傑徳¹、陸 彦因²（1. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、2. 北京大 深セン病 口腔医研）

[US5-03] 高転移性腫瘍エクソソームによる血管内皮の異常性獲得

○樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

[US5-04] 口腔がん細胞由来の細胞外小胞による内皮細胞への作用を介したがんの進展

○高橋 和樹¹、小林 美穂¹、井上 カタジナアンナ¹、吉岡 祐亮²、落谷 孝広²、渡部 徹郎¹（1. 東医歯大 院医歯 病態生化、2. 東医大 医総研 分子細胞治療）

[US5-05] 歯周病菌由来の細胞外小胞と全身疾患

○吉田 賀弥（徳大 院医歯薬 口腔保健支援）

[US5-06] 侵襲性歯周炎における細胞外小胞による炎症制御

○山本 直史¹、江口 傑徳²、大野 充昭³、高柴 正悟⁴（1. 岡大 院医歯薬 総合歯科、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 インプラント再生補綴、4. 岡大 院医歯薬 歯周病態）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-01] 細胞外小胞 (EV) の国際・国内アップデート

○江口 傑徳 (岡大 院医歯薬 歯科薬理)

キーワード: 細胞外小胞、エクソソーム、MISEV

細胞外小胞 (EV) のアップデートシンポジウム開催にあたり、国内外における EV 分野の進捗状況をお話します。EV の国際ガイドライン (ポジションペーパー) は、MISEV2018 以来となる MISEV2023 (Minimal information for studies of extracellular vesicles 2023):From basic to advanced approaches が JEV 誌に公表され、学術上の厳格さが重視されている。エクソソームという用語の使用は推奨されなくなり、Large EV や Small EV といったオペレーショナルな用語の使用が推奨されている。EV 分離法に関しては、超遠心法の欠点も多く指摘され、最新法としてタンジェンシャルフロー濾過 (TFF) 法が台頭している。

国内では、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によるガイドライン作成と、日本再生医療学会からの提言が並行している。PMDA は、「エクソソームを含む細胞外小胞 (EV) を利用した治療用製剤」に関する科学委員会を 2021 年に設置し、2023 年 1 月より報告書を公開している。これは、国内で EV を利用した治療用製剤を開発する上でのガイドラインとなっている。

日本再生医療学会は、2021 年 3 月に「エクソソーム等の調製・治療に対する考え方」を、2023 年 11 月に「エクソソーム等に対する日本再生医療学会からの提言」を発表した。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-02] マトリックス小胞の分泌と機能: 口腔癌における意義

○江口 傑徳¹、陸 彦因² (1. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、2. 北京大 深セン病 口腔医研)

キーワード: マトリックス小胞、細胞外小胞 (EV)、エクソソーム

舌癌をはじめとする頭頸部扁平上皮癌は、細胞外マトリックス (ECM) およびその分解酵素である MMPs や ADAMs を盛んに産生するという特徴を持っている。実際に、ヒト舌癌細胞株およびそのリンパ節急速転移性亜株が分泌した細胞外小胞 (EV) をプロテオーム解析したところ、コラーゲン類やラミニン類などの ECM が顕著に同定され、EV が ECM によって被覆されているマトリックス小胞の存在が明らかとなった。阻害剤を用いて舌癌細胞における MMPs や ADAMs の活性を阻害すると、マトリックス小胞の分泌が顕著に抑制されたことから、メタロプロテアーゼがマトリックス小胞分泌を促進することが明らかとなった。さらに、メタロプロテアーゼ阻害剤でマトリックス分解を抑制することで、分厚いマトリックスで覆われた大きなマトリックス小胞が出現した。このような結果から、舌癌をはじめとする HNSC およびその微小環境においては、マトリックス小胞は重要な役割を持っており、MMPs や ADAMs がマトリックス小胞の分泌や機能を促すことが明らかとなった。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-03] 高転移性腫瘍エクソソームによる血管内皮の異常性獲得

○樋田 京子 (北大 院歯 血管生物分子病理)

キーワード: 細胞外小胞、血管内皮細胞、転移

がん細胞の遠隔転移には腫瘍血管は重要な経路となる。我々は、腫瘍血管内皮細胞 (Tumor endothelial cell: TEC) の様々な異常性をもつこと、それらは腫瘍微小環境によって誘導されることを報告した。たとえば、低転移性と比較して高転移性メラノーマ由来の細胞外小胞 (EV) に多く含まれる miR-1246 によって血管内皮における IL-6 分泌亢進、STAT3 と Akt の活性化を介した薬剤耐性獲得機構を見出した。さらに、miR-1246 を包含する EV が血管内皮細胞に接着するがん細胞数を増加させ、血管内皮細胞間接着分子 VE-Cadherin の発現低下を介し

た血管の透過性亢進を誘導することもわかった。高転移性メラノーマ由来 EV によりがん細胞の肺への接着と転移が増加し、逆に miR-1246 ノックダウンメラノーマ移植腫瘍は肺転移が減少した。以上より、TEC の特性が腫瘍由来 EV によって誘導されることが示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-04] 口腔がん細胞由来の細胞外小胞による内皮細胞への作用を介したがんの進展

○高橋 和樹¹、小林 美穂¹、井上 カタジナアンナ¹、吉岡 祐亮²、落谷 孝広²、渡部 徹郎¹ (1. 東医歯大 院医歯病態生化、2. 東医大 医総研 分子細胞治療)

キーワード：TGF- β 、内皮間葉移行、細胞外小胞

口腔がんを含め、多くのがん種において転移は患者の予後を低下させる大きな要因である。遠隔臓器への転移においては転移先の血管の強固なバリア機能が低下し、がん細胞が血管内外を通過することが可能となることが重要である。がん微小環境中のトランスフォーミング増殖因子 (TGF- β) は、がん細胞に上皮間葉移行 (EMT) を誘導して運動・転移能を亢進するとともに、内皮細胞に内皮間葉移行 (EndoMT) を誘導して血管のバリア機能を低下させることにより、がんの進展・転移を亢進させる。また、近年がん細胞が分泌する細胞外小胞のがん細胞の EMT の誘導や転移への寄与が報告されている。しかしながら、TGF- β によって増悪化したがん細胞が分泌する細胞外小胞が血管ならびに転移に及ぼす影響については未解明な部分が多い。我々は口腔がん細胞由来細胞外小胞が血管内皮細胞による内皮細胞シートにおいて局所的に EndoMT を誘導し、細胞間接着を弱めることで血管の不安定化が亢進することを示した。また、TGF- β 誘導性 EMT が生じた口腔がん細胞由来細胞外小胞は内皮細胞への EndoMT の誘導と血管の不安定化をさらに亢進させることを明らかにした。さらに、トランスクリプトーム解析によって TGF- β 誘導性 EMT が生じた口腔がん細胞由来細胞外小胞において多く含まれる特定の miRNA が EndoMT の誘導に重要であることを明らかにした。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-05] 歯周病菌由来の細胞外小胞と全身疾患

○吉田 賀弥 (徳大 院医歯薬 口腔保健支援)

キーワード：Porphyromonas gingivalis, Outer membrane vesicles, 歯周病関連疾患

グラム陰性細菌は、その外膜から「外膜小胞 (Outer membrane vesicles, OMVs)」と呼ばれる細胞外小胞を放出する。OMVs は菌由来の蛋白質や核酸を含み、バイオフィーム形成や細菌間相互作用といった細菌の生存に必要な機能を担う。また、OMVs が宿主細胞に接触・侵入すると、免疫応答や細胞死などが誘導され、宿主の動態が変化すると報告されている。

歯周病は糖尿病や脳血管疾患、認知症などの全身疾患 (歯周病関連疾患) のリスクファクターである。我々は、歯周病菌 Porphyromonas gingivalis (Pg) の OMVs に着目し、歯周病関連疾患の進行機序を追及してきた。Pg OMVs には、Pg 病原因子の大半が存在しており、Pg 特異的プロテアーゼである gingipain の高い活性が認められた。実際に Pg OMVs をマウスに投与すると、肝臓などに移行して、インスリン抵抗性を誘導し血糖値を亢進させた。以上は、Pg OMVs が Pg 病原因子を臓器へ伝達することが、歯周病関連疾患進行機序の一因である可能性を示している。

一方で、歯周病菌由来 OMVs が生体にどの程度存在しているかは不明であり、現行の OMVs 生体内動態の検出方法や実験手法には発展の余地がある。本発表では、我々の研究結果を紹介するとともに、OMVs 研究の課題点や展望についても議論したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 D 会場)

[US5-06] 侵襲性歯周炎における細胞外小胞による炎症制御

○山本 直史¹、江口 傑徳²、大野 充昭³、高柴 正悟⁴ (1. 岡大 院医歯薬 総合歯科、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 インプラント再生補綴、4. 岡大 院医歯薬 歯周病態)

キーワード：細胞外小胞、侵襲性歯周炎、バイオマーカー

侵襲性歯周炎 (Aggressive periodontitis : AgP) は、全身的には健康な 10 ~ 30 歳代の若年者に無症候に発症し、口腔バイオフィルム量が少ないにもかかわらず急速に重度の歯周組織破壊をきたす特殊な歯周炎である。AgP の発症病態、とりわけ歯周炎症のみが重症化するメカニズムは不明であり、早期診断法の確立が望まれている。我々は、細胞外小胞 (EV) の臓器指向性に着目し、AgP 患者の血中 EV による歯周組織の炎症制御機構を調べてきた。

岡山大学病院侵襲性歯周炎センターを受診した AgP 患者、年齢をマッチさせた健常者 (H)、および中高年の慢性歯周炎患者 (CP) の初診時末梢血から EV を抽出し (倫理委員会承認：#1706-039)、miRNA 発現のスクリーニングを行った結果、AgP に高発現し、H や CP で低発現の miR-181b-5p を同定した。そして、歯周炎モデルマウスへの miR-181b-5p mimic 導入による過剰発現によって、歯周組織中の IL-6 と IL-1 β 産生が増加し、M1 マクロファージと Th1、Th17 細胞が増加し、歯槽骨吸収が進行することを見出した。さらに、EV 蛋白質の網羅的プロテオーム解析を行った結果、H に比較して AgP での検出頻度が有意に異なる 13 種の蛋白質を同定した。これらの蛋白質が制御する AgP の炎症誘導機構を明らかにすることによって、診断バイオマーカーへの応用を目指している。

シンポジウム

アップデートシンポジウム6

「死因究明の現場から次の命を守るエビデンスの確立ー歯科基礎医学との連携と展開」

座長：岡 広子（広大 院医系 死因究明セ 法歯）、斉藤 久子（東医歯大 院医歯 法歯）

2024年11月3日（日）09：00～10：30 E会場（第2講義室（第2講義実習棟））

[US6-01] 死因究明等に関する教育及び研究拠点での歯科・歯科法医学との連携

○岡 広子（広大 院医系 死因究明セ 法歯）

[US6-02] 遺体からの感染リスクと感染対策

○斉藤 久子（東医歯大 院医歯 法歯）

[US6-03] ヒト生体中に潜む薬剤耐性菌：遺体の薬剤耐性菌検出状況との関連

○小松 澤均²、藤井 愛弓¹、松尾 美樹²、岡 広子³、野村 良太⁴、長尾 正崇⁵（1. 広大院医系 口腔外、2. 広大院医系 細菌、3. 広大院医系 死因究セ、4. 広大院医系 小児歯、5. 広大院医系 法医）

[US6-04] 口腔内スキャナと深層学習を用いた歯科的個人識別法の構築

○衛藤 希¹、山添 淳一^{2,3}（1. 九大院医 法医、2. 九大院歯 口医連携、3. 九大院先端医療セ）

[US6-05] 遺体の全身の臓器における *Streptococcus mutans* の分布

○野村 良太¹、岡 広子²、松尾 美樹³、小松澤 均³、長尾 正崇^{4,5}（1. 広大院医系 小児歯、2. 広大院医系 死因究明セ 法歯、3. 広大院医系 細菌、4. 広大院医系 法医、5. 広大院医系 死因究明セ 法医）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 E 会場)

[US6-01] 死因究明等に関する教育及び研究拠点での歯科・歯科法医学との連携

○岡 広子 (広大 院医系 死因究明セ 法歯)

キーワード：死因究明、身元確認、連携

2020 年 4 月 1 日に「死因究明等推進基本法」が施行され、施策には「死因究明等に関する専門的教育を有する人材を確保することができるよう、医師、歯科医師等の養成課程における死因究明等に関する教育の充実（第 10 条）」や「大学等における死因究明等に関する教育研究施設の整備及び充実（第 11 条）」などが明記された。以前より、国公立大学においては死因究明等を担う人材育成や死因究明等に関する教育及び研究拠点整備が進められ、法歯学あるいは歯科法医学（以下、法歯学）を含めた様々な取組も行われてきた。死因究明、身元確認については今では多くの人々がその重要性を認識している。死因究明等の現場では歯科系の背景を持つ研究者も、その実務から生じる疑問や課題をリサーチクエストとして遺体からの細菌・ウイルス感染の検証、歯科所見による身元確認、口腔疾患と全身疾患の関連の検討、疾患の疫学調査等で活躍している。しかしながら、一部の施設を除いてその活動は知られていない。死因究明の現場と歯科基礎医学、歯科臨床医学との連携は、死因究明の推進の理念である人々の未来の疾病防止や健康増進、市民生活に危害を及ぼす事象の被害拡大の防止等への寄与にもつながるものと考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 E 会場)

[US6-02] 遺体からの感染リスクと感染対策

○齊藤 久子 (東医歯大 院医歯 法歯)

キーワード：遺体、新型コロナウイルス、感染予防対策

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に感染した遺体には感染力のあるウイルスは存在するのだろうか？新興感染症がまん延している時期に災害や事故により身元不明遺体が発生した場合、どのような感染症対策を行うべきだろうか？ 2011 年 3 月に発生した東日本大震災の遺体安置所での歯科所見採取作業において、当時の私はサージカルマスク、白衣、二重手袋程度の感染防護対策であったが、感染症まん延時には、キャップ、ゴーグル・フェイスシールド、N95 マスク、ディスポガウン、二重手袋、腕カバー、足カバーといった PPE 装着により行うべきである。有事だけでなく平時においても、身元不明遺体の歯科所見採取において、事前になんらかの情報が得られることが少ないため、標準予防策（スタンダード・プリコーション）という考えが重要であり、平時からの感染防止対策の徹底が求められると思われる。遺体の歯科所見採取時に注意すべき感染症としては、COVID-19 に加えて、結核、梅毒、B 型肝炎、C 型肝炎、後天性免疫不全症候群（AIDS）などが挙げられるが、今後は未知の新興・再興感染症にも留意していくべきである。身元不明遺体からの歯科所見採取においては遺体からの感染リスクを念頭に置きながら作業を行うべきであり、日頃から感染症対策を含めた災害対策訓練に参加すべきである。また、国及び行政機関は遺体安置所がご遺族及び従事者にとって安全・安心であるような環境作りを推進すべきであると考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 E 会場)

[US6-03] ヒト生体中に潜む薬剤耐性菌：遺体の薬剤耐性菌検出状況との関連

○小松 澤均²、藤井 愛弓¹、松尾 美樹²、岡 広子³、野村 良太⁴、長尾 正崇⁵ (1. 広大 院医系 口腔外、2. 広大 院医系 細菌、3. 広大 院医系 死因究明セ、4. 広大 院医系 小児歯、5. 広大 院医系 法医)

キーワード：薬剤耐性菌、黄色ブドウ球菌、病原菌

ヒトと細菌は共生関係にあり、ヒトと微生物の複合体、すなわち Superorganism 超個体を形成している。ヒトには数百種もの細菌が存在し、その総数は 100 兆以上であり、ヒトの構成する細胞数をはるかに上回る。これらの細菌は常在細菌と呼ばれ、基本的には非病原性菌である。近年、抗菌薬に耐性を示す薬剤耐性菌の蔓延が世界的に問題となっている。多くの薬剤耐性菌がこれまでに出現してきているが、近年、日和見感染症を起こすような弱毒性の細菌種にも薬剤耐性遺伝子の伝播が認められている。これらの薬剤耐性菌の一部は腸内細菌科細菌、アシネトバクターなどのいわゆる常在細菌であり、抗菌薬が奏功しない難治性の日和見感染症を引き起こす。

私たちはこれまでに主にヒトの口腔、鼻腔を中心に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、第 3 世代セファロスポリン耐性の基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌などの耐性菌が存在することを明らかにしてきた。この薬剤耐性菌の検出の割合は、高齢者や介護施設入所者などに多い傾向があるが、通常の日常生活者にも一定の割合で薬剤耐性菌は存在している。

今回、広島大学死因究明教育研究センターにて法医学解剖を実施したご遺体の口腔および各臓器から MRSA を含む黄色ブドウ球菌を中心に薬剤耐性菌の分離を試みた結果について、生体からの分離との比較を含めてお話をしたい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 E 会場)

[US6-04] 口腔内スキャナと深層学習を用いた歯科的個人識別法の構築

○衛藤 希¹, 山添 淳一^{2,3} (1. 九大 院医 法医, 2. 九大 院歯 口医連携, 3. 九大 先端医療セ)

キーワード: 歯科的個人識別, 口腔内スキャナ, 深層学習

近年、デジタル歯科の発展は目覚ましく、歯列を光学印象により記録できる口腔内スキャナ (以下 IOS) が普及してきた。IOS は、口腔内の歯列状態を 3 次元的に記録でき、モニター上で回転、拡大などの処理が可能である。また、デジタルデータで記録するため、遠隔での情報共有が可能であるなどの特徴を持つ。一方、人工知能は、医療現場でも応用されており、診断、治療計画の策定、予後予測などに活用され、医療の効率化に貢献するとされる。その中で、画像認識能力にも優れている深層学習は、医用画像診断において、画像分類、画像検出、画像領域抽出など様々な手法が活用されている。

ところで、本邦では、多数の死者が発生する自然災害が毎年のように発生している。加えて、過去の飛行機事故や大規模火災などの人為的災害でも、多くの死者が発生した。死者の個人識別作業にあたり、個々で多様な所見を呈する歯科所見は、重要な情報の 1 つである。しかしながら、現在の歯科的個人識別作業には、マンパワー不足や作業に伴う心理的ストレスなど、多くの問題が挙げられている。それらの問題に対する方策として、IOS と深層学習に着目し、これら 2 つを活用した、多数の死者が発生した場合にも有効となる、新たな歯科的個人識別法の構築を目的に、研究を行ってきた。

本シンポジウムでは、これまでの研究で得られた知見と、今後の課題、展望についてまとめて報告する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 9:00 ~ 10:30 E 会場)

[US6-05] 遺体の全身の臓器における *Streptococcus mutans* の分布

○野村 良太¹, 岡 広子², 松尾 美樹³, 小松澤 均³, 長尾 正崇^{4,5} (1. 広大 院医系 小児歯, 2. 広大 院医系 死因究明セ 法歯, 3. 広大 院医系 細菌, 4. 広大 院医系 法医, 5. 広大 院医系 死因究明セ 法医)

キーワード: *Streptococcus mutans*、遺体、臓器

う蝕の主要な原因細菌である *Streptococcus mutans* は、主として乳幼児期に口腔内に定着する。口腔内で出血を生じた際に *S. mutans* は血液中に侵入して、稀ではあるが感染性心内膜炎の起炎菌となることが知られている。近年の動物実験や疫学研究の結果から、*S. mutans* は主に循環器系を介してある種の脳血管疾患・腎疾患・消化器疾患などの全身疾患に影響を及ぼす可能性のあることが明らかになってきている。このことから、*S. mutans*

は様々な全身疾患に関与していると考えられつつあるものの、ヒトの口腔以外の臓器から生きた *S. mutans* を培養したという報告はほとんどなく、全身における *S. mutans* の分布は不明である。

我々は、広島大学大学院医系科学研究科死因究明教育研究センターに搬送された遺体から摘出された臓器を用いて、*S. mutans* の分布を調査する機会を得た。本研究では、口腔・脳・食道・気管・肺・心臓・肝臓・腎臓・胃・十二指腸・小腸・大腸から滅菌スワブを使用して検体採取を行なった。これらの検体を、*S. mutans* 選択培地である Mitis-Salivarius-Bacitracin 寒天培地に播種して 37℃ で 48 時間培養後に、得られたコロニーが *S. mutans* であることを菌種特異的プライマーを用いた PCR 法により確認した。その結果、*S. mutans* の生菌が口腔以外の臓器にも存在することが明らかとなった。本講演では、ヒトの口腔以外の臓器から *S. mutans* の検出を試みた世界的にも例を見ない研究について、最新の成果を含めてお話したいと考えている。

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 2

「オートファジーを基軸とした細胞内分解の仕組みと意義」

座長：筑波 隆幸（長大 院医歯薬 歯科薬理）

2024年11月3日（日）11：00～12：10 A会場（医学部記念講堂）

[SL2-01] オートファジーを基軸とした細胞内分解の仕組みと意義

水島 昇（東京大学大学院・医学系研究科）

11：00～12：10

(2024 年 11 月 3 日 (日) 11:00 ~ 12:10 A 会場 (医学部記念講堂))

[SL2-01] オートファジーを基軸とした細胞内分解の仕組みと意義

水島 昇 (東京大学大学院・医学系研究科)

オートファジーは多くの真核生物に備わっている細胞内分解システムである。オートファジーでは、細胞質の一部がオートファゴソームに取り囲まれた後にリソソームへと輸送されて分解される。大隅博士らによる酵母を用いた遺伝学的研究をブレークスルーとして、オートファジーの分子機構と生理的機能の研究はこの約 20 年あまりでめざましい発展を遂げた。オートファジーの役割は二つに大別することができる。一つ目は、アミノ酸などの分解産物を調達するための栄養素のリサイクルであり、この機能は飢餓に対する適応や着床までの胚発生などにおいて重要である。二つ目は、細胞内の品質管理や浄化を目的としたもので、変性タンパク質や不良・損傷小器官（ミトコンドリアや小胞体など）の除去、細胞内侵入病原菌の除去などを行うものである。この機能は神経細胞変性や腫瘍発生を抑制するものであり、特に長寿命細胞において重要であると考えられる。講演では、オートファジー研究や検出方法の現状を整理したうえで、オートファゴソーム成熟のメカニズム、オートファジー不全による細胞機能障害の可逆性などの最近の知見について紹介したい。

シンポジウム

メインシンポジウム2

「骨と他臓器連関の新展開」

座長：小林 泰浩（松歯大 総歯医研）、松下 祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

2024年11月3日（日）15：20～16：50 A会場（医学部記念講堂）

[MS2-01] A novel macrophage subset promotes bone regeneration through the activation of Wnt signals in mesenchymal stromal cells

○ Zhifeng He, Linan Shi, Yasuhiro Kobayashi (Inst Oral Sci, Matsumoto Dent Univ)

[MS2-02] MAIT細胞による骨破壊制御

○ 梶川 哲宏（東北大 院歯 歯内歯周）

[MS2-03] 骨細胞自然免疫応答による骨破壊制御

○ 吉本 哲也（広大 病 口腔先端治療開発）

[MS2-04] 運動負荷時における筋－骨クロストーク

○ 坂本 英次郎（長大 病 歯科保存治療）

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 A会場)

[MS2-01] A novel macrophage subset promotes bone regeneration through the activation of Wnt signals in mesenchymal stromal cells

○ Zhifeng He, Linan Shi, Yasuhiro Kobayashi (Inst Oral Sci, Matsumoto Dent Univ)

キーワード: Macrophage, Bone repair, Wnt signals

Macrophages (M ϕ s) have been reported to play vital roles in bone repair, but the mechanisms have not been fully elucidated. Effects of a M ϕ depletion agent clodronate liposome (CloL) on bone repair were compared with Csf1r neutralizing antibody (AFS98), which also depletes M ϕ lineage cells. Treatment with CloL, but not AFS98, significantly decreased regenerative bone volume. CloL markedly depleted F4/80(+); Csf1r (-) M ϕ , but AFS98 did not, suggesting that F4/80(+); Csf1r (-) M ϕ has critical roles in bone repair. Moreover, we examined whether Wnt signals are activated in osteoblastic differentiation using Axin2-CreERT2 Tomato mice. CloL decreased the percentage of Axin2-Tomato (+) osterix (+) cells after bone injury by diminishing the upregulation of Wnt4. We further identified that the factor A expression was highly expressed at bone injury site which was regulated by CloL. Local administration of recombinant factor A could reactive the high expression of Wnt4 and restored the activation level of the Wnt signal to normal in CloL treated mice. Together, this study demonstrates that F4/80 (+) Csf1r (-) M ϕ promotes bone healing via the activation of Wnt signals in mesenchymal stromal cells by niche signals, such as factor A-Wnt4 pathway, can be applied as new therapeutic modalities for bone regeneration.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 A会場)

[MS2-02] MAIT 細胞による骨破壊制御

○ 梶川 哲宏 (東北大 院歯 歯内歯周)

キーワード: MAIT 細胞、IL-17、LAD1

Mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞は、 $\gamma\delta$ T細胞やNKT細胞と並び自然免疫型T細胞に分類され、T細胞受容体 (TCR) を介して抗原提示細胞が発現する MHC class I-like protein (MR1) 受容体に提示された細菌由来のビタミン B2 代謝産物を認識する。MAIT 細胞の活性化は、この MR1 受容体-TCR 経路もしくは、IL-12 や IL-18 などのサイトカインを介した経路を通じて行われ、活性化された MAIT 細胞は IFN- γ ・IL-17・TNF- α などを分泌するほか、パーフォリンやグランザイム B を産生して感染細胞を排除する。MAIT 細胞は腸・肺・肝臓・皮膚などの組織に存在し、さまざまな役割を果たすことが明らかとなっている。たとえば、肺感染症では保護的な作用を示すが、関節リウマチでは病態の増悪に関与する。

本演題では、近年発見された歯周組織に存在する MAIT 細胞の機能について、マウス歯周病モデルを用いて検証した結果を報告する。興味深いことに、著明な歯槽骨吸収を示す leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD1) 関連歯周炎において、歯周組織中に MAIT 細胞が非常に多く認められたため、そのメカニズムについて詳細な解析を行った。結果として、LAD1 関連歯周炎における MAIT 細胞の役割が明らかとなり、新たな治療ターゲットとしての可能性が示唆された。

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 A会場)

[MS2-03] 骨細胞自然免疫応答による骨破壊制御

○ 吉本 哲也 (広大 病 口腔先端治療開発)

キーワード：骨細胞、自然免疫機構、オステオカイン / ケモカイン

骨は、人体を支持し、筋肉の伸縮による運動を可能とする。また、骨髄での造血を通じて、生体の恒常性維持に重要な役割を担っている。中でも、骨基質中に埋め込まれている骨細胞は、骨構成細胞の約 90% を占める細胞であり、骨代謝の制御だけでなく、FGF23 等を産生する内分泌細胞として、ミネラル調節に関与し、さらに力学的シグナルの受容やカルシウム貯蔵の調節にも関わる多機能細胞であることが明らかになっている。

近年、我々の研究により、この骨細胞が、Toll 様受容体 (TLRs) や Nod 様受容体などの自然免疫機構を介して歯周病原因子を認識することで、サイトカインやケモカインを産生し、歯周炎における骨破壊を制御することが明らかになった。これにより、骨細胞が、従来の理解以上に歯周炎の成因に重要な役割を果たすことが示された。特に、*P.gingivalis* 誘導性歯周炎マウスモデルでは、骨細胞における TLRs シグナルのアダプター分子である MyD88 が、この過程で中心的な役割を果たすことが判明しており、MyD88 シグナルの阻害が、歯周炎症に影響を与えることなく、骨破壊を抑制するため、これを標的とした新しい治療法の開発が進んでいる。

本シンポジウムでは、これらの成果を総括し、さらに、骨細胞の自然免疫機構が細菌感染誘導性の骨破壊だけでなく、加齢や関節リウマチなどの非感染性の骨破壊にも重要な役割を果たすという新たな知見を紹介する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 A 会場)

[MS2-04] 運動負荷時における筋-骨クロストーク

○坂本 英次郎 (長大 病 歯科保存治療)

キーワード：骨細胞、骨格筋、マイオカイン

骨細胞は骨組織において 90% 以上を占める細胞成分であり、骨芽細胞や破骨細胞の動きを制御するだけでなく、遠隔臓器にも影響を与えていることが知られている。その一例として、FGF23 は腎臓の近位尿細管に作用しリンの再吸収を抑制する。一方、骨格筋は運動負荷時に収縮し、その際にマイオカインと呼ばれるタンパク質やアミノ酸を放出する。L- β -aminoisobutyric acid (L-BAIBA) は筋肉が収縮する際に生成されるマイオカインの一種で、骨細胞を保護する役割がある。しかし、なぜ L-BAIBA が筋収縮した際に分泌されるのかは不明であった。

そこでマウスを有酸素運動させたところ、血液中の L-BAIBA 濃度が上昇するとともに FGF23 の濃度も上昇した。また、尿中のリン排泄が促進することが明らかとなった。さらに、骨細胞培養系に L-BAIBA を作用させたところ FGF23 の発現が増加したことから、FGF23 のソースは骨細胞であることが明らかとなった。一般的に運動時は血中リン濃度が上昇し、高リン状態は骨格筋の収縮阻害、易疲労性をまねく。血中リン濃度を一定に保つメカニズムの 1 つとして、骨格筋は L-BAIBA と FGF23 を介して腎臓におけるリン排泄を促している可能性が示唆された。

L-BAIBA は糖代謝異常の改善、炎症反応の抑制、白色脂肪細胞の褐色化などの効果も知られているため、口腔顎顔面領域への応用についても考察したい。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 7

「睡眠時低酸素が顎顔面形態・機能に与えるインパクト」

座長：加藤 隆史（阪大 院歯 口腔生理）、小野 堅太郎（九歯大）

2024年11月3日（日）15：20～16：50 B会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US7-01] 麻酔中の低酸素が顎顔面形態・機能に与えるインパクト

○鮎瀬 卓郎（長大 病 臨床研究セ）

[US7-02] 睡眠時の慢性間歇的低酸素が口腔顔面痛を惹起する神経メカニズム

○片桐 綾乃、加藤 隆史（阪大 院歯 口腔生理）

[US7-03] 睡眠時無呼吸症モデルラットにおける成長障害の解明：世代を超えた成長
発育の破綻・変容

○細道 純、小野 卓史（東科大 院医歯 咬合機能矯正）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 B 会場)

[US7-01] 麻酔中の低酸素が顎顔面形態・機能に与えるインパクト

○鮎瀬 卓郎 (長大 病 臨床研究セ)

キーワード: 麻酔、上気道閉塞、生体防御反応

上気道は息をするため複雑な調節機能を有している。覚醒時には、呼吸筋である横隔膜の収縮によって上気道内部に生ずる陰圧に拮抗して本来虚脱しやすい構造の上気道内腔の開通性を維持して十分な酸素を取り込んでいるが、睡眠や鎮静時には生体防御機能が変調を来することが知られている。

侵襲の比較的大きな歯科処置や小手術の際には、処置鎮静法が応用されているが、鎮静中には上気道閉塞に伴う一過性の低酸素状態に対する生理的な整体防御機能が著しく抑制されるのが特徴である。

鎮静中には、意識の低下・消失により神経反射の働きが弱まり上気道開大筋の筋活性が減少するため、上気道開大筋の筋活性を調節する神経筋調節系と軟組織と硬組織の相対的比率の変化を調節する解剖学的調節系のバランスが崩れることが分かっている、さらに鎮静中の生理的防御機能が睡眠の各ステージに類似しているため、病態の相互比較が特に興味深い点でもある。

睡眠中あるいは鎮静中に上気道の部分閉塞に伴う低酸素血症が起こると、呼吸中枢は、まず肺泡換気量を調節して増加させようとするが、上気道閉塞が持続する場合、吸気努力による胸腔内と咽頭部の陰圧が増大し、低酸素血症や高二酸化炭素血症により、覚醒を伴わない神経・筋代償反応による上気道開大筋の活性化が起こり、上気道の部分閉塞を改善し、生体は鎮静（睡眠）からの覚醒という「最終防御反応」を選択して、重篤な低酸素血症を防ぐことができる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 B 会場)

[US7-02] 睡眠時の慢性間歇的低酸素が口腔顔面痛を惹起する神経メカニズム

○片桐 綾乃、加藤 隆史 (阪大 院歯 口腔生理)

キーワード: アロディニア、Calcitonin gene-related peptide、TRPV1

口腔顔面領域の特発性疼痛や片頭痛の一因として、睡眠時の無呼吸や低酸素の関与が報告されている。本講演では、睡眠時の慢性間歇的低酸素負荷により口腔顔面痛が惹起される末梢神経メカニズムについて、我々の研究を紹介する。

ラットに睡眠時間帯の慢性間歇的低酸素 (chronic intermittent hypoxia: CIH) (最低酸素濃度 5%、6 分間隔、6 時間/日×16 日間) を負荷すると、自由行動下にて口腔内のアロディニアが観察された。三叉神経節では TRPV1 や Calcitonin gene-related peptide (CGRP) の発現が増加し、TRPV1 陽性ニューロンおよび CGRP 陽性ニューロンから、三叉神経脊髄路核尾側亜核表層への入力も増加した。一方、三叉神経節へ CGRP 受容体アンタゴニストを投与すると、三叉神経節での CGRP 発現および CGRP 陽性ニューロンから三叉神経脊髄路核表層への入力が増加され、さらに、三叉神経脊髄路核ニューロンの興奮性およびアロディニアも抑制された。すなわち、睡眠時 CIH による三叉神経節ニューロンから三叉神経脊髄路核表層への CGRP 中枢投射が、口腔顔面領域のアロディニアを惹起する可能性が示唆された。また、乳幼児期の CIH による、侵害情報伝達経路への長期的な影響についても報告したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 B 会場)

[US7-03] 睡眠時無呼吸症モデルラットにおける成長障害の解明：世代を超えた成長発育の破綻・変容

○細道 純、小野 卓史 (東科大 院医歯 咬合機能矯正)

キーワード：閉塞性睡眠時無呼吸症、顎顔面成長障害、DOHaD 学説

小児の閉塞性睡眠時無呼吸症（OSA）は、小下顎症などの顎顔面の軟骨性成長障害を呈し、乳幼児突然死症候群の発症の一因ともされる。小児 OSA の病理学研究や病態を再現したモデル動物の報告は少ないが、一方で、口腔機能発達不全症の視点から、近年、小児の睡眠呼吸障害への社会的関心が高まりつつある。また、ライフコースアプローチの視点から、胎児期・発達期の環境要因がさまざま疾患の発症リスクに関わるという DOHaD 学説を踏まえ、妊娠期 OSA がもたらす出生児の生後成長発達への影響の検証も求められつつある。

我々は、はじめに、小児 OSA の睡眠呼吸病態である慢性間欠的低酸素（chronic intermittent hypoxia: CIH）状態を再現した疾患モデルラットを作製し、CIH がもたらす下顎骨の成長障害が成長段階に依存することを報告した。また、成長期の CIH は、ラット下顎頭軟骨内の SOX9 mRNA の発現低下とともに、増殖軟骨の減少および石灰化軟骨の増加をもたらし、下顎骨の軟骨性成長障害を誘発した。成長障害の機序の検証のため、疾患モデルラットに対する交感神経 β 2 受容体遮断薬ブトキサミンの投与実験をおこなった結果、CIH に伴う下顎骨の成長障害における β 2 受容体の関与が示唆された。

また、妊娠期 OSA の低酸素状態を再現した妊娠モデルラットを確立し、出生仔を対象とした骨・骨格筋の解析を通じて、胎生期の CIH への曝露がもたらす生後長期にわたる下顎骨成長の遅延や骨格筋の代謝異常の知見を得たので、本講演で紹介する。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 8

[The Current Reports on Oral Microbiome and Microbiota by Promising Challengers]

座長：鷲尾 純平（東北大 院歯 口腔生化）、眞島 いづみ（奥羽大 歯 口腔感染免疫学）、永野 恵司（北医大 歯 微生物）、大島 朋子（鶴見大 歯 口腔微生物）、佐藤 拓一（新大 院保健 臨床化学研）、泉福 英信（日大 松戸歯 感染免疫）

2024年11月3日（日）15：20～16：50 C会場（専斎ホール（良順会館1F））

[US8-01] Detection of pathogenic dental plaque using biofluorescence technology

○ Eun-Song Lee*, Elbert de Josselin de Jong, Baek-Il Kim (Dept Prev Dent Public Oral Health, BK21 PLUS Project, Yonsei Univ Coll Dent Republic of Korea)

[US8-02] Effect of the culture supernatant of probiotics candidate Lactobacilli on prevention of *Candida albicans* infection

○ Tomoya Tasaki, Yoko Mukai, Tomoko Ohshima (Dept Oral Microbiol, Tsurumi Univ Sch Dent Med)

[US8-03] Search for Acetaldehyde-producing and -degrading Bacteria from the Oral Microbiome

○ Chika Sato^{1,2}, Ryo Tagaino^{1,3}, Jumpei Washio¹, Yuki Abiko¹, Kaoru Igarashi², Nobuhiro Takahashi¹ (1.Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 2.Div Craniofacial Anomal, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 3.Div Mol Regen Prosthodont, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

[US8-04] Effects of oral moisturizing gel including silver ion on the biofilm formation

Cheng Xuefei and Hidenobu Senpuku (Dept Microbiol Immuno, Nihon Univ Sch Dent at Matsudo)

[US8-05] Profiling of Microbiota in the Remaining Bottled Unsweetened Tea and Coffee Beverages

Misato Miyazawa¹, Miho Kawachi¹, Anna Wakui^{1,2}, Manami Imai¹, Hiroto Sano^{1,3}, Yuki Abiko⁴, Jumpei Washio⁴, Nobuhiro Takahashi⁴, Takuichi Sato¹ (1.Div Clin Chem, Niigata Univ Grad Sch Health Sci, 2.Dept Med Technol, Niigata Univ Health Welfare, 3.Dept Pathol, Nippon Dent Univ at Niigata, 4.Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

[US8-06] Accurate Identification of Subgingival Plaque-Specific Bacteria and Its Utility in Evaluating Periodontal Status

○ Jiale Ma, Shinya Kageyama, Mikari Asakawa, Toru Takeshita (Sect Prevent Dent Public Health, Kyushu Univ Grad Sch Dent)

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-01] Detection of pathogenic dental plaque using biofluorescence technology

○ Eun-Song Lee, Elbert de Josselin de Jong, Baek-Il Kim (Dept Prev Dent Public Oral Health, BK21 PLUS Project, Yonsei Univ Coll Dent Republic of Korea)

キーワード: Biofluorescence, Dental plaque, Optical detection

Dental plaque is a complex microbial ecosystem that maintains homeostasis through dynamic ecological changes. Disruptions in the local environment can lead to a dysbiotic shift, forming pathogenic plaque with cariogenic or periodontopathic properties. Therefore, early detection and management of pathogenic dental plaque are essential to prevent and control oral diseases effectively. However, these pathogenic biofilms are difficult to detect with the naked eye. Utilizing the biofluorescence phenomenon of bacteria, the pathogenic dental plaques can be visualized as red fluorescence. This study aimed to identify the microbial characteristics of red fluorescent (RF) dental plaque using 16S rRNA gene sequencing and evaluate the correlations between RF plaque and the clinical symptoms of dental diseases. Findings reveal that RF plaque exhibits higher microbial diversity and a significantly greater abundance of periodontopathic bacteria. Moreover, the fluorescence intensity of RF plaque correlates strongly with gingival inflammation. These results suggest that RF plaque can serve as a reliable indicator of gingival disease risk. By highlighting the microbial profiles of RF plaque, the study emphasizes the importance of biofluorescence technology for the early detection and management of pathogenic dental plaques, which is crucial for preventing oral diseases.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-02] Effect of the culture supernatant of probiotics candidate Lactobacilli on prevention of *Candida albicans* infection

○ Tomoya Tasaki, Yoko Mukai, Tomoko Ohshima (Dept Oral Microbiol, Tsurumi Univ Sch Dent Med)

キーワード: Candida, Lactobacillus, inflammatory cytokine

Due to declining immunity caused by aging, the prevalence and incidence of oral Candida infection are increasing. However, specific measures to prevent candidiasis have not yet been established. Therefore, in order to develop a method to prevent excessive growth and pathogenicity of Candida using probiotics, five Lactobacillus strains possessing growth inhibiting effect on *C. albicans* were selected and the culture supernatant (cs) was prepared. To determine the inhibitory effect on the pathogenicity of *C. albicans*, the ability of mycelial formation and aspartic acid protease (SAP) production in the cs of Lactobacilli were examined. Furthermore, to examine whether these cs have an influence on the immunity of host epithelial cells to *C. albicans*, a cytokine production test was performed in an epithelial infection model.

As a result, it was confirmed that the cs of all Lactobacilli strains have antifungal properties against *C. albicans*. They inhibited protease activity, suppressed mycelium formation and activated the immune system. In addition, we confirmed the suppressed production of an inflammatory cytokine (TNF- α) with four strains.

Therefore, we conclude that the combined use of effective substances in cs produced by these Lactobacillus strains could be used as probiotics and might prevent the spread of Candida.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-03] Search for Acetaldehyde-producing and -degrading Bacteria from the Oral Microbiome

○ Chika Sato^{1,2}, Ryo Tagaino^{1,3}, Jumpei Washio¹, Yuki Abiko¹, Kaoru Igarashi², Nobuhiro Takahashi¹
(1.Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 2.Div Craniofacial Anomal, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 3.Div Mol Regen Prosthodont, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

キーワード: Acetaldehyde, Oral microbiome, Metabolism

【Introduction】

Acetaldehyde, a carcinogen, is produced from ethanol by the oral microbiome (OMB), which has attracted much attention. On the other hand, our previous study showed that some oral bacteria produce acetate in addition to acetaldehyde during ethanol metabolism. This suggests that OMB may further metabolize and degrade acetaldehyde. Therefore, to evaluate the carcinogenicity of OMB due to acetaldehyde production, it is important to evaluate both the acetaldehyde producing and degrading activities. Thus, we attempted to establish a simple screening method for bacteria with acetaldehyde-producing and/or -degrading activity.

【Materials and Methods】

OMB samples collected from 10 healthy volunteers were cultured anaerobically on blood agar plates, and then each bacterial colony was isolated. Each isolated bacterial strain was incubated with acetaldehyde or ethanol, and the acetaldehyde-producing and -degrading activities were evaluated by colorimetric method.

【Results and Discussion】

Both acetaldehyde-producing and -degrading bacteria were frequently found in OMB, but the ratio varied widely among individuals, suggesting that differences in the bacterial composition of OMB affect the risk of acetaldehyde-mediated carcinogenesis. We would like to further elucidate the metabolic characteristics of each bacterium and contribute to the development of methods to effectively reduce its carcinogenic risk.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-04] Effects of oral moisturizing gel including silver ion on the biofilm formation

Cheng Xuefei and Hidenobu Senpuku (Dept Microbiol Immuno, Nihon Univ Sch Dent at Matsudo)

キーワード: Biofilm, Oral moisturizing gel, Silver ion

Over 700 species of oral microorganisms is critical for biofilm formation in maintaining oral health. *Streptococcus mutans*, which has the ability of extracellular polysaccharides production and sticky biofilm formation, is considered as one of pathogenic bacterial species in development of dental caries. At the present study, Sukkilin including silver ion, a commercially available oral moisturizing gel, was investigated for its effects on biofilm formation. The single and dual-species biofilms were grown in Tryptone Soy Broth with 0.25% sucrose medium under appropriate conditions. Biofilm biomass, microbial products and biofilm architecture were assessed using Safranin Staining, and confocal laser scanning microscopy (CLSM). The study showed that biofilm formation was inhibited when treated with the Sukkilin, which indicated an antimicrobial activity against bacteria planktonic growth. Upon CLSM observation, we discerned that the treatment of the Sukkilin induced a significant alteration in the ratio of live and dead bacteria within the biofilm. In conclusion, sukkilin affects single

and dual-species biofilms by inhibiting extracellular polysaccharides (EPS) production, but it does not alter the pH of the bacterial growth environment. These findings suggest that the Sukkilin may be an anti-cariogenic agent for oral health in that it suppresses planktonic growth, EPS production, and biofilm formation.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-05] Profiling of Microbiota in the Remaining Bottled Unsweetened Tea and Coffee Beverages

Misato Miyazawa¹, Miho Kawachi¹, Anna Wakui^{1,2}, Manami Imai¹, Hiroto Sano^{1,3}, Yuki Abiko⁴, Jumpei Washio⁴, Nobuhiro Takahashi⁴, Takuichi Sato¹ (1.Div Clin Chem, Niigata Univ Grad Sch Health Sci, 2.Dept Med Technol, Niigata Univ Health Welfare, 3.Dept Pathol, Nippon Dent Univ at Niigata, 4Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

キーワード: Beverages, Microbiota, Tea

Objectives:

To explore the potential storage and safety of drinking leftover bottled tea beverages from various manufacturers after direct drinking from bottles, we conducted a screening experiment on the growth of salivary bacteria in plastic bottles of tea and coffee.

Methods:

After obtaining informed consent, resting whole saliva (n=13) was collected from each participant (19-25 years). The diluted saliva samples were inoculated into the test bottled beverages, and stored at 37°C for 24-h, then each sample was incubated anaerobically at 37°C. The bacterial species were identified by 16S rRNA gene sequencing.

Results:

More than 60% of the samples of a green tea beverage (Oi Ocha®), showed higher bacterial levels ($>10^3$ CFU/mL), and *Limosilactobacillus* (41.9%) and *Lactocaseibacillus* (34.0%) were specifically detected as the predominant bacteria. In contrast, more than 54% of the samples of a green tea beverage (Bold Oi Ocha®), as well as black tea and coffee beverages, showed lower bacterial levels ($<10^3$ CFU/mL), and *Streptococcus* spp. were mostly detected as the predominant bacteria (50%-100%).

Conclusions:

Former members of the genus *Lactobacillus*, tend to grow in some green tea and black tea beverages with a neutral pH. In contrast, tea and coffee beverages with less bacterial growth contained *Streptococcus* spp., and the leftovers may be safe to store and drink again.

(2024年11月3日(日) 15:20～16:50 C会場)

[US8-06] Accurate Identification of Subgingival Plaque-Specific Bacteria and Its Utility in Evaluating Periodontal Status

○ Jiale Ma, Shinya Kageyama, Mikari Asakawa, Toru Takeshita (Sect Prevent Dent Public Health, Kyushu Univ Grad Sch Dent)

キーワード: Oral microbiota, Periodontitis, 16S rRNA gene

Objective: Bacteria in the subgingival plaque are crucial contributors to the advancement of periodontal disease. In this study, we aimed to accurately identify the subgingival plaque-specific bacteria (SUBP bacteria) in severe periodontitis patients by using full-length 16S rRNA gene amplicon analysis. Furthermore, we also validated the clinical utility for assessing periodontal status by examining the total relative abundance of these SUBP bacteria in the salivary microbiota.

Methods: For identification, subgingival plaque (SUBP), supragingival plaque (SUPP) and tongue coating (TC) samples were collected from 34 severe periodontitis patients. And for clinical application, stimulated saliva (SL) samples were obtained from 137 patients with varying periodontal status who visited different dental clinics. The total relative abundance of the SUBP bacteria in their SL samples was determined through Ion PGM short-read sequencing targeting the V1-V2 regions of the 16S rRNA gene.

Results: Eighteen bacteria, including *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Tannerella forsythia* (*Tf*), etc., had significantly higher relative abundance in SUBP compared to both SUPP and TC. Interestingly, these SUBP bacteria demonstrated different levels of SUBP specificity, especially between the red complex bacteria *Pg* and *Tf*. Furthermore, the SUBP bacteria constituted between 0 and 31.9% of the salivary microbiota among the 137 patients, and this percentage distinguished different periodontal conditions with a mean area under the ROC curve (AUC) of 0.80 ± 0.03 .

Conclusion: We have newly identified SUBP bacteria in a highly precise method. Examining their abundance in saliva may facilitate non-invasive screening for periodontitis patients.

シンポジウム

アップデートシンポジウム 9

[Update on Periodontal Medicine - 基礎研究と臨床研究における歯周医学アップデート -]

座長：片桐 さやか（東医歯大 院医歯 口腔生命医）、高橋 直紀（新大 院医歯 歯周診断・再建）

2024年11月3日（日）15：20～16：50 D会場（第1講義室（第1講義実習棟））

[US9-01] 歯周炎と下部消化器疾患 —粘膜関連細菌叢に着目した基礎的・臨床的検討—

○高橋 直紀（新大 院医歯 歯周診断・再建）

[US9-02] 歯周炎による糖尿病性腎症増悪における糸球体内の分子メカニズム

○新城尊徳¹、佐藤晃平¹、瀬々起朗²、岩下未咲³、横溝久⁴、西村英紀¹（1. 九大 院歯 歯周病、2. 九大病院 歯周病、3. 長大 院医歯薬 歯周歯内治療、4. 福大病院 内分泌・糖尿病内科）

[US9-03] 関節リウマチと歯周炎の ACPA を介した双方向的な影響

○應原 一久¹（広大 医系 歯周病態）

[US9-04] 口腔内細菌叢破綻の世代を超えた影響

○片桐 さやか（東医歯大 院医歯 口腔生命医）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 D 会場)

[US9-01] 歯周炎と下部消化器疾患 – 粘膜関連細菌叢に着目した基礎的・臨床的検討 –

○高橋 直紀 (新大 院医歯 歯周診断・再建)

キーワード: 歯周病原細菌, 下部消化器疾患, 粘膜関連細菌叢

これまでの口腔-腸管連関研究から、口腔から腸管に流入する口腔細菌が腸管 dysbiosis を誘導することで全身性に悪影響を与えるという、新たなペリオドンタルメディスン病因論が提唱されている。その一方で、口腔常在菌が腸管に異所性感染することで高病原化し、直接的に腸管局所に悪影響を与えることも近年報告されている。私たちは口腔常在菌で歯周病原細菌として知られる *P. gingivalis* に着目し、実験的疾患モデルマウスを用いた解析から、*P. gingivalis* の経口投与が腸炎および大腸がんを重症化させることを確認した。近年の腸内細菌叢研究から、腸管の粘膜表面に存在する粘膜関連細菌叢 (Mucosa-associated microbiota; MAM) と糞便細菌叢 (Lumen-associated microbiota; LAM) は菌叢構成に相違があり、腸管疾患において LAM より MAM が関与することが知られている。そこで私たちはマウス検体およびヒト臨床検体を用いた検討にて、*P. gingivalis* が他の歯周病原細菌と比較し、LAM よりも MAM で多く検出されることが確認された。これらより、*P. gingivalis* は腸管粘膜表面へ移行しやすく、その特徴が腸管局所における *P. gingivalis* による病原性の一因であることが示唆された。本シンポジウムでは、下部消化器疾患における歯周病原細菌 *P. gingivalis* の関与について、粘膜関連細菌叢に着目した研究成果を中心に紹介したい。将来的には、口腔細菌を標的とした下部消化器疾患予防法（早期診断バイオマーカー）や治療法（特異的抗菌療法）への発展応用が期待される。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 D 会場)

[US9-02] 歯周炎による糖尿病性腎症増悪における糸球体内の分子メカニズム

○新城 尊徳¹、佐藤 晃平¹、瀬々 起朗²、岩下 未咲³、横溝 久⁴、西村 英紀¹ (1 九大 院歯 歯周病、2 九大病院 歯周病、3 長大 院医歯薬 歯周歯内治療、4 福大病院 内分泌・糖尿病内科)

キーワード: 歯周病、糖尿病性腎症、HPGDS

本邦の慢性腎臓病 (CKD) 罹患者は 1300 万人と言われ、その約 4 割が糖尿病に起因した糖尿病性腎症 (DN) である。歯周炎重症度と腎機能低下との相関関係は示唆されているが、因果関係 (歯周病が直接的に腎機能低下に寄与するか) を検討した報告は限られており、その分子メカニズムも不明である。

そこで我々は KK-A^y マウスを、実験的歯周炎を惹起した歯周炎群と非歯周炎群に分け、3 週間後に DN 病態の比較解析を行った。歯周炎群は、非歯周炎群と比較して、尿アルブミン-クレアチニン比 (UACR) の増大や糸球体病理像の進行が見られ、DN 病態が増悪していた。次に、糸球体における RNA-sequence を行ったところ、歯周炎群では非歯周炎群よりも造血器型プロスタグランジン D (PGD) 合成酵素 (HPGDS) の発現が有意に高く、実際に糸球体中の PGD2 量も増大していた。また、HPGDS 特異的阻害剤 HQL-79 を経口投与することで、実験的歯周炎による DN の増悪が回避された。さらに、高血糖と炎症刺激によってメサングウム細胞の HPGDS 発現は相加的に亢進し、PGD2 は高血糖によるメサングウム細胞のコラーゲン産生を促進することが分かった。加えて DN 患者では、尿 HPGDS-クレアチニン比は UACR と正の相関を示すことが分かった。

以上より、歯周炎は糸球体での HPGDS 発現上昇を介して、DN 増悪に寄与することが明らかとなり、DN 重症化予防における歯周治療の重要性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 D 会場)

[US9-03] 関節リウマチと歯周炎の ACPA を介した双方向的な影響

○應原 一久 (広大 医系 歯周病態)

キーワード：歯周炎、関節リウマチ、*Porphyromonas gingivalis*

歯周病は歯周病原細菌の侵襲に対して宿主 - 細菌相互作用が成立し、歯周組織が破壊される感染症である。種々ある歯周病原細菌のなかでも、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) が歯周病だけでなく糖尿病、動脈硬化症、非アルコール性肝炎、関節リウマチ (RA)、慢性腎臓病、早産・低体重児出産、アルツハイマー病、パーキンソン病のような全身疾患と関係があることが報告されている。そのメカニズムは多岐にわたり、血行性細菌伝播、細菌菌体構築成分の臓器への移行、歯周病局所で産生された炎症性サイトカインの移行が報告されている。また、近年は、持続的口腔内からの細菌移行の結果、消化管経路で腸内細菌叢の変化が引き起こされることも全身疾患へ影響すると報告されている。逆に糖尿病や、関節リウマチの治療を行うことで、歯周病が改善するとの報告もあり、双方向的に強く関係していることが分かる。本講演では、RA に着目し、関節炎モデルマウスである SKG マウスを用いることで、Pg が RA の発症、増悪に関与している知見を紹介する。特に、Pg 感染を伴う歯周炎が、補体 C5a 増加や腸内細菌叢の変化を引き起こし、関節炎の増悪に影響するメカニズムについて紹介する。また、RA が歯周炎に与えるメカニズムとして、RA の血清診断マーカーである anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) が影響する、破骨細胞分化亢進による歯周炎増悪機序について紹介する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 15:20 ~ 16:50 D 会場)

[US9-04] 口腔内細菌叢破綻の世代を超えた影響

○片桐 さやか (東医歯大 院医歯 口腔生命医)

キーワード：歯周病、妊娠、耐糖能異常

母体での歯周病を含む口腔内細菌叢破綻は早産・低体重児出産にも影響を及ぼすと考えられている。早産・低体重で生まれた子は、その後の成長で急激な体重増加が起こり、将来的に代謝異常、そして糖尿病を発症するリスクが高いことが報告されている (DOHaD 学説)。

私たちは、妊娠中に口腔内から *Porphyromonas gingivalis* (Pg) が検出された妊婦では切迫早産や早産のリスクが上昇すること、また、Pg を投与した妊娠マウスから産まれた仔は小さく生まれ、胎盤と臍帯に炎症、低体重児出産を引き起こすことを報告した。母マウスは体重増加を示し、肝臓における脂質の代謝を制御、肝臓で脂肪滴の蓄積を誘導する遺伝子の発現低下を認めた。小さく生まれた仔は、成長後に耐糖能異常・インスリン抵抗性を認め、特に高脂肪負荷での飼育では肝臓では遺伝子発現パターンが大きく異なり、糖新生に関連する遺伝子の発現上昇を認め、腸内細菌叢が異なる傾向が認められた。

臨床研究では、切迫早産妊婦では正常妊娠妊婦の歯肉と比べて歯肉の炎症部位が多かった。母体の口腔内、母乳、産まれた乳児の腸内細菌叢を評価し、切迫早産の有無や母体の歯周病の有無、Pg の有無により、母乳や子の腸内細菌叢での特徴的な細菌が認められた。

口腔内 dysbiosis と子の成長過程での代謝異常の関係性については不明な点が多く、これを解明しエビデンスを構築することは、次世代の健康の亢進に寄与することができる。

シンポジウム

先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム

「若手研究者が牽引する硬組織研究の現在地とこれから」

座長：石丸直澄（東医歯大 院医歯 口腔病理）、大庭伸介（北大 院歯 血管生物分子病理）

2024年11月4日（月・休日）08:50～10:30 A会場（医学部記念講堂）

[AD-01] 骨免疫学の新時代へ向けて

塚崎雅之（昭大 歯 口腔生化）

[AD-02] シングルセル解析と細胞系譜追跡から紐解く歯周組織形成機構の解明

永田 瑞（東科大 院医歯 歯周病）

[AD-03] 骨組織微細構造学研究の現在と将来展望

長谷川 智香（北大 院歯 硬組織発生生物）

[AD-04] 骨格幹・前駆細胞を基軸とした硬組織再生研究の現在と未来

松下 祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:30 A 会場)

[AD-01] 骨免疫学の新時代へ向けて

塚崎 雅之 (昭大 歯 口腔生化)

骨免疫学は関節リウマチ研究により体系化され、その後もリウマチ領域で大きく発展してきましたが、歴史的にも歯科領域と関連が深く、さまざまな歯科疾患の病態を理解し制御するために欠かせない概念です。私は骨免疫学を専門としつつも、歯科医師ならではの着眼点から、歯周病と口腔がんの病態形成を司る多細胞連関や、骨破壊の実行役である破骨細胞の制御機構の解明を進め、歯学研究のテーマ・内容を、医生物学全般に通じるような一般性の高い概念へと昇華することを目指してきました (Nature 2024, Nature Immunol 2022, Nature Com 2022, Nature Metab 2020, Nature Rev Immunol 2019, Nature Com 2018)。ここでは、口腔という特殊な切り口から普遍的なサイエンスへと突き抜ける展開を目指す、私のグループの研究成果を概説するとともに、現在進行中のプロジェクトの紹介を通して、骨免疫学の近未来を展望したいと思います。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:30 A 会場)

[AD-02] シングルセル解析と細胞系譜追跡から紐解く歯周組織形成機構の解明

永田 瑞 (東科大 院医歯 歯周病)

歯周組織は、セメント質、歯根膜、歯槽骨、歯肉など、石灰化組織と非石灰化組織から構成される複雑な組織である。現在、重度の歯周病により失われた歯周組織を再生させるために、間葉系幹細胞 (MSCs) を用いた再生医療が注目され、様々な動物実験が行われている。しかしながら *in vivo* の内因的な環境において、歯周組織に存在する MSCs がどのような挙動を示し制御されるかについての詳細なメカニズムは依然として明らかにされていない。歯周組織の付着組織とされるセメント質、歯根膜および歯槽骨は、発生期において歯胚を取り囲む歯小嚢から派生することが知られている。我々は、副甲状腺ホルモン関連タンパク (PTHrP) 陽性歯小嚢細胞とその系譜細胞である様々な歯周組織細胞との分化における関連を統合的シングルセル解析を用いて網羅的に解析した。この統合的シングルセル解析から、PTHrP を含む、セメント芽細胞と歯槽骨の骨芽細胞を区別するセメント芽細胞特異的メタ遺伝子が同定された。さらに、様々な組織発生に関与するヘッジホッグシグナルに注目し、PTHrP 陽性歯小嚢細胞特異的にヘッジホッグシグナルを恒常発現させる *Ptch1* 欠損歯小嚢細胞の細胞運命を追跡すると、歯根膜の *Periostin* 陽性線維芽細胞や、歯槽骨の骨芽細胞への分化が抑制されることが明らかとなった。また、歯小嚢特異的 *Ptch1* 欠損マウスでは歯槽骨吸収が認められた。以上より、ヘッジホッグシグナルは歯小嚢細胞の分化を調節し歯周組織形成に重要であることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:30 A 会場)

[AD-03] 骨組織微細構造学研究的の現在と将来展望

長谷川 智香 (北大 院歯 硬組織発生生物)

近年の硬組織研究は、様々な解析手法によるアプローチがなされている。我々は、組織・細胞の構造を視る形態学的解析手法を基盤に研究を進めており、従来用いられてきた光学顕微鏡や透過型・走査型電子顕微鏡は勿論のこと、ライフサイエンス領域で応用が進む FIB-SEM や超解像顕微鏡、原子間力顕微鏡、同位体顕微鏡といった様々な顕微機器を用いた微細構造解析を行っている。例えば、骨基質石灰化は、骨芽細胞による基質小胞性石灰化およびコラーゲン性石灰化により誘導されるが、その後の石灰化基質の成熟化や基質ミネラルの調節は骨細胞ネットワークが重要な役割を担うと考えられる。従来の顕微鏡では、組織や細胞、石灰化結晶の微細構造を視るのみであった

が、近年開発されてきた顕微解析機器では、石灰化結晶の局所的な溶解・再沈着や物性の評価も可能となっている。また、組織や細胞の微細構造解析は形態だけでなく機能も反映している。従って、骨芽細胞・骨細胞をはじめとする骨の細胞群の観察に様々な顕微解析を組み合わせることで、形態と機能の両方を明らかにすることができる。本シンポジウムでは、我々の骨組織微細構造学研究で得られた知見を中心にご紹介するとともに、将来の展望について議論したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:30 A 会場)

[AD-04] 骨格幹・前駆細胞を基軸とした硬組織再生研究の現在と未来

松下 祐樹 (長大 院医歯薬 細胞生物)

歯科領域において、口腔がんや歯周病などにより失われた顎骨、歯槽骨の再生、再建は重要な課題で、骨移植や骨再生療法など様々なアプローチがなされている。その中で、生体骨髄の骨格幹・前駆細胞 (SSPCs: Skeletal Stem and Progenitor Cells) / 間葉系幹細胞を用いた再生医療が研究、開発段階で広く用いられている。しかしながら、SSPCs が初めて報告されて以来、50 年以上に渡りその時空間的な局在すら解明できておらず、SSPCs 研究は混迷を極めていた。近年、骨には成長ステージに応じた時空間特異的で多様な SSPCs が存在し、特に骨再生過程では様々な SSPCs が連携をとりながら骨の修復・再生に貢献していることが明らかとなった。

われわれは骨髄に存在する 2 つの SSPCs (FGFR3 を発現する骨内膜間質細胞、CXCL12 を発現する間質細胞) に着目し、それぞれの SSPCs の系譜を追跡できる、*Fgfr3-creER* と *Cxcl12-creER* マウスを用いて骨再生過程における細胞動態を解析した。非常に興味深いことに、これまで考えられてきた、唯一の幹細胞が全ての再生骨に寄与するのではなく、複数の異なる SSPCs が独立かつ協調して再生を引き起こすことが明らかとなった。さらに本発表では、これら SSPCs の強力な骨再生能力は無限なのか? という新たな問いを立て、最新の知見を紹介する。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 11

「唾液分泌における自律神経の新たな調節機構」

座長：森田 貴雄（日歯大 新潟生命歯 生化）、春山 直人（九大 院歯 歯科矯正）

2024年11月4日（月・休日）08:50～10:20 B会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US11-01] 自律神経が制御する器官形成機構

○中村 卓史、若森 実（東北大 院歯 歯科薬理）

[US11-02] 唾液分泌における副交感神経性血流増加反応の重要性と唾液分泌障害との関連

○佐藤 寿哉、島谷 真梨、石井 久淑（北医大 歯 生理）

[US11-03] ストア作動性カルシウム流入の異常はピロカルピン刺激時のマウス唾液分泌量を減少させる

○春山 直人（九大 院歯 歯科矯正）

[US11-04] ピロカルピン刺激による唾液分泌および遺伝子発現の変化

○森田 貴雄¹、坂詰 博仁¹、山口 晴香¹、根津 顕弘²、谷村 明彦²（1. 日歯大 新潟生命歯 生化、2. 北医大 歯 薬理）

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:20 B 会場)

[US11-01] 自律神経が制御する器官形成機構

○中村 卓史、若森 実 (東北大 院歯 歯科薬理)

キーワード：唾液腺、発生、自律神経

唾液は主に耳下腺、顎下腺、舌下腺で合成・分泌されており、これらの唾液腺の機能は、自律神経によって調節されている。器官形成完了後の唾液腺における自律神経の役割は深く研究解析がおこなわれ、唾液分泌において副交感神経は主に水分の分泌を調整し、交感神経は唾液中のタンパク質成分の開口分泌に関わっていることが明らかとなっている。このように自律神経が器官に対して指令を伝え、生理機能として反映させるためには、神経の指令を受け取る細胞が、神経終末の近傍に配置される構造が必要となる。我々は、マウス顎下腺を用い、この神経指令に応答しうる構造が、発生過程においていつ、どのように形成されているのかに注目した研究を行った。マウスは受精後約 20 日間の胎生期間を経て出生するが、唾液腺の発生は、上皮組織が間葉組織に陥入する胎生 10 日ごろから始まり、この発生初期から上皮と同様に副交感神経が陥入していく。一方、交感神経は数日遅れて発生唾液腺組織内に入り込む。興味深いことに、副交感神経節を物理的に破壊した発生唾液腺を器官培養しても、正常唾液腺のように形態形成が進行しない。つまり、副交感神経が唾液腺発生を主導し、唾液腺上皮の陥入を制御していることが示唆される。今回、マウスの発生唾液腺の器官培養系を用い、唾液腺分泌の一役を担う筋上皮細胞が唾液腺内の副交換神経近傍に配置される機構についての研究成果を発表する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:20 B 会場)

[US11-02] 唾液分泌における副交感神経性血流増加反応の重要性と唾液分泌障害との関連

○佐藤寿哉、島谷真梨、石井久淑 (北医大 歯 生理)

キーワード：血流動態、副交感神経、血管拡張

唾液の水成分は血漿に由来することから、唾液腺の血流動態は唾液分泌を支える基盤として重要であり、この血流動態の乱れは唾液分泌障害にしばしば伴うことが知られている。したがって、唾液腺の血流動態と唾液分泌には密接な関連が示唆されるが、両者の関わりには未だに明確にされていない点が多い。

これまでの研究から、唾液腺の血管は体幹四肢の皮膚血管にはみられない副交感神経性血管拡張線維の支配を受けており、口腔顔面領域の感覚神経の求心性入力により唾液分泌と共に副交感神経性血管拡張（血流増加）反応が誘発されることを明らかにした。この反応は急峻かつ唾液腺の広範囲に誘発され、本反応の抑制により唾液分泌量は有意に減少することから、唾液分泌時の血流調節に副交感神経性血流増加反応が中心的な役割を果たしていることが推測される。さらに、糖尿病モデルラットを用いた実験から、糖尿病の発症は唾液腺の副交感神経性血流増加反応および唾液分泌を有意に低下させることが明らかとなり、この血流障害が糖尿病に合併する唾液分泌障害の発症メカニズムに重要であることが示唆されている。したがって、副交感神経性血流増加反応は唾液腺の機能維持や病態形成に関連する重要な因子の一つであると考えられる。

本講演では、副交感神経性血流増加反応を中心として、唾液腺における血流調節の応答特性および末梢・中枢神経機構について述べるとともに、これらの生理的意義と疾患との関連性、副交感神経系をターゲットとした治療の可能性について考察したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:20 B 会場)

[US11-03] ストア作動性カルシウム流入の異常はピロカルピン刺激時のマウス唾液分泌量を減少させる

○春山 直人 (九大 院歯 歯科矯正)

キーワード：カルシウムイオン ストア作動性カルシウム流入 唾液腺

細胞内の Ca^{2+} シグナル伝達系は、唾液腺における水と電解質の分泌において中心的な役割を果たしている。ムスカリン受容体に代表される各種受容体刺激によるホスホリパーゼ C の活性化は、細胞内 Ca^{2+} 貯蔵庫 (Ca^{2+} ストア) と呼ばれる主に小胞体からの IP_3 を介した Ca^{2+} の細胞質内へ放出と、その後の細胞膜を介した Ca^{2+} の持続的な細胞内への流入 (ストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE)) をもたらし、唾液分泌を促進すると考えられているが、特に SOCE の役割は未解明な部分も多い。近年 SOCE の分子制御において重要なタンパク質である、STIM と ORAI ファミリーが発見されたが、STIM は小胞体内の Ca^{2+} センサーとして、ORAI は細胞膜上の Ca^{2+} チャネルとして機能し、それらが結合することで SOCE を引き起こすと考えられている。今回我々は、上皮特異的 *Stim1/2* ダブルノックアウトマウス (以下 KO マウス) を作出し、唾液分泌に対する SOCE の異常とその役割について解析した。その結果、ピロカルピンによるムスカリン受容体刺激時、KO マウスでは対照群と比較して唾液分泌量の減少が見られた。Fura-2 にて顎下腺細胞内の Ca^{2+} 濃度変化を解析したところ、KO マウス由来腺細胞ではストア枯渇後の SOCE が減少しているのみならず、ER ストアから放出される Ca^{2+} 量も減少している可能性が示唆された。以上のことから、SOCE は唾液腺細胞からの唾液分泌における細胞内 Ca^{2+} 制御機構として重要な役割を果たしていることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 8:50 ~ 10:20 B 会場)

[US11-04] ピロカルピン刺激による唾液分泌および遺伝子発現の変化

○森田 貴雄¹、坂詰 博仁¹、山口 晴香¹、根津 顕弘²、谷村 明彦² (1. 日歯大 新潟生命歯 生化、2. 北医大 歯 薬理)

キーワード：ピロカルピン、遺伝子発現、MAP キナーゼ

唾液の水成分は、副交感神経刺激による腺房細胞のムスカリン受容体の活性化を介して起こる。ムスカリン受容体アゴニストであるピロカルピン (Pilo) の継続的投与により、唾液分泌の漸次的亢進を認めるが、その分子メカニズムは明らかになっていない。近年、ムスカリン受容体などの GPCR への刺激により、 β アレスチン-MAP キナーゼ (MAPK) 経路を介して遺伝子発現が制御されることが報告されている。我々は、Pilo 連続投与による唾液分泌亢進には遺伝子発現変化が関与している可能性を考え、このシグナル経路を検討した。ラットに Pilo を前投与し、その 1 週間後に同量の Pilo を投与すると、唾液分泌量の亢進が見られた。Pilo 投与後のラット顎下腺組織における遺伝子発現の網羅的解析により、非刺激群と比較して顕著に発現増加する遺伝子として *Ctgf* 遺伝子が同定された。唾液腺由来細胞 (HSY) において、Pilo 刺激により ERK1/2 リン酸化が亢進し、アトロピンおよび MEK 阻害剤により *Ctgf* 遺伝子の発現が抑制された。以上のことから、Pilo はムスカリン受容体を介して MAPK 経路を活性化することにより、*Ctgf* 遺伝子発現を調節することが示唆された。また我々は、交感神経刺激が Pilo 刺激による唾液分泌に影響を与える可能性を観察した。本講演では、Pilo 刺激による唾液分泌の調節機構の一端をお示ししたい。

シンポジウム

教育講演

座長：美島 健二（昭和大 歯 口腔病理 J Oral Biosci 誌編集委員長）

2024年11月4日（月・休日）10：00～10：50 C会場（専斎ホール（良順会館1F））

- [ES-01] 若手研究者が知っておくべき研究&学術論文作成に必要な動物実験計画・統計学の基礎知識（主催：編集委員会）
○大島勇人（新大 院医歯 硬組織形態、J Oral Biosci 誌副編集委員長）
10：00～10：50

10:00～10:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00～10:50 C 会場)

[ES-01] 若手研究者が知っておくべき研究 & 学術論文作成に必要な動物実験計画・統計学の基礎知識 (主催: 編集委員会)

○大島勇人 (新大 院医歯 硬組織形態、J Oral Biosci 誌副編集委員長)

【抄録】

研究者は論文や本の出版を通して社会に研究成果を還元する義務を負っている。したがって、論文執筆作業は研究者にとって極めて重要な社会的な活動であると言える。編集者の立場で投稿された論文を査読すると、動物実験計画や統計学等の研究の基礎知識が不十分である論文に遭遇する。Journal of Oral Biosciences 誌の Guide for authors でも、すべての動物実験は ARRIVE ガイドラインに準拠し、著者はそのようなガイドラインに従ったことを原稿に明記することを求めている。ARRIVE ガイドラインは、論文等で動物を用いた研究結果を公表する際に記載することが望ましい項目について定めており、研究計画を立て、実験結果を記録する際にも参考にする必要があるものである。「不必要な研究を最小限にすること」は、このガイドラインの目的の一つであり、使用した麻酔薬・鎮痛薬、安楽死法、飼養条件・飼育設備、福祉的配慮等についてもこのガイドラインが記載を求めている。また、統計解析において、パラメトリックデータとノンパラメトリックデータを区別していない論文も数多く見受けられる。正規性の検定を行うことで正規分布か否かを確認し、それによって統計手法の選択を行う必要がある。さらに論文の構成が論文の価値を大きく左右する。各セクション (Introduction、Materials & Methods、Results、Discussion) 間で内容の重複を避け、各セクション相互を有機的に関連づけることが、科学的な重要性をつかみ易い論文を作成するコツである。また、研究目的には理論的根拠 (Rationale) が重要で、未解決の問題点の明示とその問題を解決する研究方略の立案が鍵を握る。

本講演では、動物実験計画や統計学の基礎知識を伝えと共に、科学的な重要性をつかみ易い論文を効率的に作成するコツを伝えたい。

【利益相反】 著者は利益相反がないことを宣言する。

Basic Knowledge of Animal Experiment Design and Statistics for Research & Academic Writing Necessary for Young Researchers (Organized by the Editorial Board)

○ Hayato Ohshima^{1, 2}

1.Div. Anat. Cell Biol. Hard Tissue, Niigata Univ. Grad. Sch. Med. Dent. Sci., 2.Vice EIC of J. Oral Biosci.

【Abstract】

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest associated with this manuscript.

シンポジウム

ロッテ基金特別講演 3

「グリア細胞から痛みの慢性化機序に迫る」

座長：筑波 隆幸（長大 院医歯薬 歯科薬理）

2024年11月4日（月・休日）11：10～12：20 A会場（医学部記念講堂）

[SL3-01] グリア細胞から痛みの慢性化機序に迫る

津田 誠（九州大学大学院・薬学研究院）

11：10～12：20

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 11:10 ~ 12:20 A 会場)

[SL3-01] グリア細胞から痛みの慢性化機序に迫る

津田 誠 (九州大学大学院・薬学研究院)

体性感覚神経系の損傷や疾患によって、皮膚など末梢組織への刺激にまったく見合わない痛み（痛覚過敏やアロディニア、自発痛）が生じる。このような刺激に相応しない痛みには、体性感覚神経系で生じる構造・機能的変化、その結果生じる神経ネットワークの動作異常が関わりと考えられている。神経損傷による変化は、神経のみならず、グリア細胞などの非神経細胞でも起こる。我々は、脊髄や脳のグリア細胞に注目し、その異常のメカニズムの一端を明らかにしてきた。脊髄では、末梢神経の損傷にミクログリアが速やかに反応し、炎症性サイトカインやケモカイン、神経栄養因子などを産生放出して神経活動の異常を引き起こす。すなわち、神経損傷に即応したミクログリアは神経障害性疼痛の発症に必要であることが示唆されている。さらに最近我々は、疼痛の発症後から徐々に増加する、ある特殊なミクログリア（CD11c 陽性）が脊髄に存在することを突き止めた。CD11c 陽性ミクログリアは、神経損傷早期に反応したミクログリアの一部が変化して、異なる遺伝子発現パターンを有するサブセットであった。興味深いことに、その細胞のみを脊髄から除去したマウスでは疼痛症状が長期に持続した。以上の結果から、神経損傷による疼痛の発症と長期化におけるミクログリアの役割は同じではなく、疼痛症状の慢性化は CD11c 陽性ミクログリアサブセットの数や活動に依存する可能性が示唆される。同サブセットが痛みの慢性化メカニズムの解明と新しい鎮痛薬の開発に重要な糸口となることが期待される。

シンポジウム

メインシンポジウム 3

「歯周病予防の最前線 - 接合上皮から考える歯を守るバリア機能」

座長：原田 英光（岩医大 歯 発生生物）、大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態）

2024年11月4日（月・休日）12:45～14:45 A会場（医学部記念講堂）

[MS3-01] 接合上皮から考える歯周病とシンポジウムのねらい

○原田 英光（岩医大 歯 発生生物）

[MS3-02] 接合上皮の解剖学的特性

○大島 勇人（新大 院医歯 硬組織形態）

[MS3-03] 接合上皮の発生・創傷治癒・再生のメカニズムと臨床的解釈

○山本 松男（昭大 歯 歯周病）

[MS3-04] 接合上皮のバリア機能から考える歯周病発症のリスク

○池崎 晶二郎、大津 圭史、原田 英光（岩医大 歯 発生生物）

[MS3-05] 歯肉接合上皮のメカノセンサーと歯周病

○城戸 瑞穂、吉本 怜子、澤田 孟志、高玮琦（佐大 医 組織神経解剖）

(2024年11月4日(月・休日) 12:45～14:45 A会場)

[MS-01] 接合上皮から考える歯周病とシンポジウムのねらい

○原田 英光(岩医大 歯 発生生物)

キーワード: 接合上皮, 上皮バリア, 粘膜滲漏

我々の体は上皮組織によって覆われ、細菌やその代謝物、様々なアレルゲンが生体内に侵入するのを防いでいる。しかし、この上皮組織のバリア機能の低下により粘膜の透過性が亢進すると、これらが生体内へ侵入して局所の炎症のみならず、全身的に様々な疾患を引き起こす原因になると考えられている。近年、腸管ではこのような疾病を腸管壁滲漏(leaky gut)症候群として報告され、炎症性腸疾患に加え、うつ病、関節リウマチ、アレルギーなどの様々な疾患とも関連すると考えられている。一方、口腔粘膜は皮膚と同様に厚い重層扁平上皮によって覆われて強固なバリア機能が備わっているが、歯の周囲においては薄い粘膜上皮であると同時にエナメル質によって上皮の連続性は途絶えている。そのため、接合上皮のバリア機能は他の口腔粘膜と比べ比較的脆弱であり、粘膜滲漏のリスクを抱えていると言える。今回のシンポジウムは、このバリア機能を担う接合上皮に焦点をあてた発生学的・解剖学的特徴、リモデリングや修復のメカニズム、バリア機能に関わる分子と宿主側因子の探索、メカノセンサーによるバリア機能の制御機構などの最近の研究内容について発表していただき、新たな歯周病予防や治療法の概念を構築する絶好の機会にしたいと考えている。

(2024年11月4日(月・休日) 12:45～14:45 A会場)

[MS-02] 接合上皮の解剖学的特性

○大島 勇人(新大 院医歯 硬組織形態)

キーワード: 接合上皮、他家移植、体性幹細胞

口腔内に露出している歯の表面は、上皮組織(エナメル質)で連続性が保たれているが、内部環境を外界から遮断している上皮細胞の連続性が途絶えている。上皮細胞の連続性の欠如は、体の弱点となり、歯周病の原因となっている。歯肉上皮は、口腔上皮、歯肉溝上皮、接合上皮から構成されているが、この境界部の歯肉は特に接合上皮と呼ばれ、口腔常在菌と宿主の防御細胞とが相互作用する生体防御最前線であり、接合上皮はヘミデスモソームを介してエナメル質表面に付着している。エナメル質形成を完了したエナメル器の細胞は重層上皮になり退縮エナメル上皮と呼ばれるが、歯の萌出に伴いエナメル器と口腔上皮が融合すると、形態学的に両者を区別できなくなる。退縮エナメル上皮由来の接合上皮の運命については長い間未解決の問題であった。そこで、私たちが確立した他家歯胚移植実験系を用いて、この難題の解明に挑戦した。他家歯胚移植実験では、歯の発生過程を模倣できるので、退縮エナメル上皮由来の接合上皮の運命と、歯の萌出後の接合上皮における幹細胞/前駆細胞の細胞動態を明らかにした私たちの研究成果を紹介したい。本研究では、歯胚移植のための精緻なマウスモデルの構築に成功し、接合上皮における退縮エナメル上皮由来の細胞ニッチが歯の萌出後長期間維持されることを証明した。接合上皮の解剖学的特性の解明は、歯周病治療の改善にもつながる可能性がある。

(2024年11月4日(月・休日) 12:45～14:45 A会場)

[MS-03] 接合上皮の発生・創傷治癒・再生のメカニズムと臨床的解釈

○山本 松男(昭大 歯 歯周病)

キーワード: 接合上皮、創傷治癒、再生

接合上皮は、退縮エナメル芽細胞が口腔粘膜上皮と癒合し形成される。萌出後は口腔粘膜上皮由来の細胞によって置換・維持され、細胞のターンオーバーはマウスで4-6日と成書に記載されているが、細胞供給の仕組みや幹細胞の存在については不明な点が多い。

我々は、歯原性上皮のみ GFP 陽性としたマウス人工再構成歯胚の成獣上顎抜歯窩への移植・発生モデルの解析により、接合上皮は歯原性上皮由来であることを可視化した。萌出後 200 日では GFP 細胞が消失したことから周囲の口腔粘膜上皮由来の細胞によって置換される可能性が示唆された。

次に、接合上皮幹細胞の存在や細胞供給システムの解明を多色細胞系譜追跡法によって行った。接合上皮クローン細胞集団が基底部より歯肉溝までを満たすのに約 24 週間が必要であるが、11 個ほどのクローン細胞集団で臼歯を取り囲むことが明らかになった。幹細胞の同定には至っていない。

GFP 歯胚移植モデルで臼歯の歯肉切除を行った場合、約 1 週後に治癒した部位の遺伝子発現プロファイルは、切除前の接合上皮とも、口腔粘膜上皮とも異なっていた。ただし、硬組織の接着に関連する一部の遺伝子の発現が確認され、周囲の口腔粘膜由来の細胞が環境に応じて遺伝子発現を変化させ創傷治癒後の接着を担っているのかもしれない。

他グループの報告では Wnt 応答性接合上皮幹細胞が創傷治癒の部位に存在すれば再生が起こるとしているが、再生もしくは修復になる条件の詳細は未だ不明な点が多く残されている。それらを紹介しつつ我々のデータの解釈を踏まえて、臨床的意義をディスカッションしたいと思う。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 12:45 ~ 14:45 A 会場)

[MS-04] 接合上皮のバリア機能から考える歯周病発症のリスク

○池崎 晶二郎、大津 圭史、原田 英光 (岩医大 歯 発生生物)

キーワード：接合上皮細胞株、上皮バリア、低酸素環境

接合上皮は歯肉溝底部で外部環境 (口腔) と内部環境 (結合組織) を隔てるバリアとして重要な役割を担っている。しかし、エナメル質との接着を担う点で、他の粘膜上皮とは特性が異なる。そこで我々は、マウス下顎切歯から接合上皮細胞株 (mHAT-JE01) を作製して、ハイドロキシアパタイト (HAp) への接着性や基底膜成分の発現について他の上皮細胞と比較検討した。その結果、HAp への接着には、ラミニンなどの既知の基底膜成分に加え、接合上皮特異的に発現する ODAM や FDC-SP などの分泌タンパクが重要な働きをしていることが明らかとなった。

さらに、mHAT-JE01 を用いて宿主や環境因子が接合上皮のバリア機能に与える影響を検討した。糖尿病や重度の喫煙は、歯周病発症と因果関係があることはよく知られているが、その要因は明らかになっていない。そこで糖尿病や喫煙による末梢への血流低下に着目して、低酸素環境が接合上皮細胞バリアに与える影響を調べた。その結果、低酸素環境は物質透過性の亢進、経皮的上皮抵抗値 (TEER) の低下、タイトジャンクションタンパクの発現低下を示した。以上から、末梢への血流量低下は接合上皮のバリア機能を脆弱化させることで、歯周病発症のひとつの誘因になると推測できた。これらの結果を基に接合上皮のエナメル質への接着能や上皮バリア機能を視点とした、新しい歯周病予防のコンセプトについて議論したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 12:45 ~ 14:45 A 会場)

[MS-05] 歯肉接合上皮のメカノセンサーと歯周病

○城戸 瑞穂 吉本 怜子 澤田 孟志 高瑋琦 (佐大 医 組織神経解剖)

キーワード：歯肉 マウス イオンチャネル

口腔粘膜は、身体の内腔表面を覆う粘膜上皮のなかでも厚い重層扁平上皮に覆われている。そして飲食物等あるいは咀嚼等による多様で強い化学的、機械的、そして温度刺激に適応した形態形成を実現している。口腔粘膜は皮膚に比べ創を受けやすいが速やかに治癒し、瘢痕が残りにくい。ゆえに、口腔粘膜の理解を深めることが治癒改善への路に繋がると考えられている。口腔は多様な形態の上皮に覆われているが、その中でも歯肉接合上皮は口腔粘膜上皮の中でも入れ替わりが速く、常に歯肉溝に向けて細胞移動を行なっているユニークな上皮である。しかし、その動態の基盤となる分子機構は未だ解明の途上にある。私たちは、歯肉接合上皮の力学的環境に着目し研究を進めている。そして、温度・化学・機械刺激いずれにも感受性を示す transient receptor potential (TRP) チャネル

が他の上皮に比べ歯肉接合上皮に強く発現し、細胞の移動や増殖の調節をしながら歯周病の病態に関連することを見出した。なかでも、TRP Vanilloid 4 (TRPV4) が上皮細胞の集団的移動、上皮細胞間の結合をメカノセンサーである線維状アクチンやE-カドヘリンなどとの作用を介していることがわかった。本シンポジウムでは、その他の温度およびメカノセンサーイオンチャネルとの関連が歯周組織に与える影響も合わせて議論したい。私たちはイオンチャネルを調節する低分子化合物が歯周病の標的になりうると考えている。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 12

「基礎と臨床の融合 ～リバーストランスレーショナルリサーチによる癌治療への挑戦～」

座長：金子 直樹（九大 院歯 顎顔面腫瘍制御）、松下 祐樹（長大 院医歯薬 細胞生物）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）13：00～14：30 B 会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[US12-01] 分子病理学から挑む共食い口腔がん細胞の役割の解明

○常松 貴明¹、牛尾 綾²、石丸 直澄²（1. 徳大 院医歯薬 口腔分子病態、2. 東医歯大 院医歯 口腔病理）

[US12-02] イタコン酸を用いたがん進展制御へのアプローチ

○林慶和^{1,2,3}、佐伯彩華³、平田雅人²、自見英治郎^{3,4}、安河内（川久保）友世³（1. 福歯大 歯 機能構造、2. 福歯大 口腔医研究セ、3. 九大 院歯 OBT 研究セ、4. 九大 院歯・口腔細胞工）

[US12-03] 新規がん化機軸を標的にした抗 p53 欠損型腫瘍戦略

○大谷 昇平、上野 智也、伊藤 公成（長大 院医歯薬 分子腫瘍生物）

[US12-04] 口腔扁平上皮癌における細胞障害性 CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の役割

○金子直樹^{1,2}、鮫島潤星¹、川野真太郎¹（1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT セ）

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 B 会場)

[US12-01] 分子病理学から挑む共食い口腔がん細胞の役割の解明

○常松 貴明¹、牛尾 綾²、石丸 直澄² (1. 徳大 院医歯薬 口腔分子病態、2. 東医歯大 院医歯 口腔病理)

キーワード：口腔がん、アポトーシス、貪食

腫瘍の病理組織診断において、細胞異型や増殖活性に加えて、明確な基準ではないものの、腫瘍細胞の細胞死や壊死の程度も指標の一つとなる。これらは細胞分裂のエラーの増加、腫瘍の増殖速度が栄養や酸素の供給量を上回った結果として捉えられ、高悪性度腫瘍の特徴と考えられてきた。壊死に関しては低酸素応答が重要であることが明らかとなってきたが、古くから指標となってきたのにも関わらず、病理組織標本上での細胞死の増加とがんの高悪性化の直接的な関連性は未だ不明である。

死細胞は主にマクロファージや樹状細胞などのプロフェッショナルな貪食細胞によって貪食・除去される。一方、がんの病理組織標本上ではプロフェッショナルな貪食細胞ではない“がん細胞による死んだがん細胞の貪食像（がんの共食い）”が認められる。興味深いことに、“がんの共食い”は口腔がんを含む頭頸部癌、乳癌の高悪性度の組織型（基底細胞様扁平上皮癌、唾液腺導管癌やトリプルネガティブ乳癌）や悪性黒色腫などで特に高頻度に観察されることが臨床病理学的に報告されており、担がん患者の予後不良に直接関与する可能性を有しているものの、その生物学的意義や分子機構はほとんど明らかにされていない。

そこで本研究では、病理組織標本上でみられた“がんの共食い”を *in vitro* の実験系で再現し、その分子機構や生物学的意義の解明に取り組んだ。様々な検討の結果、その分子機構の一端と“がんの共食い”が腫瘍の進展に影響を与える示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 B 会場)

[US12-02] イタコン酸を用いたがん進展制御へのアプローチ

○林 慶和^{1,2,3}、佐伯 彩華³、平田 雅人²、自見 英治郎^{3,4}、安河内 (川久保) 友世³ (1. 福歯大 歯 機能構造、2. 福歯大 口腔医研究セ、3. 九大 院歯 OBT 研究セ、4. 九大 院歯・口腔細胞工)

キーワード：イタコン酸、イタコン酸誘導体、グルタチオン

イタコン酸 (IA) は、クエン酸回路において、アコニット酸脱炭酸酵素 (Aconitate decarboxylase 1: ACOD1) を介して合成される有機酸である。Krebs 博士によってクエン酸回路が発見された 1937 年時点で、既に IA の存在は認識されていたが、長年の間、IA の存在意義については不明であった。

2011 年に IA が哺乳類のクエン酸回路関連代謝産物であると報告されたのを契機に IA 研究が進展し、2018 年頃から多くの研究グループが IA 誘導体を細胞内透過型 IA として扱い、IA が炎症調節因子であることを報告してきた。しかし、恒常的な IA の働きについては未解明の部分が多く、IA 誘導体と IA の生理活性の異同については、議論の余地が残されている。

一方、炎症とがんには密接な関係があることは知られているが、がんの病態における IA の意義については不明である。そこで、我々は、がん進展に対する IA の役割について、IA、および IA 誘導体を用いた解析を進めている。これまでにメラノーマ細胞株や動物（イタコン酸産生酵素である ACOD1 欠損マウスと同系野生型マウス）を用いた実験などから、IA 誘導体は、がん細胞にグルタチオン代謝異常を誘導し、直接的な増殖抑制作用を発揮するのに対し、IA はがん細胞に対する直接的な作用はなく、がん生着の段階で腫瘍進展抑制に寄与している可能性を見出している。

すなわち、IA とイタコン酸誘導体は、異なる機序によってがん進展を抑制することから、今後 IA を創薬標的とした医薬応用が期待される。

本シンポジウムでは IA に関する最新知見と合わせて我々の研究内容を紹介したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 B 会場)

[US12-03] 新規がん化機軸を標的にした抗 p53 欠損型腫瘍戦略

○大谷 昇平、上野 智也、伊藤 公成 (長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)

キーワード：骨肉腫、Runx3、Myc

骨肉腫は骨関連間葉系細胞由来の悪性腫瘍で、代表的な「希少がん」である。ほとんどのヒト骨肉腫で p53 遺伝子の不活性化異常が観察されるが、その発症機序には不明な点が多く、外科的切除に代わる効果的な治療法の開発が急務である。これまでの骨芽細胞特異的 p53 遺伝子欠損マウスを用いた解析により、① p53 欠損骨肉腫において、顕著に高発現する転写因子 Runx3 が Myc を過剰に発現誘導すること、②正常細胞においては、p53 や C/ebp α が Runx3 の「がん遺伝子」としての機能を阻害することが判明した。すなわち、p53 欠損型腫瘍発症機構の要は Runx3 であり、正常細胞においては、p53 や C/ebp α により Runx3 は抑制されている。これまでの抗腫瘍戦略として、「がん抑制遺伝子」p53 の賦活化や「がん遺伝子」Myc の阻害が広く試みられてきたが、その副作用の大きさから未だ奏功していない。しかし、Runx3 阻害は、p53 欠損腫瘍細胞のみに効果を発揮し、p53 によりすでに Runx3 の機能が抑制されている正常細胞への副作用は小さいことが示唆された。

そこで我々は、長崎大学がこれまでに蓄積してきた「海洋微生物抽出物ライブラリー」を活用し、天然化合物由来の Runx3 特異的阻害剤の検索・同定を試みた。Runx3 は近年、p53 欠損型肺癌転移をはじめ、卵巣がんや頭頸部がんなど、他のヒトがんにおいても悪性化促進因子として知られるようになった。よって、Runx3 阻害剤は、骨肉腫のみならず広く p53 不活型ヒトがんへの応用が期待できる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 B 会場)

[US12-04] 口腔扁平上皮癌における細胞障害性 CD4 陽性 T 細胞と B 細胞の役割

○金子直樹^{1,2}、鮫島潤星¹、川野真太郎¹ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT セ)

キーワード：口腔扁平上皮癌、T 細胞、B 細胞

近年、腫瘍免疫における T 細胞、特に細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞の関与が相次いで報告されており、その重要性はよく知られるところである。一方で、CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Th 細胞)、B 細胞や抗体の腫瘍免疫における役割は不明な点が多い。われわれは、OSCC 組織に浸潤する Th 細胞、B 細胞や抗体が果たす役割を明らかにすることを目的に研究を進めている。

特に、OSCC 切除標本を用いた研究に力を入れており、多重蛍光免疫染色 / 定量解析や single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq) および T/B 細胞受容体レパトア解析により Th 細胞と B 細胞のサブセット解析を進めている。さらにその結果を基に、B 細胞の分泌抗体と同様の抗原結合部位を持つリコンビナント抗体を作製し、血清中抗体と各々プロテインマイクロアレイを行うことで、B 細胞と抗体の役割および抗原の解明を目指している。

その結果、多数の Th 細胞と B 細胞が腫瘍胞巣へ浸潤しており、それらの細胞間接触が高頻度に見られること、また隣接口腔粘膜上皮と比較して、腫瘍細胞には IgG がより高頻度に結合していることが明らかとなった。OSCC 切除組織から抽出した免疫細胞の scRNA-seq では、各分化段階の Th 細胞と B 細胞を認め、特に細胞障害活性を持つ特異なサブセット (CD4+ cytotoxic T lymphocyte: CD4+CTLs) と抗体分泌細胞クラスターのクロールな拡大を認めた。現在も、これらの特異なサブセットや抗体・抗原について解析を進めており、得られた結果の一部を紹介、考察させていただく。

シンポジウム

アップデートシンポジウム 13

「味覚情報伝達の分子・神経機構」

座長：實松 敬介（九大 院歯 口腔機能解析）、乾 賢（北大 院歯 口腔生理）

2024年11月4日（月・休日）13:00～14:30 C会場（専斎ホール（良順会館1F））

[US13-01] 甘味受容体の種特異的感受性のメカニズム

○實松 敬介^{1,2,3}、永里 侑貴¹、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3}（1. 九大 院歯 口腔機能、2. 九大 OBTセ、3. 九大 五感応用デバイス）

[US13-02] SNAP25はType III味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する

○堀江謙吾、美藤純弘、吉田竜介（岡大 院医歯薬 口腔生理）

[US13-03] 咽喉頭部における味蕾の機能

○中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福崎 まり^{1,2}、小野 堅太郎¹（1. 九歯大 生理、2. 九歯大 顎口腔機能矯正）

[US13-04] 味覚の相乗作用と情動生成を司るトップダウン神経回路

○小澤 貴明、尾山 賀信、柴田 智弘、阿部 万友佳、後藤 健太郎、米丸 ひなの、松本 悠真、岩本 涼太郎、櫻井 航輝、マクファーソン トム、疋田 貴俊（阪大 蛋白質研）

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 C 会場)

[US13-01] 甘味受容体の種特異的感受性のメカニズム

○寛松 敬介^{1,2,3}、永里 侑貴¹、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3} (1. 九大 院歯 口腔機能、2. 九大 OBT セ、3. 九大 五感応用デバイス)

キーワード：味覚、甘味受容体、種差

エネルギーセンサーとしての役割を有する甘味は、味覚 G タンパク質共役型受容体 TAS1R2/TAS1R3 により受容される。甘味物質や甘味修飾物質に対する甘味受容体の結合サイトは決定されつつあるが、受容体がどのように活性化・不活性化されるか、その動的機構は不明なままである。そこで本研究では、ホモロジーモデルにおける分子動力学シミュレーションを用いて甘味受容体 TAS1R2/TAS1R3 の各ドメインとリガンドとの相互作用の解析を行った。その結果、甘味受容体に対するリガンド感受性の種差をシミュレーション上で再現することに成功した。予測モデルは、HEK293 細胞を用いた甘味受容体解析の結果と一致していた。活性化、不活性化モデルの解析比較により、各リガンドと TAS1R3 膜貫通領域の相互作用を介したアロステリーにより、細胞内側の G α サブユニットとの推定結合部位の構造が変化することが推定された。さらに、ヒト・マウス間で種特異的感受性を有する人工甘味料サッカリンやアセサルファム K において、その種差は TAS1R2 細胞外領域の一塩基残基により決定づけられることを見出した。本講演では、甘味受容体の活性化メカニズムにおいてその感受性の種差も含め議論したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 C 会場)

[US13-02] SNAP25 は Type III 味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する

○堀江謙吾、美藤純弘、吉田竜介 (岡大 院医歯薬 口腔生理)

キーワード：酸味、味蕾、シナプス伝達

味は口腔内の味細胞によって検出される。5 つの基本味に分類されるが、そのうち甘味、うま味、塩味、苦味はチャネルシナプスを介して味神経へと情報が伝達される。一方で、酸味に関しては Type III 味細胞が味神経と形成する古典的シナプスを介してシナプス小胞放出によって伝達される可能性が示唆されてきた。しかしながら、Type III 味細胞における古典的シナプスの意義は十分に研究されていない。

我々はマウスの上皮組織特異的にシナプス小胞関連遺伝子である *Snap25* を欠損したマウス (*Snap25* cKO) を作製し、口腔内古典的シナプスにおける SNAP25 の役割を解析した。組織免疫染色によって *Snap25* cKO における Type III 味細胞数を定量した結果、コントロールと比較して有意に減少していた。次に、マウスに EdU を投与し、EdU 陽性 Type III 味細胞数を定量することで細胞発生と細胞維持について解析した。*Snap25* cKO マウスにおいて Type III 味細胞は正常に発生するがコントロールよりも早く脱落すること、すなわち、SNAP25 は Type III 味細胞の維持に必要であることが示された。また、short-term lick 試験によって *Snap25* cKO マウスの酸味忌避行動を測定した結果、*Snap25* cKO マウスは正常な行動を示したが、*Snap25/Trpv1* ダブル KO マウスの酸味忌避行動は有意に低下していた。最後に、酸味刺激時の鼓索神経応答を記録した結果、*Snap25* cKO マウスではコントロールマウスと比較して酸味応答が有意に減弱していた。したがって、SNAP25 は Type III 味細胞の酸味シグナル伝達と細胞維持に必須であると考えられる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 C 会場)

[US13-03] 咽喉頭部における味蕾の機能

○中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福崎 まり^{1,2}、小野 堅太郎¹ (1. 九歯大 生理、2. 九歯大 顎口腔機能矯正)

キーワード：咽喉頭部、味蕾、水嚥下反射

味蕾は舌や軟口蓋だけではなく、咽頭や喉頭粘膜上皮にも広く存在する。咽喉頭部の味蕾は味受容には関与しな

いとされているが、その機能は未だ明らかにされていない。近年、水刺激を受容して嚥下反射を誘発する受容器の候補として、披裂喉頭蓋ヒダ（アリテノイド）の味蕾および周囲上皮の Neuroendocrine 細胞が着目されている。アリテノイドは気管の入り口に位置し、ここで水刺激を感知して嚥下反射を誘発することで、気管への水の侵入を未然に防ぐことができる。このように、咽喉頭部における水受容は、陸生動物の気道防御の観点から非常に重要な生理メカニズムであると考えられる。我々は、味蕾を含む上皮細胞の水嚥下反射における機能を調べる為に、咽喉頭部粘膜上皮に損傷を与えたラットを作成した。このラットにおいては、アリテノイド上皮の萎縮を伴う味蕾消失と、咽頭後壁粘膜の浮腫が認められ、水嚥下反射が有意に減少した。抗炎症薬のロキソプロフェンナトリウム投与による粘膜浮腫の改善では、水嚥下反射に一部改善は認められたものの、完全な水嚥下反射の回復には粘膜上皮の再生が必要であった。これは、アリテノイドの味蕾および周囲上皮の水嚥下反射誘発への関与を示唆するものである。舌味蕾とは異なり、咽喉頭部味蕾については報告が少なく、不明な点が多いことから、今後さらなる機能解析が必要である。本講演では、アリテノイドの味蕾について我々の得た知見を紹介したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:30 C 会場)

[US13-04] 味覚の相乗作用と情動生成を司るトップダウン神経回路

○小澤 貴明、尾山 賀信、柴田 智弘、阿部 万友佳、後藤 健太郎、米丸 ひなの、松本 悠真、岩本 涼太郎、櫻井 航輝、マクファーソン トム、疋田 貴俊 (阪大 蛋白質研)

キーワード：味覚、前頭前皮質、ドーパミン

塩は私たちの健康維持に必須の成分であるのみならず、塩のもとらす塩味の持つ食の促進効果は人類の食生活において最も基本的かつ重要な要素である。興味深いことに、別の味覚的要素であるうま味は塩味の持つ食の嗜好性を増強させる効果があることがヒトにおいて報告されている。しかしながら、この塩味とうま味の相乗作用は主に官能評価に基づいており、神経・生理学的裏付けが不足している。本研究ではまず、モデル動物におけるマウスを対象として塩味とうま味の相乗作用を観察可能な課題を確立し、次に味覚の相乗作用を引き起こす中枢メカニズムについて、in-vivo イメージング、化学遺伝学的手法を用いた回路選択的な神経活動抑制、および光遺伝学的手法を用いた人工的な神経回路活性化を組み合わせることで検討した。一連の研究の結果、マウスにおける塩味とうま味の相乗作用には、高次味覚領域として知られる眼窩前頭皮質の活動、およびそこから中脳腹側被蓋野ドーパミン神経への神経入力を引き起こすドーパミン放出が重要な役割を担っている可能性が示された。

式・他行事

理事長講演

「歯科基礎医学会の存続と大いなる発展を目指して」

座長：筑波 隆幸（長大 院医歯薬 歯科薬理）

2024年11月2日（土）12:50～13:20 A会場（医学部記念講堂）

[C-01] 歯科基礎医学会の存続と大いなる発展を目指して

○宇田川 信之（松歯大 口腔生化）

12:50～13:20

式・他行事

歯科基礎医学会ライオン学術賞受賞講演

「2024 年度（第 24 回）歯科基礎医学会ライオン学術賞」

座長：宇田川 信之（歯科基礎医学会 理事長、松歯大 口腔生化）

2024 年 11 月 3 日（日） 13:30 ～ 14:30 A 会場（医学部記念講堂）

[C-02] がん関連血栓症における腫瘍血管内皮細胞の役割の解明

○樋田 京子（北大 院歯 血管生物分子病理）

13:30 ～ 14:00

[C-03] 硬組織修復を司る骨格幹細胞制御機構の全容解明

○溝口 利英（東歯大 口腔科セ）

14:00 ～ 14:30

13:30 ~ 14:00 (2024 年 11 月 3 日 (日) 13:30 ~ 14:30 A 会場 (医学部記念講堂))

[C-02] がん関連血栓症における腫瘍血管内皮細胞の役割の解明

○樋田 京子 (北大 院歯 血管生物分子病理)

キーワード: 腫瘍血管, 血栓症, 転移

癌患者の予後は分子標的薬の登場でこの 10 年で大きく改善したが, 合併症で亡くなる患者も増えている。特に血栓症は癌患者の 2 番目の死亡原因で, その予防と治療は喫緊の課題である。病態機序として, がん細胞による血小板活性化が報告されているが腫瘍血管内皮細胞の関与は不明である。治療には抗凝固薬, 抗血小板薬が使われるが, 脳出血などの合併症リスクがあり, 治療管理は困難である。炎症性変化した血管内皮細胞は血栓促進性に変化する。我々も腫瘍微小環境における血管内皮細胞の活性化を見出している。たとえば口腔内細菌による遠隔臓器の血管炎症によりがん細胞の血管接着と転移が誘導されるが, さらに細菌刺激を受けた炎症性血管内皮細胞には血小板の接着・活性化が見られ *in vivo* においても血栓形成が増加した。近年, 抗がん剤治療による宿主の炎症変化も報告されている。我々も抗がん剤により, 腫瘍血管内皮細胞は NF- κ B 活性化, IL-8 発現亢進など炎症性変化を示し, さらに Tissue factor など血小板活性化因子を高発現することを見出している。このことは, がん関連血栓症への腫瘍血管内皮細胞の関与を示唆する。本講演では腫瘍血管内皮細胞をひょうてきとすることにより, 合併症リスクの少ない新たながん関連血栓症の治療法開発を目指す研究について発表する。血管内皮細胞の血栓形成性変化は, 血管老化病態の一部でもあり, これが組織修復へのもたらす影響についての展望も述べたい。

【利益相反】: 著者は利益相反がないことを宣言する。

14:00 ~ 14:30 (2024 年 11 月 3 日 (日) 13:30 ~ 14:30 A 会場 (医学部記念講堂))

[C-03] 硬組織修復を司る骨格幹細胞制御機構の全容解明

○溝口 利英 (東歯大 口腔科セ)

キーワード: 骨格幹細胞、レプチン受容体、細胞系譜解析

遺伝子情報改変技術の進歩は、細胞の動態および多細胞連関を生体内で理解することを可能にした。すなわち、マウスの生体内で特定の細胞種を標識し、その動態を解析する技術「細胞系譜解析」を用いて、組織環境における細胞亜集団の役割を解明する取り組みがなされている。現在、幅広い研究分野でこの実験技術が応用されているが、我々は硬組織の維持を司る“骨格幹細胞”を対象とした研究に活用してきた。

長管骨の内部に満たされた骨髄組織には骨格幹細胞が存在し、骨の形成に寄与する骨芽細胞の供給源として永続的に機能することが古くより示唆されてきた。しかしながら、細胞を生体内で解析するツールが不足していたため、その局在はもとより、性状および動態については永らく不明であった。我々は、細胞系譜解析を活用し、レプチン受容体 (LepR) を発現する細胞が骨格幹細胞として機能し、硬組織の維持に寄与することを見出だした。また、1 細胞レベルの遺伝子解析を実施し、骨の成長時期にのみ機能する LepR 陽性細胞の亜集団も同定している。

一方、歯周組織においては、LepR 陽性細胞が歯根膜に存在し、硬組織の維持と修復に寄与することも明らかになっている。さらに、歯周組織における硬組織形成細胞の供給源は、LepR 陽性細胞を含むヘテロな集団から構成されることが分かってきた。本講演では、以上の所見を中心に、生体内で繰り広げられるダイナミックな硬組織形成細胞の供給システムをご紹介します。

【利益相反】: 著者は利益相反がないことを宣言する。

式・他行事

歯科基礎医学会学会奨励賞受賞講演

2024 年度（第 36 回）歯科基礎医学会学会奨励賞

座長：宇田川 信之（歯科基礎医学会 理事長、松歯大 口腔生化）

2024 年 11 月 3 日（日）14:40 ～ 15:10 A 会場（医学部記念講堂）

-
- [C-04] 化膿レンサ球菌のモジュロン同定と溶血毒素発現に寄与する代謝経路の研究
○広瀬 雄二郎（阪大 院歯 微生物）
14：40 ～ 14：50
- [C-05] 島皮質から三叉神経脊髄路核尾側亜核への下行性投射は口腔顔面領域に対する痛み回避行動を促進する
○中谷 有香、山本 清文、小林 真之（日大 歯 薬理）
14：50 ～ 15：00
- [C-06] Runx2 の新規標的分子の同定と骨形成に対する機能解析
(Smoc1 and Smoc2 regulate bone formation as downstream molecules of Runx2)
○高畑 佳史（阪大 院歯 生化）
15：00 ～ 15：10

14 : 40 ~ 14 : 50 (2024 年 11 月 3 日 (日) 14:40 ~ 15:10 A 会場 (医学部記念講堂))

[C-04] 化膿レンサ球菌のモジュロン同定と溶血毒素発現に寄与する代謝経路の研究

○広瀬 雄二郎 (阪大 院歯 微生物)

キーワード：化膿レンサ球菌、モジュロン、毒素と代謝機構

化膿レンサ球菌はヒトの上気道や皮膚に常在するが、咽頭炎など比較的軽度の疾患から重篤な症状を呈す劇症型溶血性レンサ球菌感染症まで多様な感染症を惹き起こす。化膿レンサ球菌は宿主環境に適応するために、転写調節ネットワークを駆使して生理的状态を変化させる。しかし、化膿レンサ球菌における転写制御因子は 40 個以上も推定されており、根底にある転写調節ネットワークを多面的に捉えることは困難であった。

本研究では、化膿レンサ球菌における RNA-seq 解析データを収集し、独立主成分分析を実行した。化膿レンサ球菌のモジュロン (複数の転写制御因子や環境要因が作用した結果、ともに挙動する遺伝子群) を同定し、データベース上に公開した (imodulondb.org)。さらに、得られた結果を過去の RNA-seq 解析のデータ解釈に活用することで、「グルコースの多糖体であるマルトースおよびデキストリンの利用が、溶血毒素の発現に影響する」との仮説を得た。実際に検証を行うと、菌がグルコースを利用する場合の溶血活性はストレプトリジン O 依存적であるのに対し、マルトース利用ではストレプトリジン S 依存적、デキストリン利用では両方の毒素が溶血活性に寄与することが明らかにした。さらには、モジュロンの転写活性を計算することにより、ストレプトリジン O をコードする遺伝子の発現上昇において、グルコースとデキストリンでは異なる転写調節ネットワークを利用していることが明らかとなった。

14 : 50 ~ 15 : 00 (2024 年 11 月 3 日 (日) 14:40 ~ 15:10 A 会場 (医学部記念講堂))

[C-05] 島皮質から三叉神経脊髓路核尾側亜核への下行性投射は口腔顔面領域に対する痛み回避行動を促進する

○中谷 有香、山本 清文、小林 真之 (日大 歯 薬理)

キーワード：痛み、島皮質、三叉神経脊髓路核

口腔顔面領域に入力する侵害情報は、三叉神経を介して主に三叉神経脊髓路核尾側亜核 (Sp5c) へ投射し、さらに腕傍核を含む高次中枢へ伝達される。島皮質は上行性に伝達された侵害情報の処理を担う一方で、Sp5C へ下行性に軸索を送っていることも報告されている。しかし、その下行性投射の生理的な機能については不明であった。そこで Sp5C に存在する抑制性ニューロンと興奮性ニューロンに対する島皮質からの入力で生じるシナプス応答の特性について急性脳スライス標本よりホールセル・パッチクランプ法および光遺伝学的手法を用いて検討した。抑制性ニューロンおよび興奮性ニューロンの両者から興奮性シナプス後電流が記録され、その振幅に有意差はなかった。さらに、Sp5C 内の局所回路について検索したところ、抑制性ニューロンは興奮性ニューロンへシナプス結合しているものの、その伝達効率が極めて低いことが明らかになった。次に in vivo 標本にて Sp5C ニューロンから細胞外記録を行い、島皮質を選択的に光刺激で活性化させる wide-dynamic range ニューロンの侵害刺激に対する応答が増大することが判明した。さらに化学遺伝学的手法によって、島皮質→Sp5C への投射経路を選択的に活性化すると、機械刺激および熱刺激による侵害刺激に対する逃避反射閾値の低下が認められた。したがって、島皮質→Sp5C の下行性投射経路は痛みを増強する働きを担っていると考えられる。

15 : 00 ~ 15 : 10 (2024 年 11 月 3 日 (日) 14:40 ~ 15:10 A 会場 (医学部記念講堂))

[C-06] Runx2 の新規標的分子の同定と骨形成に対する機能解析 (Smoc1 and Smoc2 regulate bone formation as

downstream molecules of Runx2)

○高畑 佳史 (阪大 院歯 生化)

キーワード：骨形成、Runx2、石灰化

マウスジェネティクスとヒト遺伝学の研究より、Runx2 が骨形成に必須である転写因子であることが示されている。Runx2 は、オステオカルシン、BSP、DMP1 などの骨特異的遺伝子の発現を制御しているが、これら遺伝子のノックアウト (KO) マウスの骨における表現型は、Runx2 KO マウスに比べると非常に軽微である。したがって Runx2 は、未知の骨形成関連遺伝子を転写標的とし、骨形成を制御している可能性が推察される。

そこで、Runx2 の標的因子を探索するため、マウス肢芽細胞に BMP2 あるいは Runx2 のアデノウイルスを作用させて、遺伝子発現プロファイルを解析した。その中からマトリックスタンパク質の中で、発現上昇した遺伝子 Smoc1 と Smoc2 に着目した。WISH 解析を行ったところ、四肢骨、脊椎および頭蓋骨に Smoc1 および Smoc2 の強い発現を認めた。shRNA を用いて骨芽細胞にて Smoc1 と Smoc2 をノックダウンすると、ALP 活性と石灰化能が著明に阻害された。続いて Smoc1 と Smoc2 の KO マウスを作製した。Smoc1 KO マウスでは、腓骨が消失していた。一方、Smoc2 KO マウスでは骨格に明確な表現型を認めなかった。Smoc1 と Smoc2 は同じファミリーに属するカルシウム結合性のマトリックスタンパク質であり機能的代償性が考えられるため、Smoc1 と Smoc2 のダブルノックアウト (DKO) マウスを作製し、骨表現型を解析すると Smoc1/2 DKO マウスでは、頭蓋骨が完全に消失していた。また Smoc1/2 DKO マウスは Smoc2 KO マウスに比較して dwarf で、その脛骨に強い弯曲を認め、Runx2、Osterix などの後期マーカーの発現が低下し、肥大化以降の内軟骨性骨形成が遅延していることが認められた。以上の結果から Smoc1 と Smoc2 は Runx2 の新規標的遺伝子であり、Runx2 による膜性骨形成ならびに内軟骨性骨形成の制御過程において、重要な役割を果たしていることが示された。

一般演題：口演発表

一般口演 歯・歯髄

座長：山中 淳之（鹿児島大）

2024 年 11 月 3 日（日） 15:10 ～ 16:10 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

- [O2-E-PM1-01] 歯の発生におけるメカノセンサー Piezo1 のエナメル質形成への影響
和田 裕子^{1,2}、城戸 瑞穂³、清島 保¹（1. 九大 院歯 口腔病理、2. 福歯大 生体構造 病態構造、3. 佐賀大 医 組織・神経解剖）
15:10 ～ 15:20
- [O2-E-PM1-02] 象牙質異形成症 I 型における転写制御因子 PITX2 の機能解析
久本 由香里¹、園田 聡一郎¹、加藤 大樹¹、上原 範久¹、山座 孝義¹（1. 九大 院歯 分子口腔解剖）
15:20 ～ 15:30
- [O2-E-PM1-03] Intraflagellar transport protein 88 による象牙芽前駆細胞増殖制御機構への YAP と VGLL4 の関与
河田 かずみ¹、青山 絵理子²、滝川 正春²、久保田 聡¹（1. 岡大 院医歯薬 口腔生化、2 岡大 院医歯薬 歯先端研究セ）
15:30 ～ 15:40
- [O2-E-PM1-04] オートファジー不全による歯髄細胞および象牙質形成への影響
依田 浩子¹、佐野 拓人²、大島 勇人¹（1. 新大 院医歯 硬組織形態、2. 日歯大新潟 病理）
15:40 ～ 15:50
- [O2-E-PM1-05] 象牙芽細胞を蛍光標識及び DT 投与により欠損させることができる Dspp-GFP-DTR マウスを用いた修復象牙質形成における象牙芽細胞の役割解析
松山 加乃¹、磯野 加奈¹、山崎 英俊¹（1. 三重大 院医 幹細胞発生）
15:50 ～ 16:00
- [O2-E-PM1-06] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development
韓 宇、中村 恵、笹野 泰之（東北大 院歯学 顎口腔組織発生）
16:00 ～ 16:10

15:10 ~ 15:20 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-01] 歯の発生におけるメカノセンサー Piezo1 のエナメル質形成への影響

和田 裕子^{1,2}、城戸 瑞穂³、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 福歯大 生体構造 病態構造、3. 佐賀大 医 組織・神経解剖)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、イオンチャンネル

【目的】カルシウム透過性イオンチャンネルの Piezo1 はメカノセンサーとして同定され機械感受性を有する組織で発現しており、圧力応答の重要な因子として注目されている。歯の形態形成において不可欠なステップである上皮間葉相互作用において、Piezo1 が圧受容体として重要な役割を果たしている可能性が考えられる。本研究では、歯胚発生過程におけるメカノセンサー Piezo1 の発現様式と分子調節機構および機能を解析し、歯の形態形成にどのように関わっているか明らかにすることを目的とした。【方法】マウス歯胚発生過程における Piezo1 の発現様式を免疫染色により検索した。Piezo1 の機能を解析するため、アゴニストである Yoda1 とアンタゴニストである GsMTx4 を用いて、マウス歯原性上皮細胞株 mDE6 と胎生 15 日齢マウス歯胚の器官培養における細胞増殖能と細胞移動能および基質分化マーカー発現変化を検討した。また、Piezo1 発現抑制による歯胚器官培養における E-cadherin の発現とエナメル質形成への影響を解析した。【結果と考察】Piezo1 はマウス歯胚において時期特異的に発現を認めた。Yoda1 と GsMTx4 による Piezo1 機能制御は、細胞増殖や細胞移動およびエナメル芽細胞分化マーカー因子の発現に影響を及ぼした。興味深いことに、GsMTx4 処理歯胚群で、エナメル芽細胞の配列の乱れと細胞膜での E-cadherin の発現減少を認め、エナメル質形成が著しく減少した。これらの結果より、Piezo1 が細胞の増殖、移動、配列、分化およびエナメル質形成において重要な役割を果たし、歯の形態形成に関与している可能性が示唆された。

15:20 ~ 15:30 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-02] 象牙質異形成症 I 型における転写制御因子 PITX2 の機能解析

久本 由香里¹、園田 聡一郎¹、加藤 大樹¹、上原 範久¹、山座 孝義¹ (1. 九大 院歯 分子口腔解剖)

キーワード：歯・歯髄、遺伝性疾患、細胞周期・細胞分裂

【目的】象牙質異形成症 I 型 (DDI) は、円錐形の短根歯または無歯根歯などの歯根形成の異常を特徴とする先天性疾患である。これまでに、DDI においていくつかの遺伝子変異が報告されている。しかし、DDI 発症の決定的な原因遺伝子および発症メカニズムは不明である。根尖乳頭組織由来幹細胞 (SCAP) は、埋伏智歯等の根尖歯乳頭組織から単離される間葉系幹細胞であり、歯根象牙質を形成する責任幹細胞である。本研究の目的は、DDI 患者から SCAP (DDI-SCAP) を単離し、遺伝子発現パターンや表現型を健常児の SCAP (Cont-SCAP) と比較し、DDI の発症メカニズムや新たな疾患原因遺伝子の探索することである。【方法】マイクロアレイ法により、DDI-SCAP における網羅的遺伝子発現を Cont-SCAP と比較した。さらに、BrdU 取込み法により、細胞増殖能を、フローサイトメトリー法・ウエスタンブロッティング法により、細胞周期の比較解析を行った。【結果】網羅的遺伝子解析の結果、DDI-SCAP において、転写制御因子 PITX2 の発現が著しく低下していた。我々は、第 65 回本学術集会にて、PITX2 が SCAP の細胞周期を正に制御する重要な転写因子であることを報告した。そこで、本研究では、DDI-SCAP における細胞増殖能および細胞周期を検討した。Cont-SCAP と比較して、DDI-SCAP では、細胞増殖能が有意に低下していた。また、DDI-SCAP では、細胞周期 G1/S 期の移行が阻害され、この移行期に重要な細胞周期関連タンパク質 CyclinD1、CDK6 の発現および RB のリン酸化が著明に低下していた。これらの結果は、PITX2 ノックダウン Cont-SCAP における結果と一致した。【考察】以上の結果から、PITX2 の発現の過剰抑制が、DDI-SCAP の細胞増殖能の低下と細胞周期の遅延を招くことにより、歯根形成が阻害され、DDI を発症する可能性が示唆された。

15:30 ~ 15:40 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-03] Intraflagellar transport protein 88 による象牙芽前駆細胞増殖制御機構への YAP と VGLL4 の関与

河田 かずみ¹、青山 絵理子²、滝川 正春²、久保田 聡¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔生化、2 岡大 院医歯薬 歯先端研究セ)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、シグナル伝達

Intraflagellar transport protein 88 (IFT88) は、細胞周期停止期には一次繊毛形成に、細胞増殖期には細胞周期移行抑制に機能する。しかしながら、象牙芽前駆細胞増殖における IFT88 の機能に関しては研究が進んでいないため、今回、我々は、これについて検討を行った。

レンチウイルスベクターシステムを用いて、乳がん細胞由来細胞株 MRMT-1 細胞と象牙芽前駆細胞株 KN-3 細胞において *Ift88* のノックダウンを行い、*sh-Ift88* MRMT-1 細胞と *sh-Ift88* KN-3 細胞を作製した。それらの細胞増殖速度を検討した結果、*sh-Ift88* MRMT-1 細胞では、現在までの報告通り細胞増殖速度は促進されていたが、*sh-Ift88* KN-3 細胞では逆に抑制されていた。そこで、細胞増殖制御機構の Hippo 経路の転写共役因子である Yes-associated protein (YAP) の核内移行を KN-3 細胞と MRMT-1 細胞とで比較、検討を行った。その結果、*sh-Ift88* MRMT-1 細胞においては、YAP が核移行する細胞数は増加したが、*sh-Ift88* KN-3 細胞では YAP が核移行する細胞数は増加と減少の二極性を示した。YAP の標的遺伝子の発現レベルは、*sh-Ift88* MRMT-1 細胞では YAP の核内移行量と一致して増加していた。一方、*sh-Ift88* KN-3 細胞においては減少しており、YAP による転写活性化が抑制されている可能性が示唆された。さらに、YAP と拮抗する *Vgll4* mRNA について、MRMT-1 細胞と比較して検討を行ったところ、KN-3 細胞では、その発現レベルが高いことが分かった。そのため、レンチウイルスベクターシステムより、KN-3 細胞において *Vgll4* をノックダウンしたところ、*Ift88* ノックダウンにより抑制されていた細胞増殖速度がレスキューされた。

以上より、KN-3 細胞における IFT88 による細胞増殖制御機構には、現在までの報告と異なる特異的なメカニズムが存在し、それには VGLL4 が関与することが示唆された。

15:40 ~ 15:50 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-04] オートファジー不全による歯髄細胞および象牙質形成への影響

依田 浩子¹、佐野 拓人²、大島 勇人¹ (1. 新大 院医歯 硬組織形態、2. 日歯大新潟 病理)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、オートファジー

【目的】オートファジーは細胞内分解経路の一つで、器官形成過程や恒常性維持に重要な生理機能を有している。上皮特異的オートファジー不全マウス (Atg7f/f;Keratin14-cre マウス) では、エナメル芽細胞の分化の乱れ、加齢に伴うエナメル上皮幹細胞領域の不規則化と歯牙腫形成が生じることを報告した。本研究では歯髄細胞および象牙質形成におけるオートファジーの役割について Atg7f/f;Wnt1-cre マウスを用いて解析した。【方法】生後 2 週齢から生後 6 週齢の Atg7f/f および Atg7f/f;Wnt1-cre マウスの切歯・臼歯の形態学的変化について、マイクロ CT および組織学的に解析した。また、生後 3 週齢マウスの上顎第一臼歯再植実験を行い、歯髄治癒過程におけるオートファジー不全の影響についても検討した。さらに、Atg7f/f および Atg7f/f;Wnt1-cre マウスの切歯および臼歯より歯髄組織を採取し、歯髄初代培養細胞にて種々の培養条件下にて細胞増殖アッセイならびに遺伝子発現解析を行なった。【結果と考察】 Atg7f/f および Atg7f/f;Wnt1-cre マウス切歯、臼歯の形態に大きな差は認められなかったが、一部の Atg7f/f;Wnt1-cre マウスには歯根象牙質の菲薄化が確認された。上顎第一臼歯の再植実験では、再植 7 日後に Atg7f/f;Wnt1-cre 歯髄では Ki67 陽性細胞の有意な減少が認められたものの、再植後 14 日では Ki67 陽性細胞および Nestin 陽性細胞数に差はみられなかった。In vitro 実験では、通常培養条件下で Atg7f/f;Wnt1-cre 歯髄細胞は CKK assay にて有意に細胞増殖活性が低下していた。低グルコース培地では、

Atg7f/f;Wnt1-cre 歯髄細胞は顕著な細胞死をきたし、Sox2 遺伝子発現上昇と I 型 collagen 遺伝子発現の有意な減少が確認された。以上より、オートファジーは特にストレス環境下での歯髄細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。(COI: なし)

15:50 ~ 16:00 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-05] 象牙芽細胞を蛍光標識及び DT 投与により欠損させることができる Dspp-GFP-DTR マウスを用いた修復象牙質形成における象牙芽細胞の役割解析

松山 加乃¹、磯野 加奈¹、山崎 英俊¹ (1. 三重大 院医 幹細胞発生)

キーワード: 歯・歯髄、う蝕、多能性幹細胞

修復象牙質は齲蝕や摩耗により歯髄を守護する目的で、象牙芽細胞様細胞により生成されることが知られているが、象牙芽細胞様細胞の詳細についてはよくわかっていない。これまで、我々は象牙芽細胞特異的遺伝子 Dentinsialophosphoprotein(Dspp) の遺伝子座に GFP を挿入した Dspp-GFP-mer-Cre-mer マウスを作成した。本マウスは Tamoxifen 投与により Cre を発現誘導することができる。今回我々は、ジフテリア毒素 (DT) 受容体を発現できる Rosa-DTR マウスを掛け合わせ、修復象牙質生成における象牙芽細胞の関わり及び象牙芽細胞様細胞の性状を明らかにするために、8 週齢マウスの下顎第一大臼歯咬頭を削合し、非削合側の GFP を指標に削合側の象牙芽細胞の活性の有無を Dspp の経時的な発現変化により確認した。更に、Dspp-GFP-merCremer; Rosa-DTR マウスに Tamoxifen と DT を投与し、象牙芽細胞死を誘導することで、修復象牙質の形成における象牙芽細胞の関わりを検討した。3) Dspp-GFP/GFP マウスを用いて、修復象牙質形成における DSPP の機能を検討した。[結果] 切削 24 時間後に GFP が消失し、14 日後に再活性化を認めた。Tamoxifen と DT 投与により象牙芽細胞の欠損が誘導され、DT 投与群では非投与群と比べ GFP 及び修復象牙質の形成が減少した。現在、DSPP 欠損マウスが修復象牙質形成異常を呈するかを検討中である。以上、マウス臼歯において象牙芽細胞の活性の有無を GFP を指標に検出できる系と DT 投与により GFP 陽性の象牙芽細胞を欠損させる系を確立したので報告する。

16:00 ~ 16:10 (2024 年 11 月 3 日 (日) 15:10 ~ 16:10 E 会場)

[O2-E-PM1-06] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development

韓 宇、中村 恵、笹野 泰之 (東北大 院歯学 顎口腔組織発生)

Enamel is a highly mineralized tissue containing unique proteins such as amelogenin. Amelogenin is the predominant protein in developing enamel and is cleaved by MMP-20. The degradation of enamel proteins is closely related to enamel mineralization. This study investigated the temporal changes in mineral content and immunolocalization of amelogenin and MMP-20 during mouse enamel development. SEM/EDS was used to examine concentrations of carbon, phosphorus, and calcium in the first molar and the surrounding bone at postnatal days 7, 10, 14, and 21. In enamel, phosphorus and calcium concentrations rapidly increased from day 7 to 14 and were significantly lower until day 10 and higher after day 14 than in dentin and the surrounding bone. Conversely, carbon concentration of enamel was significantly higher until day 10 and lower after day 14. Our immunohistochemistry showed that amelogenin was distributed throughout the enamel and both ameloblasts and odontoblasts expressed MMP-20 at day 7. At day 10, the cusp side of the enamel was mineralized and had disappeared due to demineralization process. Amelogenin was observed in the remaining enamel matrix and both ameloblasts and odontoblasts expressed MMP-20. This study

provides new insights into the relationship between enamel biomineralization and enamel protein degradation.

一般演題：□演発表

一般□演 発生・再生

座長：中富 満城（産医大 産保）

2024 年 11 月 3 日（日） 16:20 ～ 17:00 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

[O2-E-PM2-01] 金魚の再生ウロコに関する分光学的検討

村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村 - 須田 廣美¹（1. 千歳科大 院理工、
2. 金沢大 臨海実験施設）

16:20 ～ 16:30

[O2-E-PM2-02] 転写因子 FOXO1 によるリン酸化ミオシン軽鎖 2(MLC2) を介した血管新生の促進機構

田村 - 辻 潔美¹（1. 北大 院歯 口腔分子生化）

16:30 ～ 16:40

[O2-E-PM2-03] コンドロイチン硫酸基転移酵素 Chst11 の□蓋発生過程における役割

シャムマ ヒシャム¹、犬伏 俊博¹、横山 美佳¹、山城 隆¹（1. 阪大 院歯 矯正）

16:40 ～ 16:50

[O2-E-PM2-04] ヒト歯周組織三次元モデルの創傷治癒に対する PMA と LPS 併用の阻害作用

肖 黎¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、佐伯 周子¹（1. 日歯大 生命歯 生理）

16:50 ～ 17:00

16:20 ~ 16:30 (2024 年 11 月 3 日 (日)) 16:20 ~ 17:00 E 会場)

【O2-E-PM2-01】金魚の再生ウロコに関する分光学的検討

村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村 - 須田 廣美¹ (1. 千歳科大 院理工、2. 金沢大 臨海実験施設)

キーワード：イメージング、代謝、メカニカルストレス

【背景】魚のウロコには骨芽細胞と破骨細胞が存在し、ヒトの骨基質と同様にハイドロキシアパタイトとコラーゲンから成る。また、歯の再石灰化の様にウロコが剥がれた場合も、2週間程度で新しいウロコが再生される。魚にとって水中は重力の他に浮力が働くため微小重力環境になる。一方、泳ぐと様々な方向から力が加わり、ウロコの表面にも摩擦力が働くようになる。我々はこれまで、圧縮試験、赤外分光法やラマン分光法により、ヒメマス椎骨の骨強度と骨質を評価し、背骨における椎骨の位置によって骨の大きさや骨強度、骨質が変化することを明らかにした。本研究では金魚の異なる位置から採取した再生ウロコについて、赤外イメージングや顕微ラマン分光法によるウロコの質の評価を行い、魚の形や外力がウロコの再生に及ぼす影響について検討した。【方法】金魚の側線上側で胸鰭、背鰭、尾鰭付近に位置するウロコは取り除き、その後2週間で再生したウロコと共に70%エタノールで固定し、ウロコの質について赤外イメージングや顕微ラマン分光法を用いて評価した。【結果・考察】採取したウロコは背鰭付近が最も大きく、位置によって形も異なることが認められた。コラーゲンのAmide Iバンドとハイドロキシアパタイトの PO_4^{3-} バンドの分布はウロコの位置によらず、同様の傾向を示し、Amide Iバンドはウロコの露出部に多く存在し、 PO_4^{3-} バンドは被覆部の淵に多く分布していた。石灰化度を評価した結果、被覆部淵側が高値を示したことから、石灰化は淵から中心に向かって進むことが分かった。アパタイトの炭酸塩含有率は石灰化度が低い所で高値を示した。【結論】金魚のウロコは位置によって形や大きさを変化させるが、ウロコの再石灰化は一様に被覆部淵側から中心に向かって進み、アパタイトの炭酸塩含有率は石灰化度が向上すると低下した。

16:30 ~ 16:40 (2024 年 11 月 3 日 (日)) 16:20 ~ 17:00 E 会場)

【O2-E-PM2-02】転写因子FOXO1によるリン酸化ミオシン軽鎖2(MLC2)を介した血管新生の促進機構

田村 - 辻 潔美¹ (1. 北大 院歯 口腔分子生化)

キーワード：脈管・血液、発生・分化、シグナル伝達

血管新生の促進は創傷治癒や組織修復に必要な一方、腫瘍などの病的血管新生の抑制は疾患治療の戦略となっている。血管新生を調節する分子メカニズムは成長因子による分化や増殖を中心に研究が進んでいるが、血管内皮細胞の伸長形態への変化(血管伸長)のプロセスに関しての理解は乏しい。我々は、血管伸長に重要な転写因子としてFOXO1に着目している(Tsuji-Tamura et al., Journal of Cell Science, 2016, vol.129, p1165-1178)。マウス胚性幹(ES)細胞の分化系、ヒト正常血管内皮細胞、ゼブラフィッシュとマウス生体を用いた解析により、FOXO1による転写調節の標的遺伝子としてPPP1R14C (protein phosphatase1, regulatory inhibitor subunit 14C, KEPI)を同定し、FOXO1-PPP1R14C-MLC2経路が血管伸長に必須であることを示した。MLC2はMLCキナーゼ(MLCK)によってリン酸化されpMLC2となり、MLCホスファターゼ(MLCP)によって脱リン酸化される。PPP1R14Cは、MLCPの触媒サブユニットPP1の阻害因子である。FOXO1によりPPP1R14Cが増加するとMLCP活性が阻害され、pMLC2の脱リン酸化が抑制される。それにより間接的にpMLC2の増加が起こる。pMLC2はアクチン-ミオシン相互作用を活性化し、細胞に張力を与えることで細胞形態の変化(血管伸長)を誘導すると考えられる。血管伸長は血管ネットワーク拡大に直結する重要なプロセスである。本研究による形態変化に特異的な分子メカニズムの解明は、血管新生をコントロールするための新たな標的の可能性を広げている(Tsuji-Tamura et al., Angiogenesis, 2023, vol.26, p523-545)(Tsuji-Tamura et al., Cellular Signalling, 2024, vol.120,111223)。

16:40～16:50 (2024 年 11 月 3 日 (日)) 16:20～17:00 E 会場)

[O2-E-PM2-03] コンドロイチン硫酸基転移酵素 Chst11 の口蓋発生過程における役割

シャムマ ヒシャム¹、犬伏 俊博¹、横山 美佳¹、山城 隆¹ (1. 阪大 院歯 矯正)

キーワード：支持組織、発生・分化、細胞外マトリックス

【目的】コンドロイチン硫酸 (CS) は、グリコサミノグリカンの一種で、プロテオグリカンとして細胞外マトリックスや細胞表面に存在し、特に軟骨の細胞外基質に多く含まれている。CS の合成や代謝に関連した遺伝子に変異が生じると、先天性の口蓋裂を含む顎顔面形態異常が起きることが報告されているが、そのメカニズムについては明らかになっていない。本研究では CS の硫酸化に関わる主要な遺伝子である Chst11 のノックアウトマウス (Chst11-KO) を用いて解析を行い、口蓋形成における Chst11 の役割を解明することを目的とした。【方法】本研究では、野生型雌性マウス (C57BL/6J 系統、日本エスエルシー株式会社、静岡) と Chst11 遺伝子ノックアウトマウス (Chst11-KO) (EUCOMM (The European Conditional Mouse Mutagenesis)) の胎仔を使用した。胎生 14.5 日齢 (E14.5) E15.5、E18.5 を摘出し、形態学的解析、組織学的解析、および口蓋における Chst11 遺伝子の発現パターン解析を行った。さらに、口蓋突起組織から RNA 遺伝子発現解析と ATP 測定を行った。E14.5 で摘出した胎仔から、口蓋突起間葉組織を摘出し、口蓋突起間葉細胞を単離した後に 24 時間培養した。その後、細胞を 200mM H₂O₂ 処理を行う群と非処理群に分け、さらに 24 時間培養して細胞増殖能の測定とミトコンドリア膜電位の検出を行った。【結論】口蓋形成において、Chst11 遺伝子は間葉細胞の増殖に必要であることが示唆された。RNA 遺伝子発現解析の結果から、Chst11 遺伝子の欠失がミトコンドリア機能の障害を引き起こすことが示唆される。CS が抗酸化作用を持つことはすでに報告されており、口蓋突起における CS の欠失が、酸化ストレスに対する抵抗性を低下させ、その結果ミトコンドリアの機能障害を引き起こしている可能性がある。

16:50～17:00 (2024 年 11 月 3 日 (日)) 16:20～17:00 E 会場)

[O2-E-PM2-04] ヒト歯周組織三次元モデルの創傷治癒に対する PMA と LPS 併用の阻害作用

肖 黎¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、佐伯 周子¹ (1. 日歯大 生命歯 生理)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、細菌毒素

【目的】口腔の健康状態において、歯周組織の創傷治癒能は重要な役割を果たす。しかし、細菌毒素による過剰な炎症反応と酸化ストレスが歯周組織の創傷治癒にどのような影響を与えるか未だに明らかにされていない。本研究では、in vitro において、三次元歯肉組織創傷モデルを構築し、細菌由来 LPS と内因性スーパーオキシド誘導剤 PMA の併用による影響を調べた。【方法】ヒト歯肉線維芽細胞 (HGF) とケラチンノサイト (HaCaT) を用いて三次元歯肉組織を作製し、表皮は注射針で貫通させ複数の創傷を作り、真皮側にはマクロファージ細胞を注入して創傷モデルを構築した。その後、PMA と細菌由来 LPS を投与し、歯肉組織における創傷治癒と炎症反応への影響を Wound healing assay、ELISA 法、HE 染色、免疫染色を用いて調べた。【結果と考察】Wound healing assay と ELISA の結果では、PMA と LPS の併用は単層培養の HaCaT 細胞と HGF 細胞の細胞シートにおけるスクラッチに対して細胞の遊走と増殖を有意に抑制し、培養上清中の炎症性サイトカイン IL-6 と IL-8 の分泌を促進した。HE 染色と免疫染色の結果では、三次元歯肉組織創傷モデルにおいて、PMA と LPS の併用により、注射針刺傷面積の拡大、表皮の厚さの減少、K8 と真皮の細胞外基質である E-cadherin、laminin、elastin 発現の減少が観察され、その一方で、真皮側の炎症律速酵素である COX-2 の発現は有意に増加した。これらの結果から、PMA と LPS の併用は、ヒト歯肉組織創傷モデルに対して、炎症反応を増幅するとともに、創傷治癒を有意に阻害することが明らかになった。

一般演題：口演発表

一般口演 腫瘍

座長：松尾 拡（九歯大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）08:50～09:50 C 会場（専斎ホール（良順会館 1F））

- [O3-C-AM1-01] Wnt/ β -catenin による YAP シグナルの活性化が原発性骨内癌の病
因に関与する
長谷川 佳那^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹（1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九
大病院 顎口腔外科、3. 九大 院歯 DDR 研究セ）
08:50～09:00
- [O3-C-AM1-02] 腺様嚢胞癌における神経浸潤を促進するシグナル伝達の同定とその
機能解析
藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹（1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究セ）
09:00～09:10
- [O3-C-AM1-03] 骨芽細胞由来細胞外小胞による骨髄腫排他的ニッチ形成の分子機序
の解明
寺町 順平¹、関 愛子¹、沢 禎彦¹（1. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖）
09:10～09:20
- [O3-C-AM1-04] DKK3 を標的とした相補性ペプチドの開発と評価
片瀬 直樹¹、藤田 修一¹（1. 長大 院医歯薬 口腔病理）
09:20～09:30
- [O3-C-AM1-05] 腭癌の浸潤・転移における *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
由来菌体外膜小胞の役割の検討
山口 雄大¹、安部 公博¹、中尾 龍馬¹（1. 感染研 細菌一部）
09:30～09:40
- [O3-C-AM1-06] *Ahnak* (desmoyokin 遺伝子) は酸性細胞外 pH により誘導され、がん細胞の運動に関与する
加藤 靖正¹、馬渡 琴織^{1,2}（1. 奥羽大 歯 口腔生化、2. 奥羽大 歯学部生）
09:40～09:50

08:50～09:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50～09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-01] Wnt/ β -catenin による YAP シグナルの活性化が原発性骨内癌の病因に関与する

長谷川 佳那^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大病院 顎口腔外科、3. 九大 院歯 DDR 研究セ)

キーワード：支持組織、腫瘍、シグナル伝達

顎骨に発生する原発性骨内癌 (Primary intraosseous carcinoma NOS; PIOC) は稀な腫瘍で、予後不良である。PIOC は歯原性上皮やその遺残由来の歯根嚢胞、残留嚢胞、含歯性嚢胞または歯原性角化嚢胞を発生由来とすることが多い。PIOC の病理組織学所見としてほとんどが扁平上皮癌であるが、その詳細な病因は不明な点が多い。本研究では、私共が最近経験した歯原性角化嚢胞由来の PIOC 症例にて免疫組織化学的検索、網羅的遺伝子解析を用いた特徴づけ、および細胞株を用いた PIOC の発生メカニズムの解明を目的とした。PIOC 部の病理組織学的所見として、歯原性角化嚢胞の裏装上皮が増殖性疣状白板症から癌化し、加えて扁平上皮癌細胞の顎骨への浸潤を認めた。免疫組織化学的検索では、PIOC 部において Ki-67 陽性細胞率の増加、癌遺伝子である ADP-ribosylation factor (ARF)-like 4c (ARL4C) や yes-associated protein (YAP) の発現亢進、および β -catenin の核局在が認められた。非腫瘍部 (歯原性角化嚢胞の裏装上皮) では YAP の発現が亢進していた。また、PIOC 部から得られた mRNA を用いた網羅的遺伝子解析および GSEA により、非腫瘍部と比較して PIOC 部で複数の細胞内シグナル伝達経路が活性化されていることを見出した。さらに、口腔扁平上皮癌細胞株にて、GSK-3 阻害剤刺激による Wnt/ β -catenin シグナルの活性化は YAP および TAZ のタンパクレベルを上昇させ、YAP/TAZ シグナルの下流標的因子の発現量を増加させた。これらの結果から、歯原性角化嚢胞由来の PIOC では、局所的な Wnt/ β -catenin シグナルの活性化による YAP シグナルのさらなる活性化が PIOC の病因となることが示唆された。

09:00～09:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50～09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-02] 腺様嚢胞癌における神経浸潤を促進するシグナル伝達の同定とその機能解析

藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究セ)

キーワード：上皮組織、腫瘍、シグナル伝達

腺様嚢胞癌は稀な唾液腺悪性腫瘍であり、治療による 5 年生存率が上昇しているにも関わらず長期生存率が低い。ため、新たな治療法の開発が不可欠である。腺様嚢胞癌は腫瘍性筋上皮細胞と腺上皮細胞から構成され、局所浸潤傾向、特に神経浸潤性が高い特徴を有する。その結果、腺様嚢胞癌の遠隔転移形成に関与すると考えられるが、癌細胞の神経浸潤能を促進する分子基盤について不明な点が多い。本研究では、腺様嚢胞癌の神経浸潤能を促進する癌遺伝子およびシグナル伝達の同定と機能解析を目的とした。私共は「形態形成と腫瘍形成には共通するシグナル伝達があり、各々の形成に必要である」と考え、正常唾液腺の形態形成において軸索成長因子 Semaphorin3A (Sema3A) が AKT を介して細胞増殖を制御すること、9 割の腺様嚢胞癌症例の腫瘍性筋上皮細胞が Sema3A を高発現し神経浸潤すること、を見出した。また最近、Sema3A 陰性症例において後発リンパ節転移を認めたため、免疫組織化学的な解析を行った。その結果、原発巣において神経浸潤している癌細胞では Wnt/ β -catenin シグナルが活性化していた。一方、後発リンパ節転移巣では受容体型チロシンキナーゼ C-kit が腺上皮細胞の細胞膜に強陽性で、ERK が活性化していた。さらに、ヒト腺様嚢胞癌細胞株において、GSK-3 阻害剤刺激による Wnt/ β -catenin シグナルの活性化は細胞増殖能と KIT の発現を抑制した。一方、C-kit リガンド SCF 刺激は ERK の活性化を促進した。即ち、後発リンパ節転移巣では、Wnt/ β -catenin シグナルの不活性化による C-kit-ERK シグナルの活性化が腺様嚢胞癌の細胞増殖を促進することを明らかにした。これらの結果から、腺様嚢胞癌を構成する癌細胞特異的に異なるシグナル伝達が活性化され、神経浸潤能を促進する分子機構について示唆された。

09:10 ~ 09:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50 ~ 09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-03] 骨芽細胞由来細胞外小胞による骨髄腫排他的ニッチ形成の分子機序の解明

寺町 順平¹、関 愛子¹、沢 禎彦¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖)

キーワード：骨・軟骨・関節、腫瘍、細胞死

【背景・目的】多発性骨髄腫 (MM) では破骨細胞活性が亢進し、骨芽細胞分化が抑制され、進行性の骨破壊と腫瘍増殖が惹起されている。我々はこれまでに、骨髄間質細胞は腫瘍進展を促進させるが、骨髄間質細胞から石灰化形成能を有するまで成熟させた骨芽細胞は逆に MM 細胞に細胞死を誘導することを報告した。IRF4 は MM 細胞の生存・増殖のマスター転写因子であるが、miR-125b は MM 細胞では IRF4-MYC 経路を抑制する癌抑制因子として作用することが報告されている。miR-125b は骨芽細胞に発現されるため、本研究では骨形成誘導が MM 細胞の生存・増殖に及ぼす分子機序を明らかにするために細胞外小胞 (EV) および miR-125b に着目し検討した。【方法・結果】1) 成熟 OB の培養上清から抽出した細胞外小胞 (OB-EV) を添加すると MM 細胞に顕著な細胞死を誘導し、MM 細胞の IRF4、MYC の発現が減少した。しかし、骨髄間質細胞や前骨芽細胞、破骨細胞、末梢血単核細胞 (PBMC) の生存には影響しなかった。2) 各種細胞の EV において miR-125b は MM 細胞および破骨細胞では検出されなかったが、骨芽細胞分化とともに miR-125b 発現が亢進した。3) 標識した OB-EV は MM 細胞内に局在しており、OB-EV 添加後 MM 細胞に miR-125b が検出されるようになった。また、MM 細胞に miR-125b 阻害剤を導入しておくことで OB-EV による MM 細胞の細胞死や IRF4、MYC の減少が抑制された。【まとめ・考察】miR-125b は MM 細胞においては発現抑制されているが、成熟 OB 由来の EV を介し miR-125b が MM 細胞に移入し MM 細胞選択的な細胞死を惹起させることが示唆された。成熟 OB 由来 miR-125b は、骨基質産生をしている活性化 OB が形成する MM 排他的ニッチの主要なニッチ因子であると考えられた。

09:20 ~ 09:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50 ~ 09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-04] DKK3 を標的とした相補性ペプチドの開発と評価

片瀬 直樹¹、藤田 修一¹ (1. 長大 院医歯薬 口腔病理)

キーワード：上皮組織、腫瘍、シグナル伝達

我々は頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) に特異的に発現するがん関連タンパクとして DKK3 を同定した。これまでに、DKK3 は HNSCC 細胞において Akt を活性化して腫瘍細胞の増殖・浸潤・遊走を有意に増大させ、予後不良因子となることを明らかにしている。今回我々は DKK3 を標的とした新規治療法開発を志向し、DKK3 が機能を発揮するのに必須となる機能ドメインを同定し、機能ドメイン内の特定のアミノ酸配列に特異的に結合する相補性ペプチドの開発を行なった。DKK3 の機能ドメイン候補として 2 つの cysteine rich domain (CRD) を想定し、CRD1・CRD2 のいずれか一方、またはその両方を欠損した deletion mutant タンパクを発現するプラスミドを構築し、HNSCC 由来細胞に導入して Akt リン酸化と増殖等への影響を検討した。その結果を踏まえ、機能ドメインの配列内の特定のアミノ酸配列に対して相補性ペプチドを設計した。DKK3 とペプチドの立体構造モデルを作成してドッキングシミュレーションを行い、最適なペプチドを選定して合成し、HNSCC 由来細胞株に投与して in vitro, in vivo で増殖等への影響を検討した。また、既存のがん治療薬であるシスプラチン (CDDP) とセツキシマブ (Cmab) に対する優位性を検討した。機能ドメインの検索では、DKK3 の機能の発揮には 2 つの CRD の両方が必須であることが明らかになった。CRD1, CRD2 に対する相補性ペプチドは低用量で Akt リン酸化を抑制し、最終濃度 100nM 程度で細胞の増殖・浸潤・遊走を抑制し、ヌードマウス背部皮下に移植した腫瘍の増殖も有意に抑制した。また、ペプチドは CDDP よりも有意に低用量で抗腫瘍効果を示し、Cmab と同等以上の抗腫瘍効果を示し、既存薬への優位性が示された。DKK3 相補性ペプチドは HNSCC の新規治療薬として実現可能性が期待される。

09:30 ~ 09:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50 ~ 09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-05] 膵 癌 の 浸 潤 ・ 転 移 に お け る *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 由来菌体外膜小胞の役割の検討

山口 雄大¹、安部 公博¹、中尾 龍馬¹ (1. 感染研 細菌一部)

キーワード：微生物、腫瘍、細胞周期・細胞分裂

【背景】膵癌は予後不良癌の代表格であり、本邦での 5 年生存率は 10 % 程度である。近年、歯周病原細菌 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) が膵癌の発症の危険因子であることが明らかになってきたが、膵臓と遠隔した口腔内の Aa が、膵癌を誘導する機序は未だ明らかではない。本研究では、エクソソーム様の菌体外膜小胞 (EV) に注目して、Aa 由来 EV の膵癌誘導性について検討した。【方法】Aa 由来 EV は超遠心法により精製した。ヒト膵癌由来細胞 (PANC-1 および SUIT2) を Aa 由来 EV で刺激し、EV が細胞の遊走・浸潤能に与える影響を wound healing assay および、transwell invasion assay により評価した。細胞のタンパク質レベルの評価はウェスタンブロットにより行った。細胞の DNA 損傷の評価は γ H2AX に対する蛍光免疫染色により行った。【結果】膵癌発症に関連する代表的な歯周病原細菌、*Porphyromonas gingivalis* および *Fusobacterium nucleatum* 由来の EV は細胞の遊走・浸潤能に影響を与えなかったが、Aa 由来 EV は血清型によらず、細胞の遊走・浸潤能を亢進させた。Aa の代表的な毒素である leukotoxin A 変異株 Aa 由来の EV は野生株 Aa 由来の EV と同等に細胞の遊走・浸潤能を亢進させたのに対し、cytolethal distending toxin (CDT) 欠損株 Aa 由来の EV では細胞の遊走・浸潤能の亢進が消失した。さらに、CDT 相補株 Aa 由来の EV では遊走・浸潤能亢進作用が回復した。Aa 由来 EV で刺激された膵癌細胞では、CDT の作用により DNA の損傷と、それに続く細胞周期の停止が認められた。【結論】Aa 由来 EV は CDT による DNA 損傷を介して、膵癌細胞に遊走能および浸潤能を付与した。Aa は EV を介して、遠隔臓器である膵臓の発癌を誘導している可能性が示唆された。

09:40 ~ 09:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日)) 08:50 ~ 09:50 C 会場)

[O3-C-AM1-06] *Ahnak* (desmoyokin 遺伝子) は酸性細胞外 pH により誘導され、がん細胞の運動に関与する

加藤 靖正¹、馬渡 琴織^{1,2} (1, 奥羽大 歯 口腔生化、2, 奥羽大 歯学部生)

キーワード：その他、腫瘍、細胞運動

【目的】がん細胞はグルコースを多量に消費しているが、これは主として好氣的条件であっても 80% は乳酸へ代謝される好氣的解糖 (Warburg effect) と、ペントースリン酸経路からのヌクレオチド合成に必要なリボース 5 リン酸の供給のためである。ペントースリン酸経路では CO_2 の放出もあり、局所の酸性化に大きく貢献している。私達は、酸性細胞外 pH (pH_e) が、がんの転移を促進する微小環境であることを提唱している。昨年の本会において、私達は、マウス高転移性 B16-BL6 メラノーマ細胞を用いて、酸性 pH_e により発現が変化する因子を網羅的に検索した結果を報告した。今回は、その中から酸性 pH_e により発現が誘導される遺伝子として、*Ahnak* (desmoyokin 遺伝子) に注目し、がん細胞の悪性化との関りについて検討した。【方法】B16-BL6 細胞にレンチウイルスベクターを用いて *Ahnak* shRNA を発現させ、*Ahnak* のノックダウン細胞を作成し酸性 pH_e の影響について調べた。【結果】*Ahnak* ノックダウンは、細胞増殖に関与せず、酸性 pH_e により誘導される Ca^{2+} -influx や matrix metalloproteinase 9 (MMP9) 合成にも影響しなかった。しかしながら、酸性 pH_e により誘導される細胞の遊走能が低下した。酸性 pH_e で誘導される N-cadherin や P-cadherin の mRNA 発現は *Ahnak* のノックダウンにより抑制された。さらに頭頸部癌を含むいくつかのヒトがん細胞株において、*AHNK* 発現が酸性 pH_e により誘導されることが確認された。【結語】酸性 pH_e による細胞運動能の誘導機構に *Ahnak* の関与が示唆された。

一般演題：□演発表

一般□演 骨・軟骨 1

座長：溝口 利英（東京歯大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）08:50～09:50 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

- [O3-D-AM1-01] 難病 FOP の変異 ALK2 受容体はリガンド結合前に II 型受容体細胞内領域と会合することで Activin A の骨形成シグナルを活性化する
片桐 岳信¹（1. 埼玉大 医 ゲノム基礎）
08:50～09:00
- [O3-D-AM1-02] 骨髄間質細胞の疲労による生体恒常性の破壊機構の解明
呉 思潯¹、松下 祐樹¹（1. 長大 院医歯薬 細胞生物）
09:00～09:10
- [O3-D-AM1-03] 抜歯窩修復骨形成に寄与する歯根膜幹細胞画分の同定
徳山 彰秀¹、伊藤 慎一郎¹、笠原 正貴^{1,2}、溝口 利英²（1. 東歯大 薬理学、2. 東歯大 口腔科研セ）
09:10～09:20
- [O3-D-AM1-04] 骨芽細胞におけるビタミン D 受容体 (VDR) がカルシウム (Ca)・リン (Pi) 代謝性疾患の転帰を規定する
中道 裕子^{1,2}、劉 子洋²、何 治鋒¹、石 莉楠²、宇田川 信之^{1,2,3}（1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 院歯 硬組織機能解析、3. 松歯大 歯 生化学）
09:20～09:30
- [O3-D-AM1-05] アレンドロネートの投与量の違いによる骨の細胞群の動態について
山本 知真也^{1,2}、原口-北構 真衣¹、石 硯¹、崔 佳キン¹、本郷 裕美¹、網塚 憲生¹、長谷川 智香¹（1. 北大 院歯 硬組織、2. 陸上自衛隊 新町駐屯地）
09:30～09:40
- [O3-D-AM1-06] イモリ下顎切除後の再生過程における組織学的解析
坪崎 健斗¹、田谷 雄二^{1,2}、埴 太宥¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、添野 雄一¹（1. 日歯大 生命歯 病理、2. 日歯大 生命歯 初年次教育担当）
09:40～09:50

08:50 ~ 09:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-01] 難病 FOP の変異 ALK2 受容体はリガンド結合前に II 型受容体細胞内領域と会合することで Activin A の骨形成シグナルを活性化する

片桐 岳信¹ (1. 埼玉大 医 ゲノム基礎)

キーワード：骨・軟骨・関節、遺伝性疾患、シグナル伝達

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は骨格筋や腱、靱帯など軟組織が骨化する遺伝性希少疾患である。FOP の異所性骨化は、骨誘導活性を持つ成長因子 BMP の膜貫通型キナーゼ受容体 ALK2 のマイルドな機能獲得型変異で起こる。変異 ALK2 を活性化するにはリガンド刺激が必要で、異所性骨誘導能を示さない Activin A が重要なことが明らかとなっている。我々は、生細胞内でリアルタイムに ALK2 細胞内領域の動態を検出できる新たな実験系を確立し、リガンド結合後数分以内に ALK2 細胞内領域が二量体を形成し骨形成シグナルを活性化する新たな機序を報告した。本研究では、リガンド結合前に細胞膜上で形成されている ALK2 (I 型受容体) と II 型受容体の役割を解析した。ALK2 は、リガンド非存在下で C 末端領域が II 型受容体と会合することが報告されている。この会合に重要な ALK2 の残基を変異させると、ALK2 と II 型受容体との複合体が減少した。この変異を導入した FOP の ALK2 を発現させた細胞は、BMP7 に応答して骨誘導シグナルを活性化したが、Activin A には応答しなかった。ALK2 と II 型受容体の細胞内領域を強制的に会合させると、Activin A に応答して骨形成シグナルが活性化された。以上の結果より、難病 FOP で認められる変異 ALK2 を介した Activin A による骨形成は、ALK2 と II 型受容体の細胞内領域が複合体を形成していることが重要なことが明らかとなった。これは、我々が提唱したリガンド結合前に形成される ALK2 と II 型受容体による「loose-tetramer complex」が、特に Activin A 依存的な病的シグナルの活性化に重要なことを示す。【会員外共同研究者】塚本 翔、倉谷麻衣

09:00 ~ 09:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-02] 骨髄間質細胞の疲労による生体恒常性の破壊機構の解明

呉 思潯¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、加齢・老化、受容体

Bone marrow reticular stromal cells are crucial for bone regeneration and maintaining bone homeostasis. However, repeated bone marrow injuries can lead to a state of cellular fatigue, significantly diminishing their regenerative capabilities. This study investigates the effects of repeated injuries on reticular stromal cells, particularly focusing on their transition to a fatigued state and the subsequent impact on bone regeneration and adipogenesis. Using single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) and histological analyses, we observed that initially, reticular stromal cells exhibit robust osteogenic responses post-injury. However, with repeated injuries, these cells increasingly favor adipogenic differentiation over osteogenesis. This shift in cellular behavior is marked by a significant upregulation of adipocyte markers and a concurrent decrease in osteogenic activity, indicating a preference for fat cell formation rather than bone cell formation. Moreover, our study highlights that fatigued stromal cells show signs of cellular senescence. This state of cellular aging further compromises their regenerative potential, making them less effective in supporting bone repair and regeneration. The senescence of these cells is an important factor in the impaired bone regenerative capacity observed after repeated injuries. The findings from our study underscore the critical balance that exists between osteogenesis and adipogenesis in reticular stromal cells. When this balance is disrupted due to repeated injuries, it leads to a fatigued state in the cells, impairing bone regeneration and promoting bone marrow adiposity. This has significant implications for understanding how bone health deteriorates with age and chronic injury. Our findings highlight the

critical balance between osteogenesis and adipogenesis in reticular stromal cells and suggest that repeated injuries can induce a fatigued state, impairing bone regeneration and promoting bone marrow adiposity. These insights could inform therapeutic strategies for enhancing bone regeneration and treating skeletal diseases associated with aging and repeated injuries.

09:10 ~ 09:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-03] 抜歯窩修復骨形成に寄与する歯根膜幹細胞画分の同定

徳山 彰秀¹、伊藤 慎一郎¹、笠原 正貴^{1,2}、溝口 利英² (1. 東歯大 薬理学、2. 東歯大 口腔科研セ)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、その他

【目的】抜歯窩修復に寄与する歯根膜 (PDL) 幹細胞画分として Axin2 (Wnt シグナル分子)⁺ および Gli1 (Hh シグナル分子)⁺ 細胞が報告されている。しかし、これら画分の抜歯窩への寄与率については明らかになっていない。そこで、本研究では細胞系譜解析手法を駆使し Axin2⁺ と Gli1⁺ 細胞、および今回我々が新たな PDL 幹細胞画分として着目した α SMA (血管平滑筋)⁺ 細胞の抜歯窩への寄与率を測定し、抜歯窩修復に精力的に寄与する幹細胞画分の同定を試みた。【方法と結果】全細胞が Tomato (Tom) 蛍光で標識される R26-Tom 遺伝子改変マウスと Axin2⁺、Gli1⁺ 細胞を標識できる Axin2⁻、Gli1⁻ Tom 遺伝子改変マウスを作成し、5 週齢時に上顎第一臼歯を抜去し、1 週間が経過した抜歯窩内の Tom⁺ 骨細胞の割合を比較した。この際、R26-Tom マウスを陽性対照とした。その結果、R26 の修復骨細胞への寄与率は約 60% なのに対し、Axin2 と Gli1 は共に約 10% と限定的な寄与率であった。そこで、抜歯窩修復骨内の骨細胞を回収し 1 細胞解析を実施した結果、修復骨に寄与する新たな幹細胞画分候補として、 α SMA⁺PDL 細胞を見出した。そこで我々は、 α SMA-Tom 遺伝子改変マウスを作製し、同様に抜歯実験を行った。その結果、 α SMA の寄与率は Axin2 と Gli1 と同程度であった。【考察】本研究では、既報の PDL 幹細胞画分である Axin2 および Gli1、さらに今回着目した α SMA の全ての PDL 幹細胞画分候補において抜歯窩修復骨形成への寄与率が限定的であることが明らかになった。本結果は、(1) Axin2⁺ および Gli1⁺、 α SMA⁺PDL 細胞が平行に骨修復に寄与する、または、(2) 上記 PDL 細胞画分以外に、精力的に抜歯窩骨修復に寄与する未知の PDL 幹細胞画分が存在することを示唆している。

09:20 ~ 09:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-04] 骨芽細胞におけるビタミン D 受容体 (VDR) がカルシウム (Ca)・リン (Pi) 代謝性疾患の転帰を規定する

中道 裕子^{1,2}、劉 子洋²、何 治鋒¹、石 莉楠²、宇田川 信之^{1,2,3} (1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 院歯硬組織機能解析、3. 松歯大 歯 生化学)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

【背景】骨組織構成細胞の中で、骨芽細胞と骨細胞 (Ob) が最も高い VDR 発現を示すものの、Ob 内 VDR の Ca・Pi 代謝性疾患における役割は不明である。我々はマウスに超生理量の活性型ビタミン D (1,25D) を投与すると、骨吸収亢進、軟組織石灰化、血清 Ca・Pi 積 (Ca × Pi) 高値を主な特徴とする高ビタミン D (VD) 症が Ob 内 VDR を介して誘導されることを報告した (Endocrinology 2020, JSBMB 2023)。また我々は、骨粗鬆症治療に用いられるような近生理量の 1,25D 投与は、Ob 内 VDR を介して骨吸収を抑制することも報告した (JBMR 2017)。これらの結果は、Ob 内 VDR の機能が生体内の VD 量によって異なることを示唆している。【目的と結果】今回、VD 量依存的な Ob 内 VDR の機能を明らかにするため、高 VD 症に加え、VD 欠乏を示すアデニン給餌による慢性腎臓病 (CKD) モデルマウスを解析した。野生型マウスを用いた場合、高 VD 症モデルでも CKD モデルでも低骨形成を認め、Wnt 阻害因子 Sclerostin の血清濃度が高値であった。両モデル野生型マウスにおいて過剰な骨吸収を認め、血清 Ca × Pi 値、血清線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 値も高値であった。一方、血清副甲状腺ホルモン (PTH) 値は、高 VD 症では低く CKD では高く、両モデルで異なっていた。Ob 特異

的 VDR 欠損マウスに超生理量の 1,25D を投与しても、高 VD 症の特徴である骨吸収亢進、軟組織石灰化、血清 Ca × Pi 値上昇を認めず、骨形成低下、血清 Sclerostin 上昇も認められなかった。しかし、1,25D 投与による血清 PTH 低下は野生型マウスと同様に認められた。一方、Ob 特異的 VDR 欠損の CKD モデルマウスでは、骨吸収亢進、血清 Ca × Pi、PTH、FGF23、Sclerostin 高値の症状が野生型 CKD モデルマウスより悪化していた。【考察】以上の所見は、Ob 内の VDR が下流の Sclerostin 循環量制御を介して、Ca・Pi 代謝性疾患の転帰を規定し、高 VD 症では疾患促進的、VD 欠乏の CKD では防衛的に働いていることを示唆している。

09:30 ~ 09:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-05] アレンドロネートの投与量の違いによる骨の細胞群の動態について

山本 知真也^{1,2}、原口 - 北構 真衣¹、石 硯¹、崔 佳キン¹、本郷 裕美¹、網塚 憲生¹、長谷川 智香¹ (1. 北大 院歯 硬組織、2. 陸上自衛隊 新町駐屯地)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、その他

【目的】 ビスホスホネート製剤は破骨細胞抑制だけでなく、カップリングを遮断することで骨芽細胞の活性も抑制することが報告されている。今回、我々は、ビスホスホネート製剤の投与量によって、破骨細胞と骨芽細胞の抑制程度がどれだけ異なるのか明らかにする目的で、マウスに異なる用量のアレンドロネートを投与し、組織学的に解析した。【材料と方法】 生後 6 週齢雄性マウスに溶媒 (Vehicle 群) またはアレンドロネート 30 μ g/kg (ALN-30 群), 100 μ g/kg (ALN-100 群), 300 μ g/kg (ALN-300 群), 1000 μ g/kg (ALN-1000 群) を週 2 回、3 週間皮下投与し、大腿骨の組織学的解析を行った。【結果および考察】 大腿骨骨幹端部の骨量は、Vehicle 群と比較して、アレンドロネートの投与量依存的に増加した。破骨細胞数と骨吸収マーカーである血清 CTX は、ALN-30 群と ALN-100 群でわずかに低下するものの有意差を示さず、ALN-300 群と ALN-1000 群で有意に低下していた。一方、Alkaline Phosphatase 陽性骨芽細胞系細胞の領域は、Vehicle 群に比べて ALN-30 群と ALN-100 群で増加していた。また、ALN-30 群では、基質小胞性石灰化の指標である Phospho1 陽性を示す骨芽細胞領域が有意に増加したが、ALN100 μ /kg 以上を投与した群では Phospho1 陽性骨芽細胞領域の減少が認められた。以上より、アレンドロネートを高用量で投与すると破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の両者が抑制される一方、低投与量では破骨細胞の骨吸収を若干抑制するものの破骨細胞と骨芽細胞とのカップリングが維持されており、むしろ、骨芽細胞の骨形成活性を亢進することが推察された。

09:40 ~ 09:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 D 会場)

[O3-D-AM1-06] イモリ下顎切除後の再生過程における組織学的解析

坪崎 健斗¹、田谷 雄二^{1,2}、埴 太有¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理、2. 日歯大 生命歯 初年次教育担当)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、その他

【目的】 両生類イモリの顎組織の再生機序を解明するために、本研究では成体イモリの下顎切除後の再生過程について組織学的に検討した。【材料と方法】 日本固有種の成体アカハライモリを用い、全身麻酔下で下顎前方より 1/2 を切除した。切除後 60 週間にわたってマイクロ CT ならびに組織学的手法により下顎組織の再生過程を解析した。【結果】 下顎切除後 2 ~ 4 週で創傷が修復されるとともに、下顎切除端付近が膨隆した。細胞分化により、血管新生に続いてリンパ管や神経軸索、骨格筋などの諸組織の再生が開始された。メッケル軟骨では、切除端からあらたな軟骨が広範囲にわたって形成し始めた。歯骨 (歯槽骨に相当) では、切除端で一旦骨吸収が起こった後、切除後 4 週前後以降、骨吸収部位から骨再生が始まった。切除後 8 週前後になると、歯骨の形成は頬舌的に薄い線維骨としてオトガイ方向に進行した。新生した歯骨では、口腔粘膜の再生上皮から伸びた歯堤と歯胚の形成が開始され、既存の歯列から連なるように新たな萌出歯が配列しはじめた。切除後 16 週前後になると、歯骨は頬舌

的な厚みを増しながら正中近傍まで形成が進み、歯骨の再生に遅れて下顎骨の再生も開始した。切除後 32 週前後では下顎骨はオトガイ方向への伸長と頬舌的に厚みを増大させながら再生が進行した。切除後 60 週後頃には軟組織も含めて切除前の状態にまでほぼ回復した。【結論】再生過程の解析により、メッセル軟骨の再生は先行して骨再生をガイドすること、骨再生は膜性骨化によって生じること、下顎骨より歯骨の再生が先行すること、歯骨の再生にともない既存の歯列から歯の再生が進行していくこと、下顎組織は切除後 60 週ほどで軟組織も含めてほぼ完全に再生することがわかった。【会員外共同研究者】同大学病理学講座 藤田和也、同大学附属病院 川本沙也華、慶応義塾大学形成外科 貴志和生・石井龍之、筑波大学生命環境系 千葉親文。

一般演題：□演発表

一般□演 微生物

座長：吉田 明弘（松本歯大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）08:50～09:50 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

- [O3-E-AM1-01] *Porphyromonas gingivalis* の簡単・低コストな形質転換法
安部 公博¹、矢原 寛子²、山口 雄大¹、中尾 龍馬¹（1. 感染研 細菌Ⅰ、2. 国際医療研究センター ゲノム医科学）
08:50～09:00
- [O3-E-AM1-02] *Fusobacterium nucleatum* 亜種に対する 5- アミノレブリン酸を用いた光線力学療法有効性の比較解析
李 江嵐¹、南部 隆之¹、王 超²、滝川 博樹¹、円山 由郷¹、真下 千穂¹、沖永 敏則¹（1. 大歯大 微生物、2. 南方医大口腔科学部口腔病院口腔インプラント セ）
09:00～09:10
- [O3-E-AM1-03] *Porphyromonas gingivalis* 菌体破砕液に含まれる抗 *P. gingivalis* 活性物質の単離
佐藤 祐太郎^{1,2}、石原 和幸²（1. 岡大 院医歯薬 天然物化学、2. 東歯大 微生物）
09:10～09:20
- [O3-E-AM1-04] *Actinomyces oris* 産生 Membrane Vesicles が口腔バイオフィルム形成に及ぼす影響についての検討
長島 輝明¹、鈴木 到¹、泉福 英信²（1. 日大松戸歯 衛生、2. 日大松戸歯 感染免疫）
09:20～09:30
- [O3-E-AM1-05] *A. actinomycetemcomitans* はマクロファージ へとカスパーゼ 11 介在性インフラマソームの活性化を引き起こし、関節炎を増悪化させる。
岡野 徳壽¹、鈴木 敏彦¹（1. 東歯大 院医歯 細菌感染）
09:30～09:40
- [O3-E-AM1-06] オーフアン反応調節因子 ArcA は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* における過酸化水素に対する感受性と関連している
ラットマン モハammadファリッド^{1,2}、大貝 悠一¹、松本 愛理¹、中田 匡宣¹（1. 鹿大 院医歯 口腔微生物、2. 鹿大 院医歯 口腔顎顔面外科）
09:40～09:50

08:50 ~ 09:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-01] *Porphyromonas gingivalis* の簡単・低コストな形質転換法

安部 公博¹、矢原 寛子²、山口 雄大¹、中尾 龍馬¹ (1. 感染研 細菌 I、2. 国際医療研究センター ゲノム医科学)
キーワード：微生物、その他、細菌

【背景】これまで、*P. gingivalis* に外来性 DNA を導入する方法として、エレクトロポレーション法やコンジュゲーション法がよく用いられてきた。しかし、これらの方法は、高電圧エレクトロポレーター、コンジュゲーション用プラスミドやドナー菌株等の準備を必要とする。本発表では、*P. gingivalis* の自然形質転換能に着目し、特別な装置や材料を必要としない簡便かつ低コストな *P. gingivalis* の形質転換法を報告する。

【方法】ヘミンとメナジオンを添加した Brain-Heart Infusion 液体培地で *P. gingivalis* ATCC 33277 株を 37°C で対数増殖期初期まで嫌気培養した。薬剤耐性遺伝子と *P. gingivalis* ゲノム上の相同配列を連結したドナー DNA 断片と培養液を混合し、固体寒天プレートにスポットして 1 日間培養し、コロニーバイオフィルムを形成させた。コロニーバイオフィルムを液体培地で懸濁したのち、抗生物質を含む寒天プレートに展開し、嫌気条件下で 4 ~ 5 日間培養した。

【結果・考察】本手法により、相同組換えを介して薬剤耐性遺伝子がゲノムに組み込まれた形質転換体を得ることができた。形質転換効率は、最大で 7.7×10^5 CFU/ml であった。この手法は ATCC 33277 株の他、W83 株および TDC60 株にも適用可能であった。さらに、PGN_0421 または PGN_0519 のいずれかの遺伝子を欠失させると、自然形質転換能が完全に消失したことから、これらの遺伝子産物が *P. gingivalis* の DNA 取り込み機構に必須の構成要素であることが考えられた。

09:00 ~ 09:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-02] *Fusobacterium nucleatum* 亜種に対する 5- アミノレブリン酸を用いた光線力学療法有効性の比較解析

李 江嵐¹、南部 隆之¹、王 超²、滝川 博樹¹、円山 由郷¹、真下 千穂¹、沖永 敏則¹ (1. 大歯大 微生物、2. 南方医大口腔科学部口腔病院口腔インプラント セ)
キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

Purpose: *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), an anaerobic gram-negative bacterium residing in the oral cavity, plays a crucial role in the maturation of oral biofilms and significantly contributes to the onset and progression of periodontal disease. There are four subspecies of *F. nucleatum*: *animalis*, *nucleatum*, *polymorphum*, and *vincentii*, each exhibiting varying pathogenicity and biofilm-forming abilities. Photodynamic therapy (PDT), which combines the porphyrin precursor 5-aminolevulinic acid (5-ALA) with specific wavelengths of light, offers a minimally invasive treatment option that can inactivate microorganisms without inducing antibiotic resistance. This study aims to investigate the effects of PDT using 5-ALA on the subspecies of *F. nucleatum*. Materials & Methods: Type strains of the four subspecies of *F. nucleatum* were used in the experiments. The cultures of each subspecies were supplemented with 5-ALA phosphate and incubated for an additional 20 hours. Subsequently, the cultures were irradiated with an LED at a wavelength of 635 nm, and the survival rates of the *F. nucleatum* subspecies were measured using colony-forming unit (CFU) counts. Detection of porphyrins within bacterial cells was performed using fluorescence spectroscopy on cultures incubated with 5-ALA phosphate for 20 hours. Results & Conclusion: PDT with 5-ALA phosphate treatment significantly reduced CFU counts across all subspecies of *F. nucleatum*. However, differences in bactericidal effects were observed among the four subspecies, correlating with their respective porphyrin production. Additionally, the bactericidal effect and porphyrin

accumulation were independent of the concentration of 5-ALA phosphate added. The results suggest that efficient induction of porphyrin production enhances the bactericidal effect of PDT with 5-ALA phosphate against *F. nucleatum*.

09:10 ~ 09:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-03] *Porphyromonas gingivalis* 菌体破砕液に含まれる抗 *P. gingivalis* 活性物質の単離

佐藤 祐太郎^{1,2}、石原 和幸² (1. 岡大 院医歯薬 天然物化学、2. 東歯大 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

歯周炎は歯の喪失による咀嚼能力低下のみならず、アルツハイマー型認知症や糖尿病、アテローム性動脈硬化といった口腔以外の疾患にも関与することが示されている。歯周炎は、歯肉縁下細菌叢の dysbiosis によって引き起こされると考えられ、*Porphyromonas gingivalis* は歯周病発症における keystone pathogen とされている。これまでの研究で、ursolic acid をはじめとした植物由来五環性トリテルペンは、抗 *P. gingivalis* 活性を保有していることがわかっていたが、その作用機序は不明である。我々は *P. gingivalis* の菌体に含まれる成分に着目し、作用機序解明の足がかりとなる物質を探索してきた。その精製を行う過程で *P. gingivalis* 菌体由来成分中に抗 *P. gingivalis* 活性を持つ物質を認めた。本発表では、同物質の単離精製について報告する。

P. gingivalis ATCC 33277 の菌体を超音波破砕後、遠心によって得られた上清画分に対して、酢酸エチルを用いて分液した。分液により得られた酢酸エチル層を乾固し、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。精製により得られたフラクションの成分を薄層クロマトグラフィーによって観察し、抗 *P. gingivalis* 活性を測定したところ、フラクションの一つに活性を認めた (MIC = 12.5 μ g/mL)。現在、本フラクションに対して mass spectrometry や nuclear magnetic resonance を中心とした分析を行っており、今後は活性本体の構造を決定する予定である。共同研究者：久保田高明 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域)

09:20 ~ 09:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-04] *Actinomyces oris* 産生 Membrane Vesicles が口腔バイオフィルム形成に及ぼす影響についての検討

長島 輝明¹、鈴木 到¹、泉福 英信² (1. 日大松戸歯 衛生、2. 日大松戸歯 感染免疫)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

【目的】初期定着菌である *Actinomyces oris* は細胞表面に存在する線毛を介してバイオフィルム形成に関与する。近年、細菌が産生する Membrane Vesicles (MVs) とよばれる膜小胞がバイオフィルムの成熟に関与するとして注目を集めている。MVs は脂質二重膜からなる 20 ~ 500 nm の球状の構造物のことで内部に核酸、タンパク質、細胞壁成分、シグナル分子などを含む。また、MVs はバイオフィルム中での物質の運搬やバイオフィルムの骨格として機能していると考えられているが、その詳細については今なお明らかとなっていない。本研究では、初期定着菌および齧蝕病原性細菌のバイオフィルム形成時に *A. oris* が産生する MVs の口腔バイオフィルムの形成に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】滅菌ヒト唾液をコートした 96 穴マイクロプレートに、0.25% スクロース添加 TSB 培地を添加し、OD₆₀₀ = 0.1 に調整した *A. oris*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. mutans* 野生株, *S. mutans* Δ *gtfBC* 株, *S. sobrinus* を播種した。そこに終濃度 250 μ g/mL に調整した *A. oris* 産生 MVs を 1 倍から 128 倍に希釈したものを添加し、37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 下で 8 時間培養した。培養後はサフラニン色素液で染色し、70% エタノールにて色素を溶解し

たものを波長 492 nm の吸光度で測定し、バイオフィーム形成量を定量化した。

【結果】 齲蝕病原性細菌である *S. mutans* 野生株および *S. sobrinus* のバイオフィーム形成量は *A. oris* 産生 MVs 添加により有意に増加した。一方で、初期定着菌である *A. oris*, *S. mitis*, *S. gordonii* のバイオフィーム形成時に *A. oris* 産生 MVs を添加した場合にはバイオフィーム形成量に有意な変化は認められなかった。また、不溶性グルカンを産生しない *S. mutans* Δ *gtfBC* 株においても同様にバイオフィーム形成量に有意な変化は認められなかった。

【結論】 *A. oris* 産生 MVs は不溶性グルカン依存的に齲蝕病原性細菌の口腔バイオフィームの形成を促進させた。

09:30 ~ 09:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-05] *A. actinomycetemcomitans* はマクロファージへとカスパーゼ 11 介在性インフラマソームの活性化を引き起こし、関節炎を増悪化させる。

岡野 徳壽¹、鈴木 敏彦¹ (1. 東医歯大 院医歯 細菌感染)

キーワード：微生物、感染、細胞死

歯周炎関連細菌の 1 つである *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) は関節リウマチの発症、または増悪化に関与していることが報告されている。しかしながら、その報告のほとんどは臨床サンプルの解析によるものであり、マウスや細胞を用いた発症・増悪化機構の解明は分子レベルで詳細に行われていない。そこで本研究ではマウス関節炎モデル Collagen antibody-induced arthritis(CAIA) モデルを用いて Aa による関節炎の増悪化が引き起こされるのかを検証した。

我々ははじめに関節炎誘導抗体をマウスへと腹腔投与し、さらに 3 日後に Aa, *Porphyromonas gingivalis*, または生理食塩水を腹腔投与し、関節炎重症度のスコアリングを行なった。関節炎の重症度は Aa 感染群では他群に比べて有意に上昇していた。また、マウス肢内の IL-1 B の濃度を測定したところ、Aa 感染時に他群に比べて有意に上昇していた。さらに、CAIA モデルはマクロファージの遊走によって関節炎を発症させることがよく知られているため、除去試薬として Clodronate をマウスへと投与した後、Aa による関節炎の重症度を調べた。Clodronate 投与により関節炎の重症度とマウス肢内の IL-1 B 濃度は有意に減少していた。IL-1 B の放出には Caspase-1 の活性化に伴うインフラマソーム複合体の形成が必要であることが分かっている。マウス骨髄由来マクロファージ BMDM へと Aa を感染させたところ、Aa がカスパーゼ 1 の活性化に伴う IL-1 β の放出、つまりインフラマソームの活性化を Caspase-11 依存的に誘導していることを見出した。最後にカスパーゼ 11 ノックアウトマウスを用いて Aa による関節炎の増悪化について調べた。その結果、カスパーゼ 11 依存的な関節炎の重症化と肢内 IL-1 B の上昇を検出した。

これらの結果から、Aa によるマクロファージ内における Caspase-11 依存的なインフラマソームの活性化は関節炎を増悪化させることが明らかになった (Okano et al. IJOS、2024)。

09:40 ~ 09:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 08:50 ~ 09:50 E 会場)

[O3-E-AM1-06] オーフアン反応調節因子 ArcA は、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* における過酸化水素に対する感受性と関連している

ラットマン モハammadファリッド^{1,2}、大貝 悠一¹、松本 愛理¹、中田 匡宣¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔微生物、2. 鹿大 院医歯 口腔顎顔面外科)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

一般演題：口演発表

一般口演 筋肉

座長：宿南 知佐（広島大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）10:00～11:00 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

[O3-D-AM2-01] 咬合不調和による心機能障害にはキサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスが関与する

三ツ林 喬央¹、吹田 憲治¹、松尾 一郎²、伊藤 愛子³、森井 彰仲²、松原 廉⁴、安部 真理子³、宮本 豪³、大貫 芳樹¹、奥村 敏¹（1. 鶴大 歯 生理、2. 鶴大 歯 歯周病、3. 鶴大 歯 矯正、4. 鶴大 歯 小児歯）

10:00～10:10

[O3-D-AM2-02] 咬合不調和が咬筋に与える影響 – 開口負荷モデルマウスとキサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリノールを用いた検討 –

松原 廉¹、吹田 憲治²、三ツ林 喬央²、松尾 一郎³、伊藤 愛子⁴、森井 彰仲³、成山 明具美¹、大貫 芳樹²、朝田 芳信¹、奥村 敏²（1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 歯周病、4. 鶴大 歯 矯正）

10:10～10:20

[O3-D-AM2-03] 心臓型 AC 阻害薬（ビダラビン）とビダラビン誘導体による心筋障害に対する心臓保護効果の検討

早川 佳男¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、河原 博¹、奥村 敏²（1. 鶴大 歯 麻酔、2. 鶴大 歯 生理）

10:20～10:30

[O3-D-AM2-04] Mitf 遺伝子変異が骨格筋の組織リモデリングに及ぼす影響

成山 明具美¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、伊藤 愛子⁴、松尾 一郎⁵、早川 佳男⁶、松原 廉¹、朝田 芳信¹、奥村 敏²（1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 解剖Ⅰ、4. 鶴大 歯 矯正、5. 鶴大 歯 歯周病、6. 鶴大 歯 麻酔）

10:30～10:40

[O3-D-AM2-05] 咬合異常によって誘発される心疾患の発症はレニン-アンジオテンシン系が関与する

伊藤 愛子¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、松尾 一郎⁴、早川 佳男⁵、安部 真理子¹、宮本 豪¹、友成 博¹、奥村 敏²（1. 鶴大 歯 矯正、2. 鶴大 歯 矯正、3. 鶴大 歯 生理、4. 鶴大 歯 解剖、5. 東医大 茨城医療セ 口外、6. 鶴大 歯 麻酔）

10:40～10:50

[O3-D-AM2-06] *Porphyromonas gingivalis* 由来内毒素が、心拍変動に与える影響について

松尾 一郎¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、伊藤 愛子³、石川 美紗緒⁶、早川 佳男⁷、成山 明具美⁵、長野 孝俊⁴、奥村 敏²（1. 東医大 茨城医セ 口外、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 矯正、4. 鶴大 歯 歯周病、5. 鶴大 歯 小児歯、6. 鶴大 歯 口腔解剖、7. 鶴大 歯 麻酔）

10:50～11:00

10:00 ~ 10:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-01] 咬合不調和による心機能障害にはキサンチンオキシダーゼ由来の酸化ストレスが関与する

三ツ林 喬央¹、吹田 憲治¹、松尾 一郎²、伊藤 愛子³、森井 彰仲²、松原 廉⁴、安部 真理子³、宮本 豪³、大貫 芳樹¹、奥村 敏¹ (1. 鶴大 歯 生理、2. 鶴大 歯 歯周病、3. 鶴大 歯 矯正、4. 鶴大 歯 小児歯)
キーワード：筋組織、運動機能、イオンチャンネル

【目的】咬合の不調和による慢性的なストレスは心疾患の誘因となる可能性が指摘されているが、その詳細は不明な点が多い。これまでに我々は、持続的に 2 週間、開口負荷 (BO : Bite opening) 処置を行ったマウスでは心機能障害および心臓組織リモデリングがみられ、その原因に酸化ストレスの亢進や Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaMKII) を介した細胞シグナルの活性化が関与していることを報告した。キサンチンオキシダーゼ (XO) の阻害薬アロプリノール (ALLO) は心血管疾患のリスクおよび酸化ストレスを低減させることが知られている。今回、我々は ALLO を用いて BO 処置による心機能障害におけるキサンチンオキシダーゼの役割を解析した。【方法】C57BL/6J マウス (オス、16 週齢) を用いて、Control 群、BO 処置群、ALLO 投与群、BO 処置および ALLO 投与群を作製した。厚さ 0.7 mm の歯科用レジンのマウスの下顎切歯に装着して BO 処置を行った。体重、餌、水の摂取量は実験期間中を通して観測した。BO 処置開始から 2 週間後に心エコーにより心機能を測定し、その後各臓器を摘出、重量測定を行った。心臓摘出後に組織学的解析、線維化率、アポトーシス、酸化ストレスの組織学的解析、及びウェスタンブロッティングによる各タンパク質発現レベルの測定を行った。【結果】Control 群と比較して BO 群で心機能は有意に低値を示し、心筋細胞の横断面積、アポトーシス陽性細胞率、酸化ストレス陽性細胞率、心筋の線維化率は有意に増加した。またウェスタンブロッティングから XO、p-CaMKII、ox-CaMKII、collagenIII が有意に増加した。BO によるこれらの変化は ALLO の投与によって有意に抑制された。【結論】咬合不調和による心機能障害に XO 由来の酸化ストレスが関与している可能性が示された。

10:10 ~ 10:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-02] 咬合不調和が咬筋に与える影響 – 開口負荷モデルマウスとキサンチンオキシダーゼ阻害薬アロプリノールを用いた検討 –

松原 廉¹、吹田 憲治²、三ツ林 喬央²、松尾 一郎³、伊藤 愛子⁴、森井 彰仲³、成山 明具美¹、大貫 芳樹²、朝田 芳信¹、奥村 敏² (1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 歯周病、4. 鶴大 歯 矯正)
キーワード：筋組織、代謝、細胞死

【目的】歯の喪失や補綴物の不適合などにより引き起こされる咬合不調和は慢性的なストレスの誘因となることが知られている。咬合不調和の慢性的なストレスは脳神経、骨や心臓など全身の臓器に悪影響を及ぼすことが示唆されているが、咀嚼に関わる咬筋への影響、ならびにその作用メカニズムは依然として不明な点が多い。これまでに我々は、開口負荷 (bite-opening: BO) モデルマウスを用い、咬合不調和が酸化ストレスを亢進させて心臓組織のリモデリングおよび心機能低下を引き起こすことを明らかにした。高尿酸血症治療薬として頻用されるアロプリノールはキサンチンオキシダーゼ酵素活性の阻害を介して酸化ストレスを低減することが知られている。そこで本研究では、咬合不調和が骨格筋 (咬筋) に与える影響と酸化ストレスの関与を BO モデルマウスとアロプリノールを用いて検討した。【方法】C57BL/6 マウス (16 週齢、雄) の下顎切歯に歯科用レジン装着して 0.7 mm 開口させる BO 処理により咬合不調和を誘発し、本処理を 2 週間持続して行った。BO 処理マウスは通常の固形食の摂取が困難であるため、BO 処理開始 1 週間前より実験終了までペースト食を与えた。アロプリノールは BO 処理 2 日前より実験終了まで自由飲水により投与した。BO 処理開始から 2 週間後に咬筋を摘出し重量を測定した。また、咬筋の凍結切片を用いてヘマトキシリン・エオジン染色を行い筋断面積 (Cross sectional area: CSA) を測定した。【結果】コントロール群に比べ BO 群では咬筋の重量および CSA は有意に減少していた。一方、ア

ロプリノール投与群では BO 処理による咬筋の重量および CSA の減少への有意な影響は認められなかった。【結論】BO は咬筋の萎縮を引き起こすことが明らかとなった。BO による筋重量への影響は心筋と骨格筋では異なる可能性が示唆された。

10:20 ~ 10:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-03] 心臓型 AC 阻害薬 (ビダラビン) とビダラビン誘導体による心筋障害に対する心臓保護効果の検討

早川 佳男¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、河原 博¹、奥村 敏² (1. 鶴大 歯 麻酔、2. 鶴大 歯 生理)

キーワード：筋組織、血流、シグナル伝達

[背景] 抗ウイルス薬であるビダラビンは心臓型アデニル酸シクラーゼの特異的阻害作用を持つことが先行研究から判明している。しかしビダラビンは水に難溶で、静脈内投与では相当量の輸液が必要であり心疾患の治療を想定した場合に心臓への容量負荷の増大が懸念される。我々はビダラビンに高い親水性を付与した 3 種類のビダラビン誘導体を合成し、その効果について検討した。[目的] マウスの下顎切歯に歯科用レジン装着して 0.7mm の咬合挙上処置を 2 週間維持する咬合異常 (Bite-opening:BO) モデルを用いて、ビダラビンによる心臓保護効果が得られるか否かを検討した。また、心房細動誘発実験を行いビダラビンならびにビダラビン誘導体の心房細動誘発刺激に対する効果を検討した。[方法] 16 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを 1) コントロール群、2) BO 群、3) ビダラビン投与群、4) BO+ ビダラビン投与群の 4 群に分けた。心エコー、組織学、分子生物学的手法を用いて検討した。また 1) コントロール群、2) ビダラビン投与群、3) ビダラビン 2 位保護体投与群、4) ビダラビン 3 位保護体投与群、5) ビダラビン 5 位保護体投与群の 5 群を作成し、心房細動持続時間を測定した。[結果] 心拍出量は、BO 群で有意に低下し、BO+ ビダラビン投与群でその低下は抑制された。心臓線維化領域、アポトーシス陽性心筋細胞、酸化ストレス陽性心筋細胞の割合は、BO 群で増加し、BO+ ビダラビン投与群でその増加は抑制された。心筋線維化、アポトーシス、酸化ストレスに関連する発現タンパクは BO 群で増加し、BO+ ビダラビン投与群でその効果は抑制された。心房細動誘発実験において、ビダラビン誘導体はビダラビンと同様に心房細動持続時間を短縮させた。[結語] 心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害作用をもつビダラビンならびに水溶性を付与したビダラビン誘導体は咬合異常に起因する心機能障害に対して心臓保護効果を示す可能性が示唆された。

10:30 ~ 10:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-04] Mitf 遺伝子変異が骨格筋の組織リモデリングに及ぼす影響

成山 明具美¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、伊藤 愛子⁴、松尾 一郎⁵、早川 佳男⁶、松原 廉¹、朝田 芳信¹、奥村 敏² (1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 解剖、4. 鶴大 歯 矯正、5. 鶴大 歯 歯周病、6. 鶴大 歯 麻酔)

キーワード：筋組織、遺伝性疾患、シグナル伝達

【目的】小眼球症関連転写調節因子 MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) は慢性カテコラミン刺激による心肥大および線維化、アポトーシスの発症過程に重要であることが報告されているが、骨格筋における生理機能については不明である。そこで、我々は、*mitf* 遺伝子変異型マウス (*mi/mi*) を用いて、骨格筋 (咬筋、前脛骨筋) の組織リモデリング (肥大、線維化、アポトーシス) と酸化ストレスにおける *mitf* 変異の影響を解析した。【方法】12 週齢雄の *mi/mi* および野生型 (wild-type: WT) マウス咬筋および前脛骨筋の筋線維横断面積 (Cross sectional area: CSA; μm^2)、線維化、アポトーシスについて解析した。さらに、咬筋については、関連するシグナル因子の活性化レベルをウェスタンブロッティング法にて解析した。【結果】組織学的解析により *mi/mi* 咬筋では、WT と比較して CSA の減少および線維化領域、アポトーシスの増加がみとめられた。一方、

mi/mi 前脛骨筋では CSA の減少はみとめられたが、線維化領域、アポトーシスの増加はみとめられなかった。さらに、*mi/mi* 咬筋では、酸化ストレスのシグナル因子である Nox2 およびカルボニル化タンパクは、WT と比較し、*mi/mi* では有意に増加したが、Nox4 では有意差がみとめられなかった。また、カルシウムハンドリングに重要な p-CaMKII、P-PLB (Ser-16、Ser17) は有意に増加していた。【結論】 MITF は咬筋の組織リモデリングに重要な役割を果たし、そのメカニズムの 1 つとして酸化ストレスが示唆された。

10:40 ~ 10:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-05] 咬合異常によって誘発される心疾患の発症はレニン - アンジオテンシン系が関与する

伊藤 愛子¹、大貫 芳樹²、吹田 憲治²、石川 美佐緒³、松尾 一朗⁴、早川 佳男⁵、安部 真理子¹、宮本 豪¹、友成 博¹、奥村 敏² (1. 鶴大 歯 矯正、2. 鶴大 歯 矯正、3. 鶴大 歯 生理、4. 鶴大 歯 解剖、5. 東医大 茨城医療セ 口外、6. 鶴大 歯 麻酔)

キーワード：筋組織、感覚機能、シグナル伝達

【目的】咬合異常は口腔領域に様々な悪影響を及ぼすとともに全身、特に自律神経系に異常をきたす。また、レニンアンジオテンシン系 (RAS) 阻害剤であるカプトプリル (Cap) は、心不全治療の第 1 選択薬として広く臨床応用され、心臓リモデリングに対して抑制効果をもつ。本研究では、マウスの下顎切歯に歯科用レジンを装着した咬合異常モデルマウス (Bite-opening; BO) を用いて「Cap は咬合異常により誘発される心機能障害と心筋リモデリングを予防する」という仮説をたて、その検証を試みた。【方法】雄性マウス (16 週令、C57/BL6) を、対照群、BO 群、Cap (0.1g / L を含む飲料水) 群、Cap + BO 群の 4 群に分け、BO 処置 2 週後、心筋を摘出し、体重、筋重量、心エコーにより心機能を調べた。組織学的解析として、Masson-trichrome 染色、TUNEL 染色を行い、メカニズムの解析のためウェスタンブロッティングを行った。【結果】心肥大は、4 群間で有意差が観察されなかった。BO 処置 14 日後に、血清アンジオテンシン II (Ang II) 濃度を酵素結合免疫吸着法 (ELISA) により調べたところ、BO 群でコントロール群に比べ有意に上昇していたが、Cap の併用により有意に抑制されていた ($P < 0.05$)。心エコーを用いて心機能を評価したところ、対照群と比較して BO 群で有意に低下したが、($P < 0.01$)、Cap の併用により BO による心機能低下は有意に抑制された。線維化ならびに心筋細胞のアポトーシスの割合は、BO 群で有意に増加し、BO + Cap 群では、その効果が抑制された ($P < 0.01$ each)。【結論】咬合異常に起因する心機能障害のメカニズムとしてレニン - アンジオテンシン系の活性化の重要性が示唆された。

10:50 ~ 11:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 11:00 D 会場)

[O3-D-AM2-06] *Porphyromonas gingivalis* 由来内毒素が、心拍変動に与える影響について

松尾 一朗¹、吹田 憲治²、大貫 芳樹²、伊藤 愛子³、石川 美紗緒⁶、早川 佳男⁷、成山 明具美⁵、長野 孝俊⁴、奥村 敏² (1. 東医大 茨城医セ 口外、2. 鶴大 歯 生理、3. 鶴大 歯 矯正、4. 鶴大 歯 歯周病、5. 鶴大 歯 小児歯、6. 鶴大 歯 口腔解剖、7. 鶴大 歯 麻酔)

キーワード：自律神経、歯周疾患、シグナル伝達

[目的]

歯周病罹患患者は心拍変動 (Heart rate variability; HRV) の異常を示す割合が高いことが疫学的研究により報告されている。これらの報告から、歯周病は交感神経系の異常亢進による全身疾患発症に関与している可能性が示唆される。しかしながらこれらの詳細な疾患発症メカニズムについては不明な点が多い。本研究では *Porphyromonas gingivalis* 由来リポポリサッカライド (PG-LPS) を投与した歯周病マウスモデルを作成し「PG-LPS の慢性的・持続的刺激は交感神経系の異常亢進状態を引き起こす」という仮説を立てその検証を行った。

[方法]

C57BL/6/J マウス (オス 12 週令) を用いて HRV 測定を実施した。測定開始 2 週間前に、テレメトリー心電図計装置をイソフルラン麻酔下にてマウス体内に設置した。PG-LPS 投与前にベースラインとして 24 時間 HRV 測定を実施、その後 PG-LPS を 7 日間連続投与中も HRV 測定を実施した。測定終了後心拍変動の周波数解析を実施し、24 時間平均心拍数・交感神経系活性化を示す指標である周波数領域指標 (LF/HF ratio (交感神経成分 :LF) / (副交感神経成分 :HF) 値)・nHF) をベースライン時と投与開始 1 日目・7 日目にてそれぞれ比較した。

[結果]

24 時間平均心拍数・周波数領域指標 (LF/HF ratio LF・nHF) はベースライン時と比較し、投与開始 1 日目・7 日目では有意に上昇した。

[結論]

PG-LPS の持続投与は心拍変動に異常を示すことが示唆された。併せて歯周病が交感神経系活性化メカニズムに関与している可能性も示唆された。

一般演題：□演発表

一般□演 歯周組織

座長：城戸 瑞穂（佐賀大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）10:00～10:50 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

[O3-E-AM2-01] 歯周炎に対する抹茶含嗽の治療効果を調べるパイロットランダム化比較試験

中尾 龍馬¹、高井 英樹²、小方 頼昌²（1. 感染研 細菌 1 口腔細菌、2. 日大 松戸歯 歯周）
10:00～10:10

[O3-E-AM2-02] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受容体抗体の歯周炎に対する影響について

藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹（1. 広大 院医 歯周）
10:10～10:20

[O3-E-AM2-03] 銀ナノ粒子はヒト細胞に対しミトコンドリア機能の変化を介して ACE2 発現を減少させる

高橋 将世¹、富田 和男¹、五十嵐 健人¹、上川 善昭²、佐藤 友昭^{1,2}（1. 鹿大 院医歯 応用薬理、2. 鹿大 院医歯 地域包括ケア）
10:20～10:30

[O3-E-AM2-04] アネキシン A5 は WNT シグナルを介して石灰化調節因子を制御する

出野 尚¹、小松 浩一郎¹、中島 和久¹、雨宮 俊彦²、新井 嘉則²、二藤 彰¹（1. 鶴大 歯 薬理、2. 日大 歯 放射線）
10:30～10:40

[O3-E-AM2-05] ヒト口腔粘膜上皮細胞における β -galactosidase 及び LaminB1 の加齢による発現

宇田川 琢¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、石川 昂¹、松坂 賢一²（1. 東歯大 法歯人類、2. 東歯大 病理）
10:40～10:50

10:00 ~ 10:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 10:50 E 会場)

[O3-E-AM2-01] 歯周炎に対する抹茶含嗽の治療効果を調べるパイロットランダム化比較試験

中尾 龍馬¹、高井 英樹²、小方 頼昌² (1. 感染研 細菌 1 口腔細菌、2. 日大 松戸歯 歯周)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、細菌

歯周炎は歯周組織の炎症と破壊を特徴とする口腔疾患であり、*Porphyromonas gingivalis* (Pg) は歯周炎の発症と進展に関連する。近年、当研究室では *Camellia sinensis* から製造される抹茶が、Pg に対する拮抗作用を有する複数のポリフェノールを含み、Pg の付着と生存を阻害することを報告した。本研究では、抹茶含嗽による歯周病に対する効果を評価することを目的とした。対象はプロービングポケットの深さ (PPD) が 5 mm 以上 (中等度以上) の歯牙を一歯以上有するものとした。喫煙経験者、3 ヶ月以内に抗菌薬治療を受けた者、アレルギーを有する者は対象から除外した。上記の条件を満たす研究参加適格者よりインフォームドコンセントを得た合計 45 名の研究参加者に対して、無作為にアズレンスルホン酸ナトリウム群、麦茶群、抹茶群の 3 群 (各群 15 名) に分け、それぞれ一日 2 回、1 ヶ月間、自宅で含嗽を行っていただいた。治療前後の歯周病臨床パラメータの取得および唾液採取を行った。採取した唾液から直ちに DNA を精製し、Pg の 16S rRNA 可変領域を標的とした Pg 特異的なリアルタイム PCR によって Pg の菌数を測定した。抹茶含嗽群は、含嗽前と比較して含嗽後に唾液中の Pg 菌数が統計学的有意に減少したが、他の群 (アズレンスルホン酸ナトリウム群、麦茶群) では有意差を認めなかった。PPD に関しては、介入前と介入後では、アズレンスルホン酸ナトリウム群、麦茶群で差を認めなかった。一方で、抹茶群は介入前と比べ介入後に改善する傾向が認められたが、統計学的な有意差は認めなかった。以上より、抹茶が示す多面的な抗 Pg 作用により、抹茶含嗽が歯周炎を制御できる可能性が示唆された。

10:10 ~ 10:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 10:50 E 会場)

[O3-E-AM2-02] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受容体抗体の歯周炎に対する影響について

藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹ (1. 広大院 歯周)

キーワード：歯周組織、感染、細菌

【目的】歯周炎は歯周組織の炎症により骨破壊を生じる疾患である。歯周病原細菌の感染による、歯周組織の破壊には、IL-6 を始めとした炎症性サイトカインが強く関わっている。関節リウマチの治療薬として抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが使用されているが、この薬剤を処方されている患者では処方されていない患者と比較して歯周炎の進行が抑えられているとの報告がある。そこで本研究では *P.gingivalis* (*P.g*) の腫瘍な病原因子である gingipain の歯周炎増悪への影響と歯周炎マウスモデルにおける抗 IL-6 受容体抗体の骨吸収阻害効果について検討した。【材料と方法】歯周炎患者 93 名の gingipain 抗体に対する患者血清の反応性を ELISA 法で検討し、PISA との相関を検討した (広島大学倫理審査委員会承認)。6 週齢の雌性マウス (C57BL/6) の実験開始 2 週間前にリコンビナント Arg-gingipain (Rgp) を腹腔内に免疫した。その後口腔内に 3 日おきに *P.g* (108 CFU/50 μ l、1% カルボキシセルロース溶液に懸濁) を塗布し、実験開始時と 3 週目に抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1 中外製薬) を 0、2、10、20、200 μ g/mouse となるよう、それぞれ腹腔内投与した。6 週間後に上顎臼歯部歯槽骨と血清を採取し、歯槽骨吸収レベルの評価と各種炎症性サイトカインの測定を LEGENDplex (BioLegend) で行った。【結果と考察】歯周炎患者の PISA と Rgp に対する血清抗体価には正の相関が認められた。これまでの *P.g* 塗布のみの歯周炎モデルマウスと比較して、今回確立した Rgp 免疫した *P.g* 群では骨吸収量の増加が認められた。コントロール群と比較して *P.g* 群では有意に歯槽骨吸収が増加し、*P.g*-抗 IL-6 受容体抗体群では歯槽骨吸収はコントロール群と同レベルとなった。また抗 IL-6 受容体抗体群では歯槽骨吸収は認められなかった。以上から Rgp が歯周炎の増悪に関与していることが示唆された。

10:20 ~ 10:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 10:50 E 会場)

[O3-E-AM2-03] 銀ナノ粒子はヒト細胞に対しミトコンドリア機能の変化を介して ACE2 発現を減少させる

高橋 将世¹、富田 和男¹、五十嵐 健人¹、上川 善昭²、佐藤 友昭^{1,2} (1. 鹿大 院医歯 応用薬理、2. 鹿大 院医歯 地域包括ケア)

キーワード：歯周組織、感染、ウイルス

銀ナノ粒子 (AgNP) は様々な細菌・ウイルスに対し効果を持つことが広く認識されており、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する有効性の報告もある。しかし、AgNP の SARS-CoV-2 への効果やヒト細胞内での作用機序はまだ十分に解明されていない。そこで本研究では、AgNP の SARS-CoV-2 感染に対する予防効果及びヒト細胞に対する効果を明らかにすることを目的とした。材料として肺線維芽細胞由来細胞株 VA-13 と歯根膜線維芽細胞由来細胞 HPLF を用いた。未処理に比べ有意に細胞生存率が低下しない 0.1 ppm の濃度で AgNP を処理した後のコロナウイルス受容体である Ace2 の発現は、遺伝子発現、タンパク質発現ともに減少していた。また、AgNP 処理によりコロナウイルスのスパイクタンパク質と VA-13、HPLF 細胞との結合量も減少した。ウエスタンブロット分析を行ったところ、VA-13 細胞ではミトコンドリア機能維持に関与する mTOR の発現が低下し、HPLF 細胞においては AKT のリン酸化が亢進していた。このことから、AgNP 処理により AKT/mTOR シグナル伝達経路が影響を受けることが示唆された。AKT および mTOR シグナル伝達はミトコンドリア機能に影響を与えることが報告されているので、ミトコンドリアに対する AgNP 処理の効果を調べたところ、ナノ銀は細胞内に取り込まれた後、ミトコンドリアに移行していること、AgNP 処理によりミトコンドリア由来の活性酸素種と Fe²⁺ 量が増加し、ミトコンドリア膜電位が低下することが明らかとなった。これまでに mTOR 阻害薬により ACE2 発現が低下すること、AKT はミトコンドリア内でリン酸化され ACE2 の発現を安定化させる AMPK の機能を抑制することが知られていることから、VA-13 細胞では、AgNP 処理により mTOR 発現低下を介して ACE2 発現を制御していること、HPLF においては、ナノ銀処理による AKT リン酸化が ACE2 発現制御に関与していること、そしてこれらの過程にミトコンドリアが深く関わることが示唆された。

10:30 ~ 10:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 10:50 E 会場)

[O3-E-AM2-04] アネキシン A5 は WNT シグナルを介して石灰化調節因子を制御する

出野 尚¹、小松 浩一郎¹、中島 和久¹、雨宮 俊彦²、新井 嘉則²、二藤 彰¹ (1. 鶴大 歯 薬理、2. 日大 歯 放射線)

キーワード：歯周組織、発生・分化、その他

カルシウム依存性リン脂質結合タンパク質 Annexin A5 (ANXA5) は、石灰化、力学的刺激応答あるいは細胞膜修復に関わる機能を持つことが示唆されている。これまでに ANXA5 が腱・靱帯骨付着部 enthesis に発現すること、筋張力誘導性の enthesis 石灰化を負に制御していることを示した (Shimada et al. JBMR 2018)。さらに、ANXA5 の局在が骨と歯をつなぐ歯根膜組織にも強く認められる事、Anxa5 欠損マウスでは野生型マウスに比べ臼歯歯根根尖周囲の細胞性セメント質層が有意に増加する事、すなわちセメント質石灰化組織形成においても負に制御する可能性を見出した。そこで本研究では歯根膜細胞を用い石灰化制御における ANXA5 の機能を明らかにする事を目的とした。まず siRNA を用いてヒト歯根膜細胞 (hPDLF) にて ANXA5 のノックダウン (KD) をおこなった。石灰化調節因子への影響を調べたところ、hPDLF(ANXA5 KD) では無機ピロリン酸 (PPi) を分解し無機リン酸 (Pi) を産生する ALPL の発現が亢進した。また、細胞外 PPi を供給する 2 つの石灰化調節因子 ankylosis homologue (ANKH)、ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1) の発現は低下した。次に hPDLF にて ALPL の KD をおこなうと ANKH、ENPP1 の発現が亢進した。すなわち、ANXA5 KD による石灰化調節因子の制御には、ALPL の発現亢進が重要であると考えられた。さらに、hPDLF(ANXA5 KD) にて発現が変化する分泌性タンパク質の探索をおこなったところ、WNT シグナルの活性化が示唆された。そ

の中で特に発現上昇が顕著であった、WNT5A を hPDLF に作用させたところ ALPL の発現が亢進した。これらの結果から歯根膜細胞が発現する ANXA5 は、WNT シグナルを抑制することで、石灰化調節因子の発現を制御することが示された。このことから ANXA5 は WNT シグナルとその下流の ALPL 発現を介して石灰化を制御する可能性が示唆される。

10:40 ~ 10:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:00 ~ 10:50 E 会場)

[O3-E-AM2-05] ヒト口腔粘膜上皮細胞における β -galactosidase 及び LaminB1 の加齢による発現

宇田川 琢¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、石川 昂¹、松坂 賢一² (1. 東歯大 法歯人類、2. 東歯大 病理)

キーワード：上皮組織、加齢・老化、その他

【目的】ヒトは加齢とともに細胞の機能や質が変化する。 β -galactosidase (β -gal) は、細胞質のリソソームに存在し、加齢とともに蓄積して増加することが知られている。また、LaminB1 は核膜を裏打ちすることで核膜の構造を保つ重要な働きをしており、加齢とともに減少することが知られている。一方、 β -gal 及び LaminB1 は皮膚を含めた全身の様々な組織について研究が行われているが、口腔粘膜上皮については検索されていない。そこで、本研究では被覆粘膜である頬粘膜上皮における β -gal 及び LaminB1 の局在を免疫組織化学的染色にて検索を行った。【方法】試料は東京歯科大学水道橋病院及び千葉歯科医療センターにて切除、摘出された 20 歳代から 70 歳代の頬粘膜発生の良性非上皮性腫瘍又は腫瘍類似疾患と診断された検体の正常組織部分を用いた。通法によってパラフィン薄切切片を作製し、HE 染色に加え、抗 β -gal 抗体及び抗 LaminB1 抗体を一次抗体として免疫組織化学的染色を行った。その後、顕微鏡観察及び上皮層を 1/3 ずつ上部・中部・下部に区分し ImageJ (Fiji) により陽性率を計測した。【結果と考察】 β -gal は、若年世代において主に頬粘膜上皮上部に多く陽性反応が認められ、加齢とともに主に中部、下部と陽性範囲が異なる傾向にあった。また、LaminB1 は、若年世代で中部から下部にかけて発現が認められ、高齢世代では分布域が下部に陽性細胞が集中する傾向が示された。これは、頬粘膜上皮は皮膚とは異なる環境にあり、ターンオーバーが早く咀嚼による刺激が加わる組織であるため、 β -gal 及び LaminB1 の発現は皮膚と異なるパターンを示す可能性があることが示唆された。(東京歯科大学倫理審査委員会 承認番号：1213)

一般演題：□演発表

一般□演 神経

座長：重村 憲徳（九大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）10:30～11:00 B 会場（ボードインホール（良順会館 2F））

[O3-B-AM1-01] 三叉神経系からの入力を受ける視床ニューロンの樹状突起スパインの形態解析

倉本 恵梨子¹、後藤 哲哉¹（1. 鹿大 院医歯 機能形態）

10:30～10:40

[O3-B-AM1-02] ビタミン B₂ 欠乏状態における塩味に対する嗜好性、リック率及び味覚関連分子の遺伝子発現

安尾 敏明¹、岩田 周介¹、諏訪部 武¹、高橋 慎平¹、裕 哲崇¹（1. 朝日大 歯 口腔生理）

10:40～10:50

[O3-B-AM1-03] 咽頭・喉頭領域の TRPV4 チャネルは水誘発性嚥下反射と上喉頭神経の応答に関与している

ホサイン モハマド ザキル¹、安藤 宏²、ロイ リタ ラニ¹、北川 純一¹（1. 松歯大 生理、2. 松歯大 生物）

10:50～11:00

10:30 ~ 10:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:30 ~ 11:00 B 会場)

[O3-B-AM1-01] 三叉神経系からの入力を受ける視床ニューロンの樹状突起スパインの形態解析

倉本 恵梨子¹、後藤 哲哉¹ (1. 鹿大 院医歯 機能形態)

キーワード：中枢神経、高次機能、シグナル伝達

樹状突起スパインは、シナプス特異的な伝達と可塑性を担う区画化された構造である。樹状突起スパインは大きな形態的多様性を示し (例えば, filopodia, mushroom, stubby など)、用途に依存してダイナミックに変化する。大脳皮質では、興奮性のシナプスはほとんど全て樹状突起スパインに形成されるため密度が高く、精力的に研究されてきた。対して視床ニューロンについては、100 年以上前にゴルジ染色法により樹状突起上のスパインの存在が報告されたものの、現在に至るまで、系統的な解析がなされていない。本研究ではハンガリーの Acsady Laszro 教授と共同で、三叉神経系に関連する視床核についてスパインの形態学的解析を行った。ゴルジ染色法、ウイルス標識、細胞内 - または傍細胞標識法、どの方法においても視床ニューロンのスパインが可視化できた。マウス、ラット、サルにおいて、解析した全ての視床ニューロンにスパインが認められ、進化的に保存された重要な構造と考えられる。マウスとラットはサルよりも高いスパイン密度を示した。スパインは樹状突起の全長に渡って分布していたが、細胞体付近では密度が低かった。多くの場合、スパイン間の距離は非常に小さく ($\leq 4 \mu m$)、スパイン間での相互作用が示唆された。スパインの密度は、どの視床核でも同程度であった。しかし、異なるタイプのスパインの密度は視床の垂核ごとに違いがあり、興味深いことに、可塑性を示す mushroom 型スパインは、三叉神経脊髄路核から強い入力を受ける parafascicular nucleus (Pf) において、有意に高いスパイン密度を示した。Stubby 型スパインは、三叉神経主感覚核から入力を受ける ventromedial posterior nucleus や posterior nuclei に密度高く存在していた。現在は、Pf に高密度に存在する mushroom 型スパインにシナプスを形成する軸索終末の由来と、シナプス可塑性が、痛覚の感覚受容において果たす機能について解析を進めている。

10:40 ~ 10:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:30 ~ 11:00 B 会場)

[O3-B-AM1-02] ビタミン B₂ 欠乏状態における塩味に対する嗜好性、リック率及び味覚関連分子の遺伝子発現

安尾 敏明¹、岩田 周介¹、諏訪部 武¹、高橋 慎平¹、裕 哲崇¹ (1. 朝日大 歯 口腔生理)

キーワード：末梢神経、摂食、受容体

臨床研究において、血中ビタミン B₂ (VB₂) 濃度が低い味覚異常患者の治療に VB₂ 投与が有用であることが報告されている (生井ら 2000)。しかし、VB₂ 欠乏が味覚や摂食行動に与える影響について調べた基礎研究はまだない。そこで、本研究では、VB₂ 欠乏の嗜好性や味覚感受性への影響を調べるため、行動学的、解剖学的、分子生物学的実験を行った。ラットを 2 群に分け、VB₂ 欠乏群のラットには VB₂ を含まない飼料を 25 日間与え、充足群のラットには通常飼料を与え、両群ラットの毎日の体重、飲水量及び摂餌量を計測した。行動学的研究では、10 秒間リック試験と 48 時間二瓶選択試験を行い、リック率 (= 各味溶液のリック数 ÷ 蒸留水のリック数 × 100) 及び嗜好率 (= 各味溶液の摂取量 ÷ 総摂取量 × 100) で評価した。解剖学的研究では、単位面積あたりの茸状乳頭味蕾数を解析した。分子生物学的研究では、茸状乳頭味細胞における味覚関連分子 (*Slc1a3*, *Tas1r1*, *Tas1r3*, *Gnat3*, *Plcb2*, *Trpm5*, *Otop1*, *Car4*, *Gad1*, *Ncam1*, *Calhm1* や *Scnn1a*) の遺伝子発現量を解析した。その結果、充足群 (n=6) に比べて、VB₂ 欠乏群 (n=6) では、NaCl (300 mM, 1000 mM) と KCl (300 mM) に対するリック率と嗜好率、摂取量及び体重あたりの摂取量が有意に高かった。その他の基本味溶液 (ショ糖、塩酸キニーネ、クエン酸、塩酸、グルタミン酸ナトリウム及びグルタミン酸カリウム) に対するリック率や茸状乳頭味蕾数及び味細胞における味覚関連分子の mRNA 発現量は、両群間で有意差はなかった。以上の結果から、VB₂ 欠乏時には、塩味物質に対する嗜好性または味覚感受性が変化し、その摂食行動が亢進している可能性が示唆された。塩味の味覚異常に VB₂ が関わっている可能性も考えられ、今後さらなる研究が必要である。

10:50 ~ 11:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 10:30 ~ 11:00 B 会場)

[O3-B-AM1-03] 咽頭・喉頭領域の TRPV4 チャンネルは水誘発性嚥下反射 と上喉頭神経の応答に関与している

ホサイン モハマド ザキル¹、安藤 宏²、ロイ リタ ラニ¹、北川 純一¹ (1. 松歯大 生理、2. 松歯大 生物)
キーワード：その他、その他、その他

Water application to peripheral swallowing-related regions induces the swallowing reflex, but the underlying molecular mechanisms remain largely unknown. Given that water is a hypoosmotic stimulus and hypoosmotic stimuli can activate transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channels, we hypothesize that TRPV4 channels are involved in the water-induced swallowing reflex. Nerve fibers in rat superior laryngeal nerve (SLN)-innervated swallowing-related regions expressed TRPV4 channels. TRPV4 mRNA was detected in the nodose-petrosal-jugular ganglionic complex (NPJc), with approximately 25% of SLN-afferent neurons in the NPJc showing TRPV4 immunoreactivity. Topical application of a TRPV4 agonist to the regions triggered swallowing reflexes. Similarly, water application facilitated the induction of the swallowing reflex. Pre-application of a TRPV4 antagonist dose-dependently attenuated the water-induced swallowing reflexes. Furthermore, the water-induced SLN activity was significantly reduced by prior application of the TRPV4 antagonist. Our findings indicate that TRPV4 channels are expressed in peripheral swallowing-related regions, and their activation can trigger swallowing reflexes. The hypoosmotic nature of water likely activates TRPV4 channels, leading to the excitation of nerves supplying swallowing-related regions and subsequently triggering the swallowing reflex. These results enhance our understanding of the sensory mechanisms underlying the swallowing reflex and suggest that TRPV4 channels could be potential therapeutic targets for dysphagia.

一般演題：口演発表

一般口演 骨・軟骨 2

座長：茶谷 昌宏（昭和大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）13:00～14:00 D 会場（第 1 講義室（第 1 講義実習棟））

[O3-D-PM1-01] NF- κ B シグナルの活性化は卵巣摘出術による骨量減少と体重増加を制御する

自見 英治郎^{1,2}、高 靖²、溝上 顕子¹、松田 美穂²、青木 和広³、片桐 岳信⁴、安河内（川久保） 友世¹（1. 九大院歯 OBT セ、2. 九大院歯 口腔細胞工学、3. 東医歯大 院医歯 口腔基礎工、4. 埼玉大 医 ゲノム基礎）

13:00～13:10

[O3-D-PM1-02] Leptin receptor 陽性細胞の LRP1 欠損が骨組織再生に与える影響

二宮 禎¹、仮谷 仁志²、溝口 利英³、高橋 富久¹（1. 日大 歯 解剖 1、2. 日大 歯 矯正、3. 東歯大 歯 口科研）

13:10～13:20

[O3-D-PM1-03] 機械的 刺激 受容体 Piezo1 の活性化は骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 のエストロゲン応答と骨化を抑制する

鈴木 啓¹（1. 北大 遺制研 分子生体防御）

13:20～13:30

[O3-D-PM1-04] 骨芽細胞の形態と分化に与える Candidalysin の影響 -AI による解析

翁 瑤¹、塩津 範子²、池亀 美華¹、岡村 裕彦¹（1. 岡大 院医歯薬 口腔形態、2. 岡大病 総合歯科）

13:30～13:40

[O3-D-PM1-05] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice

余 心航¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹（1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生）

13:40～13:50

[O3-D-PM1-06] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明

永田 崇¹、松下 祐樹¹（1. 長大 院医歯薬 細胞生物）

13:50～14:00

13:00 ~ 13:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-01] NF- κ B シグナルの活性化は卵巣摘出術による骨量減少と体重増加を制御する

自見 英治郎^{1,2}、高 靖²、溝上 顕子¹、松田 美穂²、青木 和広³、片桐 岳信⁴、安河内 (川久保) 友世¹ (1. 九大院歯 OBT セ、2. 九大院歯 口腔細胞工学、3. 東医歯大 院医歯 口腔基礎工、4. 埼玉大 医 ゲノム基礎)
キーワード：骨・軟骨・関節、加齢・老化、シグナル伝達

閉経後女性は骨量減少と体重増加を経験する。これまでに、エストロゲン受容体シグナルと核因子 κ B (NF- κ B) のクロストークが報告されており、エストロゲン欠乏は NF- κ B 活性化を介して破骨細胞による骨吸収を促進する。しかし、閉経後に NF- κ B がいつ、どの組織で活性化されるのか、また NF- κ B が閉経後の体重増加と骨量減少の共通シグナル分子としてどのように作用するのかは不明である。そこで我々は、生体内で NF- κ B 活性化を測定できる NF- κ B レポーターマウスを作出し、卵巣摘出 (OVX) したところ、OVX 後の長骨の骨幹端と性腺周囲の白色脂肪組織での発光強度が増加したが、他の組織では増加しなかった。次に、NF- κ B の活性化が亢進した 534 番目のセリン残基をアラニンに置換した S534A マウスと WT マウスに OVX を行ったところ、WT マウスと比較して、OVX 後に耐糖能の悪化を伴う体重増加が顕著であった。WT または S534A マウスの sham 群の骨密度は変化しなかったが、S534A-OVX 群では骨形成の抑制と骨髄脂肪細胞の増加により骨密度が有意に減少した。抗アルコール薬のジスルフィラムは、OVX 誘導性の長骨骨幹端および白色脂肪組織 (WAT) における NF- κ B の活性化、ならびに体重増加および骨量減少を抑制した。以上の結果より、OVX 後の長骨骨幹端および WAT における NF- κ B の活性化は、OVX 後の体重増加および骨量減少を制御しており、ジスルフィラムは新たな閉経後骨粗鬆症と体重増加の予防薬になる可能性がある。

13:10 ~ 13:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-02] Leptin receptor 陽性細胞の LRP1 欠損が骨組織再生に与える影響

二宮 禎¹、仮谷 仁志²、溝口 利英³、高橋 富久¹ (1. 日大 歯 解剖 1、2. 日大 歯 矯正、3. 東歯大 歯 口科研)
キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、シグナル伝達

【目的】 Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) は、リポタンパクのレセプターとして細胞の脂質代謝に関係するとともに、骨芽細胞や破骨細胞の機能も調節している。しかし、間葉系幹細胞を含む leptin receptor (LepR) 陽性細胞の骨組織形成に与える影響については不明な点が多い。これまでに、我々は LepR 陽性細胞から LRP1 遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを使用し、頭頂骨の菲薄化と大腿骨海綿骨量の低下が、同マウスの骨吸収促進と骨形成抑制に関連していることを明らかにした。今回、骨再生における LRP1 欠損の影響を調べるために、cKO マウスの骨修復能について検討した。【方法・結果】 cKO マウスの大腿骨に骨欠損を作成後、マイクロ CT 撮影によって骨再生を経日的に調べた結果、野生型 (WT) マウスと比較して cKO マウスの骨修復に遅延がみられた。また、骨欠損部の免疫染色の結果、cKO マウスは osterix および p-smad1/5/9 陽性細胞の減少が認められた。酵素処理によって cKO マウス頭頂骨から採取した細胞 (cKO 細胞) を BMP2 添加培地や石灰化誘導培地で培養すると、cKO 細胞は WT マウスから得た細胞 (WT 細胞) よりも骨芽細胞マーカー (alkaline phosphatase、osterix、osteocalcin など) の遺伝子発現は低く、石灰化基質の形成阻害が確認できた。さらに、BMP2 で処理した cKO 細胞は、WT 細胞と比べて p-smad1/5/9 発現が低下した。【結論】 LepR 陽性細胞の LRP1 欠損は、BMP シグナルを阻害することで、骨芽細胞分化を抑制し、骨修復を遅延させると考えられた。

13:20 ~ 13:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-03] 機械的刺激受容体 Piezo1 の活性化は骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 のエストロゲン応答と骨化を抑制する

鈴木 啓¹ (1. 北大 遺制研 分子生体防御)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、受容体

女性ホルモンであるエストロゲン量の加齢による低下は、女性の骨粗鬆症や骨折のリスクにつながるがよく知られている。エストロゲンの一つであるエストラジオールは破骨細胞による骨吸収を抑制することが報告されており、骨障害の予防と治療のために使用されている。我々は、2024 年にエストラジオール刺激が骨芽細胞のエストロゲン受容体 ER α / β を介して骨吸収抑制だけでなく骨形成の促進にも強く関与することを報告した。本報告では、骨芽細胞における ER の核内移行を介したエストラジオール応答と骨形成が、機械的刺激受容体、メカノセンサーとして知られる Piezo1 によって制御されていることを新たに示す。メカノセンシング経路は骨組織とその骨リモデリングにおいて重要であり、歯科矯正治療はこれによって骨組織の形態変化を誘導している。機械的刺激による Piezo1 の活性化は骨形成を誘導すると考えられているが、Piezo1 特異的 activator である Yoda1 による骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 への刺激は細胞形態変化を誘導し、最終的な骨基質形成を抑制した。Yoda1 で刺激された MC3T3-E1 ではアクチン細胞骨格の再構成と細胞内コレステロールの変化、エストロゲン受容体 β (ER β) の核内移行の抑制が確認され、それに続いて転写因子 β -catenin の核内移行の抑制とアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の低下が生じた。一方、Piezo1 特異的 inhibitor Dooku1 ではこうした変化は生じず、また Piezo1 のノックダウンも細胞形態変化と ER β の核内移行抑制を生じた。本研究は、機械的刺激センサーである Piezo1 がエストロゲン応答をも制御すること、そしてその持続的な活性化が逆に骨形成を抑制する可能性を示すものであり、骨代謝の解明と骨粗鬆症治療の開発に貢献しうると考えられる。

13:30 ~ 13:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-04] 骨芽細胞の形態と分化に与える Candidalysin の影響 -AI による解析

翁 瑤¹、塩津 範子²、池亀 美華¹、岡村 裕彦¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔形態、2. 岡大病 総合歯科)

Candidalysin, a cytolytic peptide toxin, is secreted by *Candida albicans*, which has been associated with marginal bone loss during peri-implantitis. In this study, the impact of Candidalysin on osteoblast morphology and differentiation was examined. To evaluate the effect of Candidalysin, an artificial intelligence (AI) model was applied to 3D transmitted light time-lapse images. To obtain the training dataset for this AI model, 24-hour time-lapse images of MC3T3-E1 osteoblast progenitor cells were taken. In those end-point images, nucleus, F-actin and mitochondria in the cells were stained with Hoechst 33342, fluorescent phalloidin, and mitochondrial marker Tom20 antibody. This model was subsequently applied to the same 24-hour time-lapse images to enhance the prediction accuracy of cell structures. With AI-predicted cell structures and immunostaining of end-point cells, we measured the morphological changes in cellular structures. To evaluate the effect of Candidalysin on osteoblast differentiation, ALP and Alizarin Red staining were performed. Candidalysin treatment resulted in the morphological change in the nucleus, the decrease in the cell number and mitochondria. Additionally, Candidalysin treatment significantly decreased both ALP and Alizarin Red staining. Candidalysin may impact osteoblast differentiation by regulating cellular morphology, proliferation, and mitochondria dynamics. Non-member collaborative researcher: Ziyi Wang (Department of Molecular Biology and Biochemistry)

13:40 ~ 13:50 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-05] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice

余 心航¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生)

The growth plate of long bones is composed of hyaline cartilage, where longitudinal bone growth occurs. In humans, the growth plate cartilage is completely replaced by bone near the end of puberty. On X-ray images, growth plate closure is observed when a dark band of growth plate cartilage that turns white due to ossification. However, in rodents, growth plate closure is known to be delayed and incomplete. To date, growth plate closure has been studied mainly radiologically, but not histologically, and the closure process is not fully understood. In this study, we examined mineral concentration in growth plates with SEM/EDS in young and aged mice. The concentrations of phosphorus and calcium were low in the young growth plate, while there were both high and low areas of these minerals in the aged. The immunolocalization of aggrecan and type II collagen, which are major components of cartilage, were examined and was found throughout the growth plate in the young, but sparsely in the aged. Alcian blue was used to detect glycosaminoglycans, which were found to be abundant in the aged. These results indicate that the growth plate partially calcified with age and the calcified region was calcified cartilage rather than bone.

13:50 ~ 14:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 14:00 D 会場)

[O3-D-PM1-06] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明

永田 崇¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

骨再生の中心となる担い手は骨髄に存在する多様な骨髄間質細胞であり、その中には骨格・前駆幹細胞が含まれる。これまで主に長管骨において様々な種類の骨髄間質細胞が骨再生に寄与していることが報告されてきた。また骨再生は歯科領域においても重要な事象であり、失われた顎骨や歯槽骨に対する治療法として骨補填剤を併用した顎骨再生療法が広く行われている。しかしながら、顎骨における骨髄間質細胞の骨再生部位への寄与は完全には解明されていない。本研究ではマウス細胞系譜追跡を利用し、顎骨における骨髄間質細胞である Fgfr3 や Cxcl12 を発現する細胞が骨再生に貢献し、さらに骨補填剤である OCP (リン酸八カルシウム) により Fgfr3 陽性間質細胞が誘導されていることが示唆された。

異なる骨髄間質細胞集団とその系譜細胞を標識する Fgfr3-creER;R26RtdTomato (骨内膜間質細胞) および Cxcl12-CreER;R26RtdTomato (間質細胞) マウスに生後 21 日でタモキシフェンを投与し、投与後 1 週でマウス下顎骨下縁付近に直径 0.6mm の円形骨欠損を作成し、骨欠損群と OCP 移植群の治療過程を免疫組織学的に比較解析を行った。骨欠損群において術後 1 週から 2 週にかけて骨欠損部位に Fgfr3 陽性、Cxcl12 陽性細胞が集まっていることが確認された。術後 4 週においては再生した皮質骨に Fgfr3 陽性、Cxcl12 陽性細胞由来の骨細胞が存在しており、これらの細胞が顎骨再生に寄与していることが示唆された。一方、移植群においては術後 2 週目に残存した OCP を取り囲むように Fgfr3 陽性系譜細胞の局在が確認され、OCP による骨内膜間質細胞の誘導が認められた。これらの結果から、顎骨の骨髄間質細胞は細胞種ごとに異なる骨再生動態を示すことが明らかになり、将来的な骨再生療法の戦略構築に応用できることが示唆された。

一般演題：口演発表

一般口演 免疫・炎症

座長：片桐 さやか（東医歯大）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）13:00～13:40 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

[O3-E-PM1-01] 好中球の NETs 産生における PLD1 の新たな役割の解明

相原 良亮¹、北村 知昭¹（1. 九歯大 保存）

13:00～13:10

[O3-E-PM1-02] 胸腺髄質線維芽細胞による Foxp3 陽性制御性 T 細胞の誘導

園田 聡一郎¹、久本 由香里¹、加藤 大樹¹、上原 範久¹、山座 孝義¹（1. 九
大 院歯 分子口腔解剖）

13:10～13:20

[O3-E-PM1-03] マクロファージ活性におけるトランスロケータープロテイン (TSPO) の機能解明

深田 美緒¹、長谷川 陽¹、松浦 信幸¹、大野 建州²（1. 東歯大病 歯、2. 東
歯大 口腔科セ）

13:20～13:30

[O3-E-PM1-04] *Porphyromonas gingivalis* の外膜小胞が大腸炎に及ぼす影響

池亀 美華¹、福原 瑤子¹、岡村 裕彦¹（1. 岡大 院医歯薬 口腔形態）

13:30～13:40

13:00 ~ 13:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 13:40 E 会場)

【O3-E-PM1-01】好中球の NETs 産生における PLD1 の新たな役割の解明

相原 良亮¹、北村 知昭¹ (1. 九歯大 保存)

キーワード：脈管・血液、感染、細胞死

【目的】Neutrophil extracellular traps (NETs) は一般的な好中球の外来物質排除機構とは別の微生物捕獲・殺菌機構として 2004 年に初めて報告され、DNA に様々なタンパク質が付着した網状の構造物を細胞外に放出することで、細胞外での微生物の不動化と殺菌を可能にしている。しかし NETs 産生により血管内の血栓形成が促進されることなど負の側面も指摘されており、未だ NETs について不明な点は多く、詳細なメカニズムは解明されていない。PLD1 はホスファチジン酸 (PA) 産生を促すホスホリパーゼ D ファミリー (PLD) の 1 つである。PA は好中球のアクチン重合を引き起こすことで細胞運動に関与することが報告されている。本研究では、PLD1 を欠損した好中球で NETs 産生が障害されるという新知見を基盤として、PLD1 と NETs 産生の間にある詳細なメカニズムを解明することを最終目的としている。【材料と方法】PLD1 欠損マウスと野生型マウスの骨髄から好中球を採取し、刺激後の活性酸素 (ROS) と NETs の産生を比較した。また上記の 2 種類のマウスを用いて肺炎モデルマウスと血栓症モデルマウスを作成し、検証した。(動物実験承認番号、九州大学生体防御医学研究所：A24-093-0) 【結果】野生型と比較して、PLD1 を欠損した好中球では ROS および NETs の産生がほとんど見られなかった。in vivo 実験系において、肺での ROS 産生は、細胞実験と同じように PLD1 欠損マウスでは ROS の産生が認められなかった。また血栓症のモデルにおいて、野生型マウスでは血栓が認められたのに対し、PLD1 欠損マウスでは血栓が生じない事例が多く観察された。【考察と結論】PLD1 を欠損すると PA の産生が障害されることで ROS の産生が減少し、その結果 NETs の産生が抑制されることが示唆された。以上より PLD1 欠損は NETs 産生を抑制することで、血栓形成障害など全身に様々な影響を及ぼすことがわかった。共同研究者：宇留野武人、九州大学生体防御医学研究所免疫遺伝学分野

13:10 ~ 13:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 13:40 E 会場)

【O3-E-PM1-02】胸腺髄質線維芽細胞による Foxp3 陽性制御性 T 細胞の誘導

園田 聡一郎¹、久本 由香里¹、加藤 大樹¹、上原 範久¹、山座 孝義¹ (1. 九大 院歯 分子口腔解剖)

キーワード：造血器・リンパ組織、獲得免疫、その他

【目的】制御性 T 細胞 (Treg) は、免疫応答の抑制および自己寛容を維持する。胸腺で分化誘導される内在性 Treg (nTreg) の分化誘導メカニズムについては不明な点が多い。近年の研究では、胸腺間葉系ストロマ細胞が T 細胞の多様性獲得に重要な役割を持つことが報告されている。本研究では、胸腺髄質に存在する間葉系ストロマ細胞である胸腺髄質線維芽細胞 (mFBs) に着目し、mFBs が nTreg の分化誘導に果たす役割を検討した。【方法】C57BL/6J マウスの胸腺より付着コロニー形成法によって付着性の細胞を単離した。単離した細胞から細胞表面抗原に基づいてセルソーティングを行い、mFBs を単離した。mFBs とマウス胸腺由来 CD4⁺CD8⁻CD25⁻T 細胞とのリンパ球混合培養 (MLR) を行い、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 細胞の割合を解析した。【結果】付着コロニー形成法によって単離・培養した細胞の中で、mFBs の細胞表面抗原マーカーを示す細胞が約 70% 含まれていた。さらに、この細胞を mFBs の細胞表面抗原マーカーを用いてセルソーティングで単離した細胞は培養可能であった。このセルソーティングした細胞とマウス胸腺由来 CD4⁺CD8⁻CD25⁻T 細胞との MLR を行くと、CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺を示す nTreg が誘導された。【考察】本研究では、これまで培養が困難であった mFBs を胸腺より単離・培養することに成功した。したがって、今後、培養 mFBs を用いる研究が、nTreg 誘導メカニズムなどの機能解析に貢献するものと考えられる。

13:20 ~ 13:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 13:40 E 会場)

[O3-E-PM1-03] マクロファージ活性におけるトランスロケータープロテイン (TSPO) の機能解明

深田 美緒¹、長谷川 陽¹、松浦 信幸¹、大野 建州² (1. 東歯大病 歯、2. 東歯大 口腔科セ)

キーワード：造血器・リンパ組織、自然免疫、細菌毒素

[目的] ミトコンドリア外膜分子である TSPO は、マクロファージ (Mac) を含めて多様な免疫細胞に発現している。これまでの TSPO リガンドによる Mac 活性の抑制作用の報告から、TSPO による Mac の活性化制御作用が示唆されているが、一部の報告で、このような TSPO リガンドの作用が TSPO を介さずに誘導されることが示されている。したがって、TSPO による Mac 活性化の制御については詳細が不明である。本研究では、Mac 活性化における TSPO の役割について TSPO 欠損マウスを用いた解析から明らかにすることを目的とした。[方法] 野生型と TSPO 欠損マウスから骨髓由来培養 Mac (BMM) を作成した。野生型 BMM の TSPO 発現をフローサイトメトリーで評価した。また、BMM へ LPS 刺激を行い、活性化 Mac における炎症性サイトカインの 2 および 4 時間後の mRNA 発現量と 24 および 48 時間後のタンパク産生量を、リアルタイム PCR 法と ELISA 法で測定し、野生型と TSPO 欠損マウス間の比較を行った。さらに、BMM を FITC 標識デキストランとともに 30 分間培養し、その取り込みをフローサイトメトリーで評価し、野生型と TSPO 欠損マウス間の貪食能の比較を行った。[結果] 野生型マウス由来 BMM は恒常的に TSPO を発現しており、LPS 刺激 24 時間後にその発現量が増強された。BMM への LPS 刺激 2 および 4 時間後または 24 および 48 時間後に、それぞれ TNFα と IL-6 の mRNA 発現とタンパク産生が誘導され、それらは TSPO 欠損により抑制された。また、FITC 標識デキストランの取り込みは TSPO 欠損により抑制された。[考察] BMM への LPS 刺激により TSPO 発現が増強したことから、炎症サイトカイン発現・産生および貪食能が TSPO 欠損により抑制されたことから、TSPO は Mac 活性を増強する作用をもつことが示唆された。

13:30 ~ 13:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:00 ~ 13:40 E 会場)

[O3-E-PM1-04] *Porphyromonas gingivalis* の外膜小胞が大腸炎に及ぼす影響

池亀 美華¹、福原 瑤子¹、岡村 裕彦¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔形態)

キーワード：上皮組織、感染、細菌毒素

背景：歯周炎の主要な原因病原体である *Porphyromonas gingivalis* (Pg) は、炎症性腸疾患 (IBD) を誘発および悪化させることが知られている。一方、Pg が産出する外膜小胞 (Outer membrane vesicles: OMV) にも毒素タンパク質が含まれており生体に有害な作用をもたらすことがわかってきた。本研究では、Pg の OMV も IBD に対して影響を及ぼす可能性について検討した。方法：13 週齢の雄性 BALB/c マウスを使用し、実験的大腸炎を誘発するためデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を添加した飲料水を 7 日間与えた。同時に、Pg を経口投与 (DSS + Pg 群) あるいは Pg 由来の OMV を尾静脈注射 (DSS + OMV 群) を投与、あるいは溶媒を投与した (DSS 群)。その他に、DSS を与えずに、OMV のみ (OMV 群)、溶媒のみ (対照群) を投与した。7 日間、体重、糞便の形状、腸出血の有無を記録し、疾患活動指数 (DAI) の評価基準として使用した。投与を終了して 3 日後にマウスを屠殺し、結腸を採取してパラフィン包埋し、病理学的評価を行った。結果と考察：DAI は、対照群と比較して、DSS、DSS + Pg、および DSS + OMV 群で増加した。HE 染色では、DSS 群で杯細胞の喪失、陰窩萎縮、粘膜および粘膜下層におけるさまざまな程度の炎症細胞浸潤が認められた。DSS + Pg 群は、DSS 群と比較してより重度の障害を示した。DSS + OMV 群は両群の間であった。OMV 群では軽微な変化しか見られなかったが、HE 染色像で杯細胞の部分的な減少と陰窩の破壊が見られた。したがって、DSS 誘発性大腸炎の重症度は Pg によって増悪し、Pg-OMV によってもわずかに悪化する可能性があると考えられた。結論：Pg-OMV も大腸炎の増悪化に寄与する可能性がある。会員外共同研究者：Xie Xiaoqi, Zheng Yilin (岡山大 院医歯薬 口腔形態)；平山晴子 (岡山大 自然生命科学研究支援センター 動物資源部門)、馬場良子、森本景之 (産業医科大 医 第 2 解剖学)

一般演題：口演発表

一般口演 唾液腺

座長：吉垣 純子（日大松戸歯）

2024 年 11 月 4 日（月・休日）13:50～14:40 E 会場（第 2 講義室（第 2 講義実習棟））

- [O3-E-PM2-01] Histidine decarboxylase 欠損は、抗老化因子 Klotho 発現維持を介して加齢マウス顎下腺内リンパ球浸潤を抑制する
大塚 裕忠¹、野中 直子²（1. 日獣大 獣医 獣医解剖、2. 昭大 歯 口腔解剖）
13:50～14:00
- [O3-E-PM2-02] コロナウイルス禍下のマスク常用生活が口腔環境に与えた影響について
宮本 奈穂美¹、小林 恒²、村下 公一³、玉田 嘉紀¹（1. 弘大 院医 健康・医療データセ、2. 弘大 院医 口腔外科、3. 弘大 健康未来イノベ）
14:00～14:10
- [O3-E-PM2-03] 高機能細胞 Effective-Mononuclear Cells (E-MNC) は障害唾液腺において DAMPs 制御を起点として組織再生に機能する
井 隆司¹、叶井 里歩¹、関 誠²、住田 吉慶¹（1. 長大 院医歯 先進口腔医療開発、2. セルアクシア（株））
14:10～14:20
- [O3-E-PM2-04] 顎下腺・舌下腺摘出後のラット耳下腺における筋上皮細胞の変化
小野澤 豪^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆき¹、鈴木 海登¹、坂東 康彦¹、天野 修¹（1. 明海大 組織、2. 顎顔面口腔外科）
14:20～14:30
- [O3-E-PM2-05] 唾液腺 ADAM17 発現に対する肥満・加齢の影響とメトホルミンの効果
四釜 洋介¹、大塚 邦紘²、石丸 直澄^{2,3}、松下 健二^{1,4}（1. 長寿セ 口腔疾患研究、2. 徳大 院医歯薬 口腔分子病態、3. 東医歯大 院医歯 口腔病理、4. 大垣女短大 歯科衛生）
14:30～14:40

13:50 ~ 14:00 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:50 ~ 14:40 E 会場)

[O3-E-PM2-01] Histidine decarboxylase 欠損は、抗老化因子 Klotho 発現維持を介して加齢マウス顎下腺内リンパ球浸潤を抑制する

大塚 裕忠¹、野中 直子² (1. 日獣大 獣医 獣医解剖、2. 昭大 歯 口腔解剖)

キーワード：唾液・唾液腺、炎症、その他

C57BL/6 系統のマウスにおいては、加齢に伴って唾液腺を含めた様々な組織内にリンパ球浸潤を生じることが報告されている。我々はこれまで、ヒスタミン合成酵素 Histidine decarboxylase 欠損 (以下 HDC-KO) マウスを用いて、炎症反応に対する変化について報告を行ってきた。今回、加齢性唾液腺内リンパ球浸潤におけるヒスタミンの機能を解明するために、若成体 (6 週齢) 及び加齢 (9 ヶ月齢) 野生型及び HDC-KO マウス耳下腺、顎下腺及び舌下腺について形態学的及び分子生物学的解析を行った。野生型マウスにおいて、6 週齢と比較して 9 ヶ月齢では唾液腺内での HDC mRNA の発現量が増加するとともに、顎下腺内に炎症細胞浸潤を認めた。これらの細胞は、B220 陽性 B 細胞、CD3 陽性 T 細胞が主体であり、T 細胞は CD4 陽性の細胞が多かった。また、F4/80 陽性のマクロファージやトルイジン青に異染色性を示す肥満細胞も認められた。一方、HDC-KO マウスでは、9 ヶ月齢においても、ほとんど細胞浸潤を認めなかった。抗老化因子である Klotho について、免疫組織化学を実施したところ、耳下腺及び舌下腺では、野生型及び HDC-KO マウスのいずれにおいても線条部導管に陽性反応が確認された。一方、顎下腺においては、HDC-KO マウスでは、同様に陽性反応が確認されたのに対し、野生型では、陽性反応を示す細胞がほとんど認められなかった。顎下腺の RT-PCR を実施したところ、野生型個体は、加齢とともに炎症性サイトカイン mRNA の発現量が増加した。また Klotho mRNA 発現量は HDC-KO で増加が認められた。以上の結果から考えて、加齢に伴う唾液腺内リンパ球浸潤の発症・増悪にはヒスタミンが関与している可能性が示唆された。

14:00 ~ 14:10 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:50 ~ 14:40 E 会場)

[O3-E-PM2-02] コロナウイルス禍下のマスク常用生活が口腔環境に与えた影響について

宮本 奈穂美¹、小林 恒²、村下 公一³、玉田 嘉紀¹ (1. 弘大 院医 健康・医療データセ、2. 弘大 院医 口腔外科、3. 弘大 健康未来イノベ)

キーワード：唾液・唾液腺、その他、その他

【目的】新型コロナウイルスが日本に蔓延し、我々は初めてマスクを常用する生活を強いられる環境下に置かれた。現在は、コロナウイルスが第 5 類感染症に移行し、我々の生活環境は大方もとに戻りつつある。マスク装着による感染防御のメリットは確かにあるが、2 年にも及ぶマスク装着が我々に与えたデメリットも少なからず存在する。今回我々は、岩木健康増進プロジェクト (Iwaki Heath Promotion Project: IHPP) 参加者のうち、2019 年と 2021 年に注目して、長期的な観点から、コロナウイルス禍下のマスク常用生活が与えた影響について検討した。【対象と方法】研究対象者は、2019 年と 2021 年の IHPP 参加者とした。対象年度の測定項目の内、口腔内環境に対するアンケート、口腔内診査、唾液検査 (Salivary Multi Test) の結果を使用した。また、口腔内環境に影響を与える飲み物に関しても調査した。2019 年度参加者は 1063 名、2021 年度参加者は 536 名、両年度併せて参加した者は、420 名であった。【結果と考察】本研究により、2 年間マスクを常用する生活を強いられたことによって、マスク装着時に無意識に口呼吸を行っている可能性が示唆された。また、常時口呼吸を行うことにより口腔内が乾燥し、う蝕に罹患しやすい環境となることがわかった。さらに、口腔乾燥による口腔内環境改善のため、S-IgA が多く分泌される傾向が確認できた。また、2021 年度において、口腔乾燥を改善するために水分をよく摂取する傾向があることも確認された。マスク無しの生活となっても、一度習慣化した口呼吸は、本人が意識しなければなかなか改善できない。今後は、鼻呼吸を推奨するとともに、病原菌と第一線で戦う S-IgA 分泌を促すためにも、

こまめな水分摂取は必要と結論づけた。

14:10 ~ 14:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:50 ~ 14:40 E 会場)

[O3-E-PM2-03] 高機能細胞 Effective-Mononuclear Cells (E-MNC) は 障害唾液腺において DAMPs 制御を起点として組織再生 に機能する

井 隆司¹、叶井 里歩¹、関 誠²、住田 吉慶¹ (1. 長大 院医歯 先進口腔医療開発、2. セルアクシア (株))
キーワード：唾液・唾液腺、移植・再生、その他

【目的】われわれは末梢血単核球から免疫寛容性マクロファージを有効成分とする E-MNC を開発し、放射線性障害唾液腺に対する細胞治療の有効性を報告した。その中で免疫寛容性マクロファージが HMGB1 など蓄積した DAMPs のクリアランスに作用し、過剰炎症除去と組織修復に寄与することが示唆された。そのため本研究では放射線性障害唾液腺の組織再生における HMGB1 シグナル制御の重要性について評価した。【方法】8 週齢 C57BL/6J 野生型および HMGB1 受容体 TLR4 欠失マウスの頭頸部に γ 線照射を行い、障害モデルを作出した。まず野生型障害モデルの顎下腺に E-MNC を投与し、障害組織における HMGB1 シグナルの変化を評価した。次に野生型と TLR4 欠失マウスについて、照射後の HMGB1 シグナルと組織障害の変化を解析した。またマウス唾液腺上皮細胞に放射線照射し、その培養上清が唾液腺細胞の HMGB1 シグナルと細胞障害に与える影響を解析した。【結果と考察】E-MNC 投与後の障害顎下腺では、E-MNC 中の免疫寛容性マクロファージ (Msr1 陽性 M2 型) による HMGB1 貪食と TLR4 (導管細胞) / RAGE (マクロファージ・血管内皮) シグナルの抑制、IGF1 産生の作用による組織修復を認めた。野生型障害モデルの顎下腺で細胞外 HMGB1 の蓄積に伴う TLR4 / RAGE シグナルの活性化を経時的に認め、12 週後までに組織線維化や老化細胞の増加、唾液分泌障害の亢進を認めた。さらに放射線照射した唾液腺上皮細胞の培養から得た上清は、健常な唾液腺上皮細胞に対し MyD88 依存性 / 非依存性の HMGB1 / TLR4 シグナルの活性化を誘導し細胞死と障害性老化を亢進させた。一方、TLR4 欠失マウスでは照射後の組織障害は軽減化した。しかし代償的に RAGE を介した HMGB1 シグナルが遅延して活性化し 12 週後に機能低下が確認された。以上より HMGB1 クリアランスを起点とする無菌的炎症の制御が放射線性障害唾液腺の再生に重要なこと、E-MNC の有効性の一端がその制御にあることが示唆された。

14:20 ~ 14:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:50 ~ 14:40 E 会場)

[O3-E-PM2-04] 顎下腺・舌下腺摘出後のラット耳下腺における筋上皮細胞 の変化

小野澤 豪^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆき¹、鈴木 海登¹、坂東 康彦¹、天野 修¹ (1. 明海大 組織、2. 顎顔面口腔外科)

キーワード：唾液・唾液腺、発生・分化、細胞運動

唾液腺の腺房と介在部導管には筋上皮細胞が存在し、腺房細胞による原唾液の分泌と導管部での唾液輸送を補助すると考えられている。演者らは唾液腺切除により、残存唾液腺組織で筋上皮細胞の突起の形態的变化が生じ、唾液分泌の代償的亢進に関わることを報告した。ラット耳下腺では、筋上皮細胞は腺房にはなく、介在部導管のみに存在する。本研究では、耳下腺筋上皮細胞の代償性変化を調べる目的で、顎下腺・舌下腺を全摘出後の変化を免疫組織化学的に調べた。8 週齢 Wistar 系雄ラットを用い、両側の顎下腺と舌下腺を摘出し、2 週後と 4 週後に 4% パラホルムアルデヒドを用いて灌流固定を行い、両側耳下腺を摘出した。その後、クライオスタットを用いて 20 μ m の凍結切片を作成し、筋上皮細胞マーカーの α 平滑筋アクチン (α SMA) に対する抗体を用いた免疫組織化学的染色を行った。さらに共焦点レーザー走査型顕微鏡で断層撮影し、三次元的解析を行った。切開だけを行っ

て閉鎖したラットを対照群とした。摘出 2 週間後では、耳下腺筋上皮細胞に明らかな変化は認められなかったが、4 週間後では α SMA 陽性の筋上皮細胞の細い突起が、介在部導管と腺房の表面を取り囲む様に認められた。介在部導管では対照群と同様に平行に走る多数の突起が認められたが、腺房では少数の分岐をもつ 2 本程度の長い突起が表面に沿って走行していた。腺房には筋上皮細胞の細胞体は認められなかったため、これらの突起は介在部導管から伸びたものと考えられた。以上の結果から、顎下腺・舌下腺摘出後のラットでは、唾液分泌量減少を補うため、耳下腺からの唾液分泌を亢進するため、介在部導管の筋上皮細胞の突起が腺房まで伸び、腺房部の唾液分泌の亢進にも寄与したと考えられた。

14:30 ~ 14:40 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 13:50 ~ 14:40 E 会場)

〔O3-E-PM2-05〕唾液腺 ADAM17 発現に対する肥満・加齢の影響とメトホルミンの効果

四釜 洋介¹、大塚 邦紘²、石丸 直澄^{2,3}、松下 健二^{1,4} (1. 長寿セ 口腔疾患研究、2. 徳大 院医歯薬 口腔分子病態、3. 東医歯大 院医歯 口腔病理、4. 大垣女短大 歯科衛生)

キーワード：唾液・唾液腺、加齢・老化、シグナル伝達

【背景・目的】ADAM17 は TNF- α や IL-6 等の炎症性サイトカインシグナル伝播に関与するメタロプロテアーゼであり、これらサイトカインは肥満や加齢に関連した疾患の病態形成に深く関与することが知られている。メトホルミン (Met) は広く用いられている 2 型糖尿病治療薬であるが、近年その多面的な作用が数多く報告されている。これら背景から、本研究は肥満、加齢、Met 投与が唾液腺 ADAM17 発現に及ぼす影響を組織学的に解析するとともに、Met による ADAM17 発現制御に関与するシグナル伝達経路を *in vitro* で解析することを目的とした。

【材料と方法】高脂肪負荷、Met 投与、または自然老化 C57BL/6N マウスの顎下腺・舌下腺における ADAM17 発現は免疫組織化学染色法を用い解析した。同様にヒト小唾液腺 (口唇腺) ADAM17 発現に及ぼす加齢の影響も検討した。ヒト唾液腺由来細胞株 (A253) を用い、Met の ADAM17 発現、及び関連する細胞内タンパク発現を RNA 干渉法、western blot 法を用い解析した。【結果】マウス・ヒト唾液腺において、加齢により導管上皮細胞における ADAM17 タンパク発現が増加し、特にヒトでは周囲の線維化が顕著な導管にその発現上昇がみられた。高脂肪食負荷により、漿液性腺房細胞、導管上皮細胞における ADAM17 発現が増加した。*in vitro* において、AMPK activator としても知られている Met 濃度依存的に ADAM17 発現は減少したが、AMPK 発現抑制の効果はみられなかった。一方で、mTOR 阻害剤であるラパマイシン処理でも ADAM17 発現は減少した。【結論】肥満・加齢による全身状態の変化が唾液腺 ADAM17 発現に影響を及ぼし、Met による mTOR シグナルを介した ADAM17 発現制御の可能性が示唆された。

一般演題：□演発表

一般□演 鑑別

座長：斉藤 久子（東医歯大）

2024年11月4日（月・休日）14:10～14:30 D会場（第1講義室（第1講義実習棟））

[O3-D-PM2-01] 死因究明等推進基本法における歯科医師の役割

山田 良広¹（1. 神歯大）

14:10～14:20

[O3-D-PM2-02] 転移学習を用いた人工知能による小臼歯の歯種鑑別

五十嵐 由里子¹、金子 美泉²、内木場 文男²、榊 実加¹、近藤 信太郎¹
（1. 日大 松戸歯、2. 日大 理工）

14:20～14:30

14:10～14:20 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 14:10～14:30 D 会場)

〔O3-D-PM2-01〕死因究明等推進基本法における歯科医師の役割

山田 良広¹ (1. 神歯大)

キーワード：その他、その他、その他

異状死体の死因究明は明治時代に司法解剖制度が導入され、主として犯罪捜査の観点から行われてきた。2011 年には東日本大震災が発生し、多数の遺体の身元確認作業が困難を極め、平素から身元確認のための体制を整備しておくことの重要性が改めて認識された。身元確認を実施するに当たっては、歯科情報が大きな役割を果たしたが、歯科診療情報の標準化、データベース化等による身元確認の円滑化が課題として指摘された。これらの教訓を踏まえ、死因究明等の体制を強化するため、2013 年に警察等が取り扱う死体の死因又は身元の調査等に関する法律（死因身元調査法）と死因究明等の推進に関する法律（死因究明等推進法）が成立した。死因身元調査法では、歯科医師の役割が明記され、死因究明等推進法は死因究明等に関する施策を総合的かつ計画的に推進するための恒久法の制定に向けて、2019 年に死因究明等推進基本法（基本法）が制定された。基本法では、死因究明等とは死因究明及び身元確認と定義され、重点施策として、1) 法医学に関する知見を活用して死因究明を行う専門的な機関の全国的な整備、2) 法医学等に係る教育及び研究の拠点の整備、3) 死因究明等に係る業務に従事する警察等の職員、医師、歯科医師等の人材の育成及び資質の向上（8 項目のうち 1）～ 3））が示されている。死因究明等推進基本法の実行のためには歯科医師の役割は重要であり、人材の育成のために歯科法医学教育はより充実が求められている。

14:20～14:30 (2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 14:10～14:30 D 会場)

〔O3-D-PM2-02〕転移学習を用いた人工知能による小臼歯の歯種鑑別

五十嵐 由里子¹、金子 美泉²、内木場 文男²、榎 実加¹、近藤 信太郎¹ (1. 日大 松戸歯、2. 日大 理工)

キーワード：イメージング、その他、その他

【目的】人工知能 (AI) を歯科医学および人類学に応用するための基礎研究として、下顎小臼歯と下顎大臼歯を鑑別する AI モデルを構築した。【材料と方法】(実験 1) 実物の歯 (40 本) を用い、下顎左右側の第一小臼歯、第二小臼歯について、ImageNet の左右差のある画像を利用して予備学習された VGG16 を用いて転移学習を行い、隠れ層 2 1 を含む CNN を用い、アーキテクチャとして VGG、学習方法として Adaptive moment を用いた。撮影方向を、舌側 60°、咬合面 60°、頬側 60°、全体 360 度の 4 通りにして実験を行い、鑑別精度の比較を行った。(実験 2) 実物の歯 (200 本) を用い、下顎左右側の第一小臼歯、第二小臼歯について、ImageNet の左右差のある画像を利用して予備学習された VGG16 を用いて転移学習を行い、隠れ層 2 1 を含む CNN を用い、アーキテクチャとして VGG、学習方法として Adaptive moment を用いた。撮影方向を、近遠心方向 180°とした。【結果と考察】(実験 1) 撮影方向を舌側 60°にした場合に鑑別精度が最も高くなり、完全一致率 (ACR) が 72.84%、左右を問わない一致率 (ATCR) が 84.31%となった。舌側咬頭と頬側咬頭の両方が見えることが精度の向上につながったと考えられる。(実験 2) 鑑別結果は、完全一致率 (ACR) が 80.77%、左右を問わない一致率 (ATCR) が 92.23%となった。常に舌側咬頭と頬側咬頭の両方が見える方向からの画像を用いたことが精度の向上につながったと考えられる。舌側咬頭と頬側咬頭の両方の形態が、下顎小臼歯の形態の鑑別に重要であることが示唆できた。【COI】なし。

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

[P1-1-61] 顎骨代謝に特異な BMP シグナルの機能

杉原 真衣子^{1,2}、三品 裕司² (1. 阪大 院歯 矯正、2. ミシガン大学 歯 生命材料補綴科)

[P1-1-62] 鶏大腿骨におけるアメリカミズアブ black soldier fly (BSF) 飼料 (昆虫食) が骨形成に及ぼす影響

三島 弘幸¹、松本 由樹² (1. 鶴大 歯 歯科理工、2. 香川大 農 応用生物)

[P1-1-63] レチノイン酸シグナルによる軟骨細胞の分化抑制と成熟促進

内部 健太¹、河野 尚平¹、寺山 隆司¹ (1. 広大 院医 顎顔面解剖)

[P1-1-64] マウス頭蓋底発生における septoclast の局在

坂東 康彦¹、鈴木 海登^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆき¹、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顎顔面外科)

[P1-1-65] Autologous Fibrinogen Glue の添加がサンゴ顆粒を用いた抜歯創の治癒に与える影響

井上 彩¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯医学教育開発セ)

[P1-1-66] スクレロスチン遺伝子欠損マウスの骨形成には主にリモデリングベースの骨形成が寄与する

小出 雅則¹、小林 泰浩¹、山下 照仁^{1,2}、宇田川 信之^{1,3} (1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 歯 化学、3. 松歯大 歯 生化)

[P1-1-67] 骨形成に及ぼす破骨細胞由来のカップリング因子と骨基質由来の TGF- β の相互作用とすみ分け

唐木田 丈夫¹、大熊 理紗子¹、山本 竜司¹、山越 康雄¹ (1. 鶴大 歯 生化)

[P1-1-68] 末梢血から作製した Concentrated Growth Factors が抜歯創治癒に与える影響

岡森 大典¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯科医学教育開発セ)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-61] 顎骨骨代謝に特異な BMP シグナルの機能

杉原 真衣子^{1,2}、三品 裕司² (1. 阪大 院歯 矯正、2. ミシガン大学 歯 生命材料 補綴科)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

Bone morphogenetic protein (BMP) signaling plays critical roles in skeletal development and bone homeostasis. Although BMPs have been used for bone grafts in dental implants, the precise function of BMP signaling in the jawbones remains elusive. To understand the unique function of BMP signaling in the jawbone, we conditionally deleted *Bmpr1a*, which encodes the type 1A receptor for BMPs, in osteoblasts and investigated how BMP signaling regulates bone mass in the mandibular alveolar bone by comparing it with the long bone, tibia. We found that the loss of function of *Bmpr1a* in osteoblasts resulted in less bone mass in the mandibles, associated with higher bone resorption. This is completely opposite to the bone phenotype observed in the long bone. Interestingly, expression of *Rankl* was upregulated in the mutant mandibles, contrasting with its reduced expression in the mutant long bones, indicating a potential reason for higher osteoclast activity in the mutant jawbones. Furthermore, the reduced bone mass phenotype in the mutant mandibles was rescued by feeding with a soft diet, suggesting that mechanical stress induced by mastication plays a key role in the unique responses of jawbones to BMP signaling compared with long bones.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-62] 鶏大腿骨におけるアメリカミズアブ black soldier fly (BSF) 飼料 (昆虫食) が骨形成に及ぼす影響

三島 弘幸¹、松本 由樹² (1. 鶴大 歯 歯科理工、2. 香川大 農 応用生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、その他

【目的】アメリカミズアブ *Hermetia illucens* (black soldier fly : BSF) の幼虫と前蛹は、鶏の飼料として使用されている。先行研究では、BSF の前蛹を与えられた鶏では卵殻の厚さが有意に高かった。BSF の幼虫と前蛹の飼料は卵殻の強度に影響を与えるため、鶏の骨組織にも形態学的変化を生じる可能性がある。本研究では、鶏大腿骨を用いて、アメリカミズアブ (BSF) 飼料 (昆虫食) が骨形成に影響を及ぼすかどうかを解析することを目的とする。【材料と方法】168 日齢の雌のジュリア鶏 30 羽を 3 つのグループに分け、1) 大豆粕飼料の対照群 (CF 群、10 羽)、2) 10% 幼虫飼料の実験群 (LF 群、10 羽)、3) 大豆粕を部分的に含む前蛹飼料の実験群 (PF 群、10 羽) とした。本研究は、香川大学動物実験委員会の承認を得ている (承認番号：2018-18684)。3 群のジュリア鶏の大腿骨を用いて、組織学的研究、SEM、X 線分析顕微鏡法と μ CT 法にて、骨の組織構造と化学組成を解析した。【結果と考察】大腿骨の骨髓組織において、LF 群と PF 群では CF 群に比較して TRAP 陽性細胞が多く存在していた。 μ CT 画像では、CF 群に比較して LF 群と PF 群において大腿骨頭から頸部にかけての骨端動脈の分布状態が明瞭に確認された。X 線分析顕微鏡法では、LF 群と PF 群において CF 群より Ca、P、Fe、Zn の分布密度がわずかに増加していた。SEM 観察では、CF 群に比較して LF 群と PF 群において骨組織に血管孔が多く存在していた。本研究結果から、BSF の飼料が骨細胞の Ca や P の代謝に作用して、大腿骨の骨リモデリングに影響を与えることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-63] レチノイン酸シグナルによる軟骨細胞の分化抑制と成熟促進

内部 健太¹、河野 尚平¹、寺山 隆司¹ (1. 広大 院医 顎顔面解剖)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、生理活性物質

【目的】ビタミン A は軟骨細胞分化の強力な阻害因子として知られているが、その詳細なメカニズムについてはいまだ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、ビタミン A の代謝産物であるレチノイン酸が、軟骨細胞の分化や成熟、またその機能においてどのような役割を担っているかを解析することを目的とした。【方法】受容体サブタイプ特異的なアゴニストを用いて初代培養軟骨細胞や間葉系幹細胞の分化や機能に与える影響、およびアゴニスト投与によるマウスの成長に与える影響を検討した。遺伝子発現解析には定量 PCR ならびに RNA-seq を用いた。動物実験では軟エックス線、 μ CT による解析に加え、免疫組織化学等の組織学的検討を行った。【結果】未分化な細胞の軟骨細胞分化においては、3つの受容体サブタイプのうち、RAR α と RAR γ が強力な抑制効果を示した。またこれに伴って軟骨基質の産生も低下した。一方で RAR β アゴニストは比較的軽微な影響であった。マウスへの投与では、RAR γ アゴニストにより成長の阻害が見られ、成長板の早期閉鎖が生じていることが分かった。遺伝子発現解析では、RAR γ アゴニストによって軟骨細胞の初期分化マーカーの発現レベルが低下している一方、MMP 等の成熟期マーカーは上昇していることが明らかとなった。【考察】RAR γ アゴニストのマウスへの投与で見られた成長板の早期閉鎖は、未分化細胞の軟骨細胞への分化を抑制することに加え、分化した軟骨細胞の成熟を促進させることが影響している事が示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-64] マウス頭蓋底発生における septoclast の局在

坂東 康彦¹、鈴木 海登^{1,2}、長坂 新¹、戸田 みゆき¹、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顎顔面外科)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、分泌・吸収

頭蓋底の発生は膜性骨化と軟骨内骨化により生じ、その成長過程で軟骨結合部の軟骨内骨化が重要な役割を果たす。長管骨の軟骨内骨化には、骨芽細胞や破骨細胞とともに単核の軟骨吸収細胞 septoclast が関与する。頭頸部ではメッケル軟骨の消失過程でも septoclast の関与が報告されている。我々は頭蓋底の軟骨内骨化に septoclast が関与するかを検証するために、頭蓋底の発生期における septoclast の局在を調べ septoclast の頭蓋底発生における役割を考察した。

ddY マウスの胎生期頭部の浸漬固定、幼若期の灌流固定を 4% パラホルムアルデヒドで行い、頭部正中矢状断の凍結切片作成後、1. HE 染色で蝶形後頭軟骨結合と蝶形骨間軟骨結合の形成過程を観察し、2. septoclast マーカーの E-FABP、cathepsin B 抗体、pericyte マーカーの PDGFR β 抗体、血管内皮細胞マーカーの endomucin 抗体を用いた免疫染色を行い光学顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡で septoclast の局在と周囲の pericyte、毛細血管との位置的関連を観察した。

結果 1：頭蓋底の後頭骨、蝶形骨後方部、蝶形骨前方部で、それぞれ胎生 16 日齢 (E16)、E17、E18(～生直後)の時期に軟骨細胞の変性と血管侵入が観察された。蝶形後頭軟骨結合は E18 頃に完成し、蝶形骨間軟骨結合は生後約 1 週齢までに完成した。結果 2：蝶形後頭軟骨結合、蝶形骨間軟骨結合の軟骨直下で、骨髄側から伸びる血管の内皮細胞に隣接して E-FABP 陽性細胞が局在した。E-FABP 陽性細胞は cathepsin B と PDGFR β にも陽性であった。また、E-FABP 陽性細胞は紡錘形の細胞体から短い突起を軟骨に向けて伸ばすものと細胞体が球形に近く突起が不明瞭なものがみられた。

以上の結果から頭蓋底の軟骨内骨化でも骨端板と同様に pericyte に由来する septoclast が軟骨吸収に関与することが示唆された。また、septoclast の形態は時期や部位によって異なり、軟骨吸収機能との関連が示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-65] Autologous Fibrinogen Glue の添加がサンゴ顆粒を用いた抜

歯創の治癒に与える影響

井上 彩¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯医学教育開発セ)

キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、分泌・吸収

【目的】抜歯後に行うインプラントや義歯などの処置では、抜歯創の治癒、とくに骨量の維持が重要な意味を持つ。我々はこれまでに試作サンゴ顆粒 (CG) が一壁性骨欠損の骨の再生に寄与することを報告した。そこで本研究では、成長因子を多く含み歯槽骨の再生に寄与するとされている Autologous Fibrinogen Glue (AFG)、ならびに AFG と CG の複合体が抜歯窩の骨形成に与える影響について検討した。【材料と方法】2 歳齢の雌ビーグル犬から採血し、プラスチック管を用いて遠心分離し AFG を作製した。施術時に顎骨の印象採得を行い、デジタル模型を作製した。抜歯窩に CG を埋植したものを対照群、AFG と CG の複合体を埋植したものを実験群とした。埋植 4、12 週後における μ CT 像と病理組織像の観察、デジタル模型上で計測を行った。【結果と考察】 μ CT 像と病理組織像の観察では、埋植 4 週後の対照群では抜歯窩の深層から表層にかけて新生骨の形成と、中央層から表層で CG の散在を認めた。また、CG に接して TRAP 染色陽性の異物巨細胞が多く観察され、破骨細胞による CG の吸収が推察された。実験群では対照群と同様に抜歯窩で新生骨の形成を認めたが、石灰化は強く、また CG の残留をほとんど認めなかった。埋植 12 週後の対照群では抜歯窩は新生骨で充たされ、深層では海綿骨様の骨が観察された。また、抜歯窩の表層で CG の残留を認めた。実験群では対照群と同様に抜歯窩は新生骨で充たされていたが、対照群と比較して深層から中央層で脂肪組織を含む海綿骨様の構造が多く観察され、表層での石灰化も亢進していた。デジタル模型上で歯槽骨の骨幅を測定した結果、埋植 4 週後では対照群と実験群で頬舌的、垂直的な骨幅は減少していた。12 週後では対照群はさらに減少するが、実験群では特に頬舌的な歯槽部の骨幅は増加する傾向があった。【結論】AFG の添加によって CG を用いた抜歯創の治癒が促進されることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-66] スクレロスチン遺伝子欠損マウスの骨形成には主にリモデリングベースの骨形成が寄与する

小出 雅則¹、小林 泰浩¹、山下 照仁^{1,2}、宇田川 信之^{1,3} (1. 松歯大 総歯研、2. 松歯大 歯 化学、3. 松歯大 歯 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、その他

【目的】骨芽細胞は、リモデリングベースの骨形成 (remodeling-based bone formation, RBBF) およびモデリングベースの骨形成 (modeling-BBF, MBBF) によって骨を形成する。抗スクレロスチン中和抗体の投与は、卵巣切除ラット (Ominsky, J Bone Miner Res. 2014) および閉経後骨粗鬆症患者 (Cosman, N Engl J Med. 2016) において MBBF を促進することが報告されている。しかし、Sost 遺伝子欠損 (KO) マウスにおいて、どちらの骨形成が主に作用するのかはまだ解明されていない。本研究では、Sost-KO マウスの骨形成が MBBF と RBBF のどちらに依存するのかを明らかにすることを試みた。【方法と結果】骨吸収を抑制するために、10 週齢の Sost+/- または Sost-KO マウスに抗 RANKL 抗体 (OYC1, オリエンタル酵母; 5 mg/kg) を皮下に 1 回投与し 2 週後に評価した。(1) μ CT と組織形態計測の解析により、Sost+/- よりも Sost-KO マウスの海綿骨量は有意に高値を示した。(2) 組織学的解析による破骨細胞数は Sost-KO マウスでは変化しなかったが、血清中の骨吸収マーカーの TRAP5b は Sost-KO マウスで僅かに高かった。(3) 抗 RANKL 抗体投与は、Sost+/- と Sost-KO マウスの一次海綿骨量を増加させた。(4) 骨形態計測の解析による骨芽細胞数や骨石灰化速度の骨形成マーカーは、vehicle 投与群と比較して、抗 RANKL 抗体投与した Sost+/- マウスではほぼ完全に抑制された。一方、Sost-KO マウスでは抗 RANKL 抗体投与により、これらのパラメーターの約 2/3 が抑制された。(5) 海綿骨中のスクレロスチン陽性骨細胞の数と脛骨の Sost mRNA 発現は、vehicle 投与群と比較して、抗 RANKL 抗体投与した Sost+/- マウスで有意に増加した。【結論】12 週齢の Sost+/- マウスの骨形成の大部分を RBBF が占めているのに対し、Sost-KO マウスの骨形成の約 2/3 が RBBF であると推定される。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-67] 骨形成に及ぼす破骨細胞由来のカップリング因子と骨基質由来の TGF- β の相互作用とすみ分け

唐木田 丈夫¹、大熊 理紗子¹、山本 竜司¹、山越 康雄¹ (1. 鶴大 歯 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、生理活性物質

成熟した破骨細胞から分泌される Wnt1、Wnt10b、スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 等はカップリング因子として骨芽細胞分化を誘導し骨量のバランスをとっている。一方、骨吸収の際に骨基質から放出・活性化される TGF- β も骨芽細胞前駆細胞を骨吸収部位に遊走させることから骨形成を促進するカップリング因子と考えられているが、骨芽細胞分化には抑制的に働き、破骨細胞分化には促進的に働く。【目的】我々は同時期に放出されるが骨芽細胞分化に対して正反対の作用を持つ破骨細胞由来のカップリング因子と骨基質由来の TGF- β がどのように働くかを明らかにする。【材料・方法】マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 細胞を RANKL 300 ng/mL で破骨細胞に分化させ、TGF- β 1 ng/mL を加えた培地に交換して 6 時間ごとに培養上清 (CM0h, CM6h, CM12h, CM18h, CM24h) を採取し、培養上清中の TGF- β 濃度を測定した。また、培養上清中の骨芽細胞分化誘導能を検討するため、50 % の濃度で BMP2 (500 ng/mL) と共にマウス骨髄由来の ST2 細胞株に添加し、3 日間の培養後に骨芽細胞のアルカリホスファターゼ (ALP) 活性を測定した。【結果・考察】細胞の存在しない培養液中では TGF- β の濃度は変化しないが、破骨細胞培養上清中の TGF- β は時間と共に減少し、24 時間後 (CM24h) にはほぼ消失していた。BMP2 によって誘導された ST2 細胞の ALP 活性は CM0h によって強く抑制された。この抑制作用は CM6 h、CM12h でしだいに弱くなり、CM18h で消失し、CM24h で促進作用に変わった。以上の結果から、骨吸収直後および吸収窩近傍では TGF- β の影響で骨吸収が優勢に、時間経過および拡散距離に従って破骨細胞由来のカップリング因子の影響で骨形成が優勢になることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-68] 末梢血から作製した Concentrated Growth Factors が抜歯創治癒に与える影響

岡森 大典¹、岡村 友玄²、西川 哲成³、富永 和也²、西浦 亜紀¹ (1. 大歯大 歯 矯正、2. 大歯大 歯 口腔病理、3. 大歯大 歯 歯科医学教育開発セ)

キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、分泌・吸収

【緒言】歯科矯正治療において便宜抜歯を行い、抜去部位に向けて歯を移動させることは多い。そのため、抜歯創の治癒が早期に完了することは歯科矯正治療において重要である。自家血から作製される Concentrated Growth Factors (CGF) は、フィブリンと成長因子が含まれているため、止血および細胞増殖を促進すると考えられ、創傷治癒期間の短縮が期待される。本研究ではビーグル犬の抜歯創に CGF を充填した影響を放射線学的および病理組織学的に観察した。【材料と方法】2 歳の雌ビーグル犬から CGF を作製し、上顎第三前歯 (I3)、第一前臼歯 (P1)、第二前臼歯 (P2) および第三前臼歯 (P3) の抜歯創に CGF を充填したものを実験群、対照群は自然治癒とした。実験群、対照群ともに 4 週、12 週後の抜歯創をデンタルエックス線撮影し、病理組織標本作製した。薄切標本に対して Hematoxylin and eosin 染色 (H-E 染色) および Tartrate-Resistant Anti Phosphatase 染色 (TRAP 染色) を施し、観察した。【結果と考察】12 週後の抜歯創をデンタルエックス線で観察すると、実験群の抜歯創表面は対照群に比べて、平坦な不透過像であった。病理組織標本で観察すると、抜歯 4 週後の実験群では、対照群と比較すると新生骨の骨量は増加し、炎症細胞が減少していた。抜歯 12 週後の対照群では抜歯創の新生骨表層は粗造であったが、実験群では、抜歯創の新生骨表層は厚い緻密骨で覆われ、その表層は平坦であった。また、抜歯 12 週後の対照群では、丈の高い骨芽細胞と TRAP 陽性の巨細胞とが抜歯創内の新生骨表面において観察されたが、実験群では、それらの存在は減少した。これらのことから、抜歯 12 週後の実験群では抜歯創の治癒が完了

していると考えられ、CGFによって抜歯創の治癒速度が速まっていることが示唆された。【結論】 イヌ自家血由来CGFは抜歯創の治癒を促進させることが示唆された。

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P1-2-01] 合成ペプチドの併用は骨芽細胞分化を促進する
菅森 泰隆¹、小嶋 禎子²、青木 和広³、柴田 陽¹ (1. 昭大 歯 歯理工、2. 昭大 歯 インプラント、3. 東医歯大 院医歯 口腔基礎工)
- [P1-2-02] Long-ncRNA, RP11-399K21.11 による骨芽細胞分化制御機構
小野寺 晶子¹、間 奈津子¹ (1. 東歯大 生化)
- [P1-2-03] ニワトリ胚頭蓋顔面領域の一次、二次軟骨における tenascin-C および type III collagen の発現
柴田 俊一¹、高橋 昌己¹、渋谷 徹¹、武智 正樹²、入江 一元¹ (1. 北医療大 歯 解剖、2. 順大 院医 解剖生体構造)
- [P1-2-04] 老化間葉系幹細胞は cGAS-STING 経路により Wnt- β - カテニン阻害因子を分泌し骨芽細胞分化を抑制する
石田 昌義¹、岩本 莉奈¹、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1. 松歯大 総歯研 機能解析、2. 松歯大 生化)
- [P1-2-05] 無機ポリリン酸により形成誘導された石灰化物はインスリンの作用により脱灰される
藤樹 立明¹、津田 啓方²、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)
- [P1-2-06] CD302/CLEC13A は骨芽細胞の生存、遊走、および成熟を促進する。
青山 絵理子¹、久保田 聡^{1,2}、滝川 正春¹ (1. 岡大 院医歯薬 先端領域研究セ、2. 岡大 院医歯薬 口腔生化)
- [P1-2-07] Siglec-15 は破骨細胞の分化・機能のみならず骨芽細胞分化に重要な役割を果たす
中村 美どり¹、小出 雅則²、上原 俊介¹、山下 照仁²、中道 裕子²、中村 葵³、岩本 莉奈²、小林 泰浩²、宇田川 信之¹ (1. 松歯大 生化、2. 松歯大 総歯研 硬組織機能、3. 松歯大 院歯 硬組織機能)
- [P1-2-08] 若齢マウスと高齢マウスにおける耳下腺 CD36 の唾液分泌への関与
佐藤 慶太郎^{1,2}、大野 雄太¹、長瀬 春奈¹、柏俣 正典¹、安達 一典² (1. 朝日大 歯 薬理、2. 明海大 歯 薬理)
- [P1-2-09] 咀嚼刺激による耳下腺の自己回復シグナルの解明と回復に関わる遺伝子の同定
根津 顕弘¹、高橋 茂²、加藤 志織³、谷村 明彦¹ (1. 北医療大 歯 薬理、2. 北大 院歯 口腔機能解剖、3. 北医療大 歯 5 年)
- [P1-2-10] 喫煙者と非喫煙者における、うま味刺激誘導性唾液タンパク質バイオマーカーの評価
古山 昭¹、大須賀 謙二¹、川合 宏仁¹ (1. 奥羽大 歯 口腔機能分子生物)
- [P1-2-11] 唾液腺由来 HSY 細胞からの細胞外小胞の分離
加藤 治¹、横山 愛¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸歯 生理)
- [P1-2-12] 唾液腺への組織傷害で誘導された腺房細胞増殖因子の作用機序の検討

横山 愛¹、加藤 治¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸歯 生理)

- [P1-2-13] 唾液腺細胞の Cdc42 欠損が SNARE 発現とエンドサイトーシスに与える影響：
細胞極性と分泌機能維持の新たな制御経路

設楽 彰子¹、長瀬 春奈²、大野 雄太²、柏俣 正典³ (1. 朝日大 歯 生物、2. 朝日
大 歯 薬理、3. 朝日大 歯 基礎教育)

- [P1-2-14] 陰イオンチャネル Ttyh3 の唾液腺分泌顆粒における局在と機能

福島 美和子¹、吉垣 純子²、佐藤 慶太郎³、井上 知¹、藤川 芳織¹、野中 直子¹ (1. 昭
大 歯 口腔解剖、2. 日大 松戸歯 生理、3. 日大松戸 歯 生理、4. 朝日大 歯 薬理)

- [P1-2-15] カルバコールにより誘発される顎下腺腺房細胞 Cl⁻ 分泌の SGLT1 による維持
機構

杉田 誠¹ (1. 広大 院医 口腔生理)

- [P1-2-16] マウス顎下腺における PER2::LUC 発現変動の発生と生後発達の過程

内田 仁司¹、中村 渉² (1. 富山大 医 分子医科薬理、2. 長大 院医歯薬 加齢口腔
生理)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-01] 合成ペプチドの併用は骨芽細胞分化を促進する

菅森 泰隆¹、小嶋 禎子²、青木 和広³、柴田 陽¹ (1. 昭大 歯 歯科理工、2. 昭大 歯 インプラント、3. 東医歯大 院医歯 口腔基礎工)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、その他

【目的】オステオプロテゲリン模倣ペプチドである OP3-4 は、骨細胞上の RANKL に結合し、骨吸収抑制作用を有することが分かっていたが、骨芽細胞上の RANKL に結合した場合、骨形成を促進する可能性がある。一方で、アバロパラチドは骨粗鬆症の治療薬として副作用の少ない骨量増加効果が期待され、既に臨床使用されている。アバロパラチドは PTH 1 型受容体に結合し、シグナル伝達する。標的は骨芽細胞であり、骨代謝を促進することで強い全身的骨形成促進作用を示す。本実験では、OP3-4 ペプチドとアバロパラチドが骨芽細胞分化に与える相乗作用を検討した。【方法】マウス由来の骨芽細胞様細胞株 (MC3T3-E1 細胞株) を用いて、1) 対照群 (Ctrl 群)、2) アバロパラチド 10 nM 群 (ABL10 群)、3) アバロパラチド 10 nM と OP3-4 100 μ M 併用群 (ABL10+OP3-4 群)、4) OP3-4 100 μ M 群 (OP3-4 群) の 4 群に分けて、3 日、5 日、7 日間培養した後、qPCR 法により骨芽細胞分化マーカー遺伝子の発現量を定量した。また、同条件下で 21 日間培養し、アリザリンレッド染色による評価を行なった。統計学的分析は Student t-test を用い、有意水準を 5% とした。【結果】qPCR 法では培養 5 日後に、Ctrl 群と比較して、ABL10+OP3-4 群においてオステオカルシン (Ocn) は有意な増加を認めた。アリザリンレッド染色においても ABL10+OP3-4 群が最も染色性が高い結果となった。【考察】2 剤併用によって Ocn が早期に発現がされ、骨芽細胞分化を促進する可能性が示唆された。今後、マウス頭蓋骨から単離した初代骨芽細胞を用いて同様の効果が得られるか確認予定である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-02] Long-ncRNA, RP11-399K21.11 による骨芽細胞分化制御機構

小野寺 晶子¹、間 奈津子¹ (1. 東歯大 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、ノンコーディング RNA

ノンコーディング RNA (ncRNA) はエピジェネティックな制御に重要な働きをもち、大部分が RNA ポリメラーゼ II によって生成される 500bp 以上のロング ncRNA (LncRNA) は組織特異的な発現を持つことが知られている。このため、LncRNA の機能解明は発生や条件特有の現象への理解に重要だと考えられる。そこで本研究では骨分化に関わる LncRNA のメカニズムを検討することとした。我々は以前 Runx2 を原因遺伝子とする鎖骨頭蓋異形成症疾患 iPS 細胞 (CCD-iPSCs) を作成した。この CCD-iPSCs を骨芽細胞分化誘導法 (PLoS One. 2014 9(6):e99534)) で培養したところ、変異のないコントロール iPS では CCD-iPSCs と比べ RUNX2, DLX5, COL1A1, SPARC mRNA の高い発現が認められた。また骨芽細胞分化前後で変化する上位 100 位の遺伝子を用いた Gene Ontology 解析では、rev-iPSCs にのみで骨形成に関係するタームが認められた。骨形成に関与するクラスターに含まれる網羅的解析では、CCD-iPSCs と比較し rev-iPSCs で RP11-399K21.11 の発現が有意に上昇していた。RP11-399K21.11 を過剰発現させた SAOS2 細胞 (ヒト骨芽細胞様骨肉腫細胞) を骨芽細胞分化培地 (OBM) で 7 日間培養したところ、コントロールと比較し ALP 染色およびアリザリン染色は減弱し、ALP, IBSP mRNA の優位な発現減少が認められた。一方、RP11-399K21.11 をノックダウンした SAOS2 細胞では OBM での培養で ALP 染色の増強が認められ、ALP mRNA の優位な発現上昇が認められた。LncRNA はエピジェネティック制御に関わることから、DNA メチル化を PCR 法にて検討したところ、ALP, SP7 mRNA の GpC アイランド領域での DNA メチル化は検出されなかった。SAOS2 細胞骨芽細胞分化時に CHIR99021 で処理すると RP11-399K21.11 LncRNA 発現が抑制された。以上より ncRNA, RP11-399K21.11 は骨芽細胞分化を抑制的に制御するが、WNT 経路活性化により骨分化抑制機能が抑えられることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-03] ニワトリ胚頭蓋顔面領域の一次、二次軟骨における tenascin-C および type III collagen の発現

柴田 俊一¹、高橋 昌己¹、渋谷 徹¹、武智 正樹²、入江 一元¹ (1. 北医療大 歯 解剖、2. 順大 院医解剖生体構造)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、細胞外マトリックス

【目的】ニワトリ胚頭蓋顔面領域の一次、二次軟骨における tenascin-C と type III collagen のタンパク質局在と遺伝子発現を免疫組織化学と in situ hybridization 法で検索する。

【方法】孵卵 6.0-19.0 日齢 (E 6.0-19.0) のニワトリ胚の上角骨、鱗状骨及び翼状骨に出現する二次軟骨、および Meckel 軟骨 (一次軟骨) を対象とし、特に方形 - 下顎関節 (QMJ) にも注目した。通法に従ってパラフィン切片を作成し、両者の発現を検索した。

【結果】E6.0 において Meckel 軟骨原基の間葉凝集に tenascin-C の免疫染色および遺伝子発現が認められた。E7.0 では軟骨形成が確認され tenascin-C の発現は軟骨周辺部に限局するようになった。その後 E19.0 まで tenascin-C は軟骨膜および軟骨周辺部の扁平な軟骨細胞に限局して発現が認められた。Type III collagen の発現は軟骨内部には認められなかったが QMJ 形成に伴って関節間の間葉組織と軟骨表面に見られるようになった。発現領域での tenascin-C 発現は弱く両者はネガティブの関係となっていた。二次軟骨は E11.0 日から形成され始め、上角骨、鱗状骨の形成直後の二次軟骨では扁平～卵円形の比較的幼弱な軟骨細胞に両者の発現が同時に認められたが、肥大軟骨細胞では tenascin-C の発現は全く認められず type III collagen も発現は弱まっていた。翼状骨二次軟骨でも同様な発現が認められた。

【考察】一次、二次軟骨とも tenascin-C は軟骨膜による付加成長に関連していると考えられ、特に QMJ 形成部位では type III collagen と拮抗する機能が推測された。Type III collagen は二次軟骨の初期形成にも関連していると考えられた。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-04] 老化間葉系幹細胞は cGAS-STING 経路により Wnt- β - カテニン阻害因子を分泌し骨芽細胞分化を抑制する

石田 昌義¹、岩本 莉奈¹、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1. 松歯大 総歯研 機能解析、2. 松歯大 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、加齢・老化、細胞周期・細胞分裂

加齢に伴い骨粗鬆症の罹患数が増加するが、その根本原因となる細胞・分子メカニズムはまだ不明である。老化細胞からは、炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリックス分解酵素などの様々な因子が分泌される。老齢マウスや高齢者の骨組織中では老化細胞が蓄積し、SASP により骨芽細胞分化を抑制することにより骨量減少が引き起こされるのではないかと仮説を立てて、実験を行った。まず、マウス骨髄由来間葉系幹細胞株 ST2 細胞を 55 回以上繰り返し継代し、細胞老化を人為的に誘導した。継代過多 (Late passage、略して LP)-ST2 細胞では、継代を重ねない (Early passage、略して EP) -ST2 細胞と比べて ALP 活性や石灰化能が低下していた。LP-ST2 細胞の培養上清を介して Wnt3a に対する骨芽細胞分化が強く抑制されていたことから、骨芽細胞分化を抑制する液性因子の探索を Wnt/ β - カテニンシグナル阻害因子に絞り網羅的に解析したところ、Dkk1 発現が EP-ST2 細胞に比べて驚くほど高く増加していた。EP-ST2 細胞に IFN- β を添加すると Dkk1 の発現上昇が観察されたことから、IFN が Dkk1 発現を誘導していることが示唆された。cGAMP を EP-ST2 細胞に添加しても Dkk1 発現が誘導された。老齢マウスにおいても血中 Dkk1 量と骨組織中の Dkk1 発現細胞数増加が若齢マウスに比べて顕著に増加していた。以上より、細胞老化が引き起こされると核膜崩壊による自己 DNA の細胞質内漏出により cGAS-STING 経路を介して IFN- β の発現誘導が生じ、その結果、IFN- β が Dkk1 発現誘導の引き金になっていることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-05] 無機ポリリン酸により形成誘導された石灰化物はインスリンの作用により脱灰される

藤樹 立明¹、津田 啓方²、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、生理活性物質

【目的】無機ポリリン酸 (PolyP) はオルトリン酸が多数結合したもので、マウス軟骨 ATDC5 細胞に PolyP を作用させると、作用 5 日目で石灰化が確認される。しかし、インスリン存在下では作用 14 日後にこの石灰化物の脱灰が起こる。本研究ではインスリン存在下で PolyP により誘導された石灰化物の脱灰メカニズムを探ることを目的とした。【方法】5% FBS 含有 D-MEM/Ham's に 50 μ g/mL ascorbic acid および 10 mM β -glycerophosphate を加えたものを石灰化培地とし、ATDC5 細胞にインスリン存在下および非存在下で 1 mM PolyP (medium chain, 60 mer) ナトリウム塩を作用させた。2 日毎に培地交換を行い、5、7、14 日目に石灰化物形成を Alizarin Red S 染色にて確認した。また培地交換時に採取した condition medium 中の乳酸濃度を測定した。さらに、作用 5、7、14 日後の細胞抽出液における、組織非特異型 alkaline phosphatase (TNAP) レベルをウエスタンブロットで確認した。ピロリン酸の影響については、インスリン存在下で PolyP の作用後 5 日目にピロリン酸含有培地に変更し、14 日目に石灰化度を Alizarin Red S 染色にて評価した。【結果】ATDC 5 細胞における乳酸濃度はインスリン投与により増加した。インスリン存在下では PolyP による乳酸量の変化は認められなかった。ウエスタンブロットの結果では、PolyP により 14 日目に TNAP レベルを低下させた。この結果からピロリン酸の分解が減少し、脱灰に関与している可能性が示唆された。そこで、PolyP 含有石灰化培地で 5 日間刺激した後、ピロリン酸含有培地に変更し、14 日目に石灰化度を評価した結果、石灰化物の脱灰が確認された。【結論】PolyP により誘導された ATDC5 細胞の石灰化物において、5 日目以降に見られる形成抑制は、インスリンによる乳酸の産生増加と、TNAP 抑制によるピロリン酸増加が関与している可能性が考えられた。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-06] CD302/CLEC13A は骨芽細胞の生存、遊走、および成熟を促進する。

青山 絵理子¹、久保田 聡^{1,2}、滝川 正春¹ (1. 岡大 院医歯薬 先端領域研究セ、2. 岡大 院医歯薬 口腔生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、細胞接着

CD302 は CLEC と呼ばれるレクチン様ドメインを有する膜タンパク質群の一種であるが、そのリガンドは明らかになっておらず、機能および発現についてもほとんど報告がない。その数少ない報告の中で樹状細胞の遊走に関与しているとの報告があり、樹状細胞と同じマクロファージに由来する破骨細胞形成における CD302 の機能について解析したところ、成熟および骨吸収に必須の役割を担っていることを解明し、本学会において報告した。さらに、骨組織全体における機能を解明するため骨芽細胞におけるその発現分布と機能について研究を進めた結果について報告する。マウス骨細胞株である MC3T3-E1 細胞における CD302 の発現を解析したところ細胞密度の上昇に伴ってその発現が増加することが分かった。また、CD302 の発現を抑制すると FAK や Akt のリン酸化が低下し、細胞数が減少することが分かった。この時、一部の細胞ではアポトーシスの特徴である caspase3/7 の活性化が見られたが、フィブロネクチン固相化プレートで培養することで CD302 の抑制によるアポトーシスの誘導は解消されたことから、CD302 は細胞接着因子として働いている可能性が考えられる。さらにスクラッチアッセイを用いた解析により、CD302 は遊走においても重要な役割を担っていることが示された。骨芽細胞の成熟における CD302 の機能を解析するため CD302 が恒常的に抑制された MC3T3-E1 細胞を石灰化誘導培地で培養したところ、CD302 抑制群では石灰化が低下することから骨芽細胞の成熟にも関わっていることが考えられる。これらの結果から CD302 は破骨細胞だけでなく、骨芽細胞の生存、遊走、分化を維持するうえで必須の因子であ

ることが明らかになった。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-07] Siglec-15 は破骨細胞の分化・機能のみならず骨芽細胞分化に重要な役割を果たす

中村 美どり¹、小出 雅則²、上原 俊介¹、山下 照仁²、中道 裕子²、中村 葵³、岩本 莉奈²、小林 泰浩²、宇田川 信之¹ (1. 松歯大 生化、2. 松歯大 総歯研 硬組織機能、3. 松歯大 院歯 硬組織機能)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

【目的】破骨細胞では、ITAM モチーフ含有分子の中では DAP12 と FcR γ の発現が高く、ダブル欠損マウスは大理石骨病を呈する。津田らは、DAP12 と会合して、破骨細胞の分化に伴って特異的に発現が上昇する免疫グロブリンスーパーファミリー分子として、シアル酸受容体タンパク質 Siglec-15 を同定した。今回、Siglec-15 中和抗体の効果について検討した。

【結果】(1) Siglec-15 抗体は、骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系で形成された破骨細胞のアクチンリング形成および象牙質切片上の吸収窩形成を濃度依存的に阻害した。(2) 骨髄細胞培養系に RANKL と M-CSF を添加し破骨細胞が誘導される条件で、Siglec-15 抗体は TRAP 陽性の多核破骨細胞の分化を阻害した。一方、アルカリホスファターゼ陽性の骨芽細胞が多数誘導された。この時、多核破骨細胞形成は完全に抑制されたが、単核 TRAP 陽性破骨細胞の存在が認められた。(3) 我々は、破骨細胞由来の LIF がスクレロスチン抑制を介して、骨形成を促進させるカップリング因子である可能性を見出した。Siglec-15 抗体で処理した破骨細胞においてカテプシン K および RANK の発現維持と同様に、LIF 発現も維持されていた。この結果から、Siglec-15 抗体で処理した破骨細胞による骨形成の促進作用に、LIF 発現の維持が関与する可能性が示された。(4) Siglec-15 抗体を正常マウスおよびオステオプロテゲリン (OPG) 遺伝子欠損マウスに毎週 1 回投与した。30 日目の骨組織を観察したところ、正常マウスにおける骨量増加作用および OPG 欠損マウスにおける骨粗鬆化の改善傾向が認められた。

【会員外共同研究者】熊倉誠一郎、福田千恵、津田英資 (第一三共株式会社)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-08] 若齢マウスと高齢マウスにおける耳下腺 CD36 の唾液分泌への関与

佐藤 慶太郎^{1,2}、大野 雄太¹、長瀬 春奈¹、柏保 正典¹、安達 一典² (1. 朝日大 歯 薬理、2. 明海大 歯 薬理)

キーワード：唾液・唾液腺、加齢・老化、分泌・吸収

唾液分泌減少の原因は、加齢をはじめ様々なものがある。齧歯類では、加齢に伴う耳下腺周囲の脂肪組織の増加・蓄積が観察される。トリグリセリドは脂肪組織に蓄積され、細胞内で必要に応じて脂肪酸とグリセロールに代謝される。顎口腔領域において、パルミチン酸などの食餌性脂肪酸は味覚受容に関与することが報告されている。この時、脂肪酸は舌に発現する脂肪酸輸送体の CD36 により味細胞内に取り込まれ、味覚受容体の活性化に関与する事が知られている。しかし、唾液腺などの他の組織における CD36 に関する報告は少ない。本研究では、主に *in vivo* マウスモデルを用いて、唾液腺における CD36 の発現と局在、唾液分泌における CD36 の関与を検討した。雄性 BALB/c マウスの唾液腺において、CD36 mRNA は顎下腺と舌下腺と比較して耳下腺で高発現していた。免疫組織化学では、CD36 タンパク質は耳下腺の腺房部より導管部で高発現していた。ムスカリン作動薬ピロカルピンを腹腔内投与すると、8 週齢、48 週齢、72 週齢の各マウスで唾液分泌が誘導され、唾液分泌量は週齢を追うごとに減少した。CD36 阻害剤 sulfosuccinimidyl oleate (SSO) を前投与すると、ピロカルピン誘発唾液分泌量は減少した。この SSO による唾液分泌抑制効果は週齢を追うごとに減少した。さらに、摘出耳下腺における *in vitro* [³H]-パルミチン酸の取り込みアッセイの結果、8 週齢では SSO による取り込み量の有意な低下を示したのに対し、72 週齢では有意な変化を認めなかった。以上より、耳下腺導管部における CD36 は、若齢マウスにおい

て唾液分泌に大きく関与することが示唆された。さらに、高齢マウスでは若齢マウスに比べ CD36 の唾液分泌への関与は小さいことが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-09] 咀嚼刺激による耳下腺の自己回復シグナルの解明と回復に関わる遺伝子の同定

根津 顕弘¹、高橋 茂²、加藤 志織³、谷村 明彦¹ (1. 北医療大 歯 薬理、2. 北大 院歯 口腔機能解剖、3. 北医療大 歯 5 年)

キーワード：唾液・唾液腺、移植・再生、シグナル伝達

液状餌の長期摂餌により耳下腺は顕著に萎縮し、その後の固形餌を咀嚼することで正常サイズに回復することが知られているが、耳下腺を回復させるシグナルや回復に関わる遺伝子は未だ明らかにされていない。液状餌で 17 日飼育したラット（液状餌群）の耳下腺重量は、固形餌で飼育したもの（固形餌群）の 33% まで低下した。また液状餌 14 日後に固形餌で 3 日飼育したもの（液状 / 固形餌群）では固形餌群の 85% まで回復した。アセチルコリンの静脈内持続投与（60 – 720 nmol/min）による唾液分泌を比較すると、液状餌群では固形餌群と比べ 15 – 45% の分泌低下、液状 / 固形餌群では固形餌群と同等の分泌が観察された。以上の結果から、わずか 3 日の咀嚼刺激で萎縮耳下腺の重量と機能が回復することが明らかになった。咀嚼刺激による耳下腺回復における自律神経系が関与を調べるため、腺重量変化に対する受容体遮断薬や作動薬の効果を検討した。3 日間の固形餌時にプロプラノロールを投与すると、萎縮からの回復は完全に抑制された。また液状餌 17 日の最後の 3 日間にピロカルピン、イソプレナリンあるいはニコチンを投与すると、腺重量は 78 – 121% まで回復した。これらの結果は、この回復に交感神経系の伝達物質が関与することを示唆する。次世代シーケンサーを用いたバルク RNA-Seq により耳下腺の遺伝子発現を網羅的解析すると、液状餌飼育後に 1 日だけ固形餌で飼育した群において、液状餌群と比べ 477 遺伝子が発現上昇、124 遺伝子が発現低下を示した。発現上昇する遺伝子群には、細胞増殖や分化（24 個）、血管や神経新生（11 個）、唾液分泌関連分子（9 個）あるいは免疫系を制御する多数の遺伝子（295 個）が認められた。本研究によって、咀嚼刺激による耳下腺回復に交感神経系が関与することが明らかとなった。交感神経系の活性化により耳下腺で変動する遺伝子がどのようにこの回復に関わるのかについてはさらに検討が必要である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-10] 喫煙者と非喫煙者における、うま味刺激誘導性唾液タンパク質バイオマーカーの評価

古山 昭¹、大須賀 謙二¹、川合 宏仁¹ (1. 奥羽大 歯 口腔機能分子生物)

キーワード：唾液・唾液腺、歯周疾患、分泌・吸収

安静時唾液よりも生理状態の影響を受けやすいうま味誘導性唾液を使用することで、唾液タンパク質を利用した疾患診断検査の精度が向上する可能性がある。喫煙が種々の疾患リスクを増大させる観点から、喫煙が唾液タンパク質発現に与える影響を、安静時唾液とうま味誘導性唾液とで比較検討した。本研究の被験者は学生ボランティアで、非喫煙者 7 名と喫煙者 7 名を比較した。研究は倫理審査委員会の承認を得て実施した。安静時およびうま味刺激後に唾液を採取し、二次元電気泳動でタンパク質を解析した。喫煙者と非喫煙者のタンパク質スポット強度の差異に基づき、8 つのタンパク質スポットを選び、PMF (MALDI-TOF) 法で同定した。二次元電気泳動の結果、148 のタンパク質スポットで大きな発現量の変動が見られた。返答の特に大きい 8 つのタンパク質を同定した。中でも、glutathione peroxidase 8 (GPX8) は非喫煙者ではうま味刺激後に著明な発現増加が見られた一方、喫煙者では変動がほとんどなかった。また、Q-nucleotide N-glycosylase 1 は、非喫煙者での大幅な発現減少が喫煙者では見られず、疾患診断に有用な特性を示した。非喫煙者および喫煙者のマーカータンパク質発現量の比を診断指標値とした場合、この値が大きいほど診断精度が高いといえる。安静時唾液を用いた先行研究では、

GPX 活性の診断精度指標値は 1.1 または 1.4 であった。驚くべきことに、本研究でうま味刺激 22 分後の唾液を用いて GPX8 の発現量を測定した結果、指標値は 13.5 となり、先行研究の約 10 倍の精度を示した。結論として、うま味刺激による唾液は安静時唾液よりも喫煙の診断に有利であり、喫煙がリスクファクターとなる種々の疾患の診断にも有効である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-11] 唾液腺由来 HSY 細胞からの細胞外小胞の分離

加藤 治¹、横山 愛¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸歯 生理)

キーワード：唾液・唾液腺、その他、生理活性物質

【目的】唾液は血液を原料とすることから、生体内の状態をよく反映している。細胞から放出される細胞外小胞の 1 つであるエクソソームは RNA やタンパク質を含んでおり、バイオマーカーの候補として注目されている。しかし、唾液中にはエクソソーム以外の細胞外小胞も存在し、また唾液腺細胞由来だけでなく、細菌由来も混在するため、バイオマーカーとして利用するためにはこれらを区別する必要がある。今回、唾液腺細胞のエクソソームを検出するため、ヒト唾液腺由来細胞 (HSY 細胞) の培養上清からエクソソーム分離法の検討を行った。【方法】HSY 細胞は 10% FCS 含有 D-MEM/F-12 培地で 80% コンフルエントになるまで培養した。FCS 中のエクソソームを 100,000 × g 超遠心で除いたエクソソーム除去 FCS 含有培地に交換し、さらに 48 時間培養した。培養上清から 600 × g 遠心により浮遊細胞を除去し、さらに 10,000 × g で細胞夾雑物を除去した。さらにその上清を 100,000 × g 超遠心し、沈殿物をエクソソーム分画として回収した。SDS-PAGE 後、エクソソームマーカーである HSP70 をウェスタンブロットにて検出した。細胞外小胞の存在を確認するためエクソソーム分画を Exo Sparkler 膜ラベリングキット (DOJIN) にて膜染色を行った。電子顕微鏡観察は Karnovskys solution で固定後、JEM-1400 Flash にて行った。【結果】100,000 × g 沈殿物にはエクソソームマーカーである HSP70 が検出され、膜染色により細胞外小胞の存在が示唆された。さらに電子顕微鏡観察により、直径約 100 nm のエクソソーム様構造物が観察された。【結論】唾液腺由来の HSY 細胞から放出されたエクソソームは 100,000 × g 沈殿物として回収できることが明らかとなった。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-12] 唾液腺への組織傷害で誘導された腺房細胞増殖因子の作用機序の検討

横山 愛¹、加藤 治¹、吉垣 純子¹ (1. 日大 松戸歯 生理)

キーワード：唾液・唾液腺、その他、生理活性物質

唾液腺は傷害を受けると萎縮した腺房細胞が観察される。しかし、その傷害を除くと萎縮した腺房細胞が元の状態に回復することが報告されている。我々は BMP2 の遺伝子発現が傷害を受けた唾液腺で増加することを見出した。本研究では BMP2 の役割および作用機序の検討を行った。野生型マウス (オス) を用いて深麻酔下にて片側耳下腺導管をマイクロクリップで結紮した。結紮 7 日目に耳下腺を摘出し、BMP2 の遺伝子発現量の測定、および抗 Ki67 抗体による免疫組織化学染色を行った。コントロールは偽手術を行った耳下腺とした。続いて、マウス耳下腺腺房細胞の初代培養細胞を作製した。BMP2 存在下、BMP2 および BMP 受容体阻害剤 (LDN193189) 存在下で培養を行った。培養細胞について、細胞増殖能の測定、抗 E-cadherin 抗体、抗 vimentin 抗体、抗 Smad1 抗体および抗リン酸化 Smad1 (P-smad1) 抗体を使用して、イムノブロットを行った。コントロールは BMP2 非添加の培養細胞とした。導管結紮を行った耳下腺における BMP2 の遺伝子発現量と細胞増殖能はコントロールと比較して増加した。BMP2 を添加した培養細胞では、細胞増殖能がコントロールと比較して高値を示した。培養細胞では E-cadherin の発現が検出され、vimentin は検出されなかった。Smad1 は BMP2 存在下、BMP2 および BMP 受容体阻害剤存在下でタンパク質発現が認められた。一方で、P-smad 1 は BMP2 存在下のみで発現

が観察された。以上のことから、BMP2 は耳下腺の再生または回復に関わっている可能性が予想される。また、そのシグナル伝達経路としては、Smad1 を介したものであることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-13] 唾液腺細胞の Cdc42 欠損が SNARE 発現とエンドサイトーシスに与える影響：細胞極性と分泌機能維持の新たな制御経路

設案 彰子¹、長瀬 春奈²、大野 雄太²、柏保 正典³ (1. 朝日大 歯 生物、2. 朝日大 歯 薬理、3. 朝日大 歯 基礎教育)

キーワード：唾液・唾液腺、その他、分泌・吸収

【目的】唾液腺の機能維持において細胞骨格の制御が重要な役割を果たすことが知られている。Rho ファミリー低分子量 GTPase の一つである Cdc42 は、細胞極性の確立や細胞骨格の再構築に関与することが他の組織で報告されているが、唾液腺細胞における具体的な機能は不明であった。本研究では、唾液腺細胞における Cdc42 の役割を明らかにすることを目的とした。【方法】唾液腺腺房細胞特異的 Cdc42 ノックアウトマウスの唾液腺組織を解析した。免疫蛍光染色法で細胞極性と輸送関連タンパク質の局在を、ウェスタンブロット法で発現量を解析した。また、FM4-64 を用いてエンドサイトーシスを評価した。【結果】Cdc42 ノックアウト唾液腺細胞では、腺腔側膜マーカーの AQP5 とリサイクリングエンドソームマーカーの Rab11a が腺腔側膜近傍の小胞上に異常集積した。一方、基底側膜マーカーの NKCC1 の局在は変化しなかった。膜融合に関与する SNARE タンパク質である VAMP2 と VAMP4 の発現量が低下し、エンドサイトーシスが抑制された。【考察】Cdc42 欠損による VAMP2 と VAMP4 の発現量低下とエンドサイトーシスの抑制は密接に関連していると考えられる。これら SNARE タンパク質の減少は、小胞形成や膜融合プロセスを阻害し、エンドサイトーシスの初期段階に影響を与える可能性がある。さらに、エンドソームから細胞膜へのリサイクリング経路も障害され、その結果として AQP5 や Rab11a 陽性小胞の異常集積が生じると考えられる。これらの現象から、Cdc42-SNARE- エンドサイトーシス経路の破綻が、唾液腺細胞の極性維持と分泌機能の低下を引き起こす主要因であると考えられる。今後、Cdc42 による SNARE タンパク質の発現制御メカニズムについて、さらなる研究が必要である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-14] 陰イオンチャネル Ttyh3 の唾液腺分泌顆粒における局在と機能

福島 美和子¹、吉垣 純子²、佐藤 慶太郎³、井上 知¹、藤川 芳織¹、野中 直子¹ (1. 昭大 歯 口腔解剖、2. 日大 松戸歯 生理、3. 日大松戸 歯 生理、4. 朝日大 歯 薬理)

キーワード：唾液・唾液腺、消化、分泌・吸収

【目的】Ttyh ファミリーはクロライドイオンを選択的に透過する陰イオンチャネルであり、容量依存性、カルシウム感受性や細胞膜屈曲との関係に注目が集まっている。我々は唾液腺に Ttyh ファミリーメンバーの Ttyh3 が発現することを見出し、その細胞内局在と分泌機能における役割を検討した。【材料及び方法】モデル動物には 6 週齢雌性 C57BL/6 マウス並びに Sprague-Dawley ラットを用いた。リアルタイム PCR 解析には Trizol で抽出した Total RNA を用いた。細胞内局在は、 β 受容体作動薬およびムスカリン受容体作動薬を腹腔内注射で投与 10 分後に 4% パラホルムアルデヒドで固定した唾液腺を用い、抗 Ttyh3 抗体を用いた蛍光免疫染色で非刺激群の形態と比較した。観察には共焦点レーザー顕微鏡を用いた。【結果および考察】マウスでは、Ttyh3 は他のファミリーメンバーに比較して耳下腺、顎下腺において最も mRNA 発現量が高かった。抗 Ttyh3 抗体は非刺激群の耳下腺腺房細胞において、細胞内の分泌顆粒部に陽性反応を示した。腺房細胞の分泌顆粒に対する組織像は、マウスとラットで同様の局在傾向を示した。 β 受容体作動薬のイソプロテレノールで刺激したところ、Ttyh3 は分泌顆粒部での蛍光強度が減少し、一方で腺腔側膜での蛍光強度の増強がみられた。ムスカリン受容体作動薬のカルバコール刺激では、このような反応は見られなかった。以上のことから、Ttyh3 は唾液腺腺房細胞における分泌機能に重

要な役割を担うことが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-15] カルバコールにより誘発される顎下腺腺房細胞 Cl⁻ 分泌の SGLT1 による維持機構

杉田 誠¹ (1. 広大院医 口腔生理)

キーワード：唾液・唾液腺、消化、分泌・吸収

顎下腺腺房細胞ではカルバコール刺激により、Ca²⁺ 依存性 Cl⁻ チャネル (TMEM16A) が活性化され、Cl⁻ が腺腔側へ分泌され、水分分泌が惹起される。基底側方膜の NKCC を介して細胞内に輸送された Cl⁻ が TMEM16A を介し分泌され、Cl⁻ 分泌と水分分泌が持続される。これまでの研究で、phlorizin 投与により SGLT1 を介するグルコース取り込みを阻害した際に、顎下腺からの水分分泌が抑制されることが明らかとなったため、phlorizin 投与の Cl⁻ 分泌への影響を精査した。本研究では顎下腺腺房細胞において、カルバコール刺激により誘発される Cl⁻ 電流をグラミシジン穿孔パッチクランプ下とホールセルパッチクランプ下で比較解析し、それら Cl⁻ 電流に対する phlorizin の効果を調べ、SGLT1 活性が Cl⁻ 分泌の調節に関与する機構を探究した。グラミシジン穿孔パッチクランプ下において、腺房細胞をカルバコール刺激すると振動性 Cl⁻ 電流が誘発された。この振動性 Cl⁻ 電流は NKCC 阻害剤の bumetanide で抑制されたため、NKCC を介して細胞内に取り込んだ Cl⁻ を TMEM16A を介し分泌する Cl⁻ 輸送動態が記録されていることが示された。一方、ホールセルパッチクランプで観察される振動性 Cl⁻ 電流は TMEM16A の活性化状態を示した。ホールセルパッチクランプ下で観察される振動性 Cl⁻ 電流は phlorizin 添加による SGLT1 阻害により部分的に抑制されたことより、TMEM16A 活性が部分的に抑制されていることが示唆された。またグラミシジン穿孔パッチクランプ下で観察される振動性 Cl⁻ 電流は phlorizin 添加により抑制され、SGLT1 阻害は NKCC を介する Cl⁻ 流入に依存した Cl⁻ 輸送に影響を与え、振動性 Cl⁻ 分泌を抑制することが明らかとなった。SGLT1 活性はカルバコールにより誘発される顎下腺腺房細胞からの振動性 Cl⁻ 分泌を維持し、Cl⁻ 分泌の律速過程として働くことが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-2-16] マウス顎下腺における PER2::LUC 発現変動の発生と生後発達の過程

内田 仁司¹、中村 渉² (1. 富山大 医 分子医科薬理、2. 長大院医歯薬 加齢口腔生理)

キーワード：唾液・唾液腺、発生・分化、その他

24 時間型の現代社会において、生活リズムの変調に伴う健康障害が大きな問題となっている。口腔領域では、不規則な時刻での摂食などに伴う代謝異常や消化器症状、唾液分泌障害を訴える症例が増加している。ヒトの安静時唾液は、活動期である昼間に多く分泌され、休止期である夜間に低下する日内変動を示すことが知られているが、その詳細な制御機構は不明な点も多い。我々は、マウスの顎下腺において *Aqp5* の発現が日内変動を示すことを報告し、その発現変動の制御に時計遺伝子が関係している可能性を示した。さらに、出生直前と成獣の顎下腺の時計遺伝子発現の位相が異なることを見出した。このことは、出生直後は未熟な末梢の体内時計が生後発達に伴って成熟することを示唆する。そこで、唾液腺機能分子の発現変動に関与する概日時計機構の成熟過程の検討を行った。時計遺伝子 *Per2* の下流に *Luciferase* を導入した遺伝子組換え発光レポーター (PER2::LUC) マウスを用いて、生後 0 日齢 (Postnatal day 0: P0) から成獣までの顎下腺および概日時計機構の中核である視交叉上核の発光リズムの測定を行った。さらに、赤外線カメラを用いて母獣の世話行動の記録、解析を行った。胎生期顎下腺において、PER2::LUC 発現は分枝形態形成の進行に伴って明瞭な概日変動を生じた。顎下腺 PER2::LUC のピーク位相は出生直前および出生直後において休止期 (明期) の前半に位置したが、成長に伴い活動期 (暗期) にシフトした。これは、母獣の世話行動の時間変遷と相関を認めた。一方で視交叉上核におけるピーク位相は一貫して活動期の前半に位

置した。以上のことから、『胎生期の器官の分化段階』と『概日時計機構の発生』および、『器官機能の生後発達』と『概日時計機構の成熟』は相互に関連することが示唆される。また、器官の正常な生後発達に影響する環境要因として、日内時刻依存的な母獣の世話行動が作用することが考えられる。

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P2-1-61] マウスマクロファージ様 RAW-ASC 細胞の炎症性サイトカイン産生における Toll-like receptor 2 リガンドとアレンドロネートの相乗効果
玉井 利代子¹、清浦 有祐¹ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御)
- [P2-1-62] 歯周病原細菌に特異的な免疫応答による歯周病の病態形成機構の解明
永尾 潤一¹、中上 昌信¹、岸川 咲吏^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、根来 (安松) 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 寛¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-1-63] 歯周病原細菌感染による歯周病マウスモデルの病態評価
Nakagami Masanobu^{1,2}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、豊永 憲司^{1,3}、岩井 寛¹、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、吉永 泰周^{2,3}、坂上 竜資²、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔治療 歯周、3. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-1-64] シグナル分子 PRIP は腸管関連リンパ組織の形成に必須の分子である
木屋 奈央子¹、川野 真太郎⁵、自見 英治郎^{3,4}、松田 美穂³ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 生医研 粘膜防御、3. 九大 院歯 口腔細胞、4. 九大 院歯 OBT 研究セ、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)
- [P2-1-65] 低酸素環境にあるマスト細胞での LPS 誘導性 IL-13、IL-33 発現における HIF-1 α の役割
千葉 紀香¹、大西 智和¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔生化)
- [P2-1-66] エピカテキンは歯肉線維芽細胞における CCL19 発現を抑制し歯周炎の進行を緩和する
佐野 朋美¹、袁 美群¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)
- [P2-1-67] 糖尿病を発生した *T. denticola* 感染を伴う実験的歯周炎マウスの IgA 腎症の発症
大西 智和¹、橋本 雅仁²、千葉 紀香¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔生化、2. 鹿大 院理工 化学生命工学プログラム)
- [P2-1-68] *P. gingivalis* LPS と低量 A β の共負荷はミクログリアの依存したニューロンにおけるシナプス喪失を引き起こす
桂 淑格^{1,2}、武 洲^{2,3}、佐野 朋美²、兼松 隆² (1. 九大 院歯 口腔顎顔面外科、2. 九大 院歯 口腔機能分子、3. 九大 院歯 OBT 研究センター)

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-61] マウスマクロファージ様 RAW-ASC 細胞の炎症性サイトカイン産生における Toll-like receptor 2 リガンドとアレンドロネートの相乗効果

玉井 利代子¹、清浦 有祐¹ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御)

キーワード：微生物、自然免疫、細菌毒素

【目的】Toll 様受容体 (TLR) は、微生物または菌体成分を認識する。アレンドロネート (ALN) は、炎症性の副作用がある骨吸収抑制薬である。本研究では、ASC 遺伝子を導入したマウスマクロファージ様 RAW-ASC 細胞を用いて、TLR2 リガンドが誘導する炎症性サイトカイン産生における ALN の効果を検討した。

【方法】RAW-ASC 細胞を ALN 含有または非含有培地で前処理後、TLR2 リガンド含有または非含有培地でインキュベートした。培養上清中の IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、腫瘍壊死因子 α (TNF- α) または核内 AP-1 と NF- κ B は、酵素免疫測定法 (ELISA) を使用して定量した。MyD88、カスパーゼ 11、NLRP3、ASC、NF- κ B p65、およびアクチンの発現はウェスタンブロッティングによって検討した。TLR2 発現はフローサイトメトリーを使用して検討した。

【結果と考察】ALN は、RAW-ASC 細胞の、Pam₃CSK₄ が誘導する IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、および TNF- α の放出と MyD88 発現を増加した。MyD88 抑制剤である ST-2825 は、ALN によるこれらのサイトカインの放出増加を抑制した。ALN による前処理によって、RAW-ASC 細胞の Pam₃CSK₄ が誘導する NF- κ B 活性化が增強され、AP-1 活性化は增強した。SARS-CoV-2 の リコンビナント S タンパク質と ALN は、RAW-ASC 細胞における IL-1 α 、IL-1 β 、および IL-6 の放出を相乗的に増加した。以上の結果は、ALN が MyD88 発現の增強を介して TLR2 リガンドが誘導する炎症性サイトカイン産生を増加し、この増加には RAW-ASC 細胞における NF- κ B と AP-1 活性化の增強を伴うことを示唆する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-62] 歯周病原細菌に特異的な免疫応答による歯周病の病態形成機構の解明

永尾 潤一¹、中上 昌信¹、岸川 咲吏^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、根来 (安松) 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 覚¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、獲得免疫、細菌

歯周病は口腔内の歯周病原細菌が原因となり発症する疾患であり、歯を喪失する最も大きな原因となる。歯周病の病態形成には、ヘルパー T 細胞による免疫応答が関与し、その中でもサイトカイン IL-17 を産生する T 細胞である Th17 細胞が重要な役割を果たすことが明らかになっている。しかしながら、Th17 細胞による免疫応答を誘導する抗原など、歯周病の病態形成における Th17 細胞の応答機構は不明な点が多い。我々はこれまでに歯周病との関連性が高い Red complex に分類される歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* をマウスに感染することで歯周病を発症する、歯周病マウスモデルを構築してきた。本研究では、構築した歯周病マウスモデルを用いて、Th17 細胞を誘導する *P. gingivalis* 由来の抗原を特定することを目的とする。In vitro において、*P. gingivalis* 菌体成分を抗原として骨髄由来樹状細胞に抗原提示させ、*P. gingivalis* 感染マウス由来の CD4+ T 細胞の Th17 細胞への分化をフローサイトメーターにより評価した。我々は Th17 細胞を誘導する菌体成分として外膜小胞ベシクルを特定した。さらに、外膜小胞ベシクルを HPLC や二次元電気泳動などを用いて分画し、プロテオミクス解析により抗原をタンパク質レベルに絞り込んでいる。本発表では、Th17 細胞を誘導する *P. gingivalis* 由来の抗原の絞り込みと歯周病の病態形成への影響について報告する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-63] 歯周病原細菌感染による歯周病マウスモデルの病態評価

Nakagami Masanobu^{1,2}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、豊永 憲司^{1,3}、岩井 寛¹、加地 英美¹、岩沼 青葉¹、吉永 泰周^{2,3}、坂上 竜資²、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔治療 歯周、3. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、獲得免疫、細菌

歯周病は歯科の 2 大疾患の 1 つであり、歯を喪失する最も大きな原因となる。高齢化が急速に進む我が国において、歯周病の患者数は増加しており、社会的関心は高い。歯周病は口腔内に常在する歯周病原細菌が関与することが知られている。近年の報告で、歯周組織の炎症や歯槽骨の吸収を促進する歯周病の病因は、宿主免疫応答、特にサイトカイン IL-17A を産生する Th17 細胞が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。我々のグループは最近、歯周病の病態形成には、腸 - 口腔連関による Th17 細胞による免疫応答が関与することを報告している。我々はこれまでに腸 - 口腔連関による歯周病マウスモデルを構築しており、歯周病との関連性が高い Red complex に分類される *Porphyromonas gingivalis* を口腔感染の事前にマウスの腸管に投与することで腸管を主体とした全身性の Th17 細胞による免疫応答を誘導させ、その後に口腔感染することで歯周病を発症させる。構築した歯周病マウスモデルの歯周病の病態は、実体顕微鏡を用いてマウス上顎骨臼歯部のセメントエナメル境と歯槽骨頂の距離を計測することで評価してきた。また、我々は μ CT を用いてセメントエナメル境と歯槽骨頂の距離の測定を含めて歯槽骨吸収を評価する系を構築している。本発表では、腸 - 口腔連関による歯周病マウスモデルの歯周病の病態を評価する系について報告する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-64] シグナル分子 PRIP は腸管関連リンパ組織の形成に必須の分子である

木屋 奈央子¹、川野 真太郎⁵、自見 英治郎^{3,4}、松田 美穂³ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 生医研 粘膜防御、3. 九大 院歯 口腔細胞、4. 九大 院歯 OBT 研究セ、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)

キーワード：造血器・リンパ組織、発生・分化、その他

腸管にはパイエル板をはじめとする腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphatic tissue: GALT) と呼ばれる独自の粘膜防御系が発達し、必要に応じて免疫応答により栄養や共生菌の許容及び病原菌などの排除を行う。腸管免疫を司る GALT の形成において、3 型リンパ球と間葉系細胞の相互作用が必須と考えられているが、その分子基盤は不明な点が多い。PRIP [phospholipase C (PLC) related but catalytically inactive protein] は、Ins(1,4,5)P3 結合性だが PLC 酵素活性を持たない分子として見いだされた、種間で保存された分子である。PRIP1/2 double knockout (DKO) マウスの解析過程で、パイエル板がほぼ欠損していることが見出された。これまで PRIP の免疫系における役割は不明であったため解析を始めたところ、DKO マウスでは GALT 以外のリンパ組織はほぼ正常に存在しており、PRIP の GALT 形成制御への特異性が示唆された。PRIP1、PRIP2 の各単独 KO で検討したところ、全身及びリンパ球特異的な PRIP2KO マウスでパイエル板数が減少し、PRIP2 がリンパ球においてパイエル板形成に重要であることが明らかとなった。成体 PRIP2KO マウスで残存するパイエル板組織は、サイズ及び濾胞数が著しく減少し T、B 細胞の区画境界が乱れていた。新生仔の DKO 及び PRIP2KO マウスのパイエル板予定領域 (原基) の免疫染色により、VCAM+ICAM+ の活性化線維芽細胞とリンパ球の凝集は観察されたが、集簇リンパ球数及び凝集頻度は野生型に比べ顕著に減少していた。これらのことから、PRIP2 欠損によりパイエル板形成過程の新生仔時期の原基形成においてリンパ球の凝集が障害されその後のパイエル板形成が進まなくなるものと考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-65] 低酸素環境にあるマスト細胞での LPS 誘導性 IL-13、IL-33 発現における HIF-1 α の役割

千葉 紀香¹、大西 智和¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔生化)

キーワード：その他、自然免疫、シグナル伝達

マスト細胞は主要な免疫系細胞の 1 つであるが、寄生虫感染やアレルギー喘息のみならず、近年では細菌感染に対する生体防御においても重要な役割を果たすことが知られている。また、その生体内分布は広く、外界と接する組織だけではなく、骨においては皮質骨内に多数存在することも報告されている。大気中の酸素濃度が 20% である (normoxia) のに対し、体内の細胞の多くは通常状態においても酸素濃度が平均 5% 程度と大気中の酸素濃度に比較して著しく低い環境にあり (physoxia)、さらに感染部位で通常みられる炎症部位に関しては 2% 以下という低酸素環境 (hypoxia) になることが知られている。我々は、マスト細胞が LPS 刺激に反応して炎症性サイトカインのみならず Th2 サイトカインをも産生することや、関与する重要なシグナル伝達経路について報告してきているが、マスト細胞が実際にエンドトキシンに遭遇するであろう低酸素環境下におけるマスト細胞の応答についての詳細な報告はない。我々は、まずマスト細胞株である MC/9 を hypoxia である 2% O₂ 環境下におき hypoxia 誘導性分子である HIF の細胞内タンパク量の変化を確認した。MC/9 内の HIF1 α は hypoxia 移行後 1 ~ 2 時間、HIF2 α は遅れて 6 時間でそれぞれ増加することを確認した。続いて hypoxia 環境下で LPS 刺激を行い、各種サイトカインの発現をリアルタイム PCR にて確認したところ、normoxia に比べて TNF の発現は低下していたが IL-13 と IL-33 の発現は有意に上昇していた。マスト細胞の主要な細胞内シグナル分子の活性を確認したが HIF 以外は両群で大きな差はなかった。次に HIF1 α をノックダウンしたところ、TNF 発現には影響がなかったが、hypoxia による IL-13 と IL-33 の発現増強がなくなった。これらのことから、hypoxia によって増加する HIF1 α が LPS により誘導される IL-13 と IL-33 の発現と増強に重要な役割を果たしていることが示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-66] エピカテキンは歯肉線維芽細胞における CCL19 発現を抑制し歯周炎の進行を緩和する

佐野 朋美¹、袁 美群¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、細菌毒素

【背景と目的】歯周炎は、薬物療法の開発を必要とする慢性炎症性疾患である。エピカテキン (EC) は、カカオ抽出物に含まれる主要なポリフェノールで、多くの薬理学的特性を持っている。そこで本研究では、マウスモデルを使用し、エピカテキンの C-C motif chemokine ligand 19 (CCL19) を介した歯周炎に対する抑制効果を検討した。

【材料と方法】マウスの上顎臼歯周囲に 5-0 絹糸を 7 日間結紮し、実験的歯周炎を誘発した。抗 CCL19 抗体で免疫染色を行い、歯肉組織における CCL19 の発現を評価した。マウス歯肉線維芽細胞 (ESK-1 細胞) を LPS で刺激し、CCL19 発現を定量した。マウスマクロファージ様細胞 (RAW264.7 細胞) を EC で前処理後に CCL19 で刺激し炎症性サイトカインの発現を定量した。マウスに通常食 (ND)、高脂肪食 (HFD)、または EC を含む HFD (HFD + EC) を与え、実験的歯周炎を誘発した。周囲歯槽骨吸収の程度を 3D マイクロ CT 画像で分析した。

【結果】結紮誘発性歯周炎マウスの歯肉では CCL19 発現が高かった。ESK-1 細胞では LPS 刺激により CCL19 発現が亢進し、RAW264.7 細胞では CCL19 が TNF- α と IL-1 β の産生を誘導した。ESK-1 細胞における LPS 増強 CCL19 発現は、EC の前処理によって抑制した。また、マウスの EC 摂取は、HFD 負荷による歯槽骨吸収および CCL19 と炎症性サイトカインの発現を有意に減少させた。

【考察および結論】EC の持続的な摂取は歯周炎を軽減することを実証した。また、EC 処理は歯肉線維芽細胞における CCL19 発現を抑制し、マクロファージにおける炎症性サイトカインの発現を抑制することで歯肉組織の炎症

を改善した。したがって、EC は歯周炎治療の潜在的なターゲットとなる可能性がある。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-67] 糖尿病を発生した *T. denticola* 感染を伴う実験的歯周炎マウスの IgA 腎症の発症

大西 智和¹、橋本 雅仁²、千葉 紀香¹、松口 徹也¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔生化、2. 鹿大 院理工 化学生命工学プログラム)

キーワード：歯周組織、炎症、細菌

IgA 腎症は、糖尿病性腎症に次いで発症率の高い慢性糸球体腎炎であり、その原因は腎糸球体のメサンギウム領域に沈着する糖鎖修飾異常 IgA 免疫複合体とされているが、根本的な原因はまだ不明である。近年、ステロイドパルス療法に扁桃摘出を加えることが IgA 腎症治療に有効であることから、扁桃に存在する歯周病菌である *P. gingivalis* が IgA 腎症を誘発する可能性が示唆されている。しかし、IgA 腎症患者の扁桃に有意に存在する *T. denticola* (*T. d.*) が誘因との報告はほとんど無い。本研究では、糖尿病マウスモデルを用いて、*T. d.* 感染を伴う実験的歯周炎が IgA 腎症を発症させる可能性を検討した。方法として、野生型マウスに高脂肪餌 (HFD) を与えて糖尿病を誘発させ、*T. d.* を皮下注射で免疫した後、ワイヤーを使用して上顎第一臼歯を結紮し、*T. d.* を口腔内投与することで実験的歯周炎を発症させた。2 週間後の尿解析の結果、HFD マウスではアルブミン尿が認められ、*T. d.* を投与した実験的歯周炎を発症した HFD マウスでは、さらに高濃度のアルブミンと IgA が尿中に検出された。また、腎臓の PAS 染色と抗 IgA 抗体を用いた免疫染色により、*T. d.* を伴う実験的歯周炎発症の糖尿病マウスのみ糸球体に IgA の沈着が認められ、メサンギウム領域の肥厚も観察された。さらに、実験的歯周炎に抵抗性のある *Cot/Tpl2* ノックアウトマウスでは、同様の実験を行っても糸球体の IgA 沈着は認められず、尿中の IgA も減少した。これらの結果から、*T. d.* 感染を伴う実験的歯周炎が糖尿病を持つ IgA 腎症のモデル動物としての可能性が示唆され、ステロイド治療が難しい糖尿病関連 IgA 腎症の研究に貢献することが期待される。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-68] *P. gingivalis* LPS と低量 A β の共負荷はミクログリアの依存したニューロンにおけるシナプス喪失を引き起こす

桂 淑格^{1,2}、武 洲^{2,3}、佐野 朋美²、兼松 隆² (1. 九大 院歯 口腔顎顔面外科、2. 九大 院歯 口腔機能分子、3. 九大 院歯 OBT 研究センター)

キーワード：その他、炎症、その他

Synapse loss is the earliest neuronal damage before the onset of Alzheimer's disease (AD). Since LPS from *P. gingivalis* (PgLPS) is detected in AD brain, we investigated in this study whether PgLPS is involved in synapse loss during low A β loading. MG6 microglia and N2a neurons were exposed to PgLPS (0.1 μ g/mL), A β ¹⁻⁴² (0.1 μ M), or A β plus PgLPS (AL). In MG6 cells, the mRNA increases of TNF- α , IL-1 β and IL-6 were induced by PgLPS but not by A β . Importantly, significant further increases of these mRNA expressions and TNF- α production were found in AL-exposed MG6 cells compared to PgLPS-exposed cells. In addition, phosphorylation of I κ B and nuclear translocation of p65, a subunit of NF- κ B, were significantly increased and prolonged in AL-exposed MG6 cells compared to PgLPS-exposed cells. Although the expression of synapsin1 (SYN1) and postsynaptic density protein-95 (PSD-95), presynaptic and postsynaptic proteins, respectively, was not altered by direct exposure to PgLPS, A β or AL, both SYN1 and PSD-95 expression was significantly reduced by exposure to the conditioned medium from AL-exposed MG6 cells. These observations strongly suggest that PgLPS

induces a microglia-dependent synapse loss in neurons even at low $A\beta$ loading levels, and provide a new insight into the involvement of periodontitis in the earliest pathologies of AD.

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024年11月3日(日) 09:00～18:00 ポスター会場(ポンペ会館 1F)

- [P2-2-01] *Staphylococcus aureus* 由来膜小胞の経鼻免疫による抗原特異的 IgA 抗体応答の誘導についての検討
瀧澤 智美¹、齋藤 真規¹、泉福 英信¹ (1. 日大・松戸歯・感染免疫)
- [P2-2-02] *Candida albicans* 感染における免疫受容体シグナル関連分子の役割
豊永 憲司^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、田崎 園子¹、加地 英美¹、岸川 咲吏^{1,2}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来 香奈江^{1,2}、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P2-2-03] マウス刺激脾細胞のインターフェロン γ 産生能におよぼす間質細胞の効果はミダゾラムにより改変される
神谷 真子¹、高山 英次²、梅村 直己²、上野 恭平²、村松 泰徳³、川木 晴美²、近藤 信夫⁴ (1. 朝日大 営 化学、2. 朝日大 歯 口腔生化、3. 朝日大 歯 口腔外科、4. 朝日大 歯 化学)
- [P2-2-04] 糖尿病モデルマウス腎におけるナトリウム-グルコース共輸送体について
梶原 弘一郎¹、沢 禎彦²、関 愛子³、石川 翔子¹ (1. 福歯大 矯正、2. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖、3. 岡大 院医歯薬 麻酔)
- [P2-2-05] マウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞における炎症性サイトカイン誘導性マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現制御に関わる研究
阿部 カレン^{1,2}、横田 聖司¹、浅沼 莞奈²、帖佐 直幸¹、佐藤 和朗²、石崎 明¹ (1. 岩医大 歯 生化、2. 岩医大 歯 矯正)
- [P2-2-06] 末梢神経損傷後の脊髄後角におけるニューロンの興奮性の変化とグリア細胞の活性化
寺山 隆司¹、内部 健太¹、河野 尚平¹ (1. 広大 院医系 顎顔面解剖)
- [P2-2-07] 咬合支持の回復による認知症誘発因子の抑制作用
前芝 宗尚^{1,2}、鍛冶屋 浩^{2,3}、後藤 加寿子⁴、関 貴良史^{1,2}、藤田 亜美³、都築 尊¹ (1. 福歯大 有床義歯、2. 福歯大 口腔医研セ、3. 福歯大 細胞生理、4. 福歯大 歯科衛生)
- [P2-2-08] 3種混合味溶液に味覚嫌悪を条件づけられたラットの般化と消去の特徴
高橋 慎平¹、岩田 周介¹、安尾 敏明¹、諏訪部 武¹、裕 哲崇¹ (1. 朝日大 歯 口腔生理)
- [P2-2-09] カプサイシン添加によるマウス味溶液摂取行動への影響
岩田 周介¹、安尾 敏明¹、高橋 慎平¹、諏訪部 武¹、安松 啓子²、裕 哲崇¹、二ノ宮 裕三³ (1. 朝日大 歯 口腔生理、2. 東歯大 短大 歯科衛生、3. モネル化学感覚研)
- [P2-2-10] 絶水ラットに嗜好性または忌避性味溶液を提示した時の摂取行動の比較
真部 いづみ¹、山崎 真帆^{1,2,3}、高橋 慎平²、岩田 周介²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、河野 哲¹、裕 哲崇² (1. 朝日大 歯 歯科保存(歯内療法)、2. 朝日大 歯 口腔生理、3. 朝日大 歯 口腔外科)
- [P2-2-11] 慢性間欠的低酸素負荷が顎運動に関与する橋延髄網様体の神経核の活動性を与える影響

簗田 宜子^{1,2}、片桐 綾乃¹、豊田 博紀¹、田中 晋²、加藤 隆史¹ (1. 阪大 院歯 口腔生理、2. 阪大 院歯 口外)

[P2-2-12] 中枢神経系の損傷部で瘢痕組織を構築する線維芽細胞の発生起源について

吉岡 望^{1,2}、吉本 由紀³、井関 祥子³、影山 幾男¹ (1. 日歯大 新潟歯 解剖 1、2. 新大 院医歯 脳機能形態、3. 東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織)

[P2-2-13] ティラピア咽頭顎骨内に分布する迷走神経の中樞投射について

井村 幸介¹、船越 健悟¹ (1. 横市大 医 神経解剖)

[P2-2-14] 乳幼児期マウスのセボフルラン麻酔後脳神経障害のクロニジンによる予防効果

奥村 陽子¹、永井 亜希子²、奥田 真弘¹、池田 やよい² (1. 愛院大 歯 麻酔、2. 愛院大 歯 解剖)

[P2-2-15] ヒト甘味、うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子のグルココルチコイドによる発現制御機構の解析

豊野 孝¹、松山 佳恵²、片岡 真司²、瀬田 祐司² (1. 九歯大・LD 教育、2. 九歯大・解剖)

[P2-2-16] 閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける味覚嗜好性の変容

川端 由子¹、高井 信吾^{1,2}、岩田 周介³、實松 敬介^{1,4,5}、兼松 隆⁶、自見 英治郎^{5,7}、重村 憲徳^{1,4} (1. 九大 院歯 口腔機能解析、2. 九大 院歯 DDR 研究セ、3. 朝日大 歯 口腔生理、4. 九大 五感応用デバイス研究開発セ、5. 九大 院歯 OBT 研究セ、6. 九大 院歯 口腔機能分子、7. 九大 院歯 口腔細胞工学)

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-01] *Staphylococcus aureus* 由来膜小胞の経鼻免疫による抗原特異的 IgA 抗体応答の誘導についての検討

瀧澤 智美¹、齋藤 真規¹、泉福 英信¹ (1. 日大・松戸歯・感染免疫)

キーワード：微生物、獲得免疫、細菌

Staphylococcus aureus 薬剤耐性菌による院内感染を引き起こすなど、感染症予防対策が求められている細菌の一つである。本菌は膜小胞を分泌する。この膜小胞には病原因子など様々な分子が含まれており、抗原性を有していることが知られている。*S. aureus* 感染は呼吸器を中心に起こるため、気道粘膜に防御免疫を構築することが効果的であると考えられる。そこで、本研究では、*S. aureus* 由来膜小胞を抗原とし、経鼻ワクチンとしての効果について検討した。また、粘膜アジュバントとして、水酸アパタイトを用いた。BALB/c マウスに 0, 3, 5 週間目に膜小胞のみ、膜小胞と水酸アパタイト、膜小胞と poly(I:C) を経鼻免疫し、追加免疫の前日および最終免疫から 2 週間後に唾液と血液を採取し、誘導された抗原特異的抗体応答およびサイトカインについて解析した。その結果、膜小胞単独投与群で膜小胞特異的唾液中 IgA、血清中 IgG 抗体応答ともに最も高いレベルで誘導された。一方、膜小胞と水酸アパタイトを共免疫した群では、著しく低い抗体応答を誘導した。粘膜アジュバントとして知られている Poly(I:C) を共投与した群でも同様に低レベルの抗体応答を誘導した。膜小胞単独免疫マウスの脾臓細胞を *in vitro* で抗原で再刺激したところ、IFN- γ が有意に産生された。IL-4 は産生されなかった。以上の結果から、*S. aureus* 由来膜小胞はそれ自体アジュバント活性を有し、膜小胞単独で粘膜免疫を誘導することが示された。さらに Th1 有意の応答を誘導することが示唆された。一方、アジュバント剤を加えると特異抗体の誘導が阻害されることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-02] *Candida albicans* 感染における免疫受容体シグナル関連分子の役割

豊永 憲司^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、田崎 園子¹、加地 英美¹、岸川 咲吏^{1,2}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来香奈江^{1,2}、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、感染、真菌

皮膚や粘膜に常在真菌として定着している *Candida albicans* (*C. albicans*) は、免疫抑制剤の使用や高齢化に伴う宿主抵抗力の低下に伴って口腔カンジダ症や、時に播種性カンジダ症を引き起こす。一般に、*C. albicans* 感染に対する防御には、Dectin-1 や Dectin-2 といった ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) 共役型 C 型レクチン受容体 (CLR) を介した自然免疫活性化と、それに引き続いて誘導される T 細胞、特にインターロイキン 17 (IL-17) 産生を特徴とする Th17 細胞による獲得免疫が重要な役割を担うが、これら免疫細胞のエフェクター機能の発現やその制御機構には未だ不明な点が多い。こうした背景から、我々は、*C. albicans* 感染に対する防御応答において未だ明らかにされていない免疫細胞のエフェクター機能発現やその制御機構について、免疫受容体シグナル関連分子の観点から解析を行った。口腔カンジダ症モデルでは、遺伝子欠損マウスは、野生型マウスと同等の表現形を示したものの、全身性のカンジダ症モデルでは、生存率が低下する傾向にあった。本演題では、こうした表在性・侵襲性 *C. albicans* 感染における宿主防御機構について議論したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-03] マウス刺激脾細胞のインターフェロン γ 産生能におよぼす間質細胞の効果はミダゾラムにより改変される

神谷 真子¹、高山 英次²、梅村 直己²、上野 恭平²、村松 泰徳³、川木 晴美²、近藤 信夫⁴ (1. 朝日大

営 化学、2. 朝日大 歯 口腔生化、3. 朝日大 歯 口腔外科、4. 朝日大 歯 化学)

キーワード：造血器・リンパ組織、腫瘍、生理活性物質

【目的】腫瘍組織内の免疫抑制環境の形成には、がん関連線維芽細胞に代表される「間質細胞」の寄与が注目されており、我々もマウス胎児由来線維芽細胞株 (10T1/2) が、口腔扁平上皮癌細胞株 (Sq-1979) 由来の液性因子の作用をうけて、刺激脾細胞からのインターフェロン (IFN) - γ 産生を強く抑制することを明らかにしている。本研究では、麻酔薬の免疫かく乱作用の実態を検討する目的で、麻酔導入薬・鎮静薬のひとつであるミダゾラムが、この 10T1/2 免疫調節機能にあたえる影響を観察した。【方法】細胞は C3H/HeN マウスより単離し、10T1/2 共存下で抗 CD3 抗体を用いて脾細胞を 48 時間刺激した。培養後の IFN- γ 産生量は ELISA 法にて測定した。また、中枢型ベンゾジアゼピン受容体 (BZPR) 拮抗薬としてフルマゼニルを、末梢型 BZPR 拮抗薬として Pk11195 を用いた。【結果と考察】40 万個のマウス脾細胞に対し、わずか 3000 個の 10T1/2 を共培養させると、刺激脾細胞からの IFN- γ 産生は約 1 ~ 2 割減少し、S-1979 の馴化培地非存在下でも若干ながら 10T1/2 の抑制効果が観察された。本培養系にミダゾラムを添加したところ、10T1/2 の IFN- γ 産生抑制効果はミダゾラム濃度依存的に減弱していき、5 μ g/mL 以上では、むしろ 10T1/2 共存下の方が脾細胞単独の場合より IFN- γ 産生は有意に高値を示した。本培養系にフルマゼニル (0.75 ~ 7.5 μ M) あるいは Pk11195 (0.75 ~ 15 μ M) を添加した場合でも、10T1/2 共存下での IFN- γ 産生の推移は対照群 (溶媒である DMSO のみを添加) と差は認められず、用いた濃度範囲ではミダゾラムの効果は解消されなかった。以上の結果から、ミダゾラムは、1) マウス刺激脾細胞の IFN- γ 産生に対する 10T1/2 の効果を改変し、高濃度領域ではむしろ 10T1/2 は IFN- γ 産生の賦活化に寄与すること、2) 本効果は BZPR を介すものではない可能性が指摘できた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-04] 糖尿病モデルマウス腎におけるナトリウム - グルコース共輸送体について

梶原 弘一郎¹、沢 禎彦²、関 愛子³、石川 翔子¹ (1. 福歯大 矯正、2. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖、3. 岡大 院医歯薬 麻酔)

キーワード：上皮組織、炎症、分泌・吸収

重度歯周疾患のある糖尿病患者が腎症を合併する危険性の高いことは喫緊の問題である。我々は *P. gingivalis* 由来 LPS (Pg-LPS) 誘発性糖尿病性腎症マウスにおける白血球接着分子と腎生理活性物質の過剰発現を調べた。vascular endothelial cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) と E-selectin の過剰発現は、Pg-LPS 誘発性糖尿病性腎症の糸球体、尿細管、および尿細管間毛細血管で観察された。近年、糖尿病患者の腎臓におけるナトリウム - グルコース共輸送体 (SGLT2) の過剰発現が報告されている。我々は糖尿病マウスの腎糸球体内皮細胞において Toll 様受容体 TLR2 および 4 を発現することを報告した。本研究は、糖尿病マウス腎における TLR2 / 4 リガンドである Pg-LPS による SGLT2 の発現を調べることを目的としている。実験には、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発性糖尿病 ICR マウス (STZ-ICR)、Pg-LPS を投与された健常な ICR マウス (LPS-ICR)、および Pg-LPS 誘発性腎症を伴う糖尿病 ICR マウス (LPS-STZ) を用いた。SGLT2 の発現は、LPS-ICR または STZ-ICR よりも LPS-STZ の腎実質全体で有意に強かった。さらに、尿細管と尿細管周囲の両方、および LPS-STZ 腎糸球体で観察された。組織リアルタイム PCR および細胞 ELISA による分析では、SGLT2 遺伝子およびタンパク質の発現は、LPS-ICR または STZ-ICR よりも LPS-STZ で有意に強かった。腎における SGLT2 の異常発現は、糖尿病環境で Pg-LPS が加わると誘発されることが示唆された。したがって、歯周炎が糖尿病性腎症の独立危険因子であるばかりでなく、糖尿病の増悪因子である可能性を示唆していると考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-05] マウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞における炎症性サイト

カイン誘導性マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の発現制御に関わる研究

阿部 カレン^{1,2}、横田 聖司¹、浅沼 莞奈²、帖佐 直幸¹、佐藤 和朗²、石崎 明¹ (1. 岩医大 歯 生化、2. 岩医大 歯 矯正)

キーワード：骨・軟骨・関節、炎症、シグナル伝達

【目的】変形性顎関節症 (TMJ-OA) は下顎頭の軟骨組織破壊、顎関節周囲滑膜炎などの退行性病変を特徴とする炎症性疾患である。TMJ-OA 患者の患部由来滑液中にはマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2, MMP-9 が多量に存在し、これらの MMP が、その病態に関連することが報告されている。また MMP-2 と MMP-9 は、ゼラチナーゼとして知られているが、フィブロネクチンやエラスチンなどの複数の細胞外マトリックスを分解することも報告されており、顎関節滑膜組織などの炎症性破壊に深く関わるものと考えられている。しかし、顎関節滑膜組織における MMP-2 と MMP-9 の発現誘導機構の詳細については未だに不明のままである。本研究では、マウス顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞株 (FLS1) へ炎症性サイトカインを作用させた際に、MMP-2, MMP-9 の発現にどのように影響するのかを調査した。【方法】FLS1 細胞に炎症性サイトカインである TNF- α および IL-1 β を投与し、MMP-2 と MMP-9 の mRNA の発現量の変化を RT-qPCR 法で調査した。また、その発現誘導効果がどのようなシグナル伝達経路を介しているのかを MAPK (MEK/ERK、p38 並びに JNK) 阻害剤を用いて調査した。【結果】TNF- α 並びに IL-1 β は、FLS1 細胞における MMP-9 の mRNA レベルでの発現を有意に促進したが、MMP-2 mRNA の発現には影響しなかった。また MEK 阻害剤と p38 阻害剤は、TNF- α 誘導性及び IL-1 β 誘導性の MMP-9 の発現増強効果を減弱させた。一方、JNK 阻害剤は、TNF- α や IL-1 β 刺激で促進された MMP-9 mRNA の発現をさらに増強した。【結論】TNF- α と IL-1 β は、FLS1 細胞における MMP-9 の発現を促進することが示された。さらにこの促進効果は、MEK/ERK 並びに p38 に依存するものの、JNK によって抑制されることが示された。このように、炎症環境下の顎関節滑膜組織構成細胞では、MAPK が MMP-9 の発現量を正または負に調節することにより、局所の炎症反応の制御に関わる可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-06] 末梢神経損傷後の脊髄後角におけるニューロンの興奮性の変化とグリア細胞の活性化

寺山 隆司¹、内部 健太¹、河野 尚平¹ (1. 広大 院医系 顎顔面解剖)

キーワード：中枢神経、疼痛、生理活性物質

末梢神経損傷後の脊髄後角でニューロンの過剰な興奮とグリア細胞の活性化が起こり、これらの変化が神経障害性疼痛の発症や持続に関与していることが示されてきている。本研究は末梢神経損傷後の脊髄後角におけるニューロンの興奮性の変化およびグリア細胞の活性化が損傷を受けた神経が投射する部位とその周囲でそれぞれどのように起こるのかを明らかにすることを目的とした。そのためにラット第 5 腰神経結紮後の各時間経過において後肢への侵害熱刺激によって誘発される c-Fos 陽性ニューロンの分布を第 4-6 腰髄後角において検討した。また神経損傷後の各時間経過でミクログリアとアストロサイトの細胞マーカーである OX-42 と GFAP の免疫染色を行った。その結果、第 4 腰髄後角では神経損傷後 3 日で侵害熱刺激によって誘発される c-Fos 陽性ニューロン数が有意に増加したが、7 日以降では sham 手術群と同様のレベルの誘発となった。一方、第 5 腰髄後角では損傷後 3 日で c-Fos 陽性ニューロン数は有意に減少したが、14 日および 21 日で多くの陽性ニューロンが認められた。グリア細胞マーカーの免疫染色では OX-42 が神経損傷後 3 日、GFAP が神経損傷後 7-14 日をピークに損傷を受けた神経の投射部位で染色性の亢進が認められた。これらの結果は末梢神経損傷によって脊髄後角ニューロンの興奮性の変化およびグリア細胞の活性化が損傷を受けた神経の投射部位に関連してそれぞれ異なる様式で起こることを示すものであり、これらの変化が神経障害性疼痛の病態に関わっている可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-07] 咬合支持の回復による認知症誘発因子の抑制作用

前芝 宗尚^{1,2}、鍛冶屋 浩^{2,3}、後藤 加寿子⁴、関 貴良史^{1,2}、藤田 亜美³、都築 尊¹ (1. 福歯大 有床義歯、2. 福歯大 口腔医研セ、3. 福歯大 細胞生理、4. 福歯大 歯科衛生)

キーワード：中枢神経、加齢・老化、その他

[目的] 近年、歯を喪失した場合、口腔機能の低下、社会性の低下、口腔保健の QOL の低下などに関与していると共に、認知能が低下することが報告されている。しかしながら、義歯による咬合支持回復により認知症の発症リスクを軽減可能という報告はあるものの、未だこの機序を含めて明確な医学的実証を示すまでに至っていない。さらに、この咬合支持回復は、歯根膜に代わる口腔粘膜からの感覚入力がどの様にして補っているか全く不明である。本研究はアルツハイマー型認知症モデル (AD) マウスを用い、歯の喪失後の咬合支持回復と認知能維持の相関を明確にすることを目的とした。[方法] アルツハイマー型認知症モデルマウス (C57BL/6-App(tm3(NL-G-F)Tcs) 用い実験を行った。モデルマウスの上顎臼歯の抜歯群と抜歯 2 週間後にスーパーボンドにて下顎臼歯にワイヤー (1mm) 接着により咬合支持回復群を作成した。その後コントロール群との 3 群を用いた。本研究では 2 ヶ月齢にて抜歯後、アルツハイマー発症による異常行動が誘発される前段階 MCI(4-5 ヶ月齢) を中心にその前の正常時 (2 ヶ月齢)、及び発症後 (6 ヶ月齢以降) の 3 タイムポイントにおいて解析を行った。[結果と考察] 抜歯処置をしたアルツハイマー病モデル (AD) マウスは抜歯後 2 と 4 ヶ月齢では行動科学試験で認知能の低下を示したが、6 ヶ月齢では変化はなかった。抜歯 4 ヶ月後の AD マウスの三叉神経中脳路核においてアミロイド β 、p-tau の陽性細胞を増加させたが、青斑核 (LC) では変化はなかった。さらに、抜歯後 2 ヶ月および 4 ヶ月後の海馬における AD 誘発関連タンパク質、特に海馬の CA3 領域の p-Tau 発現を、非抜歯のコントロールと比較して優位に増加させた。以上より、抜歯による炎症性物質が海馬領域の AD 関連物質の発現を増加させ、認知症誘発、特に MCI 期においてリスク因子として働くと考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-08] 3 種混合味溶液に味覚嫌悪を条件づけられたラットの般化と消去の特徴

高橋 慎平¹、岩田 周介¹、安尾 敏明¹、諏訪部 武¹、裕 哲崇¹ (1. 朝日大 歯 口腔生理)

キーワード：末梢神経、感覚機能、受容体

【目的】 混合味溶液に味覚嫌悪を条件づけられたラットが、その含有物を忌避するか、および、条件づけられた味質によってその消去過程に差があるかを検討するため行動学的実験を行った。【方法】 7 週齢の雄性 Wistar / ST ラット (各味質に対して $n=13$) を用いた。条件刺激 (CS) として甘味 (0.5M ブドウ糖、0.5M 果糖、および、その混合溶液 (G+F))、酸味 (10mM 塩酸、10mM アスコルビン酸、および、その混合溶液 (H+A))、苦味 (0.3mM 塩酸キニーネ、0.3mM 安息香酸デナトニウム、および、その混合溶液 (Q+D)) を用いた。動物は、実験群と対照群に分け、通報に従い 0.15M LiCl (対象群は生理食塩水) 腹腔内投与を無条件刺激とした味覚嫌悪を条件づけ、10 秒間のリック抑制率をもとに、般化と条件づけ消去過程を回復日を含めた最長 11 日間にわたり観察した。苦味を条件刺激とする場合のみ、苦味に馴化させるため条件づけ前の 8 日間、蒸留水と交互に Q+D を 1 日交代で与える事前暴露を行った。【結果と考察】 G+F への条件づけでは、実験初日は、CS 含有物単体溶液にも般化した。2 日目には CS のみを忌避するものが大部分であった。全動物の CS に対する消去は、実験 3 日目であった。H+A への条件づけでは、実験初日から 4 日目にかけては、CS 含有物単体溶液にも般化した。実験 5 日目には約半数のラットが CS のみを忌避し、CS に対する消去は、実験 7 日目に発生した。Q+D への条件づけでは、実験初日から 3 日目にかけて、CS 含有物単体溶液にも般化した。実験 4 日目以降もごく一部のラットを除き同様の傾向がみられた。これらの動物は条件づけ実験 10 日に至っても半数以上の動物に条件づけの消去が見られなかった。以上の結果から、同一味質混合味溶液含有物の識別と条件づけの消去は、味質によって異なることが明らかとなった。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-09] カプサイシン添加によるマウス味溶液摂取行動への影響

岩田 周介¹、安尾 敏明¹、高橋 慎平¹、諏訪部 武¹、安松 啓子²、碓 哲崇¹、二ノ宮 裕三³ (1. 朝日大 歯 口腔生理、2. 東歯大 短大 歯科衛生、3. モネル化学感覚研)

キーワード：末梢神経、感覚機能、受容体

香辛料は食のおいしさを際立たせる独特のフレーバーを醸成し、食味構築に重要な役割を果たすが、その味覚効果の実体は未だ不明である。唐辛子辛味成分カプサイシン (CAP) は三叉神経末端に存在する痛み受容陽イオン非選択的イオンチャネル TRPV1 を刺激することは明らかになっているが、味覚への影響に関しては、ヒトで、全く影響はないとする報告から、苦味を感じる、甘味うま味などに修飾を生じたとするものや、齧歯類の味細胞味神経応答の解析で、苦味甘味の低下、うま味の増強、塩味の増強や低下など、相反する結果も含め多種多様の報告がなされている。しかし、これらの報告の多くは、TRPV1 の感受性低下 (脱感作) を生じる 30 μ M 以上の CAP を用いており、味覚測定の実験の再現性の問題も強く示唆される。我々は、脱感作を生じる可能性の低い 3 μ M CAP の添加により、野生型 (C57BL6J/B6) マウスの鼓索神経応答で、糖特異的な甘味応答および NaCl に対する応答が増強することを見出した。この増強効果は、甘味受容体構成分子 T1R3 の遺伝子欠損マウスにおいても生じ、近年報告された新規甘味受容経路である糖輸送体 SGLT1 の阻害薬フロリジン処理により消失することがわかった。このことから、少なくとも CAP による甘味応答の増強は、SGLT1 を介して生じていることが予想されたが、実際にこの増強効果が、マウスの味溶液に対する摂取行動に影響を及ぼすかは調べられていなかった。本報告では、10 秒間短時間リック試験を用い、3 μ M CAP の添加が、B6 マウスにおける各種味溶液に対する摂取行動に変化を生じるかを検証した。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-10] 絶水ラットに嗜好性または忌避性味溶液を提示した時の摂取行動の比較

真部 いづみ¹、山崎 真帆^{1,2,3}、高橋 慎平²、岩田 周介²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、河野 哲¹、碓 哲崇² (1. 朝日大 歯 歯科保存 (歯内療法)、2. 朝日大 歯 口腔生理、3. 朝日大 歯 口腔外科)

キーワード：中枢神経、摂食、その他

目的

絶水下におかれた動物に味溶液を提示した時に、その摂取行動がその味溶液の嗜好性によってどのように変化するのか、嗜好性味溶液としてサッカリンナトリウム (Sacc) を、忌避性味溶液として塩酸キニーネ (Q) を用いて検討するとともに、それらに対する事前の摂取経験が及ぼす影響についても検討した。

方法

(実験 1: Naive) 雄性 Wistar/ST ラット (8 週齢、n=23) を用いた。絶水下の動物に対して、1 日 10 分間の蒸留水 (DW) vs DW の二瓶法 (1 分ごとに左右を交換) を 5 日間行ったのち、味溶液 vs DW の 10 分間二瓶法を 5 日間行った。結果は、2 分間ごとの摂取量として定量化した。

(実験 2: Pre-exposure) 雄性 Wistar/ST ラット (8 週齢、n=24) を用いた。実験 1 と同様の測定を行う前に味溶液 vs DW を 48 時間二瓶法 (24 時間ごとに左右を交換) を 3 セット行った。実験 1、2 とともに味溶液には 5mM Sacc または 0.3mM Q を用いた。

結果と考察

(実験 1) 味溶液に Sacc を用いた時、実験 4 日目の実験開始 0-2 分で初めて Sacc の摂取量が DW のものを超えた。Q を用いた時は、実験 1 日目でも実験開始 4-6 分後に Q の摂取量が DW より少なかった。

(実験 2) 味溶液に Sacc を用いた時、ほぼすべての実験日において、Sacc の摂取量と DW のものには差がなかった。Q を用いた時は、実験 1 日目でも実験開始 2-4 分後に Q の摂取量が DW より少なかった。以上の結果から、

絶水状態におかれたラットは、味質を無視してまずは湯水からの回復を優先させるものの、その味溶液の嗜好性および食後効果の有無がその後の摂取行動に影響を与えることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-11] 慢性間欠的低酸素負荷が顎運動に関与する橋延髄網様体の神経核の活動性に与える影響

簗田 宜子^{1,2}、片桐 綾乃¹、豊田 博紀¹、田中 晋²、加藤 隆史¹ (1. 阪大 院歯 口腔生理、2. 阪大 院歯 口外)

キーワード：中枢神経、運動機能、その他

【目的】睡眠時ブラキシズム (sleep bruxism: SB) は、睡眠時の咀嚼筋活動が増大する睡眠関連疾患である。近年、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome: OSA) の患者において、SB の併存率が高いことが報告されている。したがって、SB が発生しやすい生理学的な変化に対し、OSA の特徴的な病態である睡眠時の慢性間欠的低酸素 (chronic intermittent hypoxia: CIH) が寄与する可能性が考えられる。そこで本研究では、睡眠時間帯のラットに CIH 負荷を行い、顎運動に関与する橋延髄網様体の神経核の活動性の変化を免疫組織学的に解析した。【方法】SD 雄性ラット (6 週齢、対照群 8 匹、CIH 群 8 匹) を用いた。7 日目の CIH 負荷 (最低酸素濃度：5%、6 分周期、明期の前半 6 時間) の後、灌流固定をし、脳および延髄における FosB (活動性の増加を示す神経のマーカー) 陽性細胞を免疫組織学的に同定した。三叉神経運動核に投射する三叉神経前運動ニューロンが存在する領域や神経核 (孤束核、三叉神経中脳路核、三叉神経上核、三叉神経間域、内側及び外側結合腕傍核、三叉神経主感覚核、小細胞性網様体領域、延髄網様体領域) での、FosB 陽性細胞数を解析した。【結果】対照群と比較して、CIH 群では、三叉神経上核、三叉神経間域、内側・外側結合腕傍核において FosB 陽性細胞数が有意に多かった。【結論】顎運動に関与する神経核や領域の中には、CIH によって活動性が亢進する領域があった。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-12] 中枢神経系の損傷部で瘢痕組織を構築する線維芽細胞の発生起源について

吉岡 望^{1,2}、吉本 由紀³、井関 祥子³、影山 幾男¹ (1. 日歯大 新潟歯 解剖 1、2. 新大 院医歯 脳機能形態、3. 東医歯大 院医歯 分子発生・口腔組織)

キーワード：中枢神経、外傷、細胞外マトリックス

外傷、虚血、感染などで損傷を受けた中枢神経系では、線維芽細胞ならびグリア細胞によって瘢痕組織が形成されることでキズが治癒する。一方で瘢痕組織は、切断された神経軸索の伸長を抑制することで強力な再生阻害因子としても作用する。脊髄損傷では脳損傷と比べて瘢痕組織が巨大であるために創傷治癒の過程に違いがあると考えられるが、その詳細は分かっていない。中枢神経系の線維芽細胞には、脳と脊髄周囲の髄膜にある線維芽細胞 (髄膜線維芽細胞) ならび脳と脊髄内部の血管周囲にある線維芽細胞 (血管周囲線維芽細胞) の 2 種類が存在するが、両方とも髄膜から発生するため発生起源は共通である。一方で脳と脊髄の場所によって髄膜の発生起源が異なっており、脳の前方では神経堤細胞であるのに対し、脳の後方と脊髄では中胚葉である。今回、*Wnt1-Cre* マウスと Cre 依存的に蛍光タンパク質の tdTomato を発現する *Ai14* レポーターマウスを用いて神経堤細胞の細胞系譜追跡法を実施したところ、大脳皮質を包む髄膜細胞や大脳皮質内の血管周囲細胞が神経堤細胞に起源することを確認した。このマウスの大脳皮質を損傷したところ、瘢痕組織を形成する線維芽細胞が蛍光標識されたことから、大脳皮質において瘢痕組織を形成する線維芽細胞は神経堤細胞に由来することが示された。一方で、同マウスに脊髄損傷を施したところ、瘢痕組織を形成する線維芽細胞は蛍光標識されず、また脊髄を包む髄膜細胞と脊髄内の血管周囲細胞も蛍光標識されなかった。この結果は、脊髄において瘢痕組織を形成する線維芽細胞は神経堤細胞ではなく中胚葉に由来することを示唆している。以上の結果から、大脳皮質と脊髄では、損傷後に形成される瘢痕組織

を構成する線維芽細胞の発生源が異なっており、これが創傷治癒の違いに繋がることが示唆された。共同研究者：竹林 浩秀^{2,4} ⁴ 京都大学・医学部・総合解剖センター)

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-13] ティラピア咽頭顎骨内に分布する迷走神経の中樞投射について

井村 幸介¹、船越 健悟¹ (1. 横市大 医 神経解剖)

キーワード：中枢神経、骨代謝、メカニカルストレス

魚類シクリッドの下咽頭顎では植物食性個体に比べ、貝類食性個体では発達した臼状歯と強固な骨梁がみられるなど、同種個体間の食性変化に伴うリモデリングが生じる。これは、神経系が餌の硬さに応じた機械的負荷を感知して、リモデリングに影響を与える可能性を示す。演者らは、咽頭顎骨内において、末梢神経の免疫染色 (PGP9.5 と acetylated tubulin) と、破骨細胞 (OC) を酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ染色で二重染色した結果、神経終末と OC が近接することを報告した (Imura et al., 2024)。この他に、神経束に近接する複数の OC が観察された。骨内の神経終末と OC が近接することは哺乳類では知られており、このような末梢神経と OC の形態学的特徴が、骨リモデリングに関与することが報告されている (Hara-Irie et al., 1996)。このようなことから魚類の末梢神経系が、骨リモデリングに重要な役割を担う可能性があるが、中枢投射の詳細は不明であった (Wada et al., 2013; Suarez-Bregua et al., 2017)。今回、中枢投射を調べるためにシクリッド (Nile tilapia) の咽頭顎に注目して、Dil による神経標識実験によって咽頭顎内に入る末梢神経の中樞投射を調べた。Dil によって末梢神経と神経節ニューロンが標識され、標識神経終末が延髄の迷走葉 (VL) に層構造に応じて分布していたことが観察された。VL は味覚中枢としても知られており、咽頭顎由来の情報が入力することは興味深い。VL への入力パターンから、さらに上位に存在する骨代謝と関連のある中枢領域との神経連絡を議論する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-14] 乳幼児期マウスのセボフルラン麻酔後脳神経障害のクロニジンによる予防効果

奥村 陽子¹、永井 亜希子²、奥田 真弘¹、池田 やよい² (1. 愛院大 歯 麻酔、2. 愛院大 歯 解剖)

キーワード：中枢神経、高次機能、細胞死

【背景】乳幼児期の長時間のセボフルラン麻酔で脳神経のアポトーシス細胞数が増加して成長後に学習障害を生じること、また $\alpha 2$ 受容体遮断薬のクロニジンが脳神経アポトーシスの抑制に有用であることがげっ歯類で報告されている。本研究では、生後 21 日マウスを用いてセボフルラン麻酔時のクロニジン添加による脳神経アポトーシス抑制効果を調査した。【方法】21 日齢の野生型 C57BL/6 J マウスを、セボフルラン単独群 ($n = 11$)、クロニジン添加群 ($n = 11$)、処置なし群 ($n=11$) に分けた。セボフルラン単独群は 2.5%セボフルランによる 6 時間の麻酔に生食を腹腔内投与した。クロニジン添加群は 2.5%セボフルランによる 6 時間の麻酔にクロニジンを腹腔内投与した。セボフルラン単独群とクロニジン添加群は実験直後に、処置なし群は母マウスから分離直後に 3%セボフルランで 5 分間麻酔し 4%パラホルムアルデヒドで経心灌流固定して $6 \mu m$ のパラフィン切片を作成した。海馬歯状回の脳神経のアポトーシスは cleaved caspase 3、ミクログリアは Iba1、炎症反応は IL6 の発現を免疫組織学的に検出し比較した。【結果】海馬歯状回で cleaved caspase 3 抗体陽性細胞数は、処置なし群よりセボフルラン単独群で有意に多く、セボフルラン単独群よりクロニジン添加群で有意に少なかった ($p < 0.05$)。また、Iba1 と cleaved caspase 3、Iba1 と IL6 が二重標識された細胞が認められた。これらの二重標識された細胞の数は、セボフルラン単独群がクロニジン添加群と処置なし群より多い傾向が認められた。【考察】乳幼児期の長時間のセボフルラン麻酔で増加する脳神経のアポトーシス細胞数は、クロニジン添加で抑制し得た。クロニジンは、ミクログリアの活性化と炎症性サイトカインの分泌を抑制することで、長時間のセボフルラン麻酔による脳神経のアポトーシス細胞数を減少させる可能性がある。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-15] ヒト甘味、うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子のグルココルチコイドによる発現制御機構の解析

豊野 孝¹、松山 佳恵²、片岡 真司²、瀬田 祐司² (1. 九歯大・LD 教育、2. 九歯大・解剖)

キーワード：末梢神経、感覚機能、エピジェネティクス

味蕾において、甘味、うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子のグルココルチコイドによる発現制御が報告されている。しかしながら、本発現制御機構におけるグルココルチコイド受容体 (NR3C1) の機能は明らかになっていない。そこで本研究ではヒト茸状乳頭味蕾細胞を用いて *TAS1R3* 遺伝子上流領域での、NR3C1 による発現制御機構の解析を行った。

合成グルココルチコイドであるデキサメタゾンを味蕾細胞に投与し、*TAS1R3* 遺伝子の発現量を qRT-PCR 法にて調べた結果、発現量の減少が認められた。次に ChIP-seq データベース (ReMap Atlas) を用いてヒト *TAS1R3* 遺伝子近傍における NR3C1 の結合領域の検索を行った。その結果、*TAS1R3* 遺伝子を発現しているヒト気管支上皮細胞株 (BEAS-2B) で、本遺伝子近傍の上流領域において、開始コドン上流 2100bp 以内の 2 箇所で NR3C1 結合シグナルが検出された。これまでの研究によりヒト茸状乳頭味蕾細胞において、本領域中にはプロモーター領域が含まれることを明らかにしている。そこで、*TAS1R3* 遺伝子上流領域 2100bp を有するレポータープラスミドを導入した味蕾細胞に、デキサメタゾンを投与しレポーターアッセイを行った。その結果、デキサメタゾンによるレポーター活性の減少は認められなかった。以上の結果から、*TAS1R3* 遺伝子上流領域 2100bp 以外にある NR3C1 結合配列が、転写の抑制化に関わっていることが推察された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-2-16] 閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける味覚嗜好性の変容

川端 由子¹、高井 信吾^{1,2}、岩田 周介³、實松 敬介^{1,4,5}、兼松 隆⁶、自見 英治郎^{5,7}、重村 憲徳^{1,4} (1. 九大院歯 口腔機能解析、2. 九大院歯 DDR 研究セ、3. 朝日大 歯 口腔生理、4. 九大 五感応用デバイス研究開発セ、5. 九大院歯 OBT 研究セ、6. 九大院歯 口腔機能分子、7. 九大院歯 口腔細胞工学)

キーワード：末梢神経、加齢・老化、受容体

閉経後女性は、エストロゲンの欠乏に伴い、骨量が顕著に減少するだけでなく全身のホメオスタシスの変化によって味覚にも影響が及ぶことが報告されている。しかし、その実態および味覚変容のメカニズムは未だほとんど不明である。味覚は、生理的な栄養・ミネラル需要を反映した摂食行動の調節に重要な役割を果たしており、閉経後の骨カルシウム代謝の異常が味覚感知システムに変調をきたすことが予想される。本研究では、閉経後骨粗鬆症モデルマウスを用いて、味覚嗜好性および味蕾の遺伝子発現変化を解析した。8 週齢 C57BL6J 雌性マウスに偽手術 (sham) および卵巣摘出 (OVX) 後、10 週間通常飼育した。23 時間絶水後、各種味溶液を 5 秒間呈示してリック回数を計測した結果、塩化カルシウム、塩化マグネシウム (金属味)、キニーネ塩酸塩、およびカフェイン (苦味) に対する忌避行動が、sham 群と比較して OVX 群で有意に増強した。また、各種味溶液および水を 5 分間同時に呈示し二瓶選択嗜好試験を行った。その結果、金属味および苦味に対する忌避率が、sham 群と比較して OVX 群で増加した。次に、有郭乳頭味蕾の RNA-seq による遺伝子発現変動の網羅的解析の結果、OVX 群で金属イオン結合やカルシウムチャネル活性、および自然免疫に関連する遺伝子群の発現増加が認められた。本発表では、閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおける金属味および苦味嗜好性の変化、ならびに末梢味覚器の遺伝子発現変化について考察する。

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P3-1-01] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* のジペプチド産生マトリックス
根本 孝幸^{1,2}、白倉 佳奈¹、澤瀬 萌々¹、西俣 はるか¹、根本 優子^{1,2}、田上 直美¹、
下山 佑²、三浦 利貴²、石河 太知² (1. 長大 院医歯薬 小児歯、2. 岩医大 分子微生物)
- [P3-1-02] *Streptococcus pneumoniae* のモジュロン同定と RNA-seq 解析への応用
広瀬 雄二郎¹、池田 恵莉¹、大野 誠之^{1,2}、山口 雅也^{1,2,3,4}、川端 重忠^{1,3} (1. 阪大・
院歯・微生物、2. 阪大・院歯・バイオインフォ、3. 阪大・CiDER、4. 阪大・微研・バイ
オインフォセ)
- [P3-1-03] 歯垢染色剤を用いた *Candida albicans* に対する抗菌光線力学療法の殺菌メ
カニズムの解明
吉田 彩佳¹、稲葉 啓太郎²、浜田 信城²、吉野 文彦³ (1. 神歯大 院歯 歯教育、2. 神
歯大 院歯 口腔細菌、3. 神歯大 院歯 歯科薬理)
- [P3-1-04] *Fusobacterium nucleatum* LPS が誘導する近位尿細管 SGLT2 の過剰発現に
よる糖尿病増悪機構
関 愛子¹、梶原 弘一郎²、寺町 順平³、沢 禎彦³ (1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 福
歯大 矯正、3. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖)
- [P3-1-05] 口腔常在 *Neisseria* 属細菌は *Porphyromonas gingivalis* の歯肉上皮細胞へ
の感染を阻害する
福田 翔太¹、赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)
- [P3-1-06] *Porphyromonas gingivalis* が有する線毛の多様性とオートファジーとの関係
性の検討
加藤 綾香^{1,2}、内記 良一²、中西 祥吾^{2,3}、三輪 尚慶^{1,2}、岩瀬 智彦²、名和 弘幸¹、
長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微生物、3. 愛院大 歯 歯周病)
- [P3-1-07] *Porphyromonas gingivalis* D83T3 株における Mfa1 線毛の性状解析
三輪 尚慶^{1,2}、藤本 実結菜^{1,2}、内記 良一²、榮 宏太郎²、岩瀬 智彦²、西川 清²、
名和 弘幸¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微生物)
- [P3-1-08] *Porphyromonas gingivalis* の FimA 線毛発現量に変動を来す 2 成分制御系セ
ンサー内アミノ酸置換
西川 清¹、飯田 晴佳²、川口 美須津²、佐藤 琢麻²、宮澤 健²、長谷川 義明¹ (1. 愛
院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 矯正)
- [P3-1-09] *Streptococcus intermedius* が産生する Intermedilysin に対する阻害剤の探
索
藤本 あい¹、田端 厚之²、友安 俊文²、長宗 秀明² (1. サンスター (株) 研究開発統括部、
2. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)
- [P3-1-10] メナジオンは *Porphyromonas gingivalis* の増殖を阻害する
才木 桂太郎¹、田代 有美子¹、山中 幸¹、高橋 幸裕¹ (1. 日歯大 生命歯 微生物)
- [P3-1-11] 終末代謝産物解析からみる口腔 *Veillonella* のエネルギー代謝
眞島 いづみ¹、中澤 太²、村田 清志³ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御 口腔感染
免疫、2. インドネシア大 歯 口腔生物、3. 奥羽大 薬 天然資源)

- [P3-1-12] 初期歯周病における縁下歯垢細菌叢の特徴
赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)
- [P3-1-13] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* FimA 線毛における付随タンパク質の機能解析
花井 亮丞¹、内記 良一²、飯田 晴佳¹、佐藤 琢麻¹、西川 清²、宮澤 健¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 微生物)
- [P3-1-14] 歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* における 9 型分泌機構の機能阻害物質スクリーニング方法の構築
佐々木 祐子¹、庄子 幹郎¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院医歯薬 微生物)
- [P3-1-15] ラクトフェリンは SARS-CoV-2 オミクロン株疑似ウイルスの感染を抑制する
小林 美智代¹、前田 豊信²、遊佐 淳子³、加藤 靖正²、廣瀬 公治¹ (1. 奥羽大 歯 口腔衛生、2. 奥羽大 歯 口腔生化、3. 奥羽大 歯 口腔病理)
- [P3-1-16] 歯周病によって誘導される認知障害の神経免疫学的分析
岸川 咲吏^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加治 英美¹、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 覚¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)
- [P3-1-17] 3 つの FlaB 鞭毛コアタンパク質を欠く *Treponema denticola* 変異体の解析
邸 辰軒¹、藤田 真理¹、宮川 博史¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)
- [P3-1-18] *Streptococcus mutans* コラーゲン結合アドヘジン cnm の遺伝学的解析
米澤 英雄¹、菊池 有一郎¹、国分 栄仁¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)
- [P3-1-19] 16S rRNA 遺伝子解析で分類困難であった mitis グループ細菌の分類について
齋藤 真規¹、桑原 紀子²、瀧澤 智美¹、泉福 英信¹ (1. 日大 松戸歯 感染免疫、2. 日大 松戸歯 生化・分子生物)
- [P3-1-20] *Porphyromonas gingivalis* 感染におけるホスホリパーゼ C 活性化による細胞外カルシウムの細胞内流入と歯周炎の関連性
中山 真彰^{1,2}、内藤 真理子³、中山 浩次³、大原 直也^{1,2,4} (1. 岡大・院医歯薬・口腔微生物学、2. 岡大・歯先端研セ、3. 長大・院医歯薬・口腔病原微生物学、4. 岡大・院医歯薬・腸健康科学研セ)
- [P3-1-21] 難治性歯周炎患者から分離された *Alloprevotella tanneriae* 株の性状解析
藤田 真理¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)
- [P3-1-22] 好気・微好気・嫌気環境および血清が *Candida albicans* の形態に及ぼす影響
安部 雅世¹、天野 滋³、小田 慎太郎¹、石井 麻紀子²、坂上 宏³、林 丈一郎²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 明海大 歯 歯周病、3. 明海大 歯科医総合研)
- [P3-1-23] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の持つ Mfa1 線毛の主要成分および先端因子の成熟化機構の解析
廣畑 誠人¹、内記 良一¹、大石 明広¹、西川 清¹、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物)
- [P3-1-24] *Streptococcus mitis* が産生するメンブタンベシクルの作用特性
松本 愛理¹、大貝 悠一¹、住友 倫子²、田端 厚之³、中田 匡宣¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔微生物、2. 徳大 院医歯薬 口腔微生物、3. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)

- [P3-1-25] フィセチンは歯周病原菌による上皮間葉転換を抑制するフラボノイド
張 若瑤¹、瀧川 博樹¹、円山 由郷¹、南部 隆之¹、真下 千穂¹、西保 亜希¹、沖永 敏則¹ (1. 大歯大 微生物、2. 神戸常盤大 口腔保健)
- [P3-1-26] 口腔 *Neisseria* 及び口腔 *Veillonella* による口腔マイクロバイオーーム内の pH 低下に対する抑制効果
鷲尾 純平¹、江副 和子¹、佐藤 聡子¹、安彦 友希¹、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化)
- [P3-1-27] 歯周病原細菌の pH 変化に対する遺伝子発現の検討
桑原 紀子¹、齋藤 真規²、田中 陽子³、竹内 麗理¹、平塚 浩一¹ (1. 日大松戸歯・生化・分子生物、2. 日大松戸歯 感染免疫、3. 日大松戸歯 有病者歯科検査医)
- [P3-1-28] 還元型グルクミンによる歯槽骨回復効果
佐藤 武則¹、半田 慶介¹ (1. 神歯大 歯 口腔生化)
- [P3-1-29] ヒト PTHrP(1-34) アナログ アバロパラチドのマウス炎症性歯槽骨吸収に対する回復効果
堀部 寛治¹、西田 大輔¹、中村 浩彰¹ (1. 松歯大 口腔解剖)
- [P3-1-30] 重症先天性好中球減少症の責任遺伝子 HAX1 による歯肉上皮層のバリア機能への影響
谷垣 慶太¹、中村 恵理子¹、山賀 俊介¹、竹内 洋輝¹、久保庭 雅恵¹ (1. 阪大院歯 予防歯)
- [P3-1-31] 実験的外傷性歯根破折における LIPUS の治癒促進効果の検討
中村 州臣¹、中島 知佳子¹、日高 恒輝²、大谷 茉衣子¹、高垣 裕子³ (1. 神歯大院歯 小児歯科、2. 神歯大 院歯 保存修復、3 神歯大 院歯)
- [P3-1-32] 歯肉由来間葉系幹細胞の細胞特性に対するメカニカルストレスの影響
高橋 智美¹、高橋 茂² (1. 北大 院歯 学術支援、2. 北大 院歯 口腔機能解剖)
- [P3-1-33] Curcumin は短鎖脂肪酸誘導ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞死を抑制する
平澤 貴行^{1,2}、津田 啓方²、上道 一輝¹、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)
- [P3-1-34] オーラルヘルスケアへの有用性を示す海藻由来薬効成分フコイダンの特性
岡 俊哉¹、螺良 修一^{2,3}、今井 あかね^{2,4} (1. 日歯大・新潟・生物、2. 日歯大・新潟・生化、3. 螺良歯科医院・宇都宮、4. 日歯大・新潟短大、歯科衛生)
- [P3-1-35] 炭酸カルシウムを主成分とする新規知覚過敏抑制材の培養細胞に対する生体親和性
岡村 友玄¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、芳鐘 雄大¹、崔 晋豪¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 口病)
- [P3-1-36] Regulation of O-GlcNAcylation modulates dentin regeneration
Ha Jung-Hong¹, Yamamoto Hitoshi² (1. Dept. Conserv. Dent., Kyungpook Natl. Univ. Sch. Dent, Dept. 2. Dept. Histol. Dev. Biol., Tokyo Dent. Coll.)
- [P3-1-37] 演題取り消し
- [P3-1-38] 演題取り消し
- [P3-1-39] 顕微フーリエ変換赤外分光法でみる外套象牙質内の組成の違い
渡辺 新¹、河野 哲朗¹、玉村 亮¹、寒河江 登志朗¹、岡田 裕之¹ (1. 日大 松戸歯 組織)

- [P3-1-40] マウスエナメル芽細胞における一次繊毛の形態変化
井上 卓俊¹、竹田 扇¹ (1. 帝京大 医 解剖)
- [P3-1-41] 歯科用コーンビーム CT による乳切歯歯髓腔の観察
島崎 尚弥¹、永井 春菜²、芹川 雅光³、宇佐美 晶信³ (1. 奥羽大 歯 放射線、2. 奥羽大 歯 保存、3. 奥羽大 歯 口腔解剖)
- [P3-1-42] ステロイド由来歯痛発症メカニズムの解明
関矢 日向子^{1,2}、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、中島 克真^{1,2}、木村 麻記²、澁川 義幸² (1. 東歯大 歯内、2. 東歯大 生理)
- [P3-1-43] 炭酸カルシウム系新規知覚過敏抑制材料がヒト乳歯歯髓由来線維芽細胞の integrin $\alpha_v\beta_3$ 発現に与える影響
磯野 治実¹、岡村 友玄¹、竹内 友規¹、池田 千浦子¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 口病)
- [P3-1-44] 脱分極刺激は象牙芽細胞内への Ca²⁺ 流入と細胞内 Ca²⁺ ストアからの Ca²⁺ 放出を誘発する
関 真都佳¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、澁川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 歯科麻酔、2. 東歯大 生理)
- [P3-1-45] 歯種間の形態形成の共通点と相違点
山中 淳之¹、後藤 哲哉¹ (1. 鹿大 院医歯 歯科機能形態)
- [P3-1-46] ヒト永久歯の歯種に関する日本語用語名の変遷
矢倉 富子¹、島田 和幸¹、野中 直子² (1. 東医大 医 人体構造、2. 昭大・歯・口腔解剖)
- [P3-1-47] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定—遺体状況別の検討—
斉藤 久子¹、山田 明佳¹、櫻田 宏一¹ (1. 東医歯大 院医歯 法歯)
- [P3-1-48] Crouzon 症候群患者由来の不死化歯髓幹細胞における幹細胞マーカー・細胞増殖・遺伝子変異解析
鳥居 大祐¹、筒井 健夫¹ (1. 日歯大 生命歯 薬理)
- [P3-1-49] マウス歯胚発生過程における血管新生関連遺伝子発現パターンの比較解析
春原 正隆¹、島田 和登¹、鈴木 金吾¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)
- [P3-1-50] マウス胚性幹細胞株を用いた歯の試験管内誘導の試み
磯野 加奈¹、松山 加乃¹、山崎 英俊¹ (1. 三重大 院医 幹細胞)
- [P3-1-51] 胎児の口蓋突起内側縁上皮細胞が間葉細胞へ分化転換する潜在能力を評価するための新規 *in vitro* 解析システムの開発とその有用性の検討
滝川 俊也¹、杉山 明子¹ (1. 朝日大 歯 口腔解剖)
- [P3-1-52] 修復象牙質形成過程における Annexin の局在
渋井 徹¹、細矢 明宏²、高橋 昌己¹、入江 一元¹、柴田 俊一¹ (1. 北医大 歯 解剖、2. 北医大 歯 組織)
- [P3-1-53] オトガイ舌筋喉頭蓋腱が喉頭蓋軟骨への付着を獲得する過程の形態学的観察
井野 詩絵里¹、北村 啓²、山本 仁²、新谷 誠康¹ (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 組織発生)
- [P3-1-54] CD31 を高度に発現する有核赤血球が発達中の胎仔マウス舌組織内に存在する
島田 和登¹、鈴木 金吾¹、春原 正隆¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)
- [P3-1-55] ゲノムや遺伝子配列が明らかにされていない動物種でも遺伝子発現の解析は可能か？

田谷 雄二^{1,2}、坪崎 健斗²、埴 太宥²、工藤 朝雄²、佐藤 かおり²、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 初年次教育担当、2. 日歯大 生命歯 病理)

[P3-1-56] マウス胎仔の口蓋挙上における物理特性と上皮細胞の寄与

長坂 新¹、坂東 康彦¹、戸田 みゆき¹、小野澤 豪^{1,2}、鈴木 海登^{1,2}、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顎顔面外科)

[P3-1-57] 遺伝-環境相互作用による口唇裂および指趾形成異常の発症機構解析

中富 満城¹、楠山 譲二² (1. 産業医大 産業保健 人間情報、2. 東医歯大 院医歯生体情報継承)

[P3-1-58] 象牙芽細胞の分化過程における糖鎖プロファイル

江原 道子¹、松下 貴裕²、宮本 侑果¹、落合 隆永¹、村松 泰徳²、永山 元彦¹ (1. 朝日大 歯 口腔病理、2. 朝日大 歯 口外)

[P3-1-59] 筋停止部の付着様式により、筋腱接合部における Sox9 の発現は異なる

廣内 英智¹、山本 将仁²、松永 智¹、阿部 伸一¹ (1. 東歯大 解剖、2. 東海大 医 生体構造機能)

[P3-1-60] メダカを用いたヘマンジオブラスト (血球血管芽細胞) の同定

茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道¹ (1. 昭大 院歯 歯科薬理、2. マックス・プランク心肺研)

[P3-1-61] ホメオボックス型転写調節因子 Goosecoid は下顎と舌筋が正しく連結するために必須である

王 語嫣¹、吉本 由紀¹、宿南 知佐²、井関 祥子¹、武智 正樹³ (1. 東医歯大 分子発生・口腔組織、2. 広大 院医系 生体分子機能、3. 順大 医 生体構造)

[P3-1-62] VIPR2 選択的アンタゴニストペプチドの乳癌細胞周期チェックポイントに与える影響

浅野 智志¹、上原 輝^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、吾郷 由希夫¹ (1. 広島大 院医 (歯) 細胞分子薬理、2. 広島大 院医 (歯) 口腔腫瘍制御、3. 広大 院医 (歯) 歯科矯正)

[P3-1-63] 不死化ケラチノサイトと癌細胞の共培養モデルを用いた EDAC (epithelial defense against cancer) 解析モデルの検討

工藤 朝雄¹、埴 太宥¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)

[P3-1-64] 口腔扁平上皮癌の臨床病理組織学的病態と細菌叢の変化についての検討

岡田 康男¹、佐野 拓人¹、大野 淳也¹、東理 頼亮¹、佐藤 拓一²、戸谷 収二³ (1. 日歯大 新潟 病理、2. 新潟大 院保健 臨床化学、3. 日歯大 新潟病院 口腔外科)

[P3-1-65] 口腔病理診断が先行した腎由来口腔転移性悪性腫瘍の1例と口腔転移性悪性腫瘍の文献的比較検討

藤本 龍史^{1,2}、仲子 勇祐^{1,3}、和田 裕子¹、藤井 慎介^{1,4}、森山 雅文²、川野 真太郎³、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 口腔顎顔面外科、3. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、4. 九大 院歯 DDR 研究センター)

[P3-1-66] Effects of gossypetin on inflammatory gingival fibroblasts and oral squamous cell carcinoma

Kim Ki-Rim¹ (1. Dept. Dental Hygiene, Kyungpook Nat'l Univ.)

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-01] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* のジペプチド産生マトリックス

根本 孝幸^{1,2}、白倉 佳奈¹、澤瀬 萌々¹、西俣 はるか¹、根本 優子^{1,2}、田上 直美¹、下山 佑²、三浦 利貴²、石河 太知² (1. 長大 院医歯薬 小児歯、2. 岩医大 分子微生物)

キーワード：歯周組織、感染、細菌毒素

【目的】 *Porphyromonas gingivalis* の増殖はアミノ酸代謝に依存し、栄養ペプチドを分解し、ジペプチドとして内膜内に取り込む。基質特異性の異なる 4 種類のジペプチジルペプチダーゼ (DPP4, DPP5, DPP7, DPP11) が多様なジペプチド産生を可能にする。しかしながら、N 末端から 2 番目 (P1) に中性アミノ酸 (Thr, His, Gly, Ser, Gln) や極性アミノ酸 Asn を有するペプチドを分解する酵素は報告されていない。本研究はこれらの P1 アミノ酸に対応するジペプチド産生機構を解明し、ジペプチド産生の全容を明らかにすることを目的とする。【方法】 DPP 活性測定の基質としてジペプチジル -4-methycoumaryl-7-amide (MCA) が用いられてきたが、これまでの検討で基質の P2, P1 位置だけでなく、P1', P2' も DPP 活性に関わることが明らかとなった。そこで本研究では P2-P1-P1'-P2' を持つテトラペプチジル -MCA40 種を新規合成し、DPP 活性を 2 段階反応系により測定した。また、菌体での役割を検討するために各 dpp 遺伝子破壊株の活性を測定した。【結果】 4 種類の DPP のうち、DPP7 が His-Xaa-I-Leu-Asp-MCA (Xaa=His, Gln, Asn) をわずかに分解した。この活性は dpp7 遺伝子破壊株で最も大きく減衰した。DPP7 は P2 疎水性アミノ酸を好むため、これら基質の N 末端 (P2) His の疎水性アミノ酸への置換により活性は上昇した。この上昇は DPP5 でも認められたが DPP5 に最適の P1'-Ser でもすべての場合で DPP7 の活性は DPP5 のそれを上回った。以上の結果から、上記難分解性 P1 アミノ酸含有ペプチドの分解は主に DPP7 が担うと結論した。【考察】 全てのジペプチドの組み合わせについて切断酵素の P1x P2 のマトリックスを提案する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-02] *Streptococcus pneumoniae* のモジュロン同定と RNA-seq 解析への応用

広瀬 雄二郎¹、池田 恵莉¹、大野 誠之^{1,2}、山口 雅也^{1,2,3,4}、川端 重忠^{1,3} (1. 阪大・院歯・微生物、2. 阪大・院歯・バイオインフォ、3. 阪大・CiDER、4. 阪大・微研・バイオインフォセ)

キーワード：微生物、感染、細菌

Streptococcus pneumoniae はヒト上気道に常在性があり、全身に伝播した場合、髄膜炎や敗血症などの致死性が高い疾患を引き起こす。薬剤耐性を有する *S. pneumoniae* の出現は公衆衛生上の脅威である。近年の解析技術の進歩により、薬剤耐性菌の性質は薬剤耐性遺伝子の有無や薬剤標的遺伝子の変異だけでは説明できないことが浮き彫りになっている。特に、菌代謝が薬剤耐性機構に寄与する可能性が複数の論文で示されている。本研究では、複数の転写制御因子や環境要因による遺伝子発現制御の結果とともに挙動する遺伝子群であるモジュロンを *S. pneumoniae* で同定し、RNA-seq 解析へ応用した。薬剤ストレスもしくは薬剤耐性株で発現が変動するモジュロンを捉えることで、薬剤耐性機構に寄与する代謝機構の推定を試みた。*S. pneumoniae* における RNA-seq 解析データを公共のデータベースより収集し、独立主成分分析を実行することで、60 個のモジュロンを同定した。得られたモジュロン情報と、既知のレギュロン情報を照合し、モジュロンの制御に寄与する転写制御因子を統計学的に算出した。各モジュロンが有する遺伝子の clusters of orthologous groups 情報に基づき機能を分類すると、代謝に関連するモジュロンが 47% を占めた。興味深いことに、特定の代謝関連モジュロンは、薬剤耐性株と感受性株の両方でペニシリン添加で誘導されていたが、カナマイシン添加では薬剤耐性株のみで転写活性が上昇していた。さらに、薬剤耐性株と感受性株では増殖中に使用する栄養取り込み・代謝経路が異なることも示唆された。以上の結果は、*S. pneumoniae* のモジュロン情報を RNA-seq 解析へ活用すれば、今まで不明な点が多かった菌

代謝と薬剤耐性機構の関連を明らかにするために有用な情報を得られることを示唆している。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-03] 歯垢染色剤を用いた *Candida albicans* に対する抗菌光線力学療法 の殺菌メカニズムの解明

吉田 彩佳¹、稲葉 啓太郎²、浜田 信城²、吉野 文彦³ (1. 神歯大 院歯 歯教育、2. 神歯大 院歯 口腔細菌、3. 神歯大 院歯 歯科薬理)

キーワード：微生物、感染、真菌

【目的】我々は、歯科で用いられる歯垢染色剤に頻用される赤色色素を応用し、*Candida albicans* に対する抗菌光線力学療法 (aPDT) の殺菌メカニズムを検討した。【方法】各種赤色色素 (Phloxine B, Rose Bengal, Erythrosine; 1, 10, 100 μ M) に緑色光照射 (0, 1, 10, 100 J) を行い、電子スピン共鳴法を用いて発生した活性酸素種 (ROS) を測定した。培養した *C. albicans* は OD₆₀₀=1.4 に調整し、Phloxine B 添加後に緑色光照射を施し、培養後に増殖活性を検討した。増殖活性と同条件で (1 → 3)- β -D-グルカン (β -D-グルカン) 測定を用い、酸化ストレス評価を行った。【結果】各種赤色色素は緑色光照射により濃度・照射強度依存的に光励起を起因とした ROS の生成が認められた。特に Phloxine B (100 μ M) に対して 100 J 緑色光照射を施した際に、一重項酸素 (¹O₂) 産生が最大値を示した ($p < 0.05$)。 *C. albicans* は Phloxine B 添加後、緑色光照射により増殖抑制を示した ($p < 0.001$)。また、*C. albicans* に Phloxine B 添加後、緑色光照射による真菌細胞壁の成分である β -D-グルカンの減少が認められた ($p < 0.05$)。【考察】本研究の結果から、歯垢染色剤に頻用される赤色色素に緑色光を照射すると、¹O₂ が生成され、*C. albicans* の細胞壁に存在する酸化ストレス耐性を持つ β -D-グルカンが障害され、増殖活性が抑制されることが示唆された。従来の抗真菌薬使用と比較して、本研究が示す結果から aPDT は、通常耐性菌が極めて発生しにくいと殺菌法であると考えられる。よって、増加の一途をたどる多剤耐性菌に対し本方法は有効であり、薬剤耐性対策アクションプラン実現に向けた新たなカンジダ治療法となりうる可能性がある。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-04] *Fusobacterium nucleatum* LPS が誘導する近位尿細管 SGLT2 の過剰発現による糖尿病増悪機構

関 愛子¹、梶原 弘一郎²、寺町 順平³、沢 禎彦³ (1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 福歯大 矯正、3. 岡大 院医歯薬 口腔機能解剖)

キーワード：その他、歯周疾患、受容体

【背景・目的】歯周病による糖尿病増悪機構の解決は喫緊の課題である。これまで糖尿病環境は腎組織に自然免疫受容体 toll-like receptor (TLR) 2/4 の異常発現を誘導し、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide (LPS) が TLR 2/4 を介して糖尿病マウスに腎症を起こす可能性を報告したが、*P. gingivalis* LPS の TLR4 活性化は弱い問題が残されていた。最近、*Fusobacterium nucleatum* (Fn) の LPS や膜成分が TLR2/4 依存性到大腸に炎症・癌を誘起する可能性が報告された。本研究は、近位尿細管で糖再吸収を担う sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) を指標として、Fn-LPS による糖尿病増悪の可能性を検討することを目的とした。【材料と方法】Streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病 ICR マウスを作製した。*F. nucleatum* (ATCC 25586) から精製した Fn-LPS について、ヒト単球系細胞 THP-1 (JCRB0112) に対する IL-6 発現誘導を確認後、マウス頬粘膜下に投与して血糖値と生存曲線を分析し、マウス腎組織における SGLT2 の発現を免疫組織化学と定量 PCR で解析した。また、培養マウス近位尿細管上皮に対する TNF- α 投与もしくは Fn-LPS 投与マウス単球系細胞 J774.1 (JCRB0018) との共培養による SGLT2 発現誘導を検討した。【結果】培養近位尿細管上皮の SGLT2 の解析では、TNF- α による発現が、また Fn-LPS 投与単球系細胞との共培養でさらに強い発現が観察された。糖

尿病マウス腎の SGLT2 の解析では、発現は健常群、Fn-LPS 投与群よりも STZ 投与群と STZ・Fn-LPS 投与群で強く、内腔が SGLT2 陽性の近位尿細管数は、STZ・Fn-LPS 投与群が他の群より有意に多かった。STZ・Fn-LPS 投与群は他の群より血糖値が有意に上昇し生存率が低下した。【考察】Fn-LPS は糖尿病マウス近位尿細管において SGLT2 を発現誘導したことから、その過剰発現は、尿細管やその周囲組織の産生した糖尿病に起因する炎症性サイトカインによってもたらされる可能性が示された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-05] 口腔常在 *Neisseria* 属細菌は *Porphyromonas gingivalis* の歯肉上皮細胞への感染を阻害する

福田 翔太¹、赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)

キーワード：微生物、感染、細菌

近年のメタゲノム解析により、健康な口腔状態を保つ人も歯周病菌を含むマイクロバイオームを構成しているながら、歯周病を発症していないことが分かってきた。すなわち、口腔マイクロバイオームにおける口腔常在菌が何かしらの有用な機能性を持つ可能性があると考えられる。しかしながら、口腔常在菌の有用性や口腔内での機能を実験的に検討した研究はほとんど存在せず、未だその有用性は不明である。そこで本研究では、口腔常在菌の中でも健康な口腔状態の人で多く存在すると報告されている *Neisseria* 属細菌に焦点を当て、その有用性を検討した。評価項目として、代表的な歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* の歯肉上皮細胞への感染に及ぼす影響を評価した。また、両細菌間の相互作用について走査型電子顕微鏡を用いて可視化すると共に、相互作用環境を模した *In vitro* 評価系を構築し、感染抑制における相互作用の寄与を定量的に評価した。その結果、6 種類の口腔常在 *Neisseria* 属細菌はすべて *P. gingivalis* の感染を抑制し、特に *Neisseria mucosa* と *Neisseria elongata* に顕著に強い感染抑制作用が認められた。走査型電子顕微鏡の観察によって、この 2 菌種が *P. gingivalis* と相互作用する様子が観察され、*N. elongata* は相互作用環境を模した *In vitro* 評価系でさらなる感染抑制作用を示した。これらの結果は、*Neisseria* 属細菌が口腔内で *P. gingivalis* の感染を抑制する有用な作用を保持する口腔常在菌である事を示唆する。また、作用機序として *N. elongata* は *P. gingivalis* との相互作用を介した感染抑制作用が考えられる一方で、*N. mucosa* は直接的な相互作用とは異なる機序を介して *P. gingivalis* の上皮細胞への感染を抑制している可能性が考えられる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-06] *Porphyromonas gingivalis* が有する線毛の多様性とオートファジーとの関係性の検討

加藤 綾香^{1,2}、内記 良一²、中西 祥吾^{2,3}、三輪 尚慶^{1,2}、岩瀬 智彦²、名和 弘幸¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微生物、3. 愛院大 歯 歯周病)

キーワード：微生物、感染、オートファジー

【目的】グラム陰性偏性嫌気性細菌である *Porphyromonas gingivalis* (P.g. 菌) は、歯周病の主要な原因菌として知られている。近年、全身疾患に関する研究が進み、口腔内の細菌感染が全身に与える影響が注目されている。P.g. 菌の線毛の主要成分をコードする *fimA* および *mfa1* には多様性が認められ、*fimA* は I, Ib, II, III, IV および V 型に、*mfa1* は 70A, 70B および 53 型に分類される。これまで *fimA* 型と病原性との関連が検討されているが十分ではない。P.g. 菌は、細胞内に侵入し生存することが知られている。通常、細胞内に侵入した病原体はオートファジーと呼ばれる細胞内輸送システムによって排除されるが、P.g. 菌はこのシステムを逃れていると考えられる。本研究では、P.g. 菌線毛の多様性がオートファジーからの逃避に関与するのかを解明することを目的とした。【方法】線毛の遺伝子型の異なる P.g. 菌を用いて、オートファジー関連遺伝子を形質導入した培養細胞株に感染させた。共焦点レーザー顕微鏡下にて P.g. 菌と LC3-II の凝集を観察した。さらに、*fimA* および *mfa1* の多様性がオートファ

ジー誘導に与える影響を検証するため、複数の遺伝子の異なる P.g. 菌を使用し *fimA* および *mfa1* の違いによる影響をウェスタン・ブロッティング (WB) にて確認を行い、LC3-I/LC3-II 比に基づいてオートファジーの誘導を分析した。【結果】I 型 FimA 株において、共焦点レーザー顕微鏡により LC3-II の凝集が確認された。さらに、WB 分析でも I 型 FimA 株においてオートファジーの誘導がその他の遺伝子型株と比較して強く検出された。【考察】本研究では *fimA* 型が異なる P.g. 菌においてオートファジーの誘導性が異なることが示唆され、I 型 FimA 以外の株ではオートファジーを回避している可能性が考えられた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-07] *Porphyromonas gingivalis* D83T3 株における Mfa1 線毛の性状解析

三輪 尚慶^{1,2}、藤本 実結菜^{1,2}、内記 良一²、榮 宏太郎²、岩瀬 智彦²、西川 清²、名和 弘幸¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 小児歯、2. 愛院大 歯 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* は FimA 線毛および Mfa1 線毛を発現する。Mfa1 線毛は *mfa* クラスターから発現する Mfa1-Mfa5 の 5 つのタンパク質より構成される。また、主要成分 Mfa1 をコードする *mfa1* は、遺伝子配列、Mfa1 の分子量及び抗原性の違いから *mfa1*^{70A}、*mfa1*^{70B} あるいは *mfa1*⁵³ 型に大別される。今回我々は、*mfa1*^{70A} 型に分類されるも、他の *mfa1*^{70A} 型株とは異なる分子量の Mfa1 を保有する D83T3 株を発見した。そこで本研究では D83T3 株における Mfa1 線毛の性状を明らかにすることを目的とした。【方法】標準株 ATCC 33277 株 (*mfa1*^{70A} 型) 由来 *fimA* 欠損株 (Jl-1 株) あるいは D83T3 株を使用した。菌体および培養上清からタンパク質を調製し、Mfa1 の局在、Mfa2、Mfa3、Mfa4 および Mfa5 の発現をウェスタンブロッティングにより検討した。Mfa1 線毛を精製し透過型電子顕微鏡にて観察した。DNA シークエンシングにて *mfa1* クラスターの遺伝子配列を決定した。【結果】Jl-1 株の Mfa1 は主に菌体に検出されたのに対し、D83T3 株では主に培養上清に検出された。Jl-1 株では Mfa2 が菌体に、Mfa3-5 は精製線毛において明瞭に検出された。D83T3 株では Mfa2 はわずかに検出され、Mfa3-5 は検出限界以下であった。Jl-1 株の線毛は長さ 100 nm の線維として観察されたが、D83T3 株では 1 μm 以上の長さの線維として観察された。D83T3 株では *mfa1* と *mfa2* の間にトランスポゾンの挿入を認めた。【考察】D83T3 株の Mfa1 線毛は Jl-1 株とは構造・局在が異なり、トランスポゾンの関与が示唆された。以上より、菌株によっては同じ *mfa1*^{70A} 型であってもその性状に違いが認められる場合があることが明らかになった。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-08] *Porphyromonas gingivalis* の FimA 線毛発現量に変動を来す 2 成分制御系センサー内アミノ酸置換

西川 清¹、飯田 晴佳²、川口 美須津²、佐藤 琢麻²、宮澤 健²、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 矯正)

キーワード：微生物、歯周疾患、受容体

【目的】歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg 菌) の感染局所定着に重要な FimA 線毛の生合成は、2 成分制御系 FimS-FimR により正方向に調節されている。FimS ヒスチジンキナーゼはペリプラズム空間に突き出たセンサードメインを有するが、それが受容する環境シグナルは存在の有無も含め不明である。本研究では環境シグナルが実在すると仮説を立て、FimS センサー領域内でシグナル受容に重要なアミノ酸残基を同定するため、センサードメインコード域に限定しランダムに変異導入した Pg 菌株ライブラリーを用い、変異型 *fimS* 保持株における FimA 表現型を解析した。【方法】FimS のセンサードメインコード域のみ変異導入した *fimS* 遺伝子発現ベクターを保持する Pg 菌相補株ライブラリー構築法については前回大会で報告した。相補株集落の直接シーケンスに

よりミスセンス変異を認めた株の *FimA* 線毛表現型について、転写レベルでは 16S rRNA を内部標準とした *fimA* RNA の相対定量的 PCR 解析、翻訳レベルでは全菌体タンパク質と抗 *FimA* ペプチド抗体を用いた Western blot 解析を其々行った。【結果】ミスセンス変異を有する *fimS* 相補株は、*fimA* 発現レベルが野生型 *fimS* 相補株と比べ著明に減少または消失した株、逆に野生型株より上昇した株、野生型株と同程度であった株の 3 パターンに分類された。【考察】*FimS* センサードメインに限局した変異導入株の一部で *fimA* 発現量が正または負に変動した事実は、2 成分系 *FimS*-*FimR* の活性化が *FimS* センサードメインへの環境シグナル結合を要求する誘導的なものであることを示唆する。*fimA* 発現量変動株が有する *FimS* センサー内アミノ酸残基の置換部位には、未知リガンドとの直接的相互作用に必須のアミノ酸残基も含まれると推定される。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-09] *Streptococcus intermedius* が産生する Intermedilysin に対する阻害剤の探索

藤本 あい¹、田端 厚之²、友安 俊文²、長宗 秀明² (1. サンスター (株) 研究開発統括部、2. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)

キーワード：微生物、感染、細菌毒素

【背景】*Streptococcus intermedius* は、口腔内常在細菌であり、歯周病関連細菌を示した Socransky の歯周病菌コンプレックスでは、イエローコンプレックスに属し、歯周病や歯根部での膿瘍形成への関与が示唆されている。さらに肺炎や肺膿瘍・膿胸、脳膿瘍や肝膿瘍など、主に深部臓器で膿瘍形成を引き起こす病原性細菌としても知られている。本菌の病原性については、様々な報告があるが、中でもコレステロール依存性細胞溶解毒素 (CDC) である Intermedilysin (ILY) の産生による免疫細胞からの貪食回避能力が一因であることが示唆されている。そこで、本研究では口腔内に適用可能な化合物やエキス類を中心に、ILY 阻害剤の探索を行った。

【試験方法】溶血活性を指標として以下の試験を実施した。所定濃度の ILY と阻害剤候補のエキス類や化合物を 37℃ で 15 分反応後、赤血球懸濁液を添加して 37℃ で 1 時間反応させた。反応後に遠心分離して得た上清を 96 ウェルプレートに移し、OD₅₄₀ を測定した。

【結果】桜皮エキス、ゲンノショウコ抽出液、ボタンエキス、銅クロロフィリンナトリウム、ビワ葉エキス、オトギリソウエキス、紅茶エキス、シャクヤクエキス、ドクダミエキス、シラカバエキス、ウーロン茶エキス、サンザシエキス、シナノエキス、チャエキス、ハマメリスエキス、ユキノシタエキス、ワレモコウエキス、アセンヤクエキスの 18 種のエキスまたは化合物で阻害効果を認めた。

【考察】ILY と同じ CDC に属する肺炎球菌が産生する Pneumolysin での既報と同様に、ポリフェノールを多く含むと想定される植物エキス類で阻害効果が認められた。本試験で用いたエキスや化合物が他の CDC にも効果を示すか、また、本阻害剤によって炎症や膿瘍形成抑制が見られるかについては今後の検討課題である。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-10] メナジオンは *Porphyromonas gingivalis* の増殖を阻害する

才木 桂太郎¹、田代 有美子¹、山中 幸¹、高橋 幸裕¹ (1. 日歯大 生命歯 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】*Porphyromonas gingivalis* はグラム陰性偏性嫌気性の口腔常在菌で慢性歯周炎の原因菌である。*P. gingivalis* は非糖分解性でありタンパク質をエネルギー源として増殖し、ヘムとビタミン K とビタミン B₁₂ と Ca²⁺ を発育因子や微量栄養素として要求する。ビタミン K にはフィロキノン (ビタミン K₁) とメナジオン (ビタミン K₃) があるが、ほとんどの研究者は発育因子としてメナジオンを使っている。*P. gingivalis* の最少培地のエネルギー源には市販のタンパク質製品であるウシ血清アルブミンやウシ IgG や牛乳カゼイン等が使われる。

しかしこれらのタンパク質製品は製品間やロット間で *P. gingivalis* の増殖支持能が異なる場合があり、稀に *P. gingivalis* の増殖を全く支持できない製品も存在した。本研究は *P. gingivalis* が増殖できない最小培地に含まれる *P. gingivalis* の増殖阻害因子の決定を試みた。【方法】 *P. gingivalis* の標準菌株である W83 と ATCC 33277 は当研究室の保存菌株と他の研究室から分与して頂いた菌株を用いた。【結果】 IgG をエネルギー源とし ATCC 33277 が増殖できない最少培地から発育因子であるメナジオンを除くと ATCC 33277 が増殖できるようになった。またメナジオンの代わりに通常量あるいは 50 倍量のフィロキノンも添加しても ATCC 33277 は増殖できるようになった。複合培地では、メナジオンとフィロキノンは ATCC 33277 に対して同等の発育因子活性を示したが一方で W83 の増殖はこれらのビタミン K に対する依存度が低かった。しかし複合培地やその他の最小培地における *P. gingivalis* の増殖の 82% は通常の 5 倍量のメナジオンで完全に阻害されたが、一方でフィロキノンは 50 倍量でも全く増殖阻害を示さなかった。【結論】 メナジオンには *P. gingivalis* に対する想定外の強力な増殖阻害活性があり、*P. gingivalis* の発育因子にはメナジオンよりもフィロキノンが優れていることが示された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-11] 終末代謝産物解析からみる口腔 *Veillonella* のエネルギー代謝

眞島 いづみ¹、中澤 太²、村田 清志³ (1. 奥羽大 歯 口腔病態解析制御 口腔感染免疫、2. インドネシア大 歯 口腔生物、3. 奥羽大 薬 天然資源)

キーワード：微生物、代謝、細菌

【目的】 *Veillonella* 属細菌はヒト口腔内における優勢細菌である。本属細菌は乳酸を中心とした有機酸のみをエネルギー源とすることが報告されていたが、近年の我々の研究成果から、フルクトースも利用できることが明らかになった。本研究では、口腔 *Veillonella* の終末代謝産物解析からそのエネルギー代謝の変化を経時的に解析した。

【方法】 *Veillonella* 属細菌は、酢酸とプロピオン酸を終末代謝産物とすることが知られている。本解析では、TYH 液体培地をコントロールとし、1% 乳酸添加 (TYHL)、0.25% フルクトース添加 (TYHF)、1% 乳酸-0.25% フルクトースを添加 (TYHFL) した培地を用い、*V. atypica* 標準株を嫌気下、37℃で培養した。各増殖段階の培養上清をフィルター (φ 0.2 μm) 処理後、高速液体クロマトグラフィーを使用して酢酸、プロピオン酸の定量解析を行った。また同時に残存する乳酸の解析も行った。

【結果】 TYHFL 培地で定常期 (12 時間) まで培養した際、酢酸とプロピオン酸の産生量が最も多くなった。さらに乳酸単独栄養下 (TYHL) よりもフルクトースを添加した培地 (TYHFL) において、酢酸およびプロピオン酸の産生量は増加した。また定常期における乳酸の消費量も、TYHL より TYHFL 培地使用時の方が明確な増加を示した。

【考察】 *V. atypica* 標準株 12 時間培養 (定常期) において、乳酸及びフルクトースの両者を添加することで、酢酸及びプロピオン酸産生量かつ乳酸消費量が増大することが明らかになった。また、フルクトース代謝も同条件で最大となることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-12] 初期歯周病における縁下歯垢細菌叢の特徴

赤津 友基¹ (1. 花王 生物科学研)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】 歯周病の病態形成には縁下歯垢細菌叢の dysbiosis が大きく関与すると考えられているが、先行研究の多くは歯周炎罹患者に焦点を当てており、初期歯周病における細菌叢は未だ不明な点が多い。本研究では 20 歳から 79 歳までの健常者 180 名を対象とし、歯肉無炎症群と炎症保有群に分類して縁下歯垢細菌叢の特徴を比較検討した。

【方法】 歯科臨床指標として歯垢採取部位の歯肉炎症指数 (GI)、出血指数 (BOP) 及び歯周ポケット深さ (PPD) を測定し、縁下歯垢を採取した。細菌叢解析は MiSeq を用いた 16S rRNA 遺伝子解析 (V1-V2 領域) を実施し、

GI=0 を歯肉無炎症群、GI>0 を炎症保有群として分析を行った。

【結果】GI に基づいて分類すると、歯科臨床指標の平均値は歯肉無炎症群で GI=0, PD=1.83、炎症保有群では GI=0.65, PD=2.18 であった。 α 多様性解析の結果、Chao1 指数と Shannon 指数は炎症保有群で有意に高値を示し、 β 多様性解析でも両群間で統計学的に有意な細菌構成の違いが認められた。LEfSe を用いた比較解析の結果、炎症保有群では *Fusobacterium* 属、*Treponema* 属、*Prevotella* 属が増加し、常在細菌叢を構成する *Neisseria* 属、*Actinomyces* 属、*Rothia* 属等が減少していた。

【考察】以上の結果から、深い歯周ポケットが形成される前から縁下歯垢菌叢の dysbiosis が始まっている可能性が示唆された。炎症保有群で主に減少していた *Neisseria* 属や *Rothia* 属等は硝酸還元菌として報告されており、これらの減少が NO 産生の低下を介して歯周病菌の増加に関連している可能性が考えられる。

【非会員共同研究者】花王 生物科学研 惣野初美・藤井明彦・河野早和子・峯岸慶彦・早瀬温子・森卓也

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-13] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* FimA 線毛における付随タンパク質の機能解析

花井 亮丞¹、内記 良一²、飯田 晴佳¹、佐藤 琢麻¹、西川 清²、宮澤 健¹、長谷川 義明² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】矯正治療における歯周病の制御には、主要な病原菌であるグラム陰性偏性嫌気性菌 *Porphyromonas gingivalis* の付着因子の機能の解明が重要である。*P. gingivalis* は 2 種の線毛である FimA 線毛および Mfa1 線毛を持つ。FimA 線毛には、主要タンパク質 FimA に加え、付随タンパク質 FimC、FimD および FimE が存在するが、それらの機能は不明な点が多い。本研究では、ヒトタンパク質マイクロアレイを用いて、付随タンパク質と相互作用するヒトタンパク質を網羅的に解析し、FimA 線毛機能の一端を明らかにすることを目的とした。【材料と方法】*P. gingivalis* SMF1 株 (ATCC 33277 株由来 *mfa1* 欠損株) および *P. gingivalis* KO4 株 (ATCC 33277 株由来 *fimE* 欠損株) を使用した。これらの株から FimA 線毛を精製し、電子顕微鏡解析および SDS-PAGE にて精製度を確認した。さらに、The Alexa Fluor™ 647 NHS Ester にて FimA 線毛を蛍光標識し、HuProt™ Human Proteome Microarray により標的タンパク質を解析した。【結果】KO4 株の FimA 線毛では、Mfa1 線毛の混入は認められず、SMF1 株で検出される FimC、D、FimE が欠損していることを確認した。マイクロアレイ解析の結果、SMF1 株の線毛では 134 種類、KO4 株では 67 種類のヒトタンパク質が結合することが示され、それらのうち、38 種類は SMF1 株および KO4 株に共通であり、血清タンパク質が最も多かった。【展望】今後、同定された候補タンパク質との相互作用を詳細に解析する予定である。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-14] 歯周病細菌 *Porphyromonas gingivalis* における 9 型分泌機構の機能阻害物質スクリーニング方法の構築

佐々木 祐子¹、庄子 幹郎¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院医歯薬 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】慢性歯周炎の最重要細菌である *Porphyromonas gingivalis* はジンジパインなどの病原タンパク質を 9 型分泌機構 (T9SS) にて菌体表面あるいは菌体外へ分泌する。これまでに T9SS 構成タンパク質の構造や機能に関する研究は盛んに行われているが、T9SS 機能を抑制する物質についての報告は少ない。本研究では T9SS 機能抑制物質のスクリーニング方法の構築とその探索を試みた。

【方法・結果】カゼインタンパク質を唯一のタンパク質源として含む最小培地 milk-Casein (mC) medium (Saiki

et al., 2020) で, *P. gingivalis* ATCC 33277 (野生株), Δ porK (T9SS 欠損株), KDP136 (ジンジパイン完全欠損株) を嫌気培養した. その結果, 野生株のみ濁度上昇を認めた. プロトン駆動力阻害剤の CCCP (Carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone), もしくはジンジパイン阻害剤のヨードアセトアミドを mC medium に添加し野生株を培養した場合, それぞれの濁度は上昇しなかった. mC medium 培養下における野生株のコロニー形成数は培養開始時と濁度上昇を示す 24 時間後で変化がなかった. 以上の mC medium の特徴を踏まえて, mC medium を使用した T9SS またはジンジパインの機能抑制物質スクリーニング方法を構築した. 大村天然化合物ライブラリー (603 化合物) を用いてスクリーニングを実施しヒット化合物を得た. ヒット化合物は mC medium 培養液の濁度上昇を濃度依存的に阻害したが, ジンジパイン活性を直接阻害することはなかった.

【結論】 mC medium は T9SS またはジンジパインを阻害する分子の探索に利用可能である. 本研究で得られたヒット化合物は直接的なジンジパイン活性阻害効果を示さないことから T9SS 機能を阻害している可能性がある. T9SS 機能への阻害メカニズムについては今後の研究で解明する予定である.

【会員外共同研究者】

長大 院医歯薬 微生物 松尾長大

北里大 大村智記念研究所 渡邊 善洋, 岩月正人, 稲橋 佑起

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-15] ラクトフェリンは SARS-CoV-2 オミクロン株疑似ウイルスの感染を抑制する

小林 美智代¹、前田 豊信²、遊佐 淳子³、加藤 靖正²、廣瀬 公治¹ (1. 奥羽大 歯 口腔衛生、2. 奥羽大 歯 口腔生化学、3. 奥羽大 歯 口腔病理)

キーワード：微生物、感染、ウイルス

【目的】 2019 年度末から重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) 感染症が公衆衛生上の大きな問題となっている。一方、ラクトフェリンは生体由来の、抗ウイルス作用のある多機能タンパクである。我々は、2 種の SARS-CoV-2 変異株を用いて、ウシラクトフェリン (bLF) の感染阻害作用を検討した。

【材料と方法】 SARS-CoV-2 武漢株およびオミクロン株のスパイクタンパクを持つ疑似ウイルスを用いて、ルシフェラーゼ酵素の発光量の測定により感染量を比較した。宿主細胞は、ヒト肺癌由来の A549 細胞における II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ (TMPRSS2) とアンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2) の過剰発現株 (A549-TMPRSS2-ACE2)、および ACE2 のみの過剰発現株 (A549-ACE2) を用いた。

【結果】 A549-ACE2 に対して、bLF はオミクロン株および武漢株疑似ウイルスの感染を濃度依存的に抑制した。A549-TMPRSS2-ACE2 に対しても、bLF はオミクロン株疑似ウイルスの感染を抑制した。しかし、武漢株疑似ウイルスに対しては、感染抑制を示さなかった。

【考察】 SARS-CoV-2 武漢株とオミクロン株では感染様式が異なることが報告されている。武漢株では、ウイルスは宿主細胞の ACE2 に結合したのち、主に TMPRSS2 により感染する。一方、オミクロン株では、エンドサイトーシスによって宿主に取り込まれた後、カテプシン L により感染する。従って、本研究の結果は、bLF の感染抑制の機構がエンドサイトーシス侵入経路に関与する可能性を示唆する。

【非会員共同研究者】 谷 英樹 (富山県衛生研究所ウイルス部)

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-16] 歯周病によって誘導される認知障害の神経免疫学的分析

岸川 咲吏^{1,2}、永尾 潤一^{1,2}、豊永 憲司^{1,2}、加治 英美¹、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、根来 香奈江^{1,2}、田崎 園子¹、岩井 覚¹、田中 芳彦^{1,2} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、感染、細菌

歯周病は慢性的な口腔感染症であり、歯を喪失する主な原因でもある。近年、歯周病が口腔組織だけでなく、脳や心臓などの全身の臓器にも様々な影響を与えることが報告されており、全身疾患発症のリスクファクターであることが分かっている。最近では高齢者の重度の歯周病罹患患者は非罹患患者に比べて認知症リスクが高いことや、認知症患者は認知症発症前に不安や抑うつなどの精神疾患を起こしやすいことが明らかになっている。これら精神疾患の発症には免疫細胞が関与しているとの報告もあるが、歯周病原細菌感染が若年者の脳に与える神経免疫学的なリスクについてはよく分かっていない。そこで我々は、若年者が長期にわたって歯周病に罹患すると脳に神経免疫学的な変化が起きることによって精神疾患が誘導され、認知症発症の基盤が形成されるのではないかと仮定した。若年者の脳に対する歯周病原細菌感染のリスクが明らかになれば、新たな予防法の提唱や治療法の開発、さらにQOLの上昇に繋がると期待できる。我々は、歯周病原細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* を用いてマウス歯周病モデルを構築してきた。本研究では、*P. gingivalis* 感染によるマウス歯周病モデルを活用し、若年マウスの脳組織に対する *P. gingivalis* 感染の影響と、その影響によるマウスの行動変容に着目して、歯周病菌感染による脳組織への神経免疫学的影響を明らかにすることを目的とする。本発表では、*P. gingivalis* 感染マウスの行動変化とそれに基づく今後の解析について報告する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-17] 3つの FlaB 鞭毛コアタンパク質を欠く *Treponema denticola* 変異体の解析

邱 辰軒¹、藤田 真理¹、宮川 博史¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

We constructed gene-deletion mutants of all combinations of genes (*flaB1*, *flaB2*, and *flaB3*) encoding the respective proteins and characterized the mutant strains of *Treponema denticola*. We used a derivative strain of ATCC 35405, which lacks a phage-derived region gene, as a parent strain. This parent strain exhibits enhanced growth, decreased motility, and higher efficiency in constructing gene-deletion mutants than the original strain. Mutants were constructed by homologous recombination, and the *flaB* gene targets were replaced with antibiotic-resistance gene cassettes. Western blot analysis and real-time PCR (RT-PCR) results showed that deleting the *flaB* genes abolished the expression of the corresponding proteins. Flagellar sheath protein, FlaA, was detected in all mutants except δ ;*flaB123*. Moreover, δ ;*flaB123* also showed slightly lower turbidity at the plateau phase as compared to the parent strain. Significant longer cell body lengths were observed in δ ;*flaB12*, δ ;*flaB23*, and δ ;*flaB123*. The parent strain and all FlaB mutants showed decreased bacterial motility compared to the original ATCC35405 when observing the spreading of colonies and the rotation rates under the microscope. However, δ ;*flaB2* and δ ;*flaB23* showed slightly restored rotation speeds. Collectively, mutations of *flaB* genes cause differences in morphology, growth, and motility in *T. denticola*. These results suggest that the three FlaB proteins have functional differences.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-18] *Streptococcus mutans* コラーゲン結合アドヘジン cnm の遺伝学的解析

米澤 英雄¹、菊池 有一郎¹、国分 栄仁¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)

キーワード：微生物、う蝕、細菌

【目的】 *Streptococcus mutans* はう蝕の主要な病原体であることが知られているが、近年感染性心内膜炎、特に脳出血を引き起こす原因細菌であることが注目されている。この発症に関わる因子としてコラーゲン結合アドヘジン (Cnm) が挙げられる。Cnm を保有する *S. mutans* は 20% 程度といわれ、こうした *S. mutans* を口腔内に保菌すると脳出血などの全身疾患のリスクとなることが明らかとされている。本研究では研究室保有 *S. mutans* Cnm 保有株において *cnm* および上流領域の遺伝学的解析を行った。【方法】 *S. mutans* 46 株の *cnm* とその上流領域の遺伝子配列を決定した。コラーゲン結合能は、I 型コラーゲンを固相化した plate で検討を行った。*cnm* 領域内の遺伝子に違いが認められた配列は、遺伝子配列を置換した変異株を作製し、変異株のコラーゲン結合能を検討した。【結果・考察】 Cnm 陽性 46 株のうち 2 株でコラーゲンへの結合を示さない株が認められた。これらの株は *cnm* 内の 1 塩基 DNA 挿入および欠失によるフレームシフトが原因であり、フレームシフトを解消した変異株は、コラーゲンへの強い結合を示した。*cnm* 内の、コラーゲン結合ドメインのアミノ酸配列は 2 つのクラスターに分けられたものの、そのコラーゲンへの結合能や、リピート配列数にクラスター間で差は認められなかった。*cnm* 上流部位の遺伝子配列より、IS element が存在する株が認められ、GC 比の比較とともに *cnm* 領域は外部より挿入された遺伝子であることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-19] 16S rRNA 遺伝子解析で分類困難であった mitis グループ細菌の分類について

齋藤 真規¹、桑原 紀子²、瀧澤 智美¹、泉福 英信¹ (1. 日大 松戸歯 感染免疫、2. 日大 松戸歯 生化学・分子生物)

キーワード：微生物、感染、細菌

【目的】 口腔レンサ球菌 (*Streptococcus* 属) は口腔内における最優勢菌であり、多くの菌株が Lancefield 群型別抗原を保有せず、 α 溶血性を示すことが知られている。16S rRNA 遺伝子配列による分類から口腔レンサ球菌は 4 グループに分類される。その 1 つである Mitis グループの菌種は歯面への初期付着菌であることや、病原性は低いものの感染性心内膜炎の病巣局所から分離されることが知られている。Mitis グループの中には重要な病原体である肺炎球菌が存在し、*Streptococcus mitis* などの常在菌や *Streptococcus pseudopneumoniae* と系統学的に類似しているため、しばしば誤認される。今回、ヒト口腔から mitis グループに分類される菌株を分離したので同定を試みた。【方法】 16S rRNA 遺伝子配列による相同性解析を行った。また、全ゲノム遺伝子配列を決定し、Average nucleotide identity (ANI) および digital DNA-DNA hybridization (dDDH) を行った。系統樹は 16S rRNA 遺伝子配列、ハウスキーピング遺伝子単独、あるいは複数の遺伝子を連結して作成した。【結果と考察】 16S rRNA 遺伝子解析による相同性の比較検討は細菌の菌種同定においてゴールドスタンダードとなっているが、分離株は Mitis グループの複数の菌種との相同性が 99% 以上であり、同定が困難であった。そこで分離株の全ゲノム遺伝子配列を決定し、ANI と dDDH を行ったとことで近縁菌と異なることが判明した。また、系統解析において、単独のハウスキーピング遺伝子では異同の区別ができなかったが、複数の遺伝子を連結することで近縁菌と明確に異なることが判明した。これらの結果から、本分離株は mitis グループに属す新菌種であることが示唆された。本研究は JSPS 科研費 20K10299 の助成を受けたものです。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-20] *Porphyromonas gingivalis* 感染におけるホスホリパーゼ C 活性化による細胞外カルシウムの細胞内流入と歯周炎の関連性

中山 真彰^{1,2}、内藤 真理子³、中山 浩次³、大原 直也^{1,2,4} (1. 岡大・院医歯薬・口腔微生物学、2. 岡大・歯先端研セ、3. 長大・院医歯薬・口腔病原微生物学、4. 岡大・院医歯薬・腸健康科学研セ)

キーワード：微生物、炎症、細菌毒素

Porphyromonas gingivalis (*Pg*) は代表的な歯周病原細菌である。歯周炎では COX-2 発現や PGE2 産生が認められる。これまでに、単球系細胞において *Pg* が産生するジンジパインが細胞外カルシウムを細胞内に流入させ、COX-2 発現や PGE2 産生を起こすことを示した。本研究では、単球系細胞株 THP-1 における細胞内カルシウム濃度上昇に関連するホスホリパーゼ C に着目して、ジンジパインによる COX-2 発現と PGE2 産生におけるホスホリパーゼ C の関与を調べた。ホスホリパーゼ C 阻害剤 U73122、およびその陰性コントロール U73343 を用いて、ジンジパインによる COX2 発現と PGE2 産生に対するホスホリパーゼ C の関与を調べた。またジンジパインによる COX-2 発現の上流因子である ERK/AP-1 と IKK/NF- κ B の 2 経路に及ぼす PLC の関与についても調べた。その結果、THP-1 細胞における *Pg* 感染による COX-2 発現と PGE2 産生は、U73122 の濃度依存的に減少し、U73122 未処理、および U73343 処理では COX-2 発現と PGE2 産生に対してほとんど抑制効果を示さなかった。*Pg* 感染による ERK と IKK のリン酸化活性は、U73122 処理によって抑制され、また ERK が制御する c-Fos と c-Jun の発現誘導とリン酸化活性は U73122 処理によって同様に抑制された。これらのリン酸化活性や発現誘導は、U73343 処理ではほとんど抑制されなかった。したがって、*Pg* 感染におけるジンジパインによる COX2 発現と PGE2 産生にはホスホリパーゼ C の関与が示され、ホスホリパーゼ C の活性化が細胞外カルシウムを細胞内に流入するために重要であることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-21] 難治性歯周炎患者から分離された *Alloprevotella tannerae* 株の性状解析

藤田 真理¹、永野 恵司¹ (1. 北医大 歯 微生物)

キーワード：微生物、感染、細菌

Alloprevotella tannerae (グラム陰性嫌気性桿菌、黒色色素産生性) は、2013 年に *Prevotella* 属から分離されたが、十分な性状解析は行われていない。今回、4 名の難治性歯周炎患者の病巣から分離された *A. tannerae* 株の性状解析を行ったので報告する。4 株は、16S rRNA 遺伝子配列から *A. tannerae* と推定されていたが、全ゲノム解析後の PhyloPhlAn (ver. 3.1.68) による系統解析でも、同菌種に分類された。血液添加ブルセラ HK 寒天培地で 37℃、1 週間嫌気培養すると、褐色の小さいコロニーを形成した。グラム陰性桿菌であったが、透過型電子顕微鏡観察では、菌体の大きさにバラつきがみられた。変法 GAM 液体培地での増殖は緩慢であったが、5% ウサギ血清の添加により顕著に促進した。API 20A および Rapid ID 32A (嫌気性菌用同定キット) の試験で、4 株すべてでラフィノース発酵、マンノース発酵、アルカリフォスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼ、 α -グルコシダーゼ、 α -フコシダーゼ、ロイシルグリシンアリルアミダーゼ、アラニンアリルアミダーゼ、グルタミン酸アリルアミダーゼが陽性であった。アルギニンアリルアミダーゼは陰性であった。プロテアーゼ活性試験では、Azocasein (カゼイン派生タンパク質) の分解活性は高かったが、BApNA (アルギニン残基認識トリプシン様酵素の基質) の分解活性は低かった。これは、本菌種は、主にリジン残基を認識するトリプシン様酵素を産生することを示唆する。ポリスチレンプレート上でのバイオフィーム形成はわずかであった。*A. tannerae* は、難治性歯周炎で優勢に存在することがあり、本疾患への関与が疑われる。今後、病原性を含めたさらなる解析が必要である。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-22] 好気・微好気・嫌気環境および血清が *Candida albicans* の形態に及ぼす影響

安部 雅世¹、天野 滋³、小田 慎太郎¹、石井 麻紀子²、坂上 宏³、林 丈一郎²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 明海大 歯 歯周病、3. 明海大 歯科医総合研)

キーワード：微生物、歯周疾患、真菌

背景 腸管および口腔の常在真菌である *Candida albicans* は酵母形と菌糸形の二形成を呈す。通常は酵母形で生息し、人体に病原性を示すことは無いが、腸管では腸内環境が悪化すると菌糸を伸ばし、病原性を示すことが知られている。慢性歯周炎患者の歯周ポケットでは、*C. albicans* が菌糸形で存在するという報告がある。また、*C. albicans* は血清の存在により菌糸を形成することが明らかにされている。*C. albicans* は元来好気性であるため、嫌気環境である歯周ポケット内では酸素を求めて菌糸を形成することが推測できるが、詳細は明らかにされていない。本研究では、*C. albicans* の好気・微好気・嫌気環境および種々の血清濃度に対する形態変化について調べることを目的とした。方法 *C. albicans* には ATCC 10231 株および SC5314 株を使用した。各株を RPMI-1640 培地あるいは YPD 培地を用いて、好気培養、微好気培養、嫌気培養した。その際、ヒト血清を種々の濃度で加えた。24 時間培養後、顕微鏡下で観察した。結果 *C. albicans* ATCC 10231 株および SC5314 株とも、嫌気環境で菌糸形を呈した。また、血清濃度が高いほど、顕著に菌糸形を呈した。この傾向は、*C. albicans* SC5314 株で著明に認められた。さらに RPMI-1640 培地で培養した場合に明らかな菌糸形が観察された。考察 *C. albicans* の形態変化は歯周組織の崩壊に関与すると考えられたため、*Porphyromonas gingivalis* の病原性および歯周組織に及ぼす影響を現在検討している。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-23] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の持つ Mfa1 線毛の主要成分および先端因子の成熟化機構の解析

廣畑 誠人¹、内記 良一¹、大石 明広¹、西川 清¹、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

【背景】歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* は V 型線毛に分類される FimA および Mfa1 線毛を菌体表面に発現している。V 型線毛はフィンブリリンの N 末端領域に位置するアルギニン残基 (R) およびリジン残基 (K) がジンジパイン (トリプシン様プロテアーゼ) により切断されることによって重合が開始される。ATCC 33277 株の Mfa1 線毛は主要成分 Mfa1、アンカータンパク質 Mfa2、先端因子 Mfa3、Mfa4 および Mfa5 からなると考えられている。しかし、それらフィンブリリンの重合機序には不明な点が多い。そこで本研究では、Mfa1 および Mfa4 において、ジンジパインにより切断されると予想される N 末端領域の R および K をアラニン残基 (A) に置換した変異株を作製し、それらの重合および線毛の形態形成に及ぼす影響を検討した。【方法】ATCC 33277 株由来 fimA 欠損株を親株として、49 番目の R を A に置換した Mfa1R49A 株、および 34 番目の K と 49 番目の R をそれぞれ A に置換した Mfa1K34AR49A 株を作製した。同様に Mfa4 にミスセンス変異を導入した Mfa4R53A 株、Mfa4R50AR53A 株および Mfa4K44AR50AR53A 株を作製した。得られた変異株の菌体表面での線毛発現量を ELISA にて解析した。親株および変異株から Mfa1 線毛をイオン交換クロマトグラフィーにより精製し、精製線毛中に含まれる Mfa1 および Mfa4 の N 末端アミノ酸配列分析を行った。【結果】ELISA の結果、Mfa1K34AR49A 株では菌体表面の Mfa1 線毛発現量が親株と比較して有意に減少したことが分かった。N 末端アミノ酸配列分析の結果、Mfa4R53A 株と Mfa4R50AR53A 株ではそれぞれ R50 および K44 にて切断されていたことが分かった。しかし Mfa1R49A 株と Mfa4K44AR50AR53A 株では K もしくは R とは異なるアミノ酸残基で切断されていた。【考察】Mfa1 および Mfa4 の N 末端領域の成熟化には、ジンジパイン以外の修飾機構が関与する可能性が考えられた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-24] *Streptococcus mitis* が産生するメンブランベシクルの作用特性

松本 愛理¹、大貝 悠一¹、住友 倫子²、田端 厚之³、中田 匡宣¹ (1. 鹿大 院医歯 口腔微生物、2. 徳大院医歯薬 口腔微生物、3. 徳大 院社会産業理工 生物資源産業)

キーワード：微生物、毒性、細菌

【目的】ヒト口腔内の主要な常在細菌である *Streptococcus mitis* は、菌血症や感染性心内膜炎の起因菌である。しかし、病原性や発症機構の詳細は明らかではない。グラム陰性菌において見出された細胞外小胞 (MV) は、遺伝子水平伝播、栄養素獲得、宿主への炎症惹起などの多岐に渡る作用を担う。近年、ミテイス群に属する肺炎球菌からの MV の分泌と作用が報告されてきた。一方、*S. mitis* の MV 産生能と MV の作用に関する十分な検討は未だ行われていない。本研究では、病原性共生細菌である *S. mitis* の MV 産生能と MV の作用特性の解明を目的とした。

【方法】*S. mitis* の培養液から密度勾配遠心分離により MV を分離した。そして、MV の粒径測定と含有タンパク質の同定を行った。宿主に対する MV の作用を検討するため、A549 細胞、THP-1 細胞、および HL-60 細胞の培養系に MV を添加し、サイトカイン産生量と貪食活性に与える影響、ならびに MV の細胞付着・侵入能を解析した。

【結果】*S. mitis* の 3 株で MV の産生が確認された。また、LC-MS/MS 解析により、コレステロール依存性細胞溶解毒素や亜鉛メタロプロテアーゼを含む病原因子の含有が認められた。さらに、MV は THP-1 細胞の貪食活性を抑制するとともに、TNF- α 、IL-8、IL-6、IL-1 B、IL-10 の産生を促すことが示された。IL-8 産生の促進は HL-60 細胞においても認められた。また、A549 細胞への蛍光標識 MV の付着と侵入が確認された。

【結論・考察】*S. mitis* の MV 産生能が明らかとなった。また、*S. mitis* の MV は炎症反応を誘発すると考えられた。したがって、MV は *S. mitis* の生態と病原性を考える上で重要な因子であることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-25] フィセチンは歯周病原菌による上皮間葉転換を抑制するフラボノイド

張 若瑤¹、瀧川 博樹¹、円山 由郷¹、南部 隆之¹、真下 千穂¹、西保 亜希¹、沖永 敏則¹ (1. 大歯大 微生物、2. 神戸常盤大 口腔保健)

キーワード：微生物、腫瘍、生理活性物質

Objective: Periodontal pathogens are linked to the onset and progression of oral squamous cell carcinoma (OSCC), an epidemiologically frequent and clinically aggressive malignancy. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) has emerged as a key regulator of metastasis in some cancers by conferring an invasive phenotype. Fisetin is a dietary flavonoid and has been indicated as a novel anti-cancer agent in several types of cancer cells. In this study, we aimed to investigate the effects of fisetin on *Fusobacterium nucleatum* (F. nucleatum) and *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) induced EMT in OSCC cells. Design: SAS cells (OSCC cell line) were exposed by heat-killed F. nucleatum (multiplicity of infection of 300:1) and heat-killed P. gingivalis (multiplicity of infection of 100:1). Fisetin was used at a concentration of 10 micromole. Cell Counting Kit-8 and wound healing assays were performed to examine the viability and migratory ability of OSCC cells. Subsequently, real-time RT-PCR was performed to investigate the gene expression of EMT-related markers. Western blotting was used to further analyze the expression of the epithelial marker E-cadherin and the EMT transcription factors. Results: Heat-killed F. nucleatum and heat-killed P. gingivalis did not significantly change cell viability of SAS cells in comparison with unstimulated controls. The exposed cells displayed similarities to the epithelial cells acquired mesenchymal characteristics exhibiting enhanced migration and expression changes in EMT-related markers. The gene expression levels of ZEB1 and ZEB2 were downregulated, and the protein expression of E-cadherin was upregulated, in heat-killed F. nucleatum or heat-killed P. gingivalis treated SAS cells. Conclusions: Fisetin inhibited F. nucleatum and P. gingivalis induced EMT in SAS cells by downregulating ZEB1 and ZEB2, which may provide novel insights into the mechanism of fisetin and suggest potential therapeutic strategies for human OSCC.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-26] 口腔 *Neisseria* 及び口腔 *Veillonella* による口腔マイクロバイオーム内の pH 低下に対する抑制効果

鷲尾 純平¹、江副 和子¹、佐藤 聡子¹、安彦 友希¹、高橋 信博¹ (1. 東北大学 院歯 口腔生化)

キーワード：微生物、代謝、細菌

【目的】口腔常在細菌 *Veillonella* 属、*Neisseria* 属は乳酸代謝能を有し、口腔マイクロバイオーム (OMB) 内の乳酸レベルを低減することが示唆されているほか、野菜や唾液由来の硝酸塩を抗菌作用のある亜硝酸塩へと代謝することで、う蝕予防に寄与することが期待されている。しかし OMB の糖代謝に伴う pH 低下に、これらの細菌属がどのように影響するのかは不明である。そこで、これらの菌属との共存が *Streptococcus mutans* (Sm) の糖代謝に伴う pH 低下に及ぼす影響について検討した。

【方法】実験には、*V. Atypica* (Va)、*N. mucosa* (Nm)、Sm の標準株を用い、通法にて各菌懸濁液を作成した。Va、Nm 菌懸濁液および硝酸塩との共存／非共存下で、Sm 菌懸濁液に 0.5% グルコースを加え、好気／嫌気環境にて代謝させた際の 30 分間の pH 変化を測定した。また、各試料中の亜硝酸塩、有機酸濃度を測定した。

【結果】Sm による pH 低下は、硝酸塩非共存下で Va、Nm との共存により明らかに抑制された [好気 / 嫌気条件下でそれぞれ $0.93 \pm 0.21 / 1.02 \pm 0.20$ pH-unit の増加 (Va); $0.95 \pm 0.14 / 0.61 \pm 0.13$ pH-unit の増加 (Nm)]。硝酸塩共存下で、Nm の抑制効果は増強したが、Va では変わらなかった [好気 / 嫌気条件下でそれぞれ $0.88 \pm 0.40 / 0.85 \pm 0.19$ pH-unit の増加 (Va); $1.35 \pm 0.12 / 1.60 \pm 0.11$ pH-unit (Nm) の増加]。Va、Nm の共存で硝酸塩からの亜硝酸塩産生が確認された。Va、Nm 共存群では、乳酸の減少と共に酢酸の増加が見られ、さらに Va では嫌気下・硝酸塩共存下においてプロピオン酸の増加も確認された。

【考察】Va、Nm は、Sm 由来の乳酸をより弱酸の酢酸やプロピオン酸に変換し pH 低下を抑制することが示唆された。さらに、硝酸塩から亜硝酸塩を大量に産生し、Sm の糖代謝を抑制することで、pH 低下抑制効果を増強することが、特に嫌気条件の Nm で観察された。OMB 内では、このような細菌間の代謝的相互作用が、口腔健康維持に寄与しているものと考えられた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-27] 歯周病原細菌の pH 変化に対する遺伝子発現の検討

桑原 紀子¹、齋藤 真規²、田中 陽子³、竹内 麗理¹、平塚 浩一¹ (1. 日大松戸歯・生化・分子生物、2. 日大松戸歯 感染免疫、3. 日大松戸歯 有病者歯科検査医)

キーワード：微生物、その他、その他

It is known that the various conditions of the oral cavity are constantly changing. In these, it has been reported that pH changes in the gingival sulcus are related to progression of periodontitis. In this study, we comprehensively searched for expressed genes that respond to pH changes in *Porphyromonas gingivalis*.

Method: *P. gingivalis* W83 strain was used in this study. *P. gingivalis* was cultured, collected, and suspended in buffers adjusted to pH 7.5 and pH 5.0. After 15 min, mRNA samples were prepared. Gene expression levels were examined using microarray. Gene expression levels changed more than two-fold compared to the control were examined.

Results: When pH 7.5 was used as control, 1,075 genes showed more than two-fold in expression at pH 5.0, with 525 genes increasing and 550 genes decreasing. Genes that showed increased expression included chaperonins, heat shock proteins. In addition, a search for genes encoding the main virulence factors of *P. gingivalis* showed a decrease in expression of *fimA*, and *rgpA*. It is

considered that the pH in the gingival sulcus affects the proliferation and pathogenicity of periodontal bacteria. Results in this study would be suggested that weakly acidic environment may suppress the progression of periodontitis.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-28] 還元型クルクミンによる歯槽骨回復効果

佐藤 武則¹、半田 慶介¹ (1. 神歯大 歯 口腔生化)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、細菌

【目的】クルクミン (CUM) が腸管上皮細胞で吸収される際に生成される還元型 CUM は、テトラヒドロクルクミン (THC) といい、THC は CUM の欠点である低い生体内吸収率を改善し優れた抗酸化作用を示すことが報告されている。本研究は THC が歯周病予防効果をもつか否かを検討する目的で、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) に対する抗菌効果およびラット実験的歯周炎モデルを用いた骨吸収抑制効果を調べた。【方法】THC の Pg に対する抗菌効果の測定は、Pg 菌液を無菌的に塗抹した血液寒天培地に円型濾紙を静置後に THC 溶液を接種し、嫌気培養後に濾紙周囲に形成された発育阻止円の面積を測定した。また THC の骨吸収抑制効果を評価するため、4 週齢 SD 系雄性ラットに THC 溶液を自由飲水させながら、Pg 菌液をラット口腔内へ経口感染させて実験的歯周炎を誘導した。最終感染から 18 日後に上顎骨を摘出してマイクロ CT 撮影を行い、上顎臼歯部の歯槽骨頂からセメント骨・エナメル境までの距離を骨吸収量として形態学的に計測した。さらに THC 投与による歯周組織中の好中球と破骨細胞の影響を解析するため病理組織学的検索法を用いて解析した。【結果と考察】THC を作用させた時の発育阻止円の面積は CUM に比べて大きく、Pg に対する抗菌効果が高いことが明らかになった。ラット実験的歯周炎モデルにおいてマイクロ CT 画像による上顎骨を形態学的に計測したところ、THC 投与群では未処置群と同程度まで回復し、比較対照に用いた CUM 投与群よりも優れていた。また上顎第一臼歯と第二臼歯歯間部では THC 投与により好中球や破骨細胞の減少が認められ、歯肉の炎症反応の軽減や骨吸収抑制効果が認められた。以上の結果から、本研究に用いた THC は歯周病予防に有用であることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-29] ヒト PTHrP(1-34) アナログ アバロパラチドのマウス炎症性歯槽骨吸収に対する回復効果

堀部 寛治¹、西田 大輔¹、中村 浩彰¹ (1. 松歯大 口腔解剖)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、生理活性物質

【目的】副甲状腺ホルモン関連タンパク質 (parathyroid hormone-related peptide: PTHrP) は、骨芽細胞に発現している受容体 PTH1R と結合することで骨代謝を亢進させるサイトカインである。PTHrP は骨折時の治癒促進や、歯槽骨や歯根膜の発生に関与することが報告されている。アバロパラチド (製品名：オスタバロ、帝人ファーマ) は、ヒト PTHrP の N 末端 (1-34) のアナログ製剤であり、骨粗鬆症の治療薬として承認・販売されている。我々は炎症性の歯槽骨吸収に対して、アバロパラチドが歯槽骨再生効果を有するか、マウスを用いて検討を行った。【実験方法】8 週齢雄マウスの上顎右側第二臼歯に絹糸を結紮し、歯周炎の誘導を行った。結紮 1 週間後、歯槽骨吸収により動揺が認められた臼歯から絹糸を除去した。絹糸除去から 3 日後、生理食塩水もしくはアバロパラチド 80μg/kg を 1 日 2 回の腹腔内投与を 2 週間行った。最終投与から 3 日後、上顎骨を回収し、マイクロ CT 撮影を行った。歯槽骨吸収量を、右側 (結紮側) と左側 (非結紮側) のセメントエナメル境 - 歯槽骨頂間距離 (CEJ-ABC distance) の差から算出した。【結果】絹糸結紮 1 週間経過時点での歯槽骨吸収量は口蓋側で、83.51 ± 24.94μm を計測した。絹糸除去から 20 日経過後の生理食塩水投与群での歯槽骨吸収量は 54.66 ± 25.00μm となった。一方、アバロパラチド投与群では 12.95 ± 8.20μm となり、生理食塩水投与群よりも有意な歯槽骨量の

回復効果を示した。また、結紮部周囲の歯槽骨体積もアバロパラチド投与群では、生理食塩水投与群よりも有意に増加していた。以上の結果より、炎症性歯槽骨吸収後の歯周組織治癒期におけるアバロパラチド投与は、喪失部の歯槽骨再形成を促進させる事が明らかとなった。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-30] 重症先天性好中球減少症の責任遺伝子 *HAX1* による歯肉上皮層のバリア機能への影響

谷垣 慶太¹、中村 恵理子¹、山賀 俊介¹、竹内 洋輝¹、久保庭 雅恵¹ (1. 阪大 院歯 予防歯)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、細胞接着

【背景】重症先天性好中球減少症は、*HS1-associating protein X-1 (HAX1)* 遺伝子の変異により生じる常染色体劣性遺伝病である。本疾患は易感染性を伴い、歯周病を随伴することが報告されている一方、歯周病の発症機序には不明な点が多い。本研究では、歯肉上皮のバリア機能を担うタイトジャンクション関連タンパクである junctional adhesion molecule 1 (JAM1) に焦点を当て、HAX1 が歯肉上皮細胞層のバリア機能に及ぼす影響を調べた。

【方法】ヒト不死化歯肉上皮細胞に、*HAX1* 遺伝子に対する small interfering RNA (siRNA) を遺伝子導入し、JAM1 の細胞内局在を共焦点顕微鏡、遺伝子発現をリアルタイム PCR 法、およびタンパク量をウェスタンブロット法でそれぞれ観察した。また、歯肉上皮細胞層の異物透過性を調べるため、*HAX1* 遺伝子をノックアウトした歯肉上皮細胞をカルチャーインサート上で単層培養し、lipopolysaccharide (LPS) および peptidoglycan (PGN) からなる蛍光トレーサーをインサート上部の培養培地に添加した。30 分間培養後、インサート下部の培地に透過したトレーサー量を分光光度計で測定した。

【結果】*HAX1* 遺伝子をノックダウンした歯肉上皮細胞において、*JAM1* の mRNA 量および JAM1 のタンパク量が減少した。また、*HAX1* 遺伝子をノックアウトした歯肉上皮細胞層の LPS および PGN に対する透過性が亢進し、この亢進は *JAM1* の過剰発現により抑制された。以上の結果より、HAX1 は JAM1 の発現を介し、歯肉上皮細胞のバリア機能に関与することが示唆された。このことは、好中球減少症に随伴する歯周病の病因論の理解に繋がると考えられる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-31] 実験的外傷性歯根破折における LIPUS の治癒促進効果の検討

中村 州臣¹、中島 知佳子¹、日高 恒輝²、大谷 茉衣子¹、高垣 裕子³ (1. 神歯大 院歯 小児歯科、2. 神歯大 院歯 保存修復、3 神歯大 院歯)

キーワード：歯周組織、外傷、その他

【目的】歯の外傷は学童期の上顎前歯部に多発する。これまで、受傷 2 週以降の破折歯根の治癒過程を動物実験で明らかにし、外傷により歯根成長の停止あるいは成長途上での歯根吸収を惹起する可能性を示した¹⁾。しかし、歯根破折の治癒に関与する諸因子は未だ明らかにされていない。そこで、本研究では、骨折治療で汎用される LIPUS を使用して、照射の有無による、歯根の修復過程や活性化される細胞とその産生物質を分析することを目的とする。

【方法】生後 5 週齢の雄 Wistar ラットを抱水クロラルによる腹腔内麻酔後、上顎左右第一臼歯に規格化された負荷を与えることができる外傷作製装置を使用して、960g の負荷を 20 秒間与えた。その後、実験群の左右第一臼歯に、20 分間 / 日の LIPUS を 3 週間、定時に照射し、未照射の対照群と比較した。即ち、安楽死後に上顎骨を摘出し、 μ CT により歯根破折画像を確認し、厚さ 5 μ m の凍結切片を作製した。切片には、OPG と RANKL

を用いた蛍光免疫染色と、TRAP と ALP の活性による破骨細胞と骨芽細胞のマーカー染色を施した。

【結果】 歯根破折はすべて第一臼歯近心根の遠心面に生じていた。OPG と RANKL による蛍光染色では、実験群において、歯槽骨の歯根膜側に RANKL の強い発現が見られた。TRAP と ALP 活性のマーカー染色は、免疫染色の結果を反映していた。

【考察】 LIPUS の照射による骨芽細胞を介したリモデリングが明らかになり、受傷後 3 週間の時点で LIPUS は破折歯根の治癒促進に有効であることが示唆された。今後の課題として、より長期的な所見も確認しつつ、LIPUS による、受傷後の歯根外部吸収の抑制や破骨細胞の動態に及ぼす影響、治癒を経時的に検討する必要がある。

【参考文献】 1) Kuniomi Nakamura, et al. Healing after experimental luxation and intraalveolar root fracture in immature rat teeth, Pediatric Dental Journal. 27(3), 128-136, 2017.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-32] 歯肉由来間葉系幹細胞の細胞特性に対するメカニカルストレスの影響

高橋 智美¹、高橋 茂² (1. 北大 院歯 学術支援、2. 北大 院歯 口腔機能解剖)

キーワード：歯周組織、発生・分化、メカニカルストレス

目的：歯周組織より得られた幹細胞はそれらの由来によって細胞特性が異なるが、様々な刺激によってその特性が変化すると考えられる。今回我々は歯肉由来細胞にメカニカルストレスを与えた場合の細胞特性の変化について、歯根膜由来細胞との比較検討を行った。材料と方法：生後 7 週齢の Wistar 系 Rat から歯肉、歯根膜を摘出後、分離培養して得られた細胞をそれぞれ歯肉由来幹細胞 (GMSCs)、歯根膜由来幹細胞 (PMSCs) として実験に使用した。GMSCs に荷重刺激を加え、骨芽細胞分化誘導培地および脂肪細胞分化誘導培地による分化能を検討した。またウェスタンブロッティング法により Periostin および Asporin の発現を確認した。さらに各細胞と RAW264.7 細胞との共存培養を行い、TRAP 染色にて破骨細胞の誘導能を比較検討した。結果と考察：骨芽細胞分化誘導培地による培養では、GMSCs に比べて荷重刺激を加えた GMSCs と PMSCs でアルカリホスファターゼの染色性が強い傾向がみられた。脂肪細胞分化誘導培地による培養では、GMSCs に比べて荷重刺激を加えた GMSCs と PMSCs で脂肪滴を持つ細胞が減少した。ウェスタンブロッティング法による検索では、荷重刺激を加えた GMSCs で Periostin と Asporin の発現が増加した。RAW264.7 細胞との共存培養では、それぞれにおいて TRAP 陽性細胞が誘導されたが、荷重刺激を加えた GMSCs と PMSCs では、GMSCs に比べて大型で TRAP 強陽性を示す破骨細胞が誘導される傾向が認められた。以上のことより、歯肉および歯根膜に存在する間葉系幹細胞は細胞特性が異なり、さらにメカニカルストレスを加えた歯肉由来細胞は細胞特性が変化する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-33] Curcumin は短鎖脂肪酸誘導ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞死を抑制する

平澤 貴行^{1,2}、津田 啓方²、上道 一輝¹、鈴木 直人² (1. 日大 歯 口外・口腔外科、2. 日大 歯 生化)

キーワード：上皮組織、歯周疾患、細胞死

【緒言】 口腔内細菌が産生する短鎖脂肪酸 (酪酸、プロピオン酸) の作用により、ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞の細胞死およびそれに伴う炎症誘導性 damage-associated molecular patterns (DAMPs) の放出が誘導される。curcumin は歯周病細菌の増殖およびバイオフィルム形成を抑制する、歯周疾患予防への応用が期待されている

が、歯肉上皮に及ぼす影響についての報告は少ない。本研究では、歯肉上皮 Ca9-22 細胞の短鎖脂肪酸誘導細胞死における curcumin の作用について調べることとした。【方法】ヒト歯肉上皮 Ca9-22 細胞の細胞死は SYTOX-green 色素を用いて測定した。本色素は生細胞の生体膜を通過できないが、死細胞では細胞膜を通過し、2 本鎖 DNA にインターカレートしたときに励起光を照射すると強力な緑色蛍光を発生する。この緑色蛍光を測定することで、酪酸およびプロピオン酸により誘導される死細胞量を比較した。Ca9-22 細胞の curcumin による前処理後、短鎖脂肪酸を 48 時間作用させた培養上清を試料として、ウェスタンブロットにて DAMPs 放出を比較した。【結果】酪酸およびプロピオン酸は Ca9-22 細胞の細胞死を誘導したが、その細胞死は curcumin の前処理により有意に抑制された。また、酪酸またはプロピオン酸を作用させた群では DAMPs である sin3A-associated protein 130 (SAP130) および high-mobility group box 1 (HMGB1) の放出が認められたが、curcumin で前処理した条件ではそれらの放出が大きく抑制された。【結論】curcumin は短鎖脂肪酸誘導細胞死およびそれに伴う DAMPs の放出を抑制する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-34] オーラルヘルスケアへの有用性を示す海藻由来薬効成分フコイダンの特性

岡 俊哉¹、螺良 修一^{2,3}、今井 あかね^{2,4} (1. 日歯大・新潟・生物、2. 日歯大・新潟・生化、3. 螺良歯科医院・宇都宮、4. 日歯大・新潟短大、歯科衛生)

キーワード：歯周組織、口腔内病変、生体材料

【目的】フコイタンは海藻類に含まれる硫酸化多糖類である。1996 年にタカラバイオから抗腫瘍作用が報告されたことがきっかけとなり、がん患者用のサプリメントとして知名度が高まっている。抗腫瘍作用の他、免疫活性化、抗ウイルス、抗炎症、抗アレルギーなど極めて多様な作用が報告されている。フコイタンをオーラルヘルスケアに役立てる試みとしてフコイタン含有クリームを使用した際、白板症をはじめとする前癌病変や再発性アフタ、口唇ヘルペスなどが顕著に改善した症例報告がある (Tsubura, and Waki 2012、他 4 篇)。我々はフコイダンの生化学的な特性を明らかにすることで臨床的効能を裏付けるための研究を継続しており、今回はフコイダンの示す抗酸化能、及びフコイタンを正常細胞とがん細胞に作用させて得られた知見を報告する。

【材料と方法】由来、精製度、分子量の異なる 3 種のフコイタン、ヒバマタ粗精製 (65%)、および高純度 (95%) の試薬 (Sigma-Aldrich)、モズク由来低分子化フコイタン (LMF:85%) (第一産業株式会社) を用いて比較検討した。市販のキットを用い、一重項酸素、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルの 4 種類の活性酸素種への抗酸化能を測定した。細胞実験では口唇由来線維芽細胞と舌由来上皮がん細胞の培地にフコイタンを添加して毒性試験を実施した後、遺伝子発現の変化を RNAseq で網羅的に解析した。

【結果】3 種のフコイタンは強い抗酸化能を示した。フコイダンの培地への添加はがん細胞 (SAS) を濃度依存的に減少させた。RNAseq 解析ではフコイダンの示した作用の一部を裏付ける結果が得られた。

【結論】サプリメントとして市場に普及しているフコイタンはオーラルヘルスケアにも有用であることを示すデータが複数示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-35] 炭酸カルシウムを主成分とする新規知覚過敏抑制材の培養細胞に対する生体親和性

岡村 友玄¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、芳鐘 雄大¹、崔 晋豪¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 口病)

キーワード：歯周組織、口腔内病変、生体材料

[背景]DHの発症メカニズムは諸説存在するが、咬耗、摩耗、アブフラクションといった歯の実質欠損を伴い、象牙細管が開口して象牙細管内液の移動を伴うものが一般的である。この移動を抑制する目的で象牙細管を封鎖する材料が開発されてきた。象牙細管の封鎖は緊密であることと、深部におよぶ封鎖が望ましい。歯科臨床で歯頸部に生じる歯の楔状欠損に知覚過敏抑制材料を適応すると、歯周組織や歯髓組織を構成する細胞に材料が接触する可能性がある。そのため、材料と細胞との生体適合性が求められる。そこで、今回我々は、新規に開発された炭酸カルシウムを主成分とした歯科用知覚過敏抑制材料(The Fourth Dentin: 4D)をウシ前歯象牙質に適応し、4Dの象牙細管封鎖性、4Dと歯周組織を構成する細胞および歯髓を構成する細胞との生体親和性をそれぞれ観察した。[材料と方法]象牙細管の封鎖性の観察は、走査型電子顕微鏡(SEM)で行った。また、生体内で4Dを使用した場合に、4Dが接触する可能性のある細胞として、ヒト歯根膜線維芽細胞(hPLF)、ヒト骨芽細胞(hOB)およびヒト乳歯歯髓由来線維芽細胞(hDDPF)を設定し、これらの細胞に4Dを添加して培養して、それぞれの細胞増殖能をWST法で、4D周囲の細胞生死状態をLive/Dead Kit IIを用いて染色し、共焦点走査型レーザー顕微鏡とでそれぞれ観察した。[結果]象牙質表層の象牙細管の緊密な封鎖を水平的および垂直的に認めた。4Dによる垂直的な象牙細管の封鎖は $10 < \mu > m$ 以上の範囲で観察した。4Dを添加して培養したhPLF、hOBおよびhDDPFのミトコンドリア活性は、培養後1日と7日とで亢進した。また、それぞれの細胞は培養後7日と14日において4D周囲で生細胞が増殖し、死細胞を認めなかった。[結論]本研究では、象牙質に4Dが適応された場合における、4Dによる象牙細管の水平的垂直的に緊密な封鎖と、歯周組織および歯髓組織を構成する細胞と4Dとの生体親和性が示唆された。

(2024年11月4日(月・休日) 09:00～15:00 ポスター会場)

[P3-1-36] Regulation of O-GlcNAcylation modulates dentin regeneration

Ha Jung-Hong¹, Yamamoto Hitoshi² (1.Dept. Conserv. Dent., Kyungpook Natl. Univ. Sch. Dent, Dept. 2.Dept. Histol. Dev. Biol., Tokyo Dent. Coll.)

キーワード：歯牙・歯髓、移植・再生、細胞外マトリックス

O-GlcNAcylation is the posttranslational modification of the proteins catalyzed by two enzymes; OGT and OGA. O-GlcNAc modification of protein on serine or threonine residue is crucial for tissue specification, cell viability, and embryonic development. Moreover, the hyper O-GlcNAcylation of the cellular proteins has shown preventive effects during inflammation in various organs. However, its role during hard tissue formation, especially dentin formation and regeneration, has not been explored yet. In this study, the pharmacological elevation of O-GlcNAcylation by OGA inhibitor drug following up pulp expose in mouse molars resulted in reparative dentin formation via inflammation prevention. Altered morphological changes and cellular physiology were examined with histology and immunohistochemistry. OGA-inhibited specimens showed altered localization patterns of Nestin, NF- κ B, MPO, Osteopontin, Runx2, TGF- β 1, and TNF- α after 3 and 5 days from treatment. Furthermore, OGA inhibited specimens showed facilitated dentin-bridge formation after 42 days when compared with control. Micro-CT evaluation confirmed the facilitated dentin-bridge structure in the OGA-inhibited specimens. From these results, we concluded that hyper O-GlcNAcylation with OGA inhibition would facilitate reparative dentin formation via modulation of inflammation and signaling regulations.

(2024年11月4日(月・休日) 09:00～15:00 ポスター会場)

[P3-1-37] 演題取り消し

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-38] 演題取り消し

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-39] 顕微フーリエ変換赤外分光法でみる外套象牙質内の組成の違い

渡辺 新¹、河野 哲朗¹、玉村 亮¹、寒河江 登志朗¹、岡田 裕之¹ (1. 日大 松戸歯 組織)

キーワード：歯・歯髄、その他、その他

う蝕に関する多数の研究が報告されてきたが、これらは結論に至っておらず、これまで統一的なう蝕進行のメカニズムが明らかにされていない。この一因として、歯の特性が個人またはエナメル質および象牙質間で統一されたものではないことが考えられる。また、象牙質に関する研究において、外套象牙質が他の象牙質と比較し発生段階から異なる特性を持つことが知られているが、これらの研究の多くは、主に動物の歯を使用したものである。ヒトと動物の生体アパタイトはその特性に顕著な違いを示すことに留意する必要がある。さらに、外套象牙質内の部位差に関する報告はあまりみられない。本研究の目的は、ヒト外套象牙質の組成が部位ごとに違いがあるのかを明らかにし、う蝕進行のメカニズム解明の一助となる事である。当講座に保管されている抜去歯の中から治療の痕跡が認められず、う蝕の無いヒト第三大臼歯を用いて研磨標本を作製し、使用した。組成解析は顕微フーリエ変換赤外分光法 (micro-FTIR) を用いて、外套象牙質の頬側面を 5 カ所、咬合面を 10 カ所および舌側面を 5 カ所の測定を行った。その結果、咬合面の FTIR パターンと近遠心面の FTIR パターンの P-O による吸収バンドに違いが認められた。また、C-O やアミドによる吸収バンドでは近遠心面の FTIR パターンと比較し咬合面の FTIR パターンの強度が高い結果となった。これらの結果から、外套象牙質内での生体アパタイトの組成に部位差があることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-40] マウスエナメル芽細胞における一次繊毛の形態変化

井上 卓俊¹、竹田 扇¹ (1. 帝京大 医 解剖)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、細胞内小器官

一次繊毛は細胞外環境を感知するセンサーとして機能することが知られており、歯のエナメル芽細胞など硬組織を含む、体を構成する殆ど全ての細胞に存在する。歯の発生過程における上皮間葉相互作用への関与 (Hisamoto et al, 2016) や, Shh シグナルを介してエナメル質形成への関与 (Kudo et al, 2022) などの報告があるが、エナメル芽細胞の分化における一次繊毛の機能やその形態の時空間的変動については報告がない。今回、我々は、マウスエナメル芽細胞において免疫組織染色を用いて一次繊毛を解析したので報告する。生後 5 日 (P5), 10 日 (P10) マウスの下顎第二大臼歯を用い、凍結切片を作製した。P5, P10 マウスともにエナメル質を形成していない内エナメル上皮 (IEE) では一次繊毛の数は少ないが、エナメル質が形成されている形成期エナメル芽細胞 (SAB) の一次繊毛では数が増加していることを確認した。また、エナメル芽細胞の一次繊毛の長さを ImageJ のプラグインである CiliaQ を用いて解析したところ、P5 マウスでは $1.56 \pm 1.44 \mu\text{m}$ (mean $\pm$ SD, $n=285$), P10 マウスでは $1.34 \pm 1.18 \mu\text{m}$ (mean $\pm$ SD, $n=257$) であり、硬組織の先行研究で報告されている軟骨細胞 (約 $2 \mu\text{m}$)、骨芽細胞 ($3 \sim 4 \mu\text{m}$) での一次繊毛の長さに近似していた。さらに、IEE と SAB の一次繊毛の長さを比較すると、IEE では P5 ($1.90 \pm 1.49 \mu\text{m}$) より P10 ($1.08 \pm 0.81 \mu\text{m}$) の方が短く、SAB では、その逆であった [P5 ($1.47 \pm 1.42 \mu\text{m}$), P10 ($1.59 \pm 1.40 \mu\text{m}$)]. 以上より、硬組織を産生する上皮細胞であるエナメル芽細胞は、間葉細胞とほぼ同様の一次繊毛を有することが分かり、その形態は発生分化過程で変化することが明らかになった。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-41] 歯科用コーンビーム CT による乳切歯歯髓腔の観察

島崎 尚弥¹、永井 春菜²、芹川 雅光³、宇佐美 晶信³ (1. 奥羽大 歯 放射線、2. 奥羽大 歯 保存、3. 奥羽大 歯 口腔解剖)

キーワード：歯・歯髓、その他、その他

目的：混合歯列期に乳歯の生理的歯根吸収が起こり代生歯へと交換がおこなわれる。歯科臨床において様々な充填材料が用いられるようになっているが、治療に際して適切な窩洞形態の評価をおこなうためには正しい歯髓腔形態を把握することが必要となる。しかし、脱落歯であり生理的歯根吸収がおこるとともに、放射線防護の観点からも CT による三次元的な乳歯の形態観察は見られない。そこで今回、歯年齢で分類した小児乾燥頭蓋骨の歯科用コーンビーム（以下 CBCT）撮影をおこない、三次元的な観察をおこなった。方法：Hellmann 歯年齢 IIA 期から IIIA 期にかけてのヒト小児乾燥頭蓋骨を試料とした。頭蓋骨固定用治具を用いて CBCT の撮影条件は管電圧 70kV、管電流 4.0mA で顎骨周囲の撮影をおこなった。得られた DICOM データからオープンソースプラットフォームである 3D Slicer を用いて上顎乳中切歯および上顎乳側切歯の全体像と歯髓腔のセグメント化をおこない、上顎乳中切歯および上顎乳側切歯それぞれ 5 本について三次元的な計測をおこなった。計測項目としては歯の体積、歯髓腔の体積、歯髓腔の体積率を測定した。結果および考察：上顎乳中切歯の体積は平均 152.2mm³ で、歯髓腔体積は 19.3mm³、歯髓の占める割合の平均は 15.2% であった。上顎乳側切歯の体積は平均 113.8mm³ で、歯髓腔体積は 16.6mm³、歯髓の占める割合は平均 13.2% であった。歯髓腔体積とともに歯髓の占める割合は上顎乳中切歯で大きかった。今後は乳切歯における露髓のリスクが生じる髓角の形態について詳細な検討を加えていく。(COI：無し)

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-42] ステロイド由来歯痛発症メカニズムの解明

関矢 日向子^{1,2}、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、中島 克真^{1,2}、木村 麻記²、澁川 義幸² (1. 東歯大 歯内、2. 東歯大 生理)

キーワード：歯・歯髓、疼痛、メカニカルストレス

目的：象牙質知覚過敏症は、露出した象牙質に対する様々な刺激によって誘発される一過性の鋭利痛を特徴とする疾患である。近年、ステロイド服用患者で重篤な象牙質知覚過敏様症状が惹起されることが数多く報告されている。ステロイド誘発性象牙質知覚過敏様歯痛（ステロイド由来歯痛）は、冷水または温水により引き起こされる複数歯にわたる持続性の疼痛を特徴とし、ステロイド薬の減薬または中断により痛みが軽減、消失することが知られている (Shoji et al., 2016)。これらの症状は象牙質痛のみならず歯髓痛の特徴でもあり、一過性の歯髓炎症状にも類似している。しかし、ステロイド治療によって一過性象牙質痛あるいは歯髓痛が誘発される分子細胞学的根拠は明らかにされていない。そこで本研究では、glucocorticoid 投与によるステロイド由来歯痛発症モデルマウスを作製し、その疼痛行動評価からステロイド歯痛の発生メカニズムを明らかにすることを目的とした。方法：生後 8 ～ 20 週齢の C57BL/6 マウスを使用し実験を行った（東京歯科大学動物実験承認番号：240303）。実験群は 100 mg/L の Dexamethasone（以下 DEX）を、コントロール群はカルボキシメチルセルロース溶媒を 0.2 mL ずつ 21 日間連続で腹腔内に投与し、象牙質露出部位への冷水痛疼痛行動評価を行った。評価には疼痛行動評価スケール (Ohyama et al., 2022) を使用した。投薬開始日を 1 日目とし、行動観察は 0 日目、7 日目、14 日目、21 日目に行った。結果および考察：DEX 投与後 0 日目と比較し 21 日目の実験群で有意な高い疼痛行動スコアを観察した。一方、コントロール群では有意な疼痛スコア変化は見られなかった。ステロイドを投与したマウスにおいて疼痛行動スコアが上昇したことから、ステロイド由来歯痛発症モデルマウスを確立できた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-43] 炭酸カルシウム系新規知覚過敏抑制材料がヒト乳歯歯髓由来線

維芽細胞の integrin $\alpha_v\beta_3$ 発現に与える影響

磯野 治実¹、岡村 友玄¹、竹内 友規¹、池田 千浦子¹、富永 和也¹ (1. 大歯大 □病)

キーワード：歯・歯髄、口腔内病変、生体材料

象牙質知覚過敏症 (DH) は多くの場合、歯の楔状欠損を有している。様々な材料が DH の治療に用いられているが、楔状欠損の歯における象牙質の幅は健常時よりも短くなっているため、これらの材料が歯髄内の細胞と接触する可能性がある。そこで、我々は炭酸カルシウムを主成分とした新規の材料に着目した。カルシウムは役割の一つに線維芽細胞の増生に関わる機能の調節がある。線維芽細胞は創傷治癒において重要な細胞であり、細胞接着分子である integrin $\alpha_v\beta_3$ が深く関わっている。Integrin $\alpha_v\beta_3$ は integrin の一種で、カルシウムシグナル伝達を担うとされ、カルシウムイオンが不足すると integrin の構造が不安定になると報告されている。本研究では、炭酸カルシウムを主成分とする新規歯科用知覚過敏抑制材料を含有する培地でヒト乳歯歯髄由来線維芽細胞 (hDDPF) を培養し、細胞増殖、材料由来カルシウムの動態および integrin $\alpha_v\beta_3$ の発現について明らかにすることを目的とした。新規歯科用知覚過敏抑制材料を含有する培地で培養したものを実験群、含有しない培地で培養したものを対照群として hDDPF を培養し、細胞増殖試験を WST assay にて行った。材料のカルシウムは事前に Arizarin red にて、integrin $\alpha_v\beta_3$ は蛍光標識抗体にてそれぞれ染色し、共焦点走査型レーザー顕微鏡 (LSM) で観察した。WST assay では、培養 1 日目において、実験群の細胞数が対照群より有意に増加していた。LSM による観察では、実験群において培養 4 および 7 日目において細胞内外に染色されたカルシウムが認められ、一部で材料のカルシウムと integrin $\alpha_v\beta_3$ の発現部位とが重なっていた。これらのことから、新規知覚過敏抑制材料に含まれるカルシウムを hDDPF が取り込み、初期の細胞増殖を促進させ、integrin $\alpha_v\beta_3$ の成分として利用する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-44] 脱分極刺激は象牙芽細胞内への Ca^{2+} 流入と細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出を誘発する

関 真都佳¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、澁川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 歯科麻酔、2. 東歯大 生理)

キーワード：歯・歯髄、その他、イオンチャンネル

象牙質表面への刺激で象牙芽細胞から放出された ATP は、象牙質形成や象牙質痛の発生に関与する。象牙芽細胞内への陽イオン流入は細胞の脱分極をもたらす。象牙芽細胞膜には L 型・T 型電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VGCC)、TRP チャンネル、 Na^{+} - Ca^{2+} 交換体 (NCX) と NMDA 受容体の、小胞体にはリアノジン受容体の発現が知られている。しかし、脱分極刺激で生じる細胞内 Ca^{2+} シグナルとその役割は不明である。そこで、脱分極刺激誘発性象牙芽細胞内 Ca^{2+} シグナルを検討した。新生仔ラット切歯から急性単離した象牙芽細胞に fura 2-AM を負荷し、細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) を測定した。脱分極を誘発する高 K^{+} 溶液を投与すると $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が増加した。細胞外 Ca^{2+} 非存在下での高 K^{+} 溶液誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加は、細胞外 Ca^{2+} 存在下と比べ抑制された。高 K^{+} 溶液誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加は、非選択的 Ca^{2+} チャンネル、L 型・T 型 VGCC、TRP チャンネル、NMDA 受容体の拮抗薬、ATP 分解酵素の投与でいずれも抑制されなかった。一方、NCX 阻害薬の投与は高 K^{+} 溶液誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加の減衰時定数を減少した。細胞外 Ca^{2+} 非存在下で、高 K^{+} 溶液誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加はリアノジン受容体拮抗薬の前投与により抑制された。細胞を過分極状態として高 K^{+} 溶液誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ を記録すると $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は増加し、L 型 VGCC 拮抗薬の投与で抑制された。象牙芽細胞への脱分極刺激は細胞外からの Ca^{2+} 流入と Ca^{2+} ストアからのリアノジン受容体を介した Ca^{2+} 放出を誘発することが示唆された。脱分極誘発性 Ca^{2+} 流入は VGCC、TRP チャンネル、NMDA 受容体を介さず、NCX を介することが示唆されたが、象牙芽細胞から放出された ATP は関与しない可能性が示唆された。加えて、象牙芽細胞の L 型 VGCC は過分極状態で活性化することが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-45] 歯種間の形態形成の共通点と相違点

山中 淳之¹、後藤 哲哉¹ (1. 鹿大 院医歯 歯科機能形態)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、その他

哺乳類の歯列は異形歯性であり、近遠心方向に切歯、犬歯、小臼歯、大臼歯の歯種の分化が見られる。各歯種の形態には連続性 (serial homology) があり、歯種間の形態形成のメカニズムに共通点と相違点があると考えられるが、未解明なままである。その大きな理由は、一般的な哺乳類の実験動物マウスの歯列が高度に特殊化しており、歯種の分化を調べることができなかったためである。そこで本研究では、哺乳類の原始的な歯列形態を保持しているトガリネズミ科の実験動物スunks (*Suncus murinus*) を使用し、歯種間の形態形成を比較した。

材料にはスunksの上顎の犬歯 (C)、第 4 小臼歯 (P⁴)、第 1 大臼歯 (M¹) を使用した。歯の発生過程においては歯胚上皮中にエナメル結節 (EK) というシグナリングセンターが出現し、その場所に咬頭が形成されることが分かっているので、スunksの各歯種の歯胚において EK の出現場所と順序を追跡した。EK の検出には、*Shh*, *Fgf4*, *Fgf3* などのマーカー遺伝子の発現を用いた。

C では帽状期に EK が出現し単一の主咬頭を形成するが、その EK が遠心に移動し稜を形成した。P⁴ では帽状期に EK が出現し頬側咬頭を形成するが、遠心頬側に移動し稜を形成した。近心頬側に 2 番目の EK が出現し小咬頭を形成した。一方、M¹ では帽状期に最初の EK が出現した後、すぐにその遠心に 2 番目の EK が出現し、それぞれ paracone と metacone を形成した。各 EK が遠心頬側に移動し稜を形成し、各々の近心頬側には別個の EK が出現し小咬頭を形成した。こうした結果は、犬歯の主咬頭は、小臼歯の頬側咬頭、大臼歯の paracone (近心頬側咬頭) と相同の関係であることを示す。また、犬歯の形態形成に咬頭が付加されると小臼歯が形成され、小臼歯の形態形成を遠心側に複製すると大臼歯が形成されることを示唆する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-46] ヒト永久歯の歯種に関する日本語用語名の変遷

矢倉 富子¹、島田 和幸¹、野中 直子² (1. 東医大 医 人体構造、2. 昭大・歯・口腔解剖)

キーワード：歯・歯髄、その他、その他

歯牙に関する記載は古く、『和名類聚抄』(931-938 年) に始まる。前歯に相当する歯名は「板歯」、和名は「奴加波」(ヌカバ)と記され、「犬歯」は「牙」と記し、「岐波」(キバ)とされている。大臼歯に関しては「臼(正しくは歯偏に臼と書く)」と記し、和名では「宇須波」(ウスバリ)と記載された。そこで、江戸時代出版された『解體新書』より『解剖用語』の制定前後までに出版された解剖学書、明治初期の学童教科書、明治初期に出版された歯科医学全般書、歯牙解剖書、解剖用語集の計 63 冊について調査を行なった。その結果、江戸期の「切歯」は『和名類聚抄』に記載されている板歯(バンシ)を踏襲している書が多い。「犬歯」に関しては中国語の「齒」を表わす「牙」(キバ)を使用している書もある。「犬歯」は『重訂解體新書』が初めて記載している。江戸時代の書の「臼歯」に関しては、小臼歯と大臼歯についての明確な区別の記載は認められず、漢字の字体が異なるが、臼歯(キュウシ)を使用している書が多い。「切歯」に関しては、明治以降の書で「門歯」又は「切歯」の名称の使用が始まってくる。そして、戦前の書までほぼ「門歯」又は「前歯」を使用している。「犬歯」に関しては江戸時代より、戦前、戦後に至るまで現在と同じ名称が使用されている。「臼歯」に関しては、1871 年出版『官版講筵筆記』の中で始めて「小臼歯」と「大臼歯」の区別の記載がなされた。この書以後の多くは、「小臼歯」と「大臼歯」と区別した記載になっている。戦後の「解剖用語」の制定までは、「切歯」は「門歯」が主流であったが、制定後は「切歯」「犬歯」「小臼歯」「大臼歯」となった。今回、各歯種の名称の変遷について『解體新書』に始まり、昭和 19 年(1944)日本解剖学会が用語の統一をするまでの名称の変遷についてまとめた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-47] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定—遺体状況別の検討—

斉藤 久子¹、山田 明佳¹、櫻田 宏一¹ (1. 東医歯大 院医歯 法歯)

キーワード：歯・歯髄、その他、その他

【目的】1955 年から 1963 年にかけて大気中に一時的に増加した放射性炭素（¹⁴C）は、ヒトの歯に蓄積されるため、身元不明遺体の出生年推定に応用されている。そこで、我々は、法医解剖事例 22 例 25 本の歯を用いて、遺体状況別の ¹⁴C による出生年推定の精度を検討したので報告する。【方法】試料は、白骨 10 例、水死体 3 例、腐敗死体 3 例、ミイラ化死体 1 例、早期死体 5 例の計 25 本の下顎第一小臼歯もしくは上顎第二大臼歯であり、これらの歯の表層の付着物を歯科用切削器で除去後、歯冠部から単離したエナメル質もしくは歯冠部の粉末を使用し、高感度加速器質量分析装置（YU-AMS：NEC 製 1.5SDH）による ¹⁴C 測定を行った。なお、本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認を得ている。【結果】実際の出生年と ¹⁴C より推定された出生年の推定誤差は、白骨では 10 例中 7 例で 0.9 から 3.5 年の範囲内であり、1 例は 9.9 から 11.1 年の範囲内、2 例は測定不可能であった。水死体では 3 例中 2 例は 1.0 ～ 2.0 年、1 例は 14.1 ～ 16.0 の範囲内であり、腐敗死体では 3 例中とも 0.1 ～ 4.0 年の範囲内であった。死後経過 4 日以内の事例では 5 例中 3 例で 0.1 ～ 1.8 年の範囲内であり、2 例は測定不可能、ミイラ化死体 1 例は 0.3 ～ 1.0 年の範囲内であった。【考察】22 例中 16 例（73%）においては、実際の出生年と ¹⁴C より推定された出生年の推定誤差が 4.0 年以内であり、良好な結果が得られた。遺体状況別では、サンプル数が異なり、年齢層の幅が大きく、かつエナメル質形成時期の異なる歯種を使用しているため、詳細な検討は困難であったが、白骨、腐敗死体及びミイラ化死体においては有用である可能性が高いことが示された。しかし、4 例は測定不可能、2 例は推定誤差が約 10 年以上となっており、これらの 6 例においてはその原因を検討していきたいと考えている。【会員外共同研究者】門叶冬樹、武山美麗、森谷透（山形大理学部）

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-48] Crouzon 症候群患者由来の不活化歯髄幹細胞における幹細胞マーカー・細胞増殖・遺伝子変異解析

鳥居 大祐¹、筒井 健夫¹ (1. 日歯大 生命歯 薬理)

キーワード：歯・歯髄、遺伝性疾患、多能性幹細胞

【目的】歯髄幹細胞は、歯科治療時に抜去歯より非侵襲的に採取可能で、多分化能や組織再生能を有し、再生医療への応用に向け研究が進められている。本研究で解析を行っている Crouzon 症候群（CS）は、fibroblast growth factor receptor (FGFR) 関連頭蓋縫合早期癒合症候群の 1 つで、乳幼児期から多段階的な外科処置を要し、患者や家族にとって負担が大きい。CS では主な症状として上顎骨や中顔面の低形成、歯の形成異常等が見られることから、歯髄幹細胞による多分化能や組織再生能の解析は将来的な治療法開発において有用であると考えられる。しかし、歯髄幹細胞はゲノム編集や単クローン解析等において、増殖能が有限であることが問題となる。本研究では、CS 患者由来歯髄幹細胞を不活化し幹細胞マーカー、細胞増殖、遺伝子変異を解析した。

【方法】CS 患者由来および健常者由来歯髄幹細胞を培養し、*human telomerase reverse transcriptase* 遺伝子導入により不活化後、単クローン化を行い、フローサイトメトリーで表面抗原を解析した。また、細胞増殖を比較解析した。CS で変異が見られる *FGFR2* については cDNA を作製しシーケンス解析した。

【結果】フローサイトメトリーより、CS 患者由来および健常者由来歯髄幹細胞では不活化前後において血球マーカー陽性率は 1.5% 未満で、一方、間葉系幹細胞マーカーの高発現が解析された。また、CS 患者由来および健常者由来歯髄幹細胞は不活化前後においてともに対数的増殖が示された。CS 患者由来歯髄幹細胞では不活化前後において *FGFR2* の点変異が解析された。

【考察】CS 患者由来不活化歯髄幹細胞では、間葉系幹細胞マーカー発現と細胞増殖が観察され、将来的な治療法開発に向けた有用性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-49] マウス歯胚発生過程における血管新生関連遺伝子発現パターンの比較解析

春原 正隆¹、島田 和登¹、鈴木 金吾¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、その他

血管新生は、胎生期の器官形成と生後の組織修復に必須である。歯の発生過程の帽状期には、血管内皮細胞が形成中の歯乳頭内に侵入し、血管新生によって血管網を構築する。一般的に、無血管領域に先行的に侵入したある種の造血系細胞が血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などの血管新生促進因子を発現・分泌し、血管新生部位に血管内皮細胞を誘引すると考えられている。しかし、歯胚の歯乳頭形成過程においてどのような細胞が血管内皮細胞を誘引するのかは不明である。本研究では、*in situ* ハイブリダイゼーションを用いて、胎生期マウスの下顎臼歯発生過程における造血細胞と血管内皮細胞のマーカー遺伝子の時空間的発現変化を比較した。その結果、歯乳頭形成開始前の胎生 12.5 日 (E12.5) において、歯胚周囲の間葉組織に巨核球細胞のマーカーである *c-Mpl* を発現する細胞が、VEGF 受容体 2 (*VEGFR2*) 陽性血管内皮細胞と共に広く分布していることがわかった。E14.5 以降、*c-Mpl* 陽性細胞が形成中の歯乳頭内に侵入し、E17.5 までに *c-Mpl* 陽性細胞が歯乳頭最奥部に到達した。E18.5 では咬頭領域の内エナメル上皮に沿って歯乳頭辺縁部に並ぶ象牙芽細胞が *c-Mpl* 陽性であることが明らかになった。*VEGFR2* 陽性血管内皮細胞は *c-Mpl* 陽性細胞よりも遅れて歯乳頭内へ侵入する様子が観察された。これらの結果は、象牙芽細胞とその前駆細胞が、血管内皮細胞の誘引など、他の造血細胞と同様の機能を持つ可能性があることを示唆している。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-50] マウス胚性幹細胞株を用いた歯の試験管内誘導の試み

磯野 加奈¹、松山 加乃¹、山崎 英俊¹ (1. 三重大 院医 幹細胞)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、多能性幹細胞

神経堤細胞は、胎児期に神経管の癒合部から発生し、様々な器官形成に関わり、多分化能をもつ細胞集団である。特に頭部から発生する神経堤細胞は神経系のみならず、間葉系細胞への分化能を併せ持つ。我々は、試験管内で ES 細胞から神経堤由来の一つである色素細胞を誘導できることを報告したが、この色素細胞が生体同様に神経堤細胞から誘導されるかはわからない。そこで、神経堤由来細胞を蛍光標識できる ES 細胞株を樹立し、培養 5 日目で蛍光陽性細胞が誘導できることを明らかにした。さらに、蛍光陽性細胞から色素細胞や神経、骨芽細胞、脂肪細胞、象牙芽細胞様細胞を誘導した。しかしながら、エナメル質や象牙質を有する歯の器官誘導や確認は難しい。そこで、試験管内で歯の形成を簡単に検出する目的で、象牙芽細胞あるいはエナメル芽細胞を別蛍光で標識できる *Dspp-GFP; Amelx-tdTomato* マウスから象牙芽細胞あるいはエナメル芽細胞を同時に別蛍光で標識できる胚性幹細胞株を樹立した。残念ながら、現在までこれらの胚性幹細胞株から蛍光陽性の象牙芽細胞及びエナメル芽細胞の分化誘導には至っていない。また、上皮特異的 APC 遺伝子欠損は多生歯を誘導することが知られている。そこで、試験管内で象牙芽細胞あるいはエナメル芽細胞の検出頻度を増やす目的で上皮細胞特異的に APC 遺伝子を欠損させ、象牙芽細胞あるいはエナメル芽細胞を別蛍光で標識できる胚性幹細胞株の樹立を試みているので報告したい。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-51] 胎児の口蓋突起内側縁上皮細胞が間葉細胞へ分化転換する潜在能力を評価するための新規 *in vitro* 解析システムの開発とその有用性の検討

滝川 俊也¹、杉山 明子¹ (1. 朝日大 歯 口腔解剖)

キーワード：上皮組織、発生・分化、細胞外マトリックス

目的、材料と方法

胎児期の口蓋突起の内側縁上皮 (MEE) 細胞の間葉細胞への潜在的な分化転換 (EMT) 能力を評価するために、我々は新しい *in vitro* 解析システムを開発し、異なる 5 つのマウス系統および Webster ラットの胎児口蓋についてその解析システムの有用性を評価した。さらに、それら解析システムを用いて C57BL/6J および ICR 系統の TGF β 3 ノックアウト (KO) マウス胎児の MEE 細胞の潜在的な EMT 能力の差異を調べた。

結果と結論

野生型の胎児口蓋の MEE 細胞の多くは、上皮性縫合の形成がなくても、外因性の I 型コラーゲンゲルやマトリゲルに接着することによって EMT を起こすことが発見された。これらの間葉細胞に分化転換した後の MEE 細胞は、フィブロネクチン、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、I 型コラーゲンなど、間葉系に豊富に存在する細胞外マトリックスを分泌していた。興味深いことに、TGF β 3 KO ICR マウス口蓋の前方部 MEE 細胞は EMT を起こすことが確認されたが、TGF β 3 KO C57BL/6J マウス口蓋の MEE 細胞は EMT の潜在能力を示さなかった。我々はこれまでに TGF β 3 KO ICR マウスは不完全口蓋裂を示すが、TGF β 3 KO C57BL/6J マウスは完全口蓋裂のみを示すことを明らかにしている。今回開発した新規 *in vitro* 解析システムで発見された MEE 細胞の EMT 潜在能力の系統差は、TGF β 3 KO マウスにおける部位特異的な口蓋突起癒合の有無によって生じる口蓋裂表現型の系統差と密接に関連している。したがって、我々の解析システムは EMT の潜在能力が口蓋突起の癒合に重要な役割を果たしているとともに、多様な口蓋裂表現型の系統差が生じる原因を解明できる唯一無二のツールである。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-52] 修復象牙質形成過程における Annexin の局在

渋井 徹¹、細矢 明宏²、高橋 昌己¹、入江 一元¹、柴田 俊一¹ (1. 北医大 歯 解剖、2. 北医大 歯 組織)
キーワード：歯・歯髄、発生・分化、細胞内小器官

【目的】硬組織の石灰化プロセスでは、細胞によるカルシウムリン複合体 (CPX) の形成と細胞外マトリックス (ECM) への沈着が必要とされる。基質小胞 (matrix vesicle) は軟骨や骨など硬組織石灰化の初期段階における石灰化メカニズムの一つであり、Annexin (ANXA) は、カルシウム依存性膜結合タンパク質ファミリーとして、基質小胞のイオンチャンネルや Ca イオンの輸送に関与することが報告されている。象牙質の形成でも、象牙芽細胞による Ca イオンの経細胞 (transcellular) 輸送は、象牙前質と象牙質の界面に象牙質石灰化前線を形成するために重要ですが、象牙質修復過程における ANXA の局在は不明です。そこで本研究では、歯の窩洞形成後の修復象牙質形成過程における ANXA の局在を検討する目的で免疫組織化学的に検討した。【材料と方法】Wistar 系ラット臼歯の修復過程の ANXA1、ANXA2、ANXA5、ANXA6、Osterix、Smad4、PMCA-ATPase の局在を免疫組織化学的に観察した。【結果と考察】術後 1 日では傷害を受けた象牙芽細胞が観察され ANXA1、2、5、6 の特異的な反応はほとんど認められなかった。術後 2 - 3 日では極性を持った象牙芽細胞で ANXA1、ANXA2 の免疫反応が観察され、周囲では Smad4 と Osterix 陽性細胞も散見された。術後 4、7 日では修復象牙質が観察されたが、ANXA1 と ANXA2 陽性細胞は僅かであり、Smad4 と Osterix 陽性細胞はほとんど認められなかった。また術後 3、5、7 日の PMCA-ATPase の免疫反応が、ANXA1、ANXA2 の免疫反応と相同するが認められた。以上の結果より、ANXA1 と ANXA2 は修復象牙質形成における石灰化プロセスに重要な役割を担う事が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-53] オトガイ舌筋喉頭蓋腱が喉頭蓋軟骨への付着を獲得する過程の形態学的観察

井野 詩絵里¹、北村 啓²、山本 仁²、新谷 誠康¹ (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 組織発生)

キーワード：支持組織、発生・分化、その他

喉頭蓋の反転は舌骨と喉頭の運動がそれぞれの靭帯を介して喉頭蓋に伝わることによって起こる。近年、ヒトでオトガイ舌筋と喉頭蓋軟骨の間に腱が存在することが明らかとなり、喉頭蓋の反転に舌筋が大きく関与している可能性が示唆された。しかし、胎生期の『オトガイ舌筋—オトガイ舌筋喉頭蓋腱—喉頭蓋軟骨』の形成過程は不明である。そこで本研究は、胎生期におけるマウスのオトガイ舌筋と喉頭蓋軟骨の付着機構を明らかにすることを目的とした。胎生期マウス 13.5~17.5 日齢 (E13.5~E17.5) の舌から喉頭を採取した。4% パラホルムアルデヒド溶液による浸漬固定後脱灰し、通法に従いパラフィン包埋を行った。厚さ 5 μ m の矢状断連続切片作製後、HE 染色と抗 Desmin 抗体と抗 Sox9 抗体による免疫組織化学的染色を行った。切片は光学顕微鏡 (Axio Imager.M2) にて撮影を行った。E13.5 では既に抗 Desmin 抗体陽性のオトガイ舌筋が認められた。また、抗 Sox9 抗体陽性細胞は喉頭蓋軟骨原基に認められず、舌根部の間葉組織内に点在した。E14.5 ではオトガイ舌筋は E13.5 より後方に伸展したが、抗 Sox9 抗体陽性細胞に変化はなかった。E15.5 では抗 Sox9 抗体陽性細胞が喉頭蓋軟骨原基に初めて認められた。また、オトガイ舌筋と喉頭蓋軟骨の間にも抗 Sox9 抗体陽性細胞がある一定の配向をもって認められた。E16.5 では喉頭蓋軟骨の形成が進み、オトガイ舌筋と喉頭蓋軟骨間に明らかな腱が形成され、同部位の抗 Sox9 抗体陽性の発現が減弱した。E17.5 では腱内の抗 Sox9 抗体陽性細胞が完全に消失していた。以上より、オトガイ舌筋が最も早く発生し、その後腱や軟骨が形成された。また、オトガイ舌筋喉頭蓋腱は喉頭蓋軟骨の発生に伴い形成されたが、軟骨発生以前から存在する舌根部の抗 Sox9 抗体陽性細胞 (間葉細胞) に由来する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-54] CD31 を高度に発現する有核赤血球が発達中の胎仔マウス舌組織内に存在する

島田 和登¹、鈴木 金吾¹、春原 正隆¹ (1. 日歯大 生命歯 解剖)

キーワード：脈管・血液、発生・分化、その他

赤血球は、組織に酸素を供給することで、胚の臓器発生や 成体の組織修復に寄与している。マウスの発生過程において、卵黄嚢の胚外血島で産生された一次赤血球は、胎生 9.5 日 (E9.5) 頃に未熟な有核赤芽球として循環し始める。卵黄嚢と動脈血管に由来する二次赤血球前駆細胞は、それぞれ E10.5 と E12.5 までに胎仔肝臓に定着し、成熟・脱核した二次赤血球は E11.5 で循環に放出され始める。しかし、卵黄嚢と胎仔肝臓以外の形成中の器官内組織においても血管発生に伴い赤血球が産生される場合がある。

本研究では、胎仔マウスの発達中の舌、循環中、肝臓における赤血球のタンパク質発現の比較解析を、赤血球および血管内皮細胞のいくつかのマーカータンパク質の免疫蛍光染色を使用して、E12.5 および E14.5 で実施した。E12.5 では、発達中の舌において不規則に伸長した未熟な血管内皮細胞が多く有核赤芽球と密接に接触した形で分布していた。細胞間接着に関与する CD31 を強く発現している赤芽球は、循環中や胎仔肝臓に比べて舌に多く見られた。しかし、E14.5 までに CD31 発現は全ての組織において低下し赤芽球の脱核が急速に進行した。

上記の結果より、発達中の舌の血管発生において、未熟な血管内皮細胞とともに産生される赤芽球が、血管のリモデリングを制御するなど、酸素供給以外の機能を果たしている可能性を示している。

本研究の *in situ* タンパク質発現解析は、血管網が形成されつつある発達中の末梢組織に分布する赤芽球が、循環中の赤芽球では観察されない特別な機能を果たしているという仮説に基づくもので、我々の知る限り非常にユニークな試みであり発見である。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-55] ゲノムや遺伝子配列が明らかにされていない動物種でも遺伝子

発現の解析は可能か？

田谷 雄二^{1,2}、坪崎 健斗²、埴 太有²、工藤 朝雄²、佐藤 かおり²、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 初年次教育担当、2. 日歯大 生命歯 病理)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、その他

【目的】アカハライモリ (*Cynops Pyrrhogaster*) はゲノムだけでなく遺伝子配列も明らかにされていない。本研究では、このような動物種でも近縁動物のゲノムや遺伝子情報を活用することにより遺伝子発現の解析が可能であるかを検証する。【材料と方法】プライマー設計は遺伝子配列が明らかにされている近縁種イベリアトゲイモリでの遺伝子情報を活用した。NCBI でイベリアトゲイモリでの標的遺伝子の配列を検索し、この配列に基づいて primer BLAST でプライマーセットを設計した。これらのプライマーセットを BLAST にかけて各配列の特異性を確かめた。アカハライモリの NGS データベースから、これらのプライマーセットと類似性の高い配列を同定し、イベリアトゲイモリの配列からアカハライモリの配列に修正することで、実際に使用するプライマーセットとした。遺伝子発現解析のための試料採取と分析法として、成体アカハライモリは全身麻酔下で下顎前方より 1/2 を切除した。切除から 0 ～ 16 週間の顎の再生組織を採取した。Total RNA を抽出し cDNA を合成後、Real-time PCR により異なる再生段階での標的遺伝子の発現量を測定した。【解析結果と考察】*sox9* をはじめとする標的遺伝子の発現変動を精度よく検出することに成功した。このような結果と増幅産物の解析により、標的遺伝子に対する Real-time PCR プライマーがアカハライモリの特異性の高い塩基配列として設計でき、標的領域を的確に増幅したことが確かめられた。【結論】以上のことから、ゲノム解析のみならず遺伝子配列も登録されていない動物種であっても、近縁の動物種でゲノム情報や遺伝子配列が登録されていれば遺伝子発現の解析は可能であることがわかった。【会員外共同研究者】日本歯科大学病理学講座 藤田和也、慶応義塾大学 貴志和生・石井龍之、筑波大学 千葉親文。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ～ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-56] マウス胎仔の口蓋挙上における物理特性と上皮細胞の寄与

長坂 新¹、坂東 康彦¹、戸田 みゆき¹、小野澤 豪^{1,2}、鈴木 海登^{1,2}、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顎顔面外科)

キーワード：その他、発生・分化、その他

哺乳類の二次口蓋は口蓋突起の伸長、挙上、癒合といった複雑な形成過程を経て完成する。マウス胎仔の口蓋形成は胎生 13 日目から 14 日目にかけて生じ、短期間に大規模な形態変化を伴う現象である。特に、口蓋突起の挙上は鉛直方向に伸びる口蓋突起が水平方向へと持ち上がる現象であり、挙上パターンが前後軸に沿って変化することが知られている。しかし、挙上の際に組織を構成する細胞がどのような挙動を示すのかは分かっておらず、組織変形の際に加わる力学的要因やその程度も不明である。そこで本研究では、口蓋挙上において変形に関わると考えられる組織の物理的特性や細胞挙動を解析し、前後軸に沿ってどのような違いがあるのかを明らかにすることを目的とした。挙上前後における変化を捉えるために胎生 13.5 日目と 14.5 日目のマウス胎仔の口蓋突起を用い、組織変形に関わるとされる上皮細胞に着目して解析を行った。また、前後軸に沿った変化を捉えるために、anterior 部 (臼歯歯胚より前方, A 部)、posterior 部 (臼歯歯胚より後方, P 部) の 2 部位、さらに舌側と頬側のそれぞれで解析を行った。原子間力顕微鏡を用いて口蓋突起表面の弾性率 (硬さ) 計測を行い、さらに増殖細胞やアポトーシス細胞、上皮細胞の数や面積を免疫組織化学的染色法によって調べた。弾性率は、挙上前の A 部では舌側・頬側で差がなく、P 部では頬側の方がより値が大きかった。挙上後は A 部、P 部ともに舌側と頬側に差はなかったが、挙上前に比べて値が大きかった。変形に関わることが考えられる増殖細胞およびアポトーシス細胞の数、そして単位面積あたりの細胞数は挙上前後そして舌側・頬側それぞれで差はなかった。上皮細胞の面積は挙上前の P 部では頬側の方が大きく、A・P 部ともに挙上前よりも挙上後の方が大きくなっていた。以上から、口蓋突起の上皮の硬さは細胞数の増減の影響は小さく、細胞のサイズが影響することが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-57] 遺伝-環境相互作用による口唇裂および指趾形成異常の発症機構解析

中富 満城¹、楠山 譲二² (1. 産業医大 産業保健 人間情報、2. 東医歯大 院医歯 生体情報継承)

キーワード：その他、発生・分化、その他

【背景】ヒトの口唇口蓋裂は全身の先天異常の中でも特に高頻度で起こり、しばしば指趾の形態形成異常を併発する事が知られている。症候群性の例としては口腔顔面指趾症候群（口顔指趾症候群）I 型、EEC 症候群 I 型、アペール症候群が挙げられ、また非症候群性（孤発性）の症例も報告されている。しかしながら口唇口蓋裂と指趾の異常を同時に発症するマウスモデルが不足しており、両者に共通する分子発症機構の解明が充分進んでいないことから、本研究で新規実験系の開発を試みた。【方法】ヒトの口唇口蓋裂の原因遺伝子として知られている *Msx1* 遺伝子変異マウスの妊娠母獣に対して胎齢 10 日目から 12 日目に 10% 酸素濃度下で飼育して低酸素負荷を与え、胎齢後期に胎仔を摘出して顔面および指趾の形態異常の有無を解析した。【結果】*Msx1* ホモ変異マウス (*Msx1*^{-/-}) は口蓋裂を必発するものの、通常の飼育下では口唇裂や指趾の異常を呈する事は無い。胎生期に低酸素負荷を受けた *Msx1*^{-/-} 胎仔は口蓋裂に加えて有意に高確率に口唇裂を発症する一方、同腹の野生型および *Msx1* ヘテロ変異マウス (*Msx1*^{+/-}) 胎仔には口唇裂や口蓋裂は認められなかった。指趾の形成異常としては第 5 指欠損、第 1 指と第 2 指の合指、第 1 指欠損および第 2 指と第 3 指の合指、第 4 指と第 5 指の合指、第 4 指の欠損、第 4 指と第 5 指の欠損の 6 類型が観察され、野生型および *Msx1*^{+/-} よりも *Msx1*^{-/-} において有意に高確率に発症した。【考察】本研究の結果より、遺伝-環境相互作用によって口唇裂と指趾形成異常を同時に発症する実験系が得られた。*Msx1* 遺伝子変異の存在によって胎生期の低酸素負荷に対する耐性が低下すると考えられる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-58] 象牙芽細胞の分化過程における糖鎖プロファイル

江原 道子¹、松下 貴裕²、宮本 侑果¹、落合 隆永¹、村松 泰徳²、永山 元彦¹ (1. 朝日大 歯 口腔病理、2. 朝日大 歯 口外)

キーワード：イメージング、発生・分化、その他

【目的】糖鎖は第三の生命鎖と言われ、細胞の分化、疾病の発生などあらゆる生命活動に関与している。本研究では歯胚の発育および硬組織形成過程における糖鎖改変現象をマトリックス支援レーザー脱離イオン化法による質量顕微鏡解析 (MALDI-IMS) を用いて、象牙芽細胞分化における N 型糖鎖構造を網羅的に解析し、象牙質形成に関与することが予測される N 型糖鎖改変現象について報告する。【方法】解析には生後 4 日齢の SD 幼仔ラット上顎第一臼歯歯胚を用いた。ラット上顎骨を摘出し 4% paraformaldehyde で固定後、10 % EDTA にて脱灰し通法に従いパラフィン包埋標本 (FFPE) を作製した。FFPE 切片は脱パラフィン後に賦活化処理、PNGase F による前処理を行った。MALDI-IMS 解析機器には iMScope TRIO を用いた。試料は 8 μ m の厚さにて薄切し、抵抗値 ITO コートスライドガラスを用いて FFPE 切片を作製した。イメージング解析後、同一切片にて H-E 染色を施し解析領域を指定した。解析領域は歯髓細胞、前象牙芽細胞、象牙芽細胞とした。MALDI-IMS 解析結果は GlyCosmos Portal (The Japanese Society for Carbohydrate Research; <https://glycosmos.org>) を用いたデータベース検索により、象牙芽細胞の分化に関与すると予測される糖鎖構造に優先順位をつけた。【結果と考察】MALDI-IMS では、70 種類の解析対象 N 型糖鎖のうち、60 種類が検出された。H5N3F0, H3N4F0S1, H5N5F1 の構造を有する糖鎖は、象牙芽細胞の分化に伴って発現量が上昇し、H8N2F0 の構造を有する糖鎖は分化に伴って発現量が減少した。また、歯髓細胞から前象牙芽細胞へ分化すると H5N5F2, H5N4F2S1, H5N4F1S2 および H6N5F3 は著しく減少した。これらの結果より、歯髓細胞から前象牙芽細胞への分化には、Galactose, Glucose および Fucose など単糖の除去が多くみられ、象牙芽細胞への分化に伴い GlcNAc や GalNAc など N-acetylhexosamine の除去や付加が多くみられることが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-59] 筋停止部の付着様式により、筋腱接合部における Sox9 の発現は異なる

廣内 英智¹、山本 将仁²、松永 智¹、阿部 伸一¹ (1. 東歯大 解剖、2. 東海大 医 生体構造機能)

キーワード：筋組織、発生・分化、その他

【目的】効率的な組織の集合体が筋腱接合部の複合体であり、身体運動と構造安定のために協調的に機能する。骨格系と腱は、腱 - 骨格系前駆細胞群から各々の組織に分化することが知られている。特に腱に連続する骨格筋は独自の経路で分化するとされてきた。しかしながら、腱 - 骨格系前駆細胞群と筋原基という 2 つの細胞集団が如何にして運動器を組織構築していくのかという点については、報告も少なく不明な点がある。そこで今回我々は、筋停止部の付着様式により筋腱接合部における Sox9 の発現が異なるかについて検索を行った。【方法】試料として胎生後期の ICR 系マウスを用いた。主な観察対象部位は、外側翼突筋の関節突起 (膜性骨化) への付着部、上腕三頭筋の尺骨 (軟骨内骨化) への付着部とした。試料摘出後通法に従い切片を作製し、各種免疫組織化学的染色ならびに in situ ハイブリダイゼーションを行った。さらに Sox9 の免疫組織化学的染色結果を基に輝度解析を行い、染色結果の定量解析を試みた。【結果および考察】胎生 13.5 日の上腕三頭筋の軟骨 (尺骨) への付着部において、Sox9 陽性の腱 - 骨格系前駆細胞群と Desmin の集積する筋 - 腱接合部は接していた。胎生 14.5 ~ 16.5 日になると Sox9 は腱 - 軟骨接合部と軟骨に限局して発現した。一方で胎生 13.5 ~ 14.5 日の外側翼突筋の膜性骨 (関節突起) への付着部においても同様に接していた。しかしながら、胎生 15.5 ~ 16.5 日において、腱 - 膜性骨接合部にはその発現は認められなかった。今回の観察結果から、胎生期の腱 - 軟骨接合部に Sox9 の発現が残存するものは、将来の線維軟骨型の付着形態に分化することが明らかとなった。さらに腱 - 膜性骨付着部に Sox9 の発現が減弱するものは線維型の付着形態に分化する可能性が示唆された。また発生初期の運動器は、どの部位においても腱 - 骨格系前駆細胞群と筋原基が接触するという同一の形態を示すと考えられた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-60] メダカを用いたヘマンジオブラスト (血球血管芽細胞) の同定

茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道¹ (1. 昭大 院歯 歯科薬理、2. マックス・プランク心肺研)

キーワード：造血器・リンパ組織、発生・分化、多能性幹細胞

【背景】ヘマンジオブラスト (血球血管芽細胞) は血球細胞および血管内皮細胞の共通前駆細胞とされ、硬組織形成においても重要な役割を担う。過去のゼブラフィッシュ研究で転写因子 npas4l (neuronal PAS domain protein 4 like) 遺伝子がヘマンジオブラストに重要な役割をもつことが示唆されたが、ヘマンジオブラストの存在や性質はまだ明らかになっていない。本研究ではメダカを用いた解析を行った。【方法・結果】npas4l 遺伝子欠損メダカを作製し、血球細胞と血管内皮細胞が標識された fli1:GFP;gata1:GFP レポーターメダカと交配したところ血球細胞と血管内皮細胞が顕著に減少した。3-6 体節期の野生型および npas4l 欠損型の GFP 陽性細胞を単離しシングルセル RNA-seq 解析を行ったところ、血球細胞と血管内皮細胞の両マーカーを発現する細胞集団が同定され、npas4l 欠損型ではその集団が欠失した。RNA in situ hybridization 法で内在性の発現を調べたところ、受精 1 日後の頭部周囲で血球細胞や血管内皮細胞の形成に重要な遺伝子群の発現がみられたが npas4l 欠損型で顕著に減少した。npas4l:GFP 陽性細胞はエピソード期から出現し頭部領域に移動しており、血球細胞や血管内皮細胞の前駆細胞で重要な役割を果たす etsrp と tal1 の発現パターンと類似していた。npas4l 欠損型では etsrp と tal1 の発現は消失し、野生型に npas4l mRNA を過剰発現させると etsrp と tal1 の発現が誘導された。【考察・結論】メダカ Npas4l は血球細胞および血管内皮細胞の発生に不可欠であり、Npas4l の機能は種を超えて保存されていることが示唆された。受精 1 日後のメダカ胚にてヘマンジオブラストの存在を示唆する細胞集団が見出された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-61] ホメオボックス型転写調節因子 Goosecoid は下顎と舌筋が正しく連結するために必須である

王 語嫣¹、吉本 由紀¹、宿南 知佐²、井関 祥子¹、武智 正樹³ (1. 東医歯大 分子発生・口腔組織、2. 広大院医系 生体分子機能、3. 順大 医 生体構造)

キーワード：筋組織、発生・分化、その他

ホメオボックス型転写調節因子 Goosecoid (Gsc) はヒトの希少疾患 Short stature, auditory canal atresia, mandibular hypoplasia, and skeletal abnormalities (SAMS) の責任遺伝子であるが、その詳細な役割は不明である。オトガイ舌筋は下顎骨のオトガイ棘に起始し、下顎骨と連結する唯一の舌筋である。しかし、Gsc ホモ欠失マウス (Gsc^{-/-}) ではオトガイ舌筋が下顎骨から舌側に突出したメッケル軟骨から異所性に起始する。興味深いことに、フォークヘッドボックス転写因子 Foxc1 と Foxc2 の神経堤細胞特異的ノックアウトマウス (Wnt1-Cre;Foxc1f/f;Foxc2f/f) においても Gsc^{-/-} マウスと類似の表現型を示すことを見出した。Gsc^{-/-} マウス胚では、メッケル軟骨周囲における Foxc1 および Foxc2 の発現が低下し、軟骨膜形成に影響が生じていると考えられた。一方、メッケル軟骨を形成する Sox9 陽性細胞は野生型胚より広範囲に見られ、メッケル軟骨舌側部では Scleraxis (Scx) を共発現していた。既報より、Scx/Sox9 二重陽性細胞は腱と骨の付着部の形成に寄与することから、Gsc^{-/-} マウスにおいてメッケル軟骨舌側部に異所性に生じた Scx/Sox9 二重陽性細胞がオトガイ舌筋の異所性起始の原因と考えられた。Wnt1-Cre;Foxc1f/f;Foxc2f/f マウスにおいても同様に Scx/Sox9 二重陽性細胞の増加を認めた。また、Gsc^{-/-} マウスのメッケル軟骨周囲では Runx2 および Bmp シグナルの発現低下が認められ、下顎骨舌側部の形成異常の原因であると考えられた。Gsc^{-/-} マウスにおいて認められたメッケル軟骨膜の形成不全、異所性 Scx/Sox9 二重陽性細胞出現と下顎骨形成異常の関連を明らかにするため、現在 Scx 可視化 Gsc^{-/-} マウス (Scx-GFP;Gsc^{-/-}) を用いて解析を進めている。これら一連の研究結果は、下顎と舌筋が正しく連結するための分子メカニズムを解明する重要な知見をもたらすと考える。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-62] VIPR2 選択的アンタゴニストペプチドの乳癌細胞周期チェックポイントに与える影響

浅野 智志¹、上原 輝^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、吾郷 由希夫¹ (1. 広島大 院医 (歯) 細胞分子薬理、2. 広島大 院医 (歯) 口腔腫瘍制御、3. 広島大 院医 (歯) 歯科矯正)

キーワード：その他、腫瘍、細胞周期・細胞分裂

我々は最近、G タンパク質共役型受容体である血管作動性腸管ペプチド (VIP) 受容体 2 (VIPR2) が PKA/細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) やホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K)/AKT シグナルの活性を制御することで乳癌細胞増殖を調節していることを、当教室で開発した VIPR2 選択的アンタゴニストペプチド KS-133 を用いて明らかにしたが (Asano et al., Peptides 2023)、増殖促進に関わる VIPR2 シグナルの詳細は不明である。そこで本研究では、KS-133 がどの細胞周期の進行を阻害するかに着目し、細胞周期の進行における VIPR2 の役割について検討した。VIP 存在下での KS-133 の乳癌細胞への処置は、リン酸化型の ERK、AKT、および、AKT の基質であり G1/S 移行に関与するグリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β (GSK3 β) の発現を減少させ、サイクリン D1 の発現を抑制した。さらに KS-133 の処置は、VIP の添加によって上昇する PI3K 活性と、PKA の活性化に必須である cAMP の量を減少させた。MAPK/ERK kinase 阻害剤 U0126 または class-I PI3K 阻害剤 ZSTK474 の処置は、いずれも乳癌細胞の増殖を抑制し、S 期の細胞の割合を低下させたが、KS-133 の処置は、U0126 または ZSTK474 の単独の処置と比較して、より効果的に G1/S 移行を阻害した。これらの結果は、VIPR2 シグナルが cAMP/PKA/ERK および PI3K/AKT/GSK3 β 経路の双方を介してサイクリン D1 の発現を調節することで、G1/S 移行とそれに続く細胞増殖を制御することを示唆しており、KS-133 が乳癌における新規の

分子標的薬候補となる可能性が期待される。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-63] 不死化ケラチノサイトと癌細胞の共培養モデルを用いた EDAC (epithelial defense against cancer) 解析モデルの検討

工藤 朝雄¹、埴 太有¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)

キーワード：上皮組織、腫瘍、その他

【背景と目的】上皮系組織では、癌前駆細胞と周囲の正常細胞との細胞競合により、免疫系を介さずに異常な細胞を排除する EDAC (epithelial defense against cancer) が発動する。EDAC の解析には、MDCK 細胞を用いた 2 次元培養が多用されているが、口腔癌の発生母地である口腔粘膜環境を再現することは難しい。本研究では、重層扁平上皮における EDAC 解析モデルの確立を目指して、不死化ケラチノサイトと口腔癌細胞の 3 次元共培養を実施した。

【方法】Cell tracker にて標識した口腔癌細胞株 (6 細胞株) とヒト歯肉由来不死化ケラチノサイト (iHGK) を混和して、3 次元スフェロイド培養を実施、増殖・分化培地の各条件にて共培養中の癌細胞挙動を観察した。各培養環境での iHGK スフェロイドの表現型は、パラフィン包埋試料を作製し、免疫染色で確認した。

【結果と考察】iHGK スフェロイドは培地条件により異なる形状・表現型を示し、増殖培地条件では CK13 (－)/p63 (＋) 細胞からなる大型のスフェロイドとなり、明らかな上皮極性は確認されなかった。分化培地条件では CK13 (＋)/p63 (－) 細胞を主体とする小型のスフェロイドとなり、中心部に CK13 (－)/p63 (＋) 細胞が観察された。癌細胞の挙動は、細胞株により経時的にスフェロイドを占拠する傾向を示すものと、スフェロイド辺縁部に偏在していく傾向を示すものがあることが判明した。今回、由来の異なる癌細胞を共存させた点で上皮層内での競合とは異なるが、スフェロイド培養環境下で細胞形質の違いに応じた細胞競合が生じることが示された。2 次元培養や Organotypic culture による癌細胞挙動の検証と併せて、重層扁平上皮における EDAC 機構を解析していく予定である。本研究は JSPS 科研費 # 22K10203 の助成を受けた。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-64] 口腔扁平上皮癌の臨床病理組織学的病態と細菌叢の変化についての検討

岡田 康男¹、佐野 拓人¹、大野 淳也¹、東理 頼亮¹、佐藤 拓一²、戸谷 収二³ (1. 日歯大 新潟 病理、2. 新潟大 院保健 臨床化学、3. 日歯大 新潟病院 口腔外科)

キーワード：上皮組織、腫瘍、細菌

【緒言】口腔内細菌叢の異常 (バランス破綻) により細菌が産生する癌増殖・抑制関連因子に異常をきたし、組織学的悪性度の高度化、癌の増殖、さらに頸部リンパ節転移に関与していると考えている。しかし、これまで口腔癌患者の組織学的悪性度、癌の増殖、転移有無における細菌叢の違いについての報告は少ない。そこで、口腔癌における細菌叢の DNA 塩基配列・分子系統解析 (16S rRNA) を行い、臨床的ならびに病理組織学的病態との関連について検討したので報告する。

【対象・方法】口腔癌患者 (腫瘍群) 30 例。病巣表面をスワブで擦過して細菌を採取した。DNA を抽出し、次世代 sequencer により塩基配列を取得し、分子系統解析 (メタゲノム解析) を行い、T 分類、N 分類、Anneroth 組織学的悪性度、菌種、その相対量、分子系統解析、構成割合について比較検討した。

【結果】腫瘍群においては、コントロール群に比べ属レベルでは *Pseudomonas* や *Gemella* 等の割合が高く、種では *Pseudomonas aeruginosa* 等の割合が高かった。多様性解析では、Chao1, OTUs, Shannon index において、歯肉癌が高値を示した。Faith's Phylogenetic Diversity では、頬粘膜癌、歯肉癌で高値を示した。

PCoA unweighted UniFrac では、原発部位により距離の近接（菌叢類似）がみられた。T 分類が進む程（腫瘍増大）、また、頸部リンパ節転移例（N1 以上）や組織学的悪性度が高い場合に、構成割合の高い菌種が認められた。

会員外共同研究者：小根山隆浩（日歯大新潟病院口腔外科）

本研究は本学部倫理審査委員会の承認を得て行った（ECNG-R-415）。

本研究は JSPS 科研費 22K10204 の助成を受けて行った。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-65] 口腔病理診断が先行した腎由来口腔転移性悪性腫瘍の 1 例と口腔転移性悪性腫瘍の文献的比較検討

藤本 龍史^{1,2}、仲子 勇祐^{1,3}、和田 裕子¹、藤井 慎介^{1,4}、森山 雅文²、川野 真太郎³、清島 保¹ (1. 九大院歯 口腔病理、2. 九大院歯 口腔顎顔面外科、3. 九大院歯 顎顔面腫瘍制御、4. 九大院歯 DDR 研究センター)

キーワード：歯周組織、腫瘍、その他

口腔悪性腫瘍は全悪性腫瘍の約 2% を占め、部位別では 16 番目の頻度であり、希少がんである。口腔への転移性悪性腫瘍は、さらに稀であり、口腔悪性腫瘍全体の約 1% -1.5% である。全身で発生した様々な腫瘍が口腔に転移する可能性がある。口腔転移性悪性腫瘍の臨床症状は転移部位によって異なり、画像所見もその特異性が乏しい。その発症頻度の低さから歯科医師が正確な診断を行うことは困難である。また、口腔転移性悪性腫瘍の 22-25% は原発巣が判明する前に見つかるとの報告があるため、口腔転移性悪性腫瘍の特徴について知っておくことは意義がある。腎癌は全悪性腫瘍の 2.2% を占め、部位別では 14 番目の発生頻度である。腎細胞癌（RCC）は腎癌の 90% 以上を占め、RCC 症例の約 3 分の 1 が転移を起こすといわれている。RCC の遠隔転移で最も多いのは肺、骨、肝臓である。一方で、口腔への転移性悪性腫瘍の中で、腎癌は約 12.5% を占め、3 番目に多い原発腫瘍である。口腔への転移の頻度は、全身における原発腫瘍の発生頻度とは一致しない。今回我々は、腎癌の上顎歯肉への転移を生じた 1 例を経験した。患者は 79 歳の白人男性、上顎歯肉の腫脹を主訴に来院された。口腔内所見では、6-┐ 口蓋側歯肉に約 26 × 25 × 9 mm、表面性状は不規則で、白斑を伴う弾性軟の腫瘤を認めた。出血、びらん、潰瘍、硬結、圧痛、自発痛はなかった。デンタル X 線写真では、6-┐ 周囲骨吸収を認めるも、むし喰い様の骨吸収像は認めなかった。臨床所見による良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別は困難であった。口腔組織生検から RCC の転移が疑われ、腎組織生検の結果と合わせて RCC の口腔転移と診断した。今回我々は、典型的な RCC とはやや異なる病理組織像であった RCC 転移の 1 例を経験した。また、口腔転移性悪性腫瘍に関して複数の文献を用いて考察を行ったので紹介する。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:00 ポスター会場)

[P3-1-66] Effects of gossypetin on inflammatory gingival fibroblasts and oral squamous cell carcinoma

Kim Ki-Rim¹ (1. Dept. Dental Hygiene, Kyungpook Nat'l Univ.)

キーワード：歯周組織、腫瘍、生理活性物質

Gossypetin, isolated from *Hibiscus sabdariffa* L, is known to have several pharmacological effects, including antibacterial activity. However, studies on gossypetin for oral diseases such as periodontal diseases, stomatitis, and oral cancer is rare. Therefore, we confirmed the anti-inflammatory and anti-cancer effect of gossypetin in inflammatory human gingival fibroblasts (HGFs) and oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells. The secretion level and mRNA expression of IL-6, an inflammation-related cytokine, in HGFs stimulated with lipopolysaccharide (LPS) from *Porphyromonas gingivalis* were

confirmed by ELISA and qRT-PCR analysis. Migration and invasion of OSCC cells were investigated by wound healing and transwell invasion assays, respectively. Apoptosis and cell cycle arrest were measured by flow cytometry, and expression of related proteins was confirmed by Western blotting. IL-6 secretion and mRNA levels in HGFs were increased by *P. gingivalis* LPS and was significantly downregulated by gossypetin in a dose-dependent manner. Gossypetin inhibited the proliferation, migration, and invasion of OSCC cells and induced apoptosis by upregulating the Bax/Bcl-2 ratio and cell cycle arrest at the G2/M phase. Furthermore, gossypetin regulated the activation of extracellular signal-regulated kinase and nuclear factor-kappa B. These results indicate that gossypetin not only suppresses the inflammation of periodontal tissue by regulating IL-6, but also inhibits the progression of oral cancer and induces apoptosis. Taken together, gossypetin may have potential as a natural ingredient for the prevention and treatment of oral health.

一般演題：ポスター発表

ポスター展示

2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P3-2-01] リドカインによるけいれん発現を指標とした 50% 中毒量の算出をコンピューターシミュレーションで行うためのパラメータ推定
荒 敏昭¹ (1. 松歯大 薬理)
- [P3-2-02] 転写因子 SOX 4 は上皮ケラチノサイトのフェノタイプ変化を可逆的に制御する
長岡 良礼¹、武石 幸容¹、武田 佳奈^{1,2}、八田 光世¹ (1. 福歯大 細胞分子生物分子機能、2. 福歯大 矯正)
- [P3-2-03] ホウ素クラスターアニオンによる蛍光性核酸色素の膜透過性変化
牧田 佳真¹、藤原 真一¹ (1. 大歯大 化学)
- [P3-2-04] 脳由来神経栄養因子によるアストロサイトの Ca^{2+} 応答の増強
郷 賢治¹、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯)
- [P3-2-05] ロテノンを鼻腔内投与したパーキンソン病モデルマウスにおける消化管障害の有無
佐藤 元¹、早川 和宏¹、川口 高德¹、佐藤 慶太郎²、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 薬理)
- [P3-2-06] Ezrin リン酸化阻害剤 NSC305787 の線毛運動に対する効果の検討
川口 高德¹、佐藤 元¹、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理)
- [P3-2-07] PRIP 欠失による PI3K/AKT/YAP シグナル伝達経路を活性化は腎線維化を促進する
袁 美群¹、佐野 朋美¹、溝上 顕子²、高 靖³、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3. 九大 院歯 口腔細胞工)
- [P3-2-08] オーフアン GPCR である GPRC5C の応答特性と動物の糖代謝への影響
高井 信吾¹、川端 由子¹、實松 敬介^{1,3,4}、重村 憲徳^{1,4} (1. 九州大 院歯 口腔機能解析、2. 九州大 DDR 研究センター、3. 九州大 OBT 研究センター、4. 九州大 五感応用デバイス研究開発センター)
- [P3-2-09] 12/15-lipoxygenase 阻害による矯正力誘発歯根吸収の抑制と機序の解明
佛坂 斉社¹、森石 武史²、佛坂 由可¹ (1. 長大 院医歯薬 矯正、2. 長大 院医歯薬 細胞生物)
- [P3-2-10] ラットにおける矯正力負荷初期段階での歯根膜圧縮と歯根吸収の相関
佛坂 由可¹、佛坂 斉社¹ (1. 長大 院医歯薬 矯正)
- [P3-2-11] エラスチン由来短鎖型ペプチドにおける薬物包含能と口腔粘膜透過性の評価
谷口 卓¹、藤田 亜美²、前田 衣織³ (1. 福歯大 機能生物 生化、2. 福歯大 細胞分子生物 細胞生理、3. 九工大 情報工)
- [P3-2-12] AI を活用した学業成績とジェネリック・スキルの関連分析
益野 一哉¹、阪口 昌彦²、王 宝禮¹、山本 景一³ (1. 大歯大 教育、2. 大阪電気通信大、3 大歯大 TRIMI)
- [P3-2-13] LPS 誘発性の血小板障害における一酸化炭素 (CO) の作用
矢倉 富子¹、島田 和幸¹ (1. 東医大・医・人体構造)

- [P3-2-14] 小学生における主観的鼻閉の有無と鼻腔抵抗値及び鼻腔環境との関連性について
中山 光子¹、石川 誠一¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1. 日大 松戸歯 病理)
- [P3-2-15] 急速拡大が小学生の立位姿勢に与える影響
石川 誠一¹、中山 光子¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1. 日大 松戸歯 病理)
- [P3-2-16] P2X3 受容体を介した ATP による嚥下反射誘発の促進
ロイ リタ ラニ¹、ホサイン モハマド ザキル¹、安藤 宏²、北川 純一¹ (1. 松歯大 生理、2. 松歯大 生物)
- [P3-2-17] 骨格筋分化における secondary calciprotein particles の影響
河野 尚平¹、内部 健太¹、寺山 隆司¹ (1. 広大 院医 顎顔面解剖)

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-01] リドカインによるけいれん発現を指標とした 50% 中毒量の算出をコンピューターシミュレーションで行うためのパラメータ推定

荒 敏昭¹ (1. 松歯大 薬理)

キーワード：その他、その他、その他

【目的】動物愛護の観点から実験動物の使用数を削減することが望まれており、現在は実験動物代替法として循環器作用薬などのシミュレーターが学生実習で使用されている。これまでに演者は局所麻酔薬の実習項目のシミュレーターを作成し、過去の歯科基礎医学会で報告した。今回はリドカインによるけいれん発現を指標とした 50% 中毒量 (TD₅₀ 値) を算出するためのシミュレーターを作成することを目的として予備実験を行ったので報告する。

【方法】リドカインの用量を 5 段階、各群のマウスを 25 匹として実験を行った。ddy 系マウス (5 週齢) にリドカインを腹腔内注射し、けいれんが発現するまでの時間を計測した (最大 10 分まで計測)。45° に傾けた金網を 15cm 以上すべり落ちた場合にけいれんが生じたと判定した。各判定時間における反応割合を使用してプロビット回帰分析を行い TD₅₀ 値および最小中毒量の分布 (平均値および標準偏差) を推定した。シミュレーションでは、得られたパラメータ値をもとに各個体の最小中毒量を乱数で発生させ、投与した用量と比較して反応の有無を決定した。このデータをもとに TD₅₀ を算出した。このシミュレーションを 100 回行い、TD₅₀ の分布を検討した。

【結果】判定時間 5 分では TD₅₀ は 51.3 mg/kg (95% 信頼区間 [47.3, 55.5])、最小中毒量 (対数値) の分布のパラメータ値は平均 3.937、標準偏差 0.324 だった。動物実験と同じ用量 (各群 15 匹) に設定したシミュレーションの結果、TD₅₀ の幾何平均は 51.6 mg/kg、中央値は 51.7 mg/kg (四分位範囲 4.1) であり、動物実験の結果とほぼ同じであった。また、判定時間を変更した場合にもほぼ同じ結果が得られた。

【考察】今回の結果が動物実験と同程度であるため動物実験代替法となりうることを示された。今後、匹数を増やすとともに、LD₅₀ の推定のための実験を行う予定である。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-02] 転写因子 SOX 4 は上皮ケラチノサイトのフェノタイプ変化を可逆的に制御する

長岡 良礼¹、武石 幸容¹、武田 佳奈^{1,2}、八田 光世¹ (1. 福歯大 細胞分子生物 分子機能、2. 福歯大 矯正)

キーワード：上皮組織、発生・分化、エピジェネティクス

SOX4 は SOX (Sry-related High Mobility Group [HMG] box) ファミリーに属する転写因子であり、様々なライフステージにおける生物学的プロセスで極めて重要な役割を果たしている。SOX4 は成人の皮膚にも発現しており、創傷治癒、腫瘍形成、転移に関与していることが報告されている。本研究では、ヒト表皮角化細胞株 HaCaT のフェノタイプ変化における SOX4 の関与を検討した。まず Doxycycline (DOX) 誘導性に SOX4 を発現する HaCaT 細胞株 (TY-1 SOX4) を作製した。顕微鏡観察で DOX 処理により敷石状から紡錘状への形態変化が確認された。RNA-seq による網羅的遺伝子解析の結果、TY-1 SOX4 は Anatomical structure morphogenesis や Cell differentiation といった GO term に関連する遺伝子の発現が増加し、Skin development や Keratinization に関連する遺伝子の発現が減少した。また、RNA-seq で得られた発現変動遺伝子を qRT-PCR で確認した。DOX 処理した TY-1 SOX4 は上記 GO term に関連する遺伝子 KRT15、KRT13、KRT5、CLDN1、SERPINB13 の減少と、FN1、MMP10、MDK、DBN1、ANKRD1 の増加を示した。ウェスタンブロッティングによるタンパク質発現の変化では、上皮系マーカータンパク質である Keratin 15、Keratin 13、Claudin 1 の減少と、間葉系マーカーである Fibronectin の増加を示した。次に DOX 処理をした TY1-SOX4 で、SOX4 によるフェノタイプ変化の可逆性を調べた。SOX4 タンパク質レベルは、さらに継続して DOX を暴露しても上昇したままであったが、DOX

の投与を中止すると 48 時間後には減少がみられた。また DOX 除去群では SOX4 アップレギュレーション遺伝子が抑制され、SOX4 ダウンレギュレーション遺伝子の発現が回復した。さらに、形態学的変化についても DOX 除去群で敷石状形態の回復がみられた。これらの結果は、SOX4 がケラチノサイトの EMT 様フェノタイプを可逆的に誘導することを示唆している。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-03] ホウ素クラスターアニオンによる蛍光性核酸色素の膜透過性変化

牧田 佳真¹、藤原 真一¹ (1. 大歯大 化学)

キーワード：イメージング、その他、分泌・吸収

薬剤や生理活性物質などの極性の高い分子を細胞外から細胞内に輸送する手法は、バイオイメージングやドラッグデリバリーの根幹となる技術として非常に重要である。ホウ素クラスターの一つドデカボレートクラスター ($B_{12}Br_{12}^{2-}$) は、安定な正二十面体構造のジアニオンを形成することから、医薬品や機能材料に広く利用されている。ホウ素クラスターアニオンの特徴として、非常に大きな二価のアニオンであること、ホウ素中性子捕捉療法などで既に臨床応用されており毒性の低いアニオンであること、強いカオトロープ性を有することが挙げられる。カオトロープ性とは、たんぱく質を塩析させる性質のコスモトロープ性と対となる用語で、水分子間の相互作用を減少させる役割を示す。最近、 $B_{12}Br_{12}^{2-}$ が強いカオトロープ性を示し、膜不透過な小分子と混合することで細胞膜を透過する新たな機能が報告された。我々は $B_{12}Br_{12}^{2-}$ がカチオン性の小分子の膜透過性に与える影響を検討するために、蛍光性核酸色素に着目した。4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) や Propidium iodide (PI) は生細胞の細胞膜を透過しにくいことから、一般に死細胞の核染色に用いられている。 $B_{12}Br_{12}^{2-}$ を DAPI や PI の添加時に混合すると、生細胞の細胞膜を透過し、核内が蛍光染色されることが明らかとなった。一方、膜透過性の蛍光色素である Acridine orange や Pyronin Y は $B_{12}Br_{12}^{2-}$ を混合すると、蛍光が消光することが明らかとなった。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-04] 脳由来神経栄養因子によるアストロサイトの Ca^{2+} 応答の増強

郷 賢治¹、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯)

キーワード：イメージング、その他、生理活性物質

神経細胞を取り囲むアストロサイトは、グリオトランスミッターと呼ばれる生理活性物質を放出し、隣接するアストロサイトや神経細胞に存在する受容体を介して細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) を上昇させる。このグリオトランスミッターを介する細胞間コミュニケーションが、幅広い生理機能に関与することが明らかになりつつある。アストロサイトの $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させるものに、グリオトランスミッターである ATP や炎症時に放出されるブラジキニンがあげられる。また、脳由来神経栄養因子 (BDNF) も $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を介して、アストロサイトの機能に影響を与えると推察されているがその詳細は明らかではない。本研究で成体ラットの大脳から単離した初代培養アストロサイト (成体ラットアストロサイト) に、カルシウムセンサー (GCaMP) を発現させ、イメージング法を使って Ca^{2+} 動態を解析した。

成体ラットアストロサイトに 0.1 μ M から 100 μ M の ATP を作用させると、濃度依存的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が観察され、その EC50 値は 2.4 μ M であった。興味深い事に、50 ng/mL 及び 500 ng/mL の BDNF は成体ラットアストロサイトの $[Ca^{2+}]_i$ を変化させなかった。しかし、BDNF (50 ng/mL) で 12 時間の前処理を行った成体ラットアストロサイトではより低濃度の ATP 刺激で $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が惹起され、その EC50 値は 0.7 μ M であった。またブラジキニン刺激では 1 pM から 30 nM を作用させると濃度依存的な $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が観察され EC50 値は 1.4 nM であった。ブラジキニン刺激においても BDNF の前処理を行うとより低濃度の刺激で $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が惹起され、EC50 は 0.06nM であった。

これらの結果から、BDNF 前処理によって ATP およびブラジキニンに対する感受性が、各々 6 倍、14 倍に増強することが明らかになった。この結果は、神経から放出される栄養因子がアストロサイトの感受性を高めるといふ新しい機能修飾機構の可能性を示唆するものである。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-05] ロテノンを鼻腔内投与したパーキンソン病モデルマウスにおける消化管障害の有無

佐藤 元¹、早川 和宏¹、川口 高德¹、佐藤 慶太郎²、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 薬理)

キーワード：その他、消化、分泌・吸収

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者はその前駆期から嗅覚障害や便秘を高頻度に発症すると報告されているが、その詳細は不明である。農薬ロテノンを 4 週間慢性皮下投与した PD モデルマウスは腸管神経障害を呈することから、PD 前駆症状の解明に有用である可能性が示唆されている。一方、ロテノンを 4 週間鼻腔内投与すると、より臨床症状に近いと思われる嗅覚症状や運動症状を、時間依存的に発症する。本研究では、ロテノン鼻腔内投与マウスにおける消化管障害の有無を調べ、PD 誘発薬物の投与経路依存的な障害特性を明らかにすることを目的とする。【方法】C57BL/6J (雄性、20-25 週齢) の右側鼻腔内にロテノン (0.35 mg/kg) を 1 日 1 回 4 週間連続投与し、投与前および投与後 1~4 週目の体重、24 時間摂食量、24 時間飲水量および 24 時間糞量 (個数および重量) を計測した。体重 10 g あたりの各計測値間の回帰式から決定係数 (R^2) を算出した。【結果】ロテノン投与前に比べて投与 2 週目以降、マウスの体重が有意に減少した。ロテノン投与に関わらず、摂食量と糞の個数との間には強い正の相関 ($R^2 > 0.6$) を認めた。一方、飲水量と糞の個数、あるいは、摂食量と飲水量との間に認めた投与前の強い正の相関 ($R^2 = 0.71$ あるいは 0.81) は、投与が進むにつれて徐々に減少した。しかし、投与前後の体重 10 g 当たりの摂食量、飲水量および糞量に有意差を認めなかった。【考察】ロテノン投与経路の違いにより PD モデルの障害特性が異なる可能性が示唆された。ロテノン鼻腔内あるいは皮下投与モデルは、Braak が提唱する Dual hit 仮説 (PD の病態は、何らかの病原物質が鼻粘膜・嗅球および消化管の 2 つの経路を経て脳に到り進展する) を検証する上で重要であり、今後、環境物質等の曝露経路を考慮した新たな PD モデル開発の糸口になると考える。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-06] Ezrin リン酸化阻害剤 NSC305787 の線毛運動に対する効果の検討

川口 高德¹、佐藤 元¹、安達 一典¹ (1. 明海大 歯 薬理)

キーワード：上皮組織、感染、細胞運動

【目的】気道上皮の線毛運動は、感染防御の第一線を形成する。この線毛運動は、多線毛細胞の頂端膜での β_2 受容体 (β_2AR) 刺激により活性化される。 β_2AR は細胞骨格関連タンパク質である ezrin と複合体を形成することで線毛細胞の頂端膜側に集積することが知られている。本研究では、ezrin のリン酸化阻害剤である NSC305787 (NSC) を用いて、初代培養ヒト気管支 (NHBE) 細胞における経時的なリン酸化阻害が線毛運動へ及ぼす影響を検討した。【方法】NHBE 細胞を Transwell 上で単層形成後、Airway Liquid Interface 法で線毛細胞へと分化させた。線毛細胞に対し 100 μ M NSC で 0-24 時間処理し、ウェスタンブロット法により ezrin のリン酸化の時間依存的変化を確認した。免疫蛍光染色法を用いて、NSC 処理による ezrin、 β_2AR の局在変化を解析した。また、 β_2AR の刺激薬である procaterol 処理時の線毛運動を高速度カメラで観察した。【結果および考察】NSC 処理後 8 時間より ezrin のリン酸化レベルが有意に低下した。免疫蛍光染色では、NSC 未処理時 (control) で NHBE 細胞における ezrin および β_2AR の頂端膜領域への局在が認められ、4 時間以降の NSC 処理によって ezrin および β_2AR の細胞内部での発現増加が確認された。この変化は ezrin リン酸化レベルの低下と時間的に対応していた。

また、control 群では procaterol 刺激により線毛運動の周波数・振幅がそれぞれ 1.2 倍上昇した。これに対し、8 時間の NSC 処理を行うと、procaterol 誘発運動の周波数・振幅の上昇は 50 % 阻害された。以上より、ezrin のリン酸化は、 β_2 AR の頂端膜局在を制御し、生体防御に重要な線毛運動の活性化に寄与することが考えられる。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-07] PRIP 欠失による PI3K/AKT/YAP シグナル伝達経路を活性化は腎線維化を促進する

袁 美群¹、佐野 朋美¹、溝上 顕子²、高 靖³、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3. 九大 院歯 口腔細胞工)

キーワード：その他、加齢・老化、シグナル伝達

Each of the TGF- β ; and YAP/TAZ signaling pathways is crucial for the progression of fibrosis, and the PI3K/AKT pathway represents one of the non-canonical TGF- β ; signaling pathways. However, the interplay between these pathways remains unclear. Our previous research demonstrated that phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) functions as a negative regulator of PI3K/AKT signaling. Therefore, we investigated whether PRIP regulates YAP/TAZ activation-induced fibrogenesis by controlling TGF- β ;/PI3K/AKT signaling. Wild-type (WT) and *Prip*- knockout (KO) mice were administered angiotensin II to develop renal fibrosis. Our results showed that *Prip*-KO mice displayed significantly increased collagen accumulation and α -SMA expression in the kidneys compared to WT mice, as assessed by Masson's trichrome staining and western blotting. Mouse embryonic fibroblasts (MEFs) from WT and *Prip*-KO mice treated with TGF- β ;1 revealed that *Prip* deficiency enhanced the activation of PI3K/AKT signaling in response to TGF- β ;1 and upregulated fibrosis-related genes *Acta2* and *Col1a1* and their encoded proteins. TGF- β ;/AKT signaling mediated the elevated phosphorylation of MST2 at threonine 117 in *Prip*-KO MEFs compared to WT MEFs, which decreased YAP phosphorylation and subsequently increased YAP nuclear translocation. These data indicated that PRIP deficiency promoted YAP nuclear translocation by enhancing PI3K/AKT signaling, resulting in exacerbated renal fibrosis.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-08] オーフアン GPCR である GPRC5C の応答特性と動物の糖代謝への影響

高井 信吾¹、川端 由子¹、實松 敬介^{1,3,4}、重村 憲徳^{1,4} (1. 九州大 院歯 口腔機能解析、2. 九州大 DDR 研究センター、3. 九州大 OBT 研究センター、4. 九州大 五感応用デバイス研究開発センター)

キーワード：上皮組織、代謝、受容体

GPRC5C は class c GPCR に属するオーフアン GPCR であり、その機能は未だ不明である。本研究では、培養細胞を用いた強制発現系と GPRC5C を遺伝的に KO した動物を用いて、その応答特性および機能を探索した。過去に行った実験では GPRC5C はマウスの甘味感受性味細胞、臍島 α 細胞、一部の腸上皮細胞で強い発現が確認された。また、Gprc5c とキメラ G タンパク質 (G α 16-gust44) を遺伝子導入した HEK293 細胞では、天然糖 (単糖、二糖)、糖アルコール刺激に対し一過性の強い細胞内カルシウムイオン濃度上昇が観察されたが、甘味を呈するアミノ酸や人工甘味料刺激ではこの応答は惹起されなかった。全てのカルシウム応答は、刺激中ではなく、刺激溶液を wash-out 後、約 1 分のタイムラグをおいて始まり、数分間持続した。さらに、この応答は細胞外のカルシウムを枯渇させると消失し、再びカルシウムを供給すると回復した。また、IP3R の阻害剤である 2-APB を投与してもその応答の大きさに変化は見られなかったことから、この応答はチャネルを介した細胞外からのカルシウム

イオン流入により引き起こされることが示唆された。Gprc5c-KO マウスを用いた実験の結果、グルコースに対する味神経応答解析では野生型と有意な差は見いだせなかった。一方、絶食時の血糖値を計測したところ、KO マウスの血糖値は野生型と比べて有意に低いことがわかった。以上の結果から、GPRC5C は細胞外のグルコース濃度の変化に反応し、全身の糖代謝の調節に関わる重要なシグナル伝達に寄与する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-09] 12/15-lipoxygenase 阻害による矯正力誘発歯根吸収の抑制と機序の解明

佛坂 齊社¹、森石 武史²、佛坂 由可¹ (1. 長大 院医歯薬 矯正、2. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：歯周組織、炎症、メカニカルストレス

【目的】矯正力によって引き起こされる歯根吸収は、歯根膜の硝子様変性とその後の破歯細胞の活性化を通して起こると考えられている。アラキドン酸カスケードの主要酵素の一つである 12/15-リポキシゲナーゼ(12/15-LOX) は、自然変性や破歯細胞の分化に関与していると報告されている。そこで、本研究の目的は、12/15-LOX の阻害が歯根吸収を抑制できるかどうかを検証し、その経路に硝子様変性や破歯細胞活性化の抑制が関与しているかどうかを検討することである。【試料および方法】10 週齢ウィスター系雄のラットの上顎第一臼歯と切歯の間を Ni-Ti コイルスプリングを用いて連結し、上顎第一臼歯を近心方向へ牽引した。12/15-LOX 阻害剤投与群 (LOX) には特異的阻害剤 (ML-351) を、対照群 (CNT) には DMSO を毎日腹腔内に投与した。歯の牽引開始後、0 日目と 14 日目にマイクロコンピュータ断層撮影を行った。3 日目と 14 日目に上顎骨を摘出し、組織標本切片を作製し、組織染色を行なった。【結果および考察】歯の移動量に両群間で有意な差は認めなかった。硝子様変性と歯根吸収は両群の圧迫側に認められたが、LOX 群で有意に減少していた。破歯細胞は、CNT 群で 3 日目には少数のみの出現だったが、14 日目には著明に増加し、ML-351 の投与により有意に抑制された。RANKL 平均光学濃度 (MOD) は、ML-351 の投与 3 日目に大幅に低下した。一方、OPG の MOD には両群間で差は見られなかった。これらの結果は、ML-351 が、歯の移動にほとんど影響を与えることなく歯根吸収を抑制できることを示している。【結論】ML-351 による 12/15-LOX の阻害は、ラットにおいて、歯の移動にほとんど影響を与えることなく、硝子様変性、RANKL 発現、および破歯細胞分化の抑制を介して、歯根吸収を減少させることが示された。ML-351 の歯根吸収抑制における有用性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-10] ラットにおける矯正力負荷初期段階での歯根膜圧縮と歯根吸収の相関

佛坂 由可¹、佛坂 齊社¹ (1. 長大 院医歯薬 矯正)

キーワード：歯周組織、血流、メカニカルストレス

【目的】矯正力に伴う歯根吸収発症には、矯正力の大きさや圧迫側の歯根膜の圧縮が関与していることが報告されている。しかし、歯根膜圧縮の程度と歯根吸収の関係はいまだ不明である。そこで、本研究の目的は、ラットを用いて矯正力負荷後の歯根膜圧縮の連続的な変化を評価し、歯根膜圧縮と歯根吸収の相関を明らかにすることである。さらに、歯の移動の種類 (歯体移動、傾斜移動) が歯根膜圧縮、歯根吸収量、およびそれらの相関に影響を与えるかどうかを検討した。【資料および方法】10 週齢ウィスター系雌のラットを用い、Ni-Ti コイルスプリングを上顎両側第一臼歯 - 切歯間に装着し、左側は歯体移動、右側は傾斜移動になるように近心に 14 日間牽引した。移動開始から 0、3、7、14 日目にマイクロコンピュータ断層撮影 (μ CT) を行った。14 日目に上顎骨を取り出し、組織標本切片を作製し、歯根吸収領域を特定した。歯根吸収領域に相当する 3、7、14 日目の μ CT 画像で、吸収窩の一番深い点の歯根膜の厚さを計測した。0 日目を基準として歯根膜の厚さの圧縮率を算出した。また、圧縮率と吸収窩の面積の相関関係を 3 日目と 7 日目で検討した。【結果および考察】歯体移動群と傾斜移動群の両群

を併せた歯根膜圧縮率と歯根吸収面積の間に 3 日目で $r = 0.89$ と強い相関が認められた。しかし、7 日目では有意な相関は認めなかった。一方、歯の移動距離、歯根吸収量、および 3 日目の歯根膜圧縮率は、歯体移動群と比較して傾斜移動群で有意に大きかった。これらのことから、歯の移動動態により、歯の移動距離、歯根吸収量および歯根膜圧縮率は変わるが、歯の移動動態にかかわらず、3 日目の歯根膜圧縮率が歯根吸収量を決定している可能性があることが示された。【結論】矯正力負荷 3 日目の歯根膜圧縮率と歯根吸収量には強い相関が認められ、矯正力負荷初期段階の歯根膜圧縮が歯根吸収誘発に強く関与することが示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-11] エラスチン由来短鎖型ペプチドにおける薬物包含能と口腔粘膜透過性の評価

谷口 卓¹、藤田 亜美²、前田 衣織³ (1. 福歯大 機能生物 生化、2. 福歯大 細胞分子生物 細胞生理、3. 九工大 情報工)

キーワード：その他、その他、生体材料

エラスチンの前駆体であるトロポエラスチンは、アミノ酸の反復配列を有する分子量 72 kDa の可溶性タンパク質である。トロポエラスチンは温度依存的な分子の自己集合能を有しており、水溶液は低温では透明な均一溶液であるが、相転移温度を境に分子が自己集合して溶液が白濁する。この変化は可逆的であり、冷却すると分子が解離し元の透明な均一溶液へと戻る。この性質は Val-Pro-Gly-Val-Gly (VPGVG) からなる反復配列が担っており、これまでにこの配列を模倣した様々な高分子量のポリペプチドが合成されている。一方、我々は VPGVG 配列の疎水度を調整した短鎖型の自己集合性ペプチド (FPGVG)₅ を開発した。(FPGVG)₅ は約 2 kDa の低分子ペプチドであるにもかかわらず、ポリペプチドと同様に温度依存的な自己集合能を有する。これまでに、自己集合した分子がナノオーダーの粒子 (ナノ粒子) を形成し、このナノ粒子が Biebrich Scarlet (分子量 557) や Sirius Red (分子量 1373) などの様々な分子量のモデル薬物を担持できることを明らかにしてきた。本研究では薬物送達システム (DDS) キャリア開発へ向けた基礎的検討として、(FPGVG)₅ について、電荷の異なるモデル薬物を用いた薬物包含試験およびヒト 3 次元培養口腔粘膜モデルを用いた口腔粘膜透過試験を行った。薬物包含試験では、同程度の分子量のモデル薬物でも、電荷の違いによりナノ粒子への包含率が異なる傾向が見られた。口腔粘膜透過試験では、(FPGVG)₅ は検討したすべての濃度において透過することが確認された。以上のことから、(FPGVG)₅ が口腔粘膜への適用を目的とした DDS 製剤としての可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-12] AI を活用した学業成績とジェネリック・スキルの関連分析

益野 一哉¹、阪口 昌彦²、王 宝禮¹、山本 景一³ (1. 大歯大 教育、2. 大阪電気通信大、3 大歯大 TRIMI)

キーワード：その他、その他、その他

学業成績だけを用いた従来の学生指導に加え、ジェネリック・スキルも併用し学業成績を分析することで、より効果的にアドバイスをすることができるとある可能性がある。2020 年度入学者 116 名の 1 ~ 3 年次の進級テストの成績と、4 年次の 4 回の進級テストと CBT、および 3 年次に受験したアセスメント・テスト (GPS Academic) のデータを対象とした。まず 4 年次進級生とそれ以外で分類し、4 年次進級生について動的時間伸縮法 (DTW) で距離を定義し時系列クラスタリングを行った。クラスタ数はあらかじめシルエット分析を用いて決定した。クラスタ間および進級できなかったグループで GPS Academic スコアによる属性の分類を行った。留年した学生のグループ (Group-A, N=27)、4 年の最初の試験まで下降傾向にあるがそこから盛り返すグループ (Group-B, N=60)、常に良い成績のグループ (Group-C, N=29) に分類された。Group-A は「思考力順位」「立ち直りの速さ (回復力)」が高かった。Group-B は「他者と関わろうとする積極性 (外向性・親和性)」「相手の立場に立とうとする姿勢 (共感性)」「計画・実行 _ 仮題を設定する経験」「対人関係・多様性を受容する経験」「対人関係」が高かった。

Group-C は「学びへの意欲」「自主性・率先性」「リーダーシップ」「自己統制力・柔軟性」「持続力・誠実性・勤勉力」「自己管理_続ける経験」「自己管理_挑戦する経験」が高かった。Group-B は大学生活に慣れてきて学業以外に生活に関心が移ったが、4 年次の CBT に向けて再度学業に力を入れたと考えられる。Group-C は大学生活の中心が学業である学生である。成績を向上させるには自主性、自己管理能力、持続力が大切であると考え。また計画・実行する経験を積ませる方策が必要であると考え。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-13] LPS 誘発性の血小板障害における一酸化炭素 (CO) の作用

矢倉 富子¹、島田 和幸¹ (1. 東医大・医・人体構造)

キーワード：脈管・血液、炎症、生理活性物質

【背景】近年、lipopolysaccharide (LPS) が敗血症において重要な役割を果たし、血漿中の血小板凝集を促進する可能性があることが示されている。さらに、一酸化炭素 (CO) は、LPS 誘発性の血小板接着、凝集、および ATP 分泌の増加を効果的に阻害することが明らかになってきている。現在、内因性生理活性ガスの一部である CO の臨床応用が期待されているが、未だ多くの課題が残っている。本研究は、LPS で血小板を刺激して活性化の状態を再現し、CO を溶存した溶液を用いることで LPS 誘発性血小板損傷における細胞内小器官の CO の作用を明らかにした。【方法】血小板保存液 (PAS) は「ACD-A 液:Bicarbonate 液 = 1:20」を用いて調整し、CO-Dissolve は「ACD-A 液:Bicarbonate 液 = 1:20」と CO を 1:1 の比率で 1 時間以上浸透し作成した。10 単位の研究用血小板製剤 (採血後 1-2 日経過) を分注し、PC (600 mL) を各溶液 (PAS、LPS [10 μ g/mL]、LPS[10 μ g/mL] + CO-Dissolve および LPS[10 μ g/mL] + CORM-2 [50 μ M]) (400mL) に均一に分散させた。24℃で 30 分間浸透し、透過型電子顕微鏡 (JEM-1400 PLUS) およびフローサイトメーター (BD FACS Lyric™) を用いて血小板を評価した。【結果】血小板は活性化する時、 α 顆粒膜が放出反応に伴って表面膜へ移動し、膜電位の変化が細胞内小器官の活性化を示す。今回、CO を溶存した群において α 顆粒の表面膜への移動が抑制され、血小板のミトコンドリア膜電位 ($\Delta \Psi$ m) が低下し、解糖系に変化が見られた。【結論】血小板のミトコンドリア膜電位 ($\Delta \Psi$ m) と解糖系の変化は相関しており、このパラメータは少なくとも好気性代謝の全体的な抑制と関連していることを示唆している。本研究は、血小板保存液に CO を溶存させることで、CO が LPS 誘発性血小板損傷におけるミトコンドリア膜電位 ($\Delta \Psi$ m) の低下を防ぐことを明らかにした。この結果は、敗血症の新たな治療法になり得る可能性がある。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-14] 小学生における主観的鼻閉の有無と鼻腔抵抗値及び鼻腔環境との関連性について

中山 光子¹、石川 誠一¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1. 日大 松戸歯 病理)

キーワード：その他、炎症、細菌

小児の鼻閉評価は難しい。主観的な鼻閉感は個人差があり、通常では鼻腔通気度や鼻腔内所見などを用いて客観的に鼻閉の評価を行う。しかしながら小児では、主観的鼻閉感と客観的な所見が一致しないこともある。本研究では小学生を用いて、主観的な鼻閉感と (1) 鼻腔通気度とその左右比の関与について、(2) 鼻腔内環境の差異を検討することを目的とした。調査対象は、2019 から 2022 年に歯科矯正治療のため来院した小学生 14 名である。治療開始時に鼻閉感に関するアンケート、鼻腔通気度検査及び鼻汁細胞診が行われた。鼻汁細胞診は、液化化検体細胞診 (ThinPrep 法) にて保存および標本作製し、Papanicolaou 染色および Periodic Acid Schiff 反応を施した後、細胞診専門歯科医師と細胞検査士による観察が行われた。アンケート結果から主観的鼻閉 (+) 群と (-) 群の二群に分別し比較を行った。なお初診時に患者および保護者に対して研究内容に関するインフォームドコンセントを行い、研究参加についての承諾と日本大学松戸歯学部倫理審査委員会の承認を受け実施された。

(EC19-026A)。鼻腔抵抗値及び左右比は、主観的鼻閉 (+) 群で $0.59 \pm 0.17 \text{ Pa/cm}^3/\text{sec}$ と 4.06 ± 3.54 であるのに対し、(-) 群は $0.70 \pm 0.38 \text{ Pa/cm}^3/\text{sec}$ と 1.99 ± 1.83 であった。主観的鼻閉 (+) 群の左右比は、(-) 群よりも高値を示した。鼻汁細胞診の結果、2 群共に粘液を背景とした炎症性細胞 (主として好中球とマクロファージ)、変性線毛上皮細胞、細菌類、真菌類 (マラセチア属, クリプトコッカス属, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, アルテルナリア属) が観察された。本研究の結果から、主観的鼻閉感は鼻腔通気度左右比と関係する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-15] 急速拡大が小学生の立位姿勢に与える影響

石川 誠一¹、中山 光子¹、宇都宮 忠彦¹、久山 佳代¹ (1. 日大 松戸歯 病理)

キーワード：その他、その他、その他

矯正臨床現場では、歯科矯正治療後に姿勢の改善が観察されることがある。本研究では、歯科矯正治療前後で撮影された立位姿勢写真を用いて姿勢の変化を観察し、姿勢と不正咬合の関係性を明らかにすることを研究目的とした。過去に重篤な疾患や顎口蓋領域の先天異常を持たず、上顎骨急速拡大 (Rapid Maxillary Expansion : RME) による歯科矯正治療を行った小学生 7 名を対象とした。立位姿勢写真は、治療効果判定のために「RME 治療開始時」と「保定終了後」に撮影された。画像から抽出した外耳孔-肩峰-第七頸椎棘突起-大転子-膝中心-外果をランドマークとし、頭頸部角、肩峰角、大転子角、外果角の 4 項目の角度計測を行った。なお本研究は、初診時に患者および保護者に対して治療計画及び研究内容に関するインフォームドコンセントを行い、研究参加についての承諾と日本大学松戸歯学部倫理審査委員会の承認を受けている (EC24-003A)。RME 治療開始時の頭頸部角が 53 度未満を示す頭頸部前方位姿勢 (Forward Head Posture, FHP) が 2 名、53 度以上の正常群が 5 名となった。FHP 群の頭頸部角は、治療前 51.0 度から治療後 59.3 度へ増加、また肩峰角も治療前 80.8 度から治療後 88.2 度へと変化し、正常群に近づいた。大転子角及び外果角に増減は認められなかった。一方、正常群は頭頸部角及び肩甲角に変化は認められなかった。子どもの姿勢は、「骨格」と「筋」の成長バランスに影響される。本研究の結果から、FHP を持つ小学生の場合、RME を行うことで上顎の側方への劣成長が改善され、不良姿勢の修正が行われた可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-16] P2X3 受容体を介した ATP による嚥下反射誘発の促進

ロイ リタ ラニ¹、ホサイン モハammad ザキル¹、安藤 宏²、北川 純一¹ (1. 松歯大 生理、2. 松歯大 生物)

キーワード：その他、その他、その他

Adenosine triphosphate (ATP) functions as a neurotransmitter in various physiological processes; however, its capacity to trigger the swallowing reflex has not been fully elucidated. This study examined the ability of exogenous ATP to induce the swallowing reflex and investigated the involvement of the ATP receptor P2X3 in mediating this response. Experiments were conducted using male Sprague Dawley rats. Swallowing reflexes were identified and quantified by monitoring the mylohyoid muscle's high-amplitude electromyogram activity and visually checking for laryngeal movements. Topical application of exogenous ATP to the superior laryngeal nerve (SLN)-innervated peripheral swallowing-related regions dose-dependently facilitated the triggering of the swallowing reflex. P2X3 receptors were predominantly expressed on nerve fibers supplying these regions. P2X3 mRNA was detected in the nodose-petrosal-jugular ganglionic (NPJc), and P2X3 immunoreactivity was observed in SLN-afferent neurons. Pre-application of the P2X3 antagonist dose-dependently attenuated ATP-induced swallowing reflexes. Our findings indicate that exogenous ATP can facilitate

the triggering of the swallowing reflex by activating P2X3 receptors. The activation of P2X3 receptors excites the afferent nerves that supply the peripheral swallowing-related regions, stimulating the swallowing central pattern generator in the brainstem to trigger the swallowing reflex. These results suggest the therapeutic potential of ATP or P2X3 agonists for dysphagia management.

(2024 年 11 月 4 日 (月・休日) 09:00 ~ 15:30 ポスター会場)

[P3-2-17] 骨格筋分化における secondary calciprotein particles の影響

河野 尚平¹、内部 健太¹、寺山 隆司¹ (1. 広大 院医 顎顔面解剖)

キーワード：筋組織、発生・分化、シグナル伝達

サルコペニアは慢性腎臓病の一般的な合併症であり、予後不良因子として知られる。近年、慢性腎臓病とその合併症の増悪因子として secondary calciprotein particles (CPP2) が注目されている。最近、高齢者の血中 CPP2 濃度が骨格筋量と負の相関を示すことが報告された。しかしながら、これまでに CPP2 の骨格筋への直接的な影響に関する知見は存在しない。そこで本研究では、筋芽細胞の筋細胞への分化および筋管形成における CPP2 の影響を細胞レベルで検討した。CPP2 は飲作用により細胞内に取り込まれることが知られている。カルセインで蛍光標識した CPP2 をヒト初代培養筋芽細胞に添加すると、その細胞内への取り込みが観察された。次に、ヒト初代培養筋芽細胞の筋管形成における CPP2 の影響を評価した。2% 馬血清含有培地を用いた筋管形成モデルにおいて、CPP2 はヒト初代培養筋芽細胞の筋管形成を約 40% 抑制した。また、骨格筋特異的ミオシン重鎖およびアクチンの発現量も CPP2 により抑制された。骨格筋の分化には、骨格筋特異的遺伝子群の発現を制御する一連の転写因子の発現プロファイルのスイッチングが必要である。これらの転写因子のうち、CPP2 は Myogenin の発現増加と Myogenic factor 5 の発現抑制を妨げた。これらの結果より、CPP2 が骨格筋分化に必須な転写因子群の発現変化を妨げることで、筋細胞の分化および筋管形成を阻害することが示唆された。これまでの慢性腎臓病におけるサルコペニア研究では、成熟した筋線維の萎縮や肥大が主な治療ターゲットとみなされてきたが、最新の研究により筋再生の低下が実証された。CPP2 による骨格筋分化抑制を示唆する本研究成果は、慢性腎臓病におけるサルコペニア発症機序の理解に寄与するものと考えられる。

一般演題：モリタ優秀発表賞 ポスター発表

モリタ優秀発表賞ポスター発表

2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P1-1-01] 閉口筋紡錘感覚の小脳核への投射
堤 友美¹、佐藤 文彦¹、古田 貴寛¹、孫 在隣¹、橘 吉寿²、吉田 篤^{1,3} (1. 阪大院歯 系統・神経解剖、2. 神大院 医 生理、3. 宝塚医療大 保健医療)
- [P1-1-02] 生後早期の Dlx5 陽性骨髄間質細胞の骨格形成における貢献
近藤 圭太¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院歯 細胞生物)
- [P1-1-03] 歯周炎に伴う口腔細菌叢の乱れと唾液腺における免疫活性との関連
奈良 麻衣^{1,2}、黒澤 実愛²、逸見 百江²、森崎 弘史²、深町 はるか²、鈴木 規元¹、桑田 啓貴² (1. 昭大 歯 歯科保存 歯内治療、2. 昭大 歯 口腔微生物)
- [P1-1-04] ラット唾液腺における cathepsin B の局在
戸田 みゆき¹、小野澤 豪²、長坂 新¹、坂東 康彦¹、吉垣 純子³、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顔面外科、3. 日大松戸歯 生理)
- [P1-1-05] 膵管がん細胞誘導性のがん関連脂肪細胞 (CAA) に対する GPRC6A シグナルの効果
中村 友紀¹、大谷 崇仁¹、稲井 哲一朗¹ (1. 福歯大 生体構造 機能構造)
- [P1-1-06] マウス味蕾における間葉系細胞の系譜追跡
高久 並紀^{1,2}、松山 佳永¹、片岡 真司¹、豊野 孝³、川元 龍夫²、瀬田 祐司¹ (1. 九歯大 解剖、2. 九歯大 顎口腔機能矯正、3. 九歯大 ラーニングデザイン教育推進)
- [P1-1-07] RANKL シグナルは血管内皮細胞 RANK を介して骨の老化を加速させる
岩本 莉奈¹、何 治鋒¹、石田 昌義¹、中村 美どり²、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1. 松本歯大 研究所 硬組織、2. 松本歯大 生化)
- [P1-1-08] マウスの歯根膜感覚の情報処理機構の検討
大熊 理沙子^{1,2,3}、小林 理美²、新井 嘉則⁴、小林 真之³、藤田 智史² (1. 日大歯 矯正、2. 日大 歯 生物、3. 日大 歯 薬理、4. 日大 歯 放射線)
- [P1-1-09] 水酸化マグネシウムナノ粒子は破骨細胞の分化を抑制する
疋田 宗一郎^{1,2}、山崎 亮太²、吉岡 香絵²、有吉 渉² (1. 九歯大 口腔外科、2. 九歯大 感染分子生物)
- [P1-1-10] 筋骨格組織の連結過程における軟骨・腱・靱帯原基の相互作用の時空間的可視化
余 キン怡¹、山家 新勢¹、吉本 由紀²、三浦 重徳¹、宿南 知佐¹ (1. 広大 院医 生体分子機能、2. 東歯大 院歯 分子発生)
- [P1-1-11] α -平滑筋アクチン陽性歯髄細胞の骨芽細胞分化能
野口 裕季子^{1,2}、細矢 明宏¹、建部 廣明¹、岸本 有里¹、溝口 利英³ (1. 北医療大 歯 組織、2. 北医療大 歯 矯正、3. 東歯大 口科研)
- [P1-1-12] 歯におけるタンパク質の非酵素的修飾
浅見 瑠璃¹、島村 瑠々花¹、佐藤 卓也¹、崎山 浩司¹ (1 明海大 歯 形態機能成育 解剖)
- [P1-1-13] マウス歯の再植時の意図的穿孔形成がマクロファージの時空間ダイナミクスに与える影響

佐野 拓人¹、大島 邦子²、Quispe-Salcedo A³、岡田 康男¹、佐藤 拓一⁴、大島 勇人³ (1. 日歯大 新潟 病理、2. 新大 院医歯 小児歯、3. 新潟大 院医歯 硬組織形態、4. 新潟大 院保健 臨床化)

[P1-1-14] CXCL12-Cre マウスの作製と解析

芝原 巧¹、廣瀬 勝俊¹、宇佐美 悠¹、阿部 真土²、大庭 伸介²、豊澤 悟¹ (1. 阪大 院歯 口腔病理、2. 阪大 院歯 口腔解剖)

[P1-1-15] マウス下顎頭軟骨におけるセプトクラストの局在と経時的変化

鈴木 海登¹、坂東 康彦²、戸田 みゆき²、長坂 新²、天野 修² (1. 明海大 歯 口腔顎顔面外科、2. 明海大 歯 組織)

[P1-1-16] アルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2) 遺伝子欠失マウスにおけるアレルギー性喘息の増悪

澤田 孟志¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)

[P1-1-17] Piezo チャネルの骨芽細胞における局在と骨代謝への影響

高 イキ¹、澤田 孟志¹、曹 愛琳¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)

[P1-1-18] 顔面の機械的感覚過敏を調節するアルデヒド脱水素酵素 2

藤 隆之介¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、澤田 孟志¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織・神経解剖、2. 佐大 医 組織・神経解剖)

[P1-1-19] 金魚の再生ウロコに関する分光学的検討

村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村-須田 廣美¹ (1. 千歳科技大 院理工、2. 金沢大 環日本海域環境研究セ 臨海実験施設)

[P1-1-20] 合成光増感剤を用いた近赤外光線力学療法の口腔癌細胞に対する有効性

崔 晋豪¹、牧田 佳真²、岡村 友玄¹、池田 千浦子¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、久野 雪乃¹、芳鐘 雄大¹、藤原 真一²、富永 和也¹ (1. 大歯大 院歯 口腔病理、2. 大歯大 化学)

[P1-1-21] IL-1 β -p65 シグナルは TGF- β シグナルの抑制により歯根嚢胞における裏装上皮の細胞増殖を促す

仲子 勇祐^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御学、3. 九大 DDR センター)

[P1-1-22] p63 and the MEK/ERK pathway induces the expression of ARL4C to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation.

アルカティブ ダニヤ¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究センター)

[P1-1-23] ヒト口腔癌細胞株 HO-1-u-1 の神経周囲浸潤機序解明に向けた RNA-seq 解析

埴 太宥¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)

[P1-1-24] 歯肉接合上皮の加齢性変化についての解析

須永 克¹、行森 茜²、田中 準一²、相澤 怜¹、岡田 昂己¹、美島 健二²、山本 松男¹ (1. 昭大 歯 歯周病、2. 昭大 歯 口腔病態診断 口腔病理)

[P1-1-25] 頭頸部扁平上皮癌の分化を決定づける転写因子ネットワークの解明

俵 宏彰^{1,2}、常松 貴明¹、大塚 邦紘¹、牛尾 綾³、石丸 直澄³ (1. 徳島大学大学院

医歯薬学分野口腔分子病態学分野、2. 徳島大学病院口腔管理センター、3. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野)

- [P1-1-26] コラーゲン抗体惹起関節炎 (Collagen Antibody-Induced Arthritis) マウスにおける歯周組織微小環境の解析
泉 雄太^{1,2}、工藤 朝雄²、埴 太宥²、佐藤 かおり²、田谷 雄二²、島津 徳人³、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 歯周病、2. 日歯大 生命歯 病理、3. 麻布大 獣医 獣保看 獣医基礎看護)
- [P1-1-27] 鐘状期初期におけるフッ化ナトリウムがマウス歯胚の内エナメル上皮からエナメル芽細胞への分化に対する影響
宮本 聖¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、新谷 誠康¹、松坂 賢一² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 臨床病理)
- [P1-1-28] 4本鎖 DNA 結合性新規化合物の抗腫瘍効果および全身毒性の検討
福田 晃¹、竹内 弘¹、東 泉¹ (1. 九歯大 口腔応用薬理)
- [P1-1-29] グルタチオン代謝制御を介した 4- オクチルイタコン酸の抗腫瘍効果
佐伯 彩華¹、林 慶和^{1,2,3}、吉本 尚平^{3,4}、安河内 篤³、平田 雅人^{1,5}、白見 英治郎^{1,6}、安河内(川久保) 友世¹ (1. 九大 院歯 OBT セ、2. 福歯大 機能構造、3. 福歯大 口腔医学セ、4. 福歯大 病態構造、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、6. 九大 院歯 口腔細胞工)
- [P1-1-30] ヒト口腔癌細胞の遊走における血管作動性腸管ペプチドシグナルの役割
上原 輝^{1,2}、浅野 智志¹、吾郷 由希夫¹ (1. 広大 院医(歯) 細胞分子薬理、2. 広大 院医(歯) 口腔腫瘍制御)
- [P1-1-31] miR-6402 は Bmpr2 をターゲットとし、脂肪細胞分化を負に制御する
Elsheikh Malaz¹、佐野 智美¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)
- [P1-1-32] 統合失調症モデルに対する神経ペプチド受容体 VIPR2 遮断の新規薬理作用
古庵 大地^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、浅野 智志¹、柴 秀樹²、吾郷 由希夫¹ (1. 広大 院医 細胞分子薬理、2. 広大 院医 歯髓生物、3. 広大 院医 矯正)
- [P1-1-33] 骨形成促進薬 PTH 製剤は骨粗鬆症モデルラットの顎骨特異的に骨細胞性骨リモデリング調節を行う -AI 駆動型形態計測による解析 -
中西(木村) 徳子^{1,2}、星(沼端) 麻里絵^{1,2}、渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 細胞分子薬理、2. 北大 院歯 矯正、3. 北大 院歯 小児障害者)
- [P1-1-34] 人參養栄湯は NF- κ B 経路を介して破骨細胞分化や骨吸収を抑制する
Kaung Htike¹、吉田 国弘¹、江口 傑徳¹、武部 克希¹、坂井 詠子²、筑波 隆幸²、岡元 邦彰¹ (1. 岡大 院医歯 歯科薬理、2. 長大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P1-1-35] 新規発光型および蛍光型 IP₃ センサーの開発
ヤヌアル レゾン¹、設楽 彰子²、森田 貴雄³、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 基礎教育 生物、3. 日歯大新潟 生化)
- [P1-1-36] 慢性疼痛モデルラットの側坐核の dopamine 放出へ orexin 受容体 antagonist が及ぼす影響
川島 央暉¹、三枝 禎¹ (1. 日本大 松戸歯 薬理)
- [P1-1-37] タクロリムス (FK506) は骨の再生・修復において異常な骨形成を誘発する
畔津 佑季^{1,2}、大竹 開³、西田 訓子⁴、唐川 亜希子^{1,2}、茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道^{1,2} (1. 昭大 院歯 歯科薬理、2. 昭大 薬理科学研究セ、3. 昭大 院歯 歯内治療、4. 昭大 院歯 医科歯科連携診療)

- [P1-1-38] アルツハイマー病における GPRC6A- テストステロンシグナル伝達を介したミクログリアの機能調節機構
杜 海妍¹、溝上 顕子²、佐野 朋美¹、山脇 洋輔³、自見 英治郎^{2,4}、兼松 隆¹ (1. 九大院歯 口腔機能分子、2. 九大院歯 口腔脳機能病態、3. 第一薬科大 先端薬理、4. 九大院歯 口腔細胞工学)
- [P1-1-39] Dennd2c はマクロファージの突起形成を調節することにより破骨細胞の分化と多核化を負に制御する
小柳 悠¹、坂井 詠子¹、山口 優¹、筑波 隆幸¹ (1. 長崎大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P1-1-40] う蝕原性細菌に対するスピクリスポール酸およびその誘導体の抗菌効果
シリテイアントン チュティパー¹、山崎 亮太¹、吉岡 香絵¹、有吉 渉¹ (1. 九歯大 感染分子生物)
- [P1-1-41] 低出力パルス超音波 (LIPUS) は BMP-2 と協調して未分化間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進する
スーミヤット パイン^{1,2}、西田 崇¹、滝川 正春³、窪木 拓男²、久保田 聡¹ (1. 岡大院医歯薬 口腔生化、2. 岡大院医歯薬 インプラント再生補綴、3. 岡大院医歯薬 歯先端領域研究セ)
- [P1-1-42] The involvement of Arl4c in tooth germ development
TRUONG THI KIM THINH¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大院歯 口腔病理、2. 九大院歯 DDR 研究センター)
- [P1-1-43] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice
余 心航^{1,2}、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)
- [P1-1-44] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development
韓 宇¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生)
- [P1-1-45] 口腔扁平上皮癌における血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) の発現
Li Li-Jie^{1,2}、宇佐美 悠^{1,3}、寺本 朱里^{1,4}、廣瀬 勝俊^{1,3}、豊澤 悟¹ (1. 阪大 院歯 口腔病理、2. 台北医大 歯、3. 阪大 感染症総合教育拠点、4. 阪大 院歯 口外 2)
- [P1-1-46] 腺がん細胞における RASEF 発現の影
武中 守¹、小野寺 貴恵¹、佐藤 啓子¹、筑波 隆幸²、門脇 知子¹ (1. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、2. 長大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P1-1-47] Fgfr3 を発現する長管骨間葉系凝集のサブセットは背側の軟骨内骨化に寄与する
山邊 みな¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)
- [P1-1-48] 唾液分泌にに対するセロトニン (5-HT) の抑制作用
加藤 志織¹、根津 顕弘²、谷村 明彦² (1. 北医大 歯 5 年、2. 北医大 歯 薬理)
- [P1-1-49] 骨髄ニッチ細胞の骨再生過程における貢献
高島 廉^{1,2}、齊藤 那有^{1,2}、永田 崇²、松下 祐樹^{1,2} (1. 長大 歯学部、2. 長大 院医歯薬 細胞生物)
- [P1-1-50] 歯周病原細菌に対して抗菌活性を示すヒト口腔常在細菌の探索
浦崎 奈緒¹、永尾 潤一^{2,3}、岸川 咲吏^{2,3}、田中 芳彦^{2,3} (1. 福歯大 リサーチスチュー

デント、2. 福歯大 機能生物化学 感染生物、3. 福歯大 口腔医学セ)

- [P1-1-51] 骨肉腫の多様な細胞起源と腫瘍形成における骨髄間質細胞の役割
細川 知世^{1,2}、杉浦 真紀^{1,2}、近藤 圭太²、松下 祐樹² (1. 長大 歯、2. 長大 院医歯薬 細胞生物学)
- [P1-1-52] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の Mfa1 線毛における新規線毛成分の解析
吉村 唯¹、内記 良一¹、三輪 尚慶^{1,2}、廣畑 誠人¹、西川 清¹、名和 弘幸²、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 小児歯)
- [P1-1-53] TGF β -Myc は p53 欠損骨肉腫発症における発がん機軸である
永吉 優真¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)
- [P1-1-54] 骨肉腫細胞への静水圧の影響
田中 幸恵¹、鈴木 佑生¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)
- [P1-1-55] 歯根嚢胞における炎症性サイトカインの局在解析
新地 勇大¹、吉本 尚平^{2,3}、岡 暁子^{3,4}、稲井 哲一郎^{3,5}、岡村 和彦² (1. 福歯大、2. 福歯大 病態構造、3. 福歯大 口腔医学研究センター、4. 福歯大 小児歯、5. 福歯大 機能構造)
- [P1-1-56] 歯小嚢に局在する α - 平滑筋アクチン陽性細胞の骨芽細胞分化能
佐藤 花佳¹、建部 廣明²、溝口 利英³、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯 組織、3. 東歯大 口科研研)
- [P1-1-57] オートファジー及びミトコンドリアを標的とした口腔癌シスプラチン耐性解除
伊藤 菜々穂¹、吉田 国弘^{2,3}、岡本 侑太郎¹、幸 麗姿²、シータ モナ²、武部 克己²、岡元 邦彰²、江口 傑徳² (1. 岡大 歯学部、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 口腔顎顔面外科)
- [P1-1-58] 顎下腺筋上皮細胞の細胞系譜解析
角 優衣¹、小牧 真緒¹、建部 廣明²、谷村 明彦³、溝口 利英⁴、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯 組織、3. 北医大 歯 薬理、4. 東歯大 口科研研)
- [P1-1-59] *Porphyromonas gingivalis* による宿主細胞内クリアランス阻害メカニズムの解析 _
荒井 領¹、内記 良一¹、加藤 綾香^{1,2}、岩瀬 智彦¹、中西 祥吾^{1,3}、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 小児歯、3. 愛院大 歯 歯周病)
- [P1-1-60] 口腔フローラの dysbiosis を調整する *Streptococcus mutans* のシグナルシステムの解明
植松 俊吉¹、泉福 英信¹ (1. 日大松戸歯 感染免疫)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-01] 閉口筋筋紡錘感覚の小脳核への投射

堤 友美¹、佐藤 文彦¹、古田 貴寛¹、孫 在隣¹、橘 吉寿²、吉田 篤^{1,3} (1. 阪大 院歯 系統・神経解剖、2. 神大院 医 生理、3. 宝塚医療大 保健医療)

キーワード：中枢神経、高次機能、その他

運動調節のために小脳外に出力する小脳核は、その運動を遂行させる筋に生ずる筋紡錘感覚が入力する部位と考えられる。本研究では、咀嚼運動を調節する小脳核を同定するため、閉口筋筋紡錘感覚が入力する三叉神経上核 (Su5) から小脳核への投射を調べた。ラットで、咬筋神経の電気刺激と受動的開口に対する神経応答を記録して Su5 を同定し、順行性トレーサーのビオチン化デキストランアミン (BDA) を注入した。標識軸索終末は、両側の小脳核、特に小脳の中位核の背外側隆 (IntDL) と内側核の背外側隆起 (MedDL) に多く認められた。IntDL と MedDL から、咬筋神経の電気刺激と受動的開口に対する神経応答が記録された。さらに、IntDL と MedDL へ逆行性トレーサーである Fluorogold (FG) を注入した。標識された細胞を検索すると、両側の Su5 に認められた。これらにより、閉口筋筋紡錘感覚が Su5 経由で小脳核の 2 部位 (IntDL と MedDL) に伝達されることが明らかになった。また、Su5-小脳核経路を、頸部や上肢の筋紡錘感覚が小脳核に入力する経路と比較するために、外側楔状束核 (ECu) へ BDA を注入した。その結果、ECu から小脳核への投射は非常に弱く、注入部位と同側の小脳中位核の内側部に認められた。また、ECu と Su5 から投射する小脳核部位はほとんど重複しなかった。以上より、閉口筋筋紡錘感覚が入力し、咀嚼運動調節に関わると考えられる小脳核部位が明らかになった。また、小脳核による運動調節は、口腔顔面部と体部の運動とは全く別の神経機構で行われている可能性が示された。(COI: なし)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-02] 生後早期の Dlx5 陽性骨髄間質細胞の骨格形成における貢献

近藤 圭太¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、ゲノム編集

骨はとくに小児、成長期においてダイナミックに成長する組織である。この成長のソースとなるのが骨の成長を司る骨格幹・前駆細胞だが、その時空間的局在は長い間明らかになっていなかった。近年の single cell 解析やマウス lineage tracing などのテクノロジーの進化により、発生・成長過程における様々な骨格幹・前駆細胞の存在が明らかになってきたものの、未解明な点も多く、骨格系細胞ランドスケープの全貌解明が今後の残された課題である。今回われわれは生後早期において骨髄の骨内膜から骨幹端にかけて位置する骨格系前駆細胞を標識する Dlx5 に注目し、細胞系譜追跡によってそのダイナミクスの詳細を明らかにした。Dlx5-creER; R26RtdTomato マウスに対して、生後 6 日齢でタモキシフェンを投与することで Dlx5 陽性細胞の局在を組織学的に観察したところ、骨幹端や骨内膜領域における骨芽細胞や間質細胞とは異なる集団として存在していることが明らかとなった。細胞系譜追跡によって、Dlx5 陽性細胞は広範囲の骨髄間質細胞や、皮質骨や海綿骨の骨芽細胞・骨細胞に分化していた。さらに骨の発生・成長に重要なヘッジホッグシグナルに着目し、この Dlx5 陽性骨格系前駆細胞特異的に Ptch1 遺伝子を欠失させた。Dlx5-creER; Ptch1^{fl/fl}; R26RtdTomato マウスは、著しい骨量の減少が起こり、自然骨折が惹起された。また同時に、骨幹端領域においては Dlx5 陽性細胞の脂肪細胞分化が認められた。本発表では、Dlx5 陽性骨格系前駆細胞の細胞系譜の詳細と、ヘッジホッグシグナルの役割について詳細を示す。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-03] 歯周炎に伴う口腔細菌叢の乱れと唾液腺における免疫活性との関連

奈良 麻衣^{1,2}、黒澤 実愛²、逸見 百江²、森崎 弘史²、深町 はるか²、鈴木 規元¹、桑田 啓貴² (1. 昭

大 歯 歯科保存 歯内治療、2. 昭大 歯 口腔微生物)

キーワード：唾液・唾液腺、バイオフィルム、細菌

口腔内の IgA の多くは唾液腺を介して分泌されており、共生細菌の維持や安定に関与している。歯周炎を誘導したマウスでは口腔細菌叢の乱れ (ディスバイオーシス) が見られ、唾液腺の病的変化を引き起こすことが報告されている。しかし、口腔ディスバイオーシスと唾液腺の免疫反応の関係については不明な点が多い。本研究では歯周炎誘導マウスを用いて口腔ディスバイオーシスに伴う唾液腺への影響を明らかにすることを目的とした。始めに 8 週齢の BALB/c 雌マウスの上顎臼歯間に結紮を行い、1 または 2 週間歯周炎を誘導し、歯周炎誘導マウス (Ligature マウス) を作製した。上顎骨のマイクロコンピュータ断層撮影を行った結果、結紮部位で歯槽骨吸収を認めた。また、16S rRNA シーケンス解析で、Ligature マウスでは *Staphylococcus* 科と *Enterococcus* 科が増加し、相対的に *Streptococcus* 科が減少した。これらのことから、Ligature 処置による歯周炎誘導に伴い、口腔ディスバイオーシスが引き起こされることが確認された。次にこのマウスを使用し、顎下腺の CD45 蛍光免疫染色、フローサイトメトリー解析を行った。その結果、Ligature マウスで CD45 陽性細胞および IgA 陽性細胞が増加した。さらに ELISA 法を用いて唾液中に含まれる IgA 量の測定を行ったところ、Ligature マウスで増加した。次に RNA シーケンスを用いて顎下腺での遺伝子発現を解析したところ、Ligature マウスで B 細胞の成熟に関連する遺伝子発現の低下や活性化したマクロファージに関連する遺伝子発現の上昇を認めた。続いて、Ligature マウスと未処置マウスを共同飼育し、口腔ディスバイオーシスの水平伝播による影響を解析した。興味深いことに、共同飼育した未処置マウスは Ligature マウスと同じく唾液腺の IgA 陽性細胞の増加を示すだけでなくマクロファージの増加も認めた。以上の結果から、口腔ディスバイオーシスによって、唾液腺の免疫活性を誘導することが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-04] ラット唾液腺における cathepsin B の局在

戸田 みゆき¹、小野澤 豪²、長坂 新¹、坂東 康彦¹、吉垣 純子³、天野 修¹ (1. 明海大 歯 組織、2. 明海大 歯 口腔顔面外科、3. 日大松戸歯 生理)

キーワード：唾液・唾液腺、その他、細胞内小器官

細胞の基本要素として備わるリソソームは、食作用に関連した細胞内消化に必須の小器官である。食細胞については多くの研究があるが、分泌細胞の分泌機能に関連した役割はよく分っていない。本研究は大唾液腺の腺細胞と導管細胞を対象に、リソソームの局在を免疫組織化学的に検索し、比較してその意義を考察した。ウイスター系雄ラット成獣 (8 週齢) を 4% パラフォルムアルデヒドで灌流固定し、耳下腺、顎下腺、舌下腺を摘出して凍結切片作成後、リソソームの局在を抗 cathepsin B 抗体を用いた免疫染色を行い、光学顕微鏡で観察した。耳下腺では、漿液性腺房細胞の基底側細胞質に強い cathepsin B に対する免疫活性が認められたが、分泌顆粒が占める領域にはほとんど活性は認められなかった。介在部、線条部、排出管の導管細胞の細胞質には中程度の活性が認められた。顎下腺では、腺房細胞にはほとんど免疫活性が認められなかったのに対し、介在部導管と顆粒性導管に強い活性が細胞質全体に認められた。顆粒性導管では分泌顆粒の領域の一部にも活性が認められた。線条部導管細胞では、核周囲にドット状の強い反応が認められたが、基底線条では弱かった。舌下腺では、粘液細胞の基底側細胞質に強い免疫活性が、介在部導管と線条部導管、排出管の細胞質には弱い免疫活性が認められた。腺房細胞の分泌顆粒の領域にはまったく認められなかった。漿液性の耳下腺腺房細胞と粘液性の舌下腺腺房細胞で強い cathepsin B の局在が認められたことは、外分泌細胞でも活発なリソソーム活性が存在することを、また、導管系での局在は、唾液の有機成分の再吸収に関わっていることが強く示唆された。顆粒性導管細胞の分泌顆粒における局在についてはさらなる精査が必要と思われる。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-05] 膵管がん細胞誘導性のがん関連脂肪細胞 (CAA) に対する

GPRC6A シグナルの効果

中村 友紀¹、大谷 崇仁¹、稲井 哲一郎¹ (1. 福歯大 生体構造 機能構造)

キーワード：支持組織、腫瘍、シグナル伝達

膵臓がんは日本人のがんによる死亡率で男女ともに上位を占め、その中でも約 9 割が膵管上皮由来の膵臓がんであり、発見、診断が困難で易転移性の予後不良ながんの 1 つである。この膵臓がんの悪性化に膵臓周囲の脂肪細胞が関与していることが分かってきた。膵臓がん周囲の脂肪細胞はがん細胞誘導性に分化のマスターレギュレーターである PPAR γ の発現量の低下に代表される脱分化が誘導され、脂肪滴の分解や各種炎症性サイトカインや増殖因子の発現量が亢進する。このがん細胞によって形質を変えられた脂肪細胞をがん関連脂肪細胞 (CAA) と呼び、これが膵臓がんの増殖・浸潤能を促進している。また、膵臓がんの悪性化には糖尿病や肥満などの糖・脂質代謝異常の関与も報告されている。我々はこれまで骨基質タンパクであるオステオカルシン (OC) による脂肪細胞の機能に関する研究を行ってきた。その中で、OC は脂肪細胞の G タンパク質共役型受容体 GPRC6A に結合し、PPAR γ の発現量亢進を伴う糖・脂質代謝の活性化を担うことを明らかにしてきた。この脂肪細胞における GPRC6A シグナルの活性化がもたらす PPAR γ の発現量の亢進が CAA の脱分化を抑制し、脂肪細胞の機能を正常化すると共に、膵臓がんの悪性化の抑制に関与するのではないかと考え、CAA に対する新規 GPRC6A アゴニスト (DJ-V-159) の効果を検証した。ヒト膵臓癌細胞株 Panc-1 と 3T3-L1 脂肪細胞を共培養し、CAA モデルを作製後、10 nM の DJ-V-159 で CAA を 8 時間刺激した。すると、正常脂肪細胞から CAA への誘導により低下した PPAR γ の発現量が DJ-V-159 で回復し、炎症性サイトカイン産生の調節因子である NF- κ B の活性化が抑制されることを確認した。この結果は GPRC6A シグナルが膵臓がん周囲の微小環境に影響を与えることで、その悪性化を抑制する可能性を有している。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-06] マウス味蕾における間葉系細胞の系譜追跡

高久 並紀^{1,2}、松山 佳永¹、片岡 真司¹、豊野 孝³、川元 龍夫²、瀬田 祐司¹ (1. 九歯大 解剖、2. 九歯大 顎口腔機能矯正、3. 九歯大 ラーニングデザイン教育推進)

キーワード：上皮組織、発生・分化、細胞周期・細胞分裂

味蕾を構成する細胞は、これまで周囲の舌上皮より分化し、10 日程度でターンオーバーを繰り返すと考えられてきた。しかし近年、間葉に由来する細胞が味蕾内に存在することが報告され、味蕾細胞の分化やその制御機構に関する研究に新たな展開が求められている。本研究では、間葉由来の細胞が味蕾内でどのような機能を果たすのかを明らかにすることを目的として、遺伝子改変マウスとオルガノイド培養法を用いて味蕾における間葉系細胞の系譜の追跡を行った。実験動物は雌雄の *Twist2-Cre: CAG-tdTomato* マウスを使用した。同マウスでは蛍光タンパク質 tdTomato の発色により *Twist2* を発現する間葉系細胞を追跡できる。成体 *Twist2-Cre: CAG-tdTomato* マウスから舌を採取し、有郭乳頭の凍結切片を作製した。tdTomato 発現細胞は味蕾内、および結合組織で多数観察され、味蕾外の上皮では観察されなかった。免疫染色の結果、味蕾細胞マーカーと tdTomato を共発現する細胞を認めた。次に、成体 *Twist2-Cre: CAG-tdTomato* マウスの有郭乳頭を用いて、味蕾オルガノイドを作製した。免疫染色を行ったところ、Car4(III 型味蕾細胞マーカー) 陽性細胞を含むオルガノイド 169 個中、121 個が tdTomato 細胞を含み、また、オルガノイド内で味蕾細胞マーカーと tdTomato を共発現する細胞を認めた。さらに、成体 *Twist2-Cre: CAG-tdTomato* マウスに EdU を腹腔内投与し、投与後 12 時間、2 日、4 日、6 日、10 日に舌の採取を行い、有郭乳頭味蕾での標識の残存日数を調べた。投与 12 時間後では有郭乳頭上皮の基底層に EdU 陽性細胞を多く認めた。投与後 2 日では EdU 陽性 tdTomato 発現細胞を味蕾内の基底部に、投与後 4 日では味蕾の中央部に認めた。投与後 6 日、10 日では味蕾内に EdU 陽性 tdTomato 発現細胞はほとんど観察されなかった。以上より、間葉に由来する細胞が味蕾細胞に分化し、比較的短い寿命をもつ可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-07] RANKL シグナルは血管内皮細胞 RANK を介して骨の老化を加速させる

岩本 莉奈¹、何 治鋒¹、石田 昌義¹、中村 美どり²、宇田川 信之²、小林 泰浩¹ (1. 松本歯大 研究所 硬組織、2. 松本歯大 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、加齢・老化、受容体

近年、老化細胞の蓄積は様々な加齢関連疾患の原因になることが報告されており、老化細胞の除去により加齢に伴う骨量減少が改善されることが示されている。しかしながら、骨に老化細胞が出現する機構は明らかではない。我々は RANKL のデコイ受容体である Osteoprotegerin 欠損マウス (OPG KO) を解析により、OPG KO では著しい骨量減少に加え、骨髄中の脂肪細胞及び SA- β -gal 陽性の老化細胞が著しく増加していることを見出した。OPG KO では RANKL シグナルが増強されることから、我々は骨組織における RANKL 受容体である RANK 発現細胞の系譜解析を行った。その結果、加齢に伴い RANK 発現血管内皮細胞の割合が増加した。さらに、蛍光標識 RANKL を静脈投与し、骨組織の蛍光標識 RANKL 結合細胞を検出したところ、32 週齢マウスでは血管内皮細胞に蛍光標識 RANKL が顕著に検出された。この結果は、加齢に伴い骨髄血管内皮細胞の RANKL シグナルが増強されることを意味する。そこで、血管内皮細胞特異的 RANK 欠損マウス (EC-RANK cKO) を解析したところ、32 週齢コントロールに比べ、32 週齢 EC-RANK cKO の骨形成パラメーターが有意に増加し、骨量が増加した。さらに、老化細胞を組織学的に検出した結果、32 週齢 EC-RANK cKO では SA- β -gal 陽性老化細胞が有意に減少した。8 週齢に比べ、32 週齢コントロールは巨核球・好中球の増加と T 細胞の減少など老化骨髄の特徴を示したが、EC-RANK cKO ではこれら表現型が抑えられた。本研究によりはじめて、RANK シグナルが血管内皮細胞の RANK を介して加齢に伴う骨喪失及び骨髄における老化細胞の蓄積・骨髄球有意な血球細胞分化に寄与することが明らかになった。(非学会員：高橋拓実)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-08] マウスの歯根膜感覚の情報処理機構の検討

大熊 理沙子^{1,2,3}、小林 理美²、新井 嘉則⁴、小林 真之³、藤田 智史² (1. 日大 歯 矯正、2. 日大 歯 生物、3. 日大 歯 薬理、4. 日大 歯 放射線)

キーワード：中枢神経、感覚機能、その他

【目的】ラットでは大脳皮質の二次体性感覚野と島皮質の境界部 (S2/IC) が歯根膜感覚の処理機構の中心と考えられてきたが、最近カルシウムイメージング法を用いた研究によってマウスでは一次体性感覚野 (S1)、S2、IC の 3 か所に分かれた処理機構となっている可能性が報告された。しかしながら、応答領域の違いがでる理由に関しては不明な点が多い。そこで本研究では、マウスの感覚情報処理機構をより広く捉えて検討する目的で、膜電位感受性色素 (VSD)、フラビン蛍光に対する光学計測法および神経活動マーカーである c-Fos を発現した神経細胞の三次元的構築により、マウスの大脳皮質の応答性を検討した。【試料および方法】ウレタン麻酔下でマウスの上下左右の臼歯歯根膜に刺激電極を刺入し、歯根膜に電気刺激を行った時の、大脳皮質における VSD、フラビン蛍光の輝度変化を CMOS カメラにて観察した。また、ウレタン麻酔下において右側の上下臼歯歯根膜に電気刺激を行ったマウスの脳切片を作製し、c-Fos の発現部位を免疫組織学的に検討した。【結果および考察】VSD イメージングでは IC に強い初期応答を認め、S1、S2 の応答はわずかであった。フラビンイメージングでは IC に続き、S1、S2 に広がる応答が認められた。Sham 群と比較して刺激群では、IC において多くの c-Fos 陽性細胞が認められ、また、疼痛に関連しているとされる領域の一部にも c-Fos 陽性細胞の増大が認められた。これらの結果から、マウスの歯根膜の感覚情報処理部位はラットよりもわずかに腹側に位置するが、大脳皮質の応答パターンはマウス、ラットの間で大きな差は認められず、根底にある歯根膜感覚情報処理機構に大きな種差はないと考えられた。また、c-Fos 陽性細胞の三次元的構築は、複数の情報処理部位を同時に捉えることができる有用な手法となることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-09] 水酸化マグネシウムナノ粒子は破骨細胞の分化を抑制する

疋田 宗一郎^{1,2}、山崎 亮太²、吉岡 香絵²、有吉 渉² (1. 九歯大 口腔外科、2. 九歯大 感染分子生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、生体材料

水酸化マグネシウムナノ粒子には、いくつかの生物学的活性が見出されている。そこで、水酸化マグネシウムナノ粒子が破骨細胞の分化および活性に及ぼす影響について、明らかにすることを目的に研究を行った。マウスマクロファージ由来の RAW264.7 細胞を破骨細胞分化誘導因子 (RANKL) 存在下に亜鉛非含有 (TEC3301)、および亜鉛含有 (TEC3304) 水酸化マグネシウムナノ粒子 (1~100 μ g/ml) を添加し、培養を行った。WST-8 では、TEC3301 および TEC3304 とともに 100 μ g/ml 以下の濃度では、細胞に対する傷害性がないことが観察された。培養後の細胞に対し実施した TRAP 染色の結果では、RANKL により誘導される TRAP 陽性多核の破骨細胞形成が、TEC3301 および TEC3304 の併用添加により、抑制された。さらに、real-time RT-qPCR を用いて、RANKL に誘導される破骨細胞分化マーカー遺伝子の発現レベルを確認したところ、TEC3301 では Cathepsin k, Acp5, Nfatc1、TEC3304 では Acp5, Nfatc1 の発現誘導がそれぞれ抑制された。また、破骨細胞の成熟の指標であるアクチンリングの形成も TEC3301、および TEC3304 の添加により抑制された。一方、ddY マウスより採取した骨髓細胞由来の破骨細胞前駆細胞においても、RANKL により誘導される破骨細胞形成は、TEC3301 および TEC3304 の添加により抑制されることが、TRAP 染色や real-time RT-qPCR の結果から確認された。TEC3301 および TEC3304 による破骨細胞分化抑制に関わるシグナル分子の同定のために行った Western blot の結果では、TEC3301 は JNK および ERK、TEC3304 は p38 MAPK のリン酸化をそれぞれ阻害した。以上の結果から、水酸化マグネシウムナノ粒子は、NF- κ B および MAPK を介するシグナル経路の抑制を介して、RANKL に誘導される破骨細胞への分化を負に調節する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-10] 筋骨格組織の連結過程における軟骨・腱・靱帯原基の相互作用の時空間的可視化

余 キン怡¹、山家 新勢¹、吉本 由紀²、三浦 重徳¹、宿南 知佐¹ (1. 広大院医 生体分子機能、2. 東医歯大 院医歯 分子発生)

キーワード：イメージング、発生・分化、多能性幹細胞

腱・靱帯原基による軟骨原基と筋原基の連結は、筋骨格組織の統合に不可欠である。本研究では、このプロセスを解析するために、腱・靱帯形成を制御する basic helix-loop-helix 型転写因子 Scleraxis (Scx) と軟骨形成に必須の転写因子 SRY-box containing gene 9 (Sox9) の発現を蛍光レポーターで可視化するマウスモデルを構築した。まず、Scx 陽性領域で赤色蛍光を発現する *ScxTomato* トランスジェニックマウスを作製し、*Sox9EGFP* ノックインマウスと交配し、*ScxTomato;Sox9EGFP* マウス胚を得た。CUBIC-L/R によって透明化した胎生 (E)13.5 日と E16.5 日胚の前肢や顎関節・耳小骨を二光子または共焦点顕微鏡で深部観察したところ、硬組織連結部、顎関節の関節円板原基に *Scx*⁺/*Sox9*⁺ 細胞の局在が観察された。凍結切片で経時的に解析したところ、新生仔では、*Scx*⁺/*Sox9*⁺ 細胞は *Scx*⁺ 腱・靱帯細胞と *Sox9*⁺ 軟骨細胞に振り分けられていた。一方、*Scx* 欠失マウスでは、両方の蛍光を発現する細胞が残存していたことから、軟骨・腱・靱帯細胞への振り分けが不完全であることが示唆された。また、*Scx*⁺ 領域の Second-harmonic generation (SHG) 信号を観察することで、コラーゲン線維形成が進んでいる成熟した腱と未熟な腱を区別することができた。野生型と比較して、*Scx* 欠失マウスでは、腱における tdTomato の発現も減弱し、SHG シグナルが観察されなかったことから、腱が未成熟であると考えられた。以上の結果から、*ScxTomato;Sox9EGFP* マウスは、遺伝子の機能喪失・獲得のアプローチと組み合わせることによって、筋骨格統合過程を解析するための極めて有用なツールとなることが明らかとなった。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-11] α - 平滑筋アクチン陽性歯髓細胞の骨芽細胞分化能

野口 裕季子^{1,2}、細矢 明宏¹、建部 廣明¹、岸本 有里¹、溝口 利英³ (1. 北医療大 歯 組織、2. 北医療大 歯 矯正、3. 東歯大 口科研)

キーワード：歯・歯髓、発生・分化、多能性幹細胞

【目的】歯髓に組織幹細胞が存在することが知られているが、その分布および機能は不明な点が多い。 α - 平滑筋アクチン (SMA) は未分化細胞で発現が認められる細胞骨格タンパクで、様々な臓器の創傷後の再生過程においても見出されることが知られている。そこで本研究では、 α - SMA 陽性歯髓細胞の分化能を明らかにする目的で、マウス臼歯皮下移植後の歯髓における α - SMA 陽性細胞とその子孫細胞の局在を細胞系譜解析法で観察した。【方法】4 週齢 α - SMA - Cre^{ERT2}/ROSA26 - loxP - stop - loxP - tdTomato (i α - SMA/Tomato) マウスにタモキシフェンを 2 日間投与した。投与 0 日および 14 日後に上顎骨を取り出し、上顎臼歯歯髓における α - SMA/Tomato 陽性細胞の局在を観察した。また、上顎臼歯を抜歯後、ただちに野生型マウス皮下へ移植し、3、14 日後に α - SMA/Tomato、Runx2、Osterix、象牙質シアロタンパクの局在を検討した。【結果および考察】4 週齢 i α - SMA/Tomato マウスの歯髓において、血管周囲に限局して α - SMA/Tomato 陽性細胞が認められた。この α - SMA/Tomato 陽性細胞の数は 14 日後の歯髓においてもほとんど変化はなく、増殖を認めなかった。皮下移植歯の歯髓内では、3 日後の歯髓中央部に多数の α - SMA/Tomato 陽性細胞が認められた。また、この細胞の一部は Runx2 ならびに Osterix の陽性反応を示した。移植 14 日後、象牙質シアロタンパク陰性の骨組織が、既存の象牙質から離れて歯髓内に形成された。骨組織表面の骨芽細胞は α - SMA/Tomato 陽性であり、Runx2 および Osterix と共局在を示した。以上より、 α - SMA 陽性歯髓細胞は、非刺激時においてはほとんど増殖しないが、歯髓傷害後に増殖し、骨芽細胞へ分化することが明らかとなった。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-12] 歯におけるタンパク質の非酵素的修飾

浅見 瑠璃¹、島村 瑠々花¹、佐藤 卓也¹、崎山 浩司¹ (1 明海大 歯 形態機能成育 解剖)

キーワード：歯・歯髓、加齢・老化、その他

生体内に取り込まれた糖とタンパク質のアミノ基が非酵素的に結合した結果、生成される物質を総称して AGEs という。AGEs はコラーゲン分子内および分子間に架橋構造を形成し蓄積すると、タンパク質の機能低下を起こし、組織や細胞に生理的、物理的障害を及ぼすことから、老化や全身疾患への関与が明らかになっている。医療分野において AGEs に着目した研究が急速に展開されている一方、歯科分野における AGEs 研究の報告は発展途上である。生体内において象牙質は、エナメル質に次ぐ高度に石灰化した硬組織であり、代謝的に一度形成されるとターンオーバーがみられないため、代謝が緩慢な象牙質は、糖化現象の観察に適した環境であると考えられる。そこで、定量的に AGEs の検出が可能となれば象牙質コラーゲンタンパク質に蓄積する AGEs に基づいた年齢推定への応用ができるのではないかと考えた。本研究の方法により年齢推定が可能となれば個人識別を行う際の選択肢が増え、さらには個人特定の精度の向上に繋がることが期待できる。その基礎的研究として本研究では、歯冠部および歯根部象牙質における AGEs 量を比較し、安定した検出が可能な部位を特定することを目的とした。なお、種々の AGEs の中でも安定的に測定可能なペントシジンを指標とし、試料は、本学付属明海大学病院および研究協力施設を受診した 16 ~ 69 歳のうち、治療目的や便宜抜歯の対象となった第一小臼歯および第三大臼歯を用いた。本発表では、歯冠部および歯根部の象牙質コラーゲンタンパク質に蓄積する AGEs の検出・定量を試みた解析結果について報告する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-13] マウス歯の再植時の意図的穿孔形成がマクロファージの時空間ダイナミクスに与える影響

佐野 拓人¹、大島 邦子²、Quispe-Salcedo A³、岡田 康男¹、佐藤 拓一⁴、大島 勇人³ (1. 日歯大 新潟 病理、2. 新大 院医歯 小児歯、3. 新潟大 院医歯 硬組織形態、4. 新潟大 院保健 臨床化)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、その他

【目的】歯の損傷後の歯髄治癒過程では、炎症促進作用を持つ M1 マクロファージから抗炎症作用・幹細胞賦活作用を持つ M2 マクロファージへの極性化が重要であることが報告されている。我々は、これまでにマウス歯の再植時の髄床底部への意図的穿孔形成が、早期の血行回復を誘導し、歯髄静的幹細胞を賦活化して、象牙芽細胞様細胞分化・第三象牙質形成を促進することを明らかにしている。従って、再植時の意図的穿孔形成は、M2 マクロファージへの極性化を促進して歯髄静的幹細胞を賦活化している可能性が示唆されるが、その詳細は明らかになっていない。今回、我々は再植時の意図的穿孔形成が術後の歯髄内のマクロファージ動態にどのような影響を与えるかを検証した。

【方法】3 週齢 TetOP-H2B-GFP マウスの上顎両側第一臼歯を深麻酔下で抜去後、左側（対照群）は即時再植し、右側（実験群）は髄床底にカーバイドバーで穿孔形成し抜歯窩に再植した。術後 3 日～7 日まで経時的に灌流固定し、脱灰・パラフィン包埋後、頭部矢状断パラフィン切片を作製し、F4/80（マクロファージマーカー）、CD206（M2 マクロファージマーカー）の免疫組織化学染色を行った。

【結果と考察】実験群の歯冠部歯髄の F4/80 陽性面積は対照群よりも術後 3 日目と 7 日目で少ない傾向にあった。実験群の CD206 陽性面積は、歯冠部歯髄において術後 5 日目と 7 日目で対照群よりも多い傾向にあった。従って、再植時の意図的穿孔形成は血液再灌流を促進して、M1 マクロファージから M2 マクロファージの極性化を助長することが示唆された。本実験モデルは、歯髄静的幹細胞と M1・M2 マクロファージ、樹状細胞等の免疫細胞間のクロストークや、歯髄静的幹細胞の象牙芽細胞様細胞分化メカニズムの解明への利用が期待される。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-14] CXCL12-Cre マウスの作製と解析

芝原 巧¹、廣瀬 勝俊¹、宇佐美 悠¹、阿部 真土²、大庭 伸介²、豊澤 悟¹ (1. 阪大 院歯 口腔病理、2. 阪大 院歯 口腔解剖)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、多能性幹細胞

【背景・目的】CXCL12 abundant reticular (CAR) 細胞は、骨髄の造血幹細胞ニッチを構成するとともに、骨芽細胞や脂肪細胞への分化能を有する間葉系幹細胞である。しかし、生体骨髄における CAR 細胞の骨芽細胞や脂肪細胞への分化過程の詳細は明らかではない。本研究では、CXCL12-Cre マウスを作製し、骨髄における CAR 細胞の系譜解析を行った。【材料・方法】CXCL12 遺伝子座に Cre を挿入した CXCL12-Cre ノックインマウスを作出し、Cre により緑色蛍光蛋白質を発現する ZsGreen (ZsG) マウスと交配した。体重、主要臓器の重量と組織像を経時的に解析した。抗 Lepr 抗体、抗 Col1 抗体、抗 Perilipin 抗体を用いて、骨髄間質幹細胞、骨芽細胞、脂肪細胞の各々を免疫組織化学染色的に同定した。【結果・考察】作出した CXCL12-Cre マウスは、Control マウスと比較して、生後 1・2・4・12 週齢での体重や主要臓器の重量に有意差は認められなかった。生後 4 週齢の CXCL12-Cre;ZsG マウス解析では、CXCL12 発現細胞とその子孫細胞である ZsG 陽性細胞は心臓・肺・腎臓・肝臓・脾臓・骨髄に観察された。大腿骨骨髄における ZsG 陽性細胞の分布を経時的に解析すると、生後 1 週齢では ZsG 陽性細胞は骨髄内に網目状に分布しており、経時的にその数が増加した。骨髄内の ZsG 陽性細胞は類洞周囲に分布し、骨髄間質幹細胞マーカーの Lepr 陽性細胞と概ね一致していた。生後 12 週齢では、大腿骨遠位部海綿骨に ZsG 陽性細胞が出現し、Col1+ 骨芽細胞の一部は ZsG 陽性であった。また、骨髄内の Perilipin+ 脂肪

細胞の大部分は ZsG 陽性であった。以上の結果より、幼獣期の骨髓内の CAR 細胞は、経時的に骨芽細胞や脂肪細胞に分化することが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-15] マウス下顎頭軟骨におけるセプトクラストの局在と経時的变化

鈴木 海登¹、坂東 康彦²、戸田 みゆき²、長坂 新²、天野 修² (1. 明海大 歯 口腔顎顔面外科、2. 明海大 歯 組織)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、分泌・吸収

Septoclast(セプトクラスト)は長管骨骨端板の骨軟骨境界部に存在し、非石灰化軟骨基質を吸収する。下顎頭は軟骨内骨化により発生・成長し、それにより下顎骨は前下方に成長して、生後の下顔面領域の増大に寄与する。本研究では、マウス下顎頭軟骨の成長にもセプトクラストが関与すると考え、免疫組織化学的手法を用いてその局在と成長による局在の変化を調べた。生後 3、6、8 週齢の ddY マウスの灌流固定を 4% パラホルムアルデヒドで行い、顎関節矢状断の凍結切片作成後、HE 染色とセプトクラストのマーカーの E-FABP、cathepsin B、PDGFRb 抗体を用いた免疫組織化学的染色を行い、光学顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡で局在と経時的变化を観察した。また、染色した切片の下顎頭を前方部、中央部、後方部に分け、それぞれの骨軟骨境部(以降、COJ)の $50\ \mu\text{m} \times 300\ \mu\text{m}$ の領域及び、その直下の $200\ \mu\text{m} \times 300\ \mu\text{m}$ の領域で E-FABP 免疫陽性細胞数を計測した。3 週齢マウス下顎頭において骨端板と同様に E-FABP 陽性細胞に PDGFR β 、cathepsin B がともに局在し、下顎頭に局在する E-FABP 陽性細胞もセプトクラストであることが確認された。また、セプトクラストは全体的に細胞体が球形に近く、短い突起を軟骨層に向け伸ばしているものと突起が不明瞭なものがみられた。細胞数計測の結果、セプトクラスト数は 6 週齢では 3 週齢と比較すると約 40% 減少し、8 週齢では後方部 COJ 直下にわずかに残存する以外はほとんどが消失した。以上の結果から、マウス下顎頭においてもセプトクラストが軟骨吸収に関与し、下顎頭の成長が著しい幼弱期には多数出現するが、下顎頭の成長に伴って次第に減少していくことが示唆された。また、セプトクラストの数は中央部、前方部、後方部の順で多く、下顎頭軟骨の部位による吸収活性の違いが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-16] アルデヒド脱水素酵素 2(ALDH2) 遺伝子欠失マウスにおけるアレルギー性喘息の増悪

澤田 孟志¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)

キーワード：その他、アレルギー、イオンチャンネル

アレルギー疾患は国民病とも言われ二人に一人はなんらかのアレルギー疾患を持つ。そのなかで気管支喘息患者もまた年々増加傾向にあり、近年高齢者の喘息死亡者は増加傾向にある。日本人の喘息患者の約半数は飲酒により喘息発作が惹起される。飲酒により肺拍出量である一秒率が低下した患者の血中アセトアルデヒド濃度は非喘息患者と比較して有意に高いと報告されているがそのメカニズムは未だ明らかでは無い。アルデヒドは、糖代謝や脂質過酸化により内因性に産生されるだけでなく、タバコの煙、大気汚染物質にも含まれている。そのアルデヒドは、アルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) により解毒される。日本人の約半数は ALDH2 酵素活性の低下を来す遺伝子多型保有者である。そこで、本研究では、喘息の重症化への ALDH2 の関与を明らかにするため、マウス喘息モデルを作製し、ALDH2 遺伝子欠失 (ALDH2KO) マウスと野生型マウスを比較した。喘息モデルでは、ALDH2KO マウスは野生型マウスに比べ、血漿中の OVA 特異的 IgE 濃度は高く、肺内気管支粘膜への好酸球数は多く、気管支上皮の粘液細胞化生が認められた。さらに、ALDH2KO マウスの気管支粘膜上皮は、上皮細胞間結合分子群の発現低下が認められた。さらに、ALDH2KO マウスの気管支粘膜には transient receptor potential vanilloid 1 神経分布が野生型よりも密であった。以上より、ALDH2 遺伝子欠失が気管支の上皮バリアや過敏性亢進など喘息

病態の増悪に関与することが示唆された。本成果により、ALDH2 酵素活性の増強が喘息の症状の軽減に繋がると考えられる。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-17] Piezo チャネルの骨芽細胞における局在と骨代謝への影響

高 イキ¹、澤田 孟志¹、曹 愛琳¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、藤 隆之介¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織神経解剖)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、イオンチャンネル

骨の形成と吸収は力学的な負荷によって調節されるが、そのメカニズムは完全には理解されていない。近年、加わる力の大きさに応じて活性化するメカノセンサーイオンチャンネル Piezo が、骨の形態形成や骨芽細胞分化に関与することが明らかになっている。しかし、炎症性の病態にどのように関与するのかは明らかではない。本研究では、Piezo1 および Piezo2 がアレルギーモデルマウスの骨代謝にどのように影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。6 週齢の雄 C57BL/6N マウスに卵白アルブミン (OVA) および水酸化アルミニウムゲル (Alum) を腹腔内投与し、OVA 溶液を吸入させて喘息モデルを作製した。対照群にはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を投与した。マウスを 4% パラホルムアルデヒドで灌流固定し、大腿骨および肺組織を採取して免疫染色を行った。Piezo1 および Piezo2 は、大腿骨の海綿骨において、骨芽細胞、骨細胞、および破骨細胞に発現していた。成熟した骨芽細胞の超解像レーザー顕微鏡観察では、Piezo1 は骨芽細胞の細胞膜表面および小胞体と関連し、Piezo2 は細胞膜表面およびゴルジ体に多く局在していた。また、Piezo2 は類骨に伸展する細胞突起および類骨に分布する小胞に局在していた。骨減少モデルでは Piezo1 と Piezo2 の発現が低下していた。これらの結果から、Piezo チャネルは骨芽細胞において異なる細胞内小器官と関連し、相補的に骨代謝調節に関与することが示唆された。これらの知見は、骨減少性疾患の新たな治療ターゲットとしての可能性を示している。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-18] 顔面の機械的感覚過敏を調節するアルデヒド脱水素酵素 2

藤 隆之介¹、吉本 怜子¹、牧野 優徳¹、高 イキ¹、澤田 孟志¹、城戸 瑞穂¹ (1. 佐大 医 組織・神経解剖、2. 佐大 医 組織・神経解剖)

キーワード：末梢神経、アレルギー、メカニカルストレス

皮膚の感覚過敏により生活の質に影響を受けている人は多い。皮膚の感覚過敏患者は皮膚の炎症が明らかでなくとも、健常時には気にならない軽微な刺激により不快な感覚が誘発される。なかでも顔面の過敏は身体他の部位よりも不快感が強く、日本人に過敏を訴える人が多いとされている。そこで、私たちは、東アジア人に特有の遺伝子変異の 1 つであるアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) に着目し、顔面皮膚の感覚過敏の機構を明らかにすることを目的とした。ALDH2 は飲酒により生成されるアセトアルデヒドの解毒責任酵素であり、生体内で糖代謝や脂質代謝の過程で常に産生される内因性アルデヒドも代謝するため、種々の疾患に対する役割が研究されている。例えば、ALDH2 遺伝子多型保有者は飲酒により食道癌、喫煙による血管攣縮性狭心症、肺癌 のリスクが高く、この他にも、ALDH2 遺伝子多型保有がアルツハイマー型認知症、骨粗鬆症 のリスク因子となるとの報告もあり、ALDH2 遺伝子多型が複数の疾患に影響することが知られている。そこで顔面の感覚過敏と ALDH2 の関係性を明らかにするために、実験には 6 週齢 C57BL/6N 野生型マウス及び ALDH2 遺伝子欠失 (ALDH2KO) マウスを用い、卵白アルブミン (OVA) による喘息モデルを作製した。また、対照群として、溶媒投与マウスを用いた。von Frey fiber による機械的刺激に対する逃避行動試験の反応率は野生型 OVA 群より Aldh2^{-/-} マウス OVA 群で有意に増加していた。三叉神経節の免疫染色では、三叉神経節の神経細胞体は ALDH2 陽性を示した。また三叉神経節ではメカノセンサーイオンチャンネルの発現も増加していた。以上より顔面の感覚過敏には ALDH2 が関与することが示唆される。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-19] 金魚の再生ウロコに関する分光学的検討

村尾 美羽¹、黒田 康平²、鈴木 信雄²、木村-須田 廣美¹ (1. 千歳科技大 院理工、2. 金沢大 環日本海域環境研究セ 臨海実験施設)

キーワード：イメージング、代謝、メカニカルストレス

【背景】魚のウロコには骨芽細胞と破骨細胞が存在し、ヒトの骨基質と同様にハイドロキシアパタイトとコラーゲンから成る。また、歯の再石灰化の様にウロコが剥がれた場合も、2 週間程度で新しいウロコが再生される。魚にとって水中は重力の他に浮力が働くため微小重力環境になる。一方、泳ぐと様々な方向から力が加わり、ウロコの表面にも摩擦力が働くようになる。我々はこれまで、圧縮試験、赤外分光法やラマン分光法により、ヒメマス椎骨の骨強度と骨質を評価し、背骨における椎骨の位置によって骨の大きさや骨強度、骨質が変化することを明らかにした。本研究では金魚の異なる位置から採取した再生ウロコについて、赤外イメージングや顕微ラマン分光法によるウロコの質の評価を行い、魚の形や外力がウロコの再生に及ぼす影響について検討した。【方法】金魚の側線上側で胸鰭、背鰭、尾鰭付近に位置するウロコは取り除き、その後 2 週間で再生したウロコと共に 70% エタノールで固定し、ウロコの質について赤外イメージングや顕微ラマン分光法を用いて評価した。【結果・考察】採取したウロコは背鰭付近が最も大きく、位置によって形も異なることが認められた。コラーゲンの Amide I バンドとハイドロキシアパタイトの PO_4^{3-} バンドの分布はウロコの位置によらず、同様の傾向を示し、Amide I バンドはウロコの露出部に多く存在し、 PO_4^{3-} バンドは被覆部の淵に多く分布していた。石灰化度を評価した結果、被覆部淵側が高値を示したことから、石灰化は淵から中心に向かって進むことが分かった。アパタイトの炭酸塩含有率は石灰化度が低い所で高値を示した。【結論】金魚のウロコは位置によって形や大きさを変化させるが、ウロコの再石灰化は一様に被覆部淵側から中心に向かって進み、アパタイトの炭酸塩含有率は石灰化度が向上すると低下した。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-20] 合成光増感剤を用いた近赤外光線力学療法の口腔癌細胞に対する有効性

崔 晋豪¹、牧田 佳真²、岡村 友玄¹、池田 千浦子¹、磯野 治実¹、鈴木 克京¹、久野 雪乃¹、芳鐘 雄大¹、藤原 真一²、富永 和也¹ (1. 大歯大 院歯 口腔病理、2. 大歯大 化学)

キーワード：上皮組織、腫瘍、細胞死

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は口腔で最も頻度が高い悪性腫瘍である。一般的に舌、歯肉、頬、口唇に好発し、2020 年には世界で 377,700 人以上の患者が発生している。現在の治療は、外科的手術を軸として放射線療法と化学療法とを組合せたものが一般的で、治療後の合併症は患者の QOL に直接的かつ長期的な影響を及ぼす。近赤外光による光線力学療法 (Near-infrared light photodynamic therapy: NIR-PDT) は、新しい治療法である。本研究では、光増感剤複合体 (Ce6-MnNPs; クロリン e6 とアップコンバージョンナノ粒子 NaYF₄:Yb/Er/Mn との合成粒子) を用いて、口腔癌細胞に対する NIR-PDT による治療効果を検討した。合成した Ce6-MnNPs の特性を、透過型電子顕微鏡 (TEM) およびフーリエ変換赤外分光法 (FTIR) で観察し、適切な濃度を検証し、ヒト口腔扁平上皮癌細胞 (HSC-3) の生存率およびアポトーシス発生の有無について観察した。その結果、合成した Ce6-MnNPs のサイズは約 55 nm であった。複合体の 1664 cm^{-1} の吸収ピークは、アミド III 結合 (C=O) の伸縮振動 (1680-1630 cm^{-1}) として現れた。これは、Ce6 とアップコンバージョンナノ粒子との組合せ (合成) が成功したことを示していると考えられた。NIR-PDT で細胞を処理した後、細胞生存率は低下した。0.5 ng/ μL Ce6-MnNPs の濃度で 0.5 ワット、20 秒間 NIR-PDT したときに培養癌細胞の増殖を最も抑制した。NIR-PDT 未処理の対照群と比較すると、NIR-PDT 処理後のアポトーシス率は上昇した。すなわち、合成した光増感剤複合体と NIR-PDT とを用いると、アポトーシスを誘導することで、口腔癌細胞の増殖を抑制することが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-21] IL-1 β -p65 シグナルは TGF- β シグナルの抑制により歯根嚢胞における裏装上皮の細胞増殖を促す

仲子 勇祐^{1,2}、藤井 慎介^{1,3}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御学、3. 九大 DDR センター)

キーワード：歯周組織、炎症、シグナル伝達

歯根嚢胞は根尖性歯周炎を起因とする炎症性嚢胞である。歯根嚢胞の裏装上皮はマラッセの上皮遺残が細胞増殖すると考えられているが、その増殖を制御する分子基盤は不明である。正常歯根膜組織において、広範に TGF- β 1 が発現することが報告されており、TGF- β シグナルは上皮細胞の増殖を抑制すると知られている。一方、根尖性歯周炎では IL-1 β 等の炎症性サイトカインを認め、そのシグナルの活性化は細胞増殖を促進する。そこで本研究では、歯根嚢胞の病態形成、特に炎症依存的な歯源性上皮細胞の増殖機構の解明を目的とし、TGF- β シグナルと IL-1 β シグナルの相互作用が歯源性上皮細胞の増殖に与える影響について検討した。マウス 8 週齢下顎骨組織標本における蛍光免疫法にて、マラッセの上皮遺残細胞の核に Smad2/3 は局在し、Ki-67 は発現していなかった。また、歯源性上皮細胞株と歯根膜線維芽細胞株の共存培養において、歯根膜線維芽細胞に依存する TGF- β シグナルの活性化により、歯源性上皮細胞の増殖は抑制された。これらの結果から、生理学的条件下では歯根膜線維芽細胞に依存する TGF- β シグナルの活性化により、マラッセの上皮遺残細胞の増殖が抑制されていることが示唆された。52 例のヒト歯根嚢胞病理組織標本における裏装上皮では p65 および Ki-67 は高頻度に発現していたが、Smad2/3 の発現頻度は有意に低かった。さらに、歯源性上皮細胞株における TGF- β 1 刺激依存的な細胞増殖の抑制は、IL-1 β 刺激による p65 を介して解除された。また、TGF- β 1 刺激による Smad2 のリン酸化は、IL-1 β -p65 シグナルにより抑制された。本研究の結果から、炎症刺激による IL-1 β -p65 シグナルの活性化は、TGF- β シグナルの抑制を介して歯源性上皮細胞の増殖を活性化し、歯根嚢胞の病態形成に関与する可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-22] p63 and the MEK/ERK pathway induces the expression of ARL4C to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation.

アルカティブ ダニヤ¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR 研究センター)

キーワード：上皮組織、腫瘍、シグナル伝達

Objective: Carcinogenesis is a multistep process associated with the accumulation of multiple genetic alterations and progression to malignancy in the cells. The sequential accumulation of genetic abnormalities in specific genes is proposed to induce the transition from non-neoplastic epithelium through pre-neoplastic lesion/benign tumor to malignant tumor, so-called cancer. Histologically, oral squamous cell carcinoma (OSCC) progresses sequentially from mucosal epithelial cell hyperplasia to dysplasia, carcinoma *in situ*, and finally invasive carcinoma. Multistep carcinogenesis mediated by genetic alterations is hypothesized to be involved in the development of OSCC, but the detailed molecular mechanism is unclear. **Methods & Results:** The comprehensive gene expression patterns were revealed by an enrichment analysis using DNA microarray data of OSCC specimens (including non-tumor region, carcinoma *in situ* lesion, and invasive carcinoma lesion). The expression of numerous genes and several kinds of signal activation were altered during OSCC development, such

as the increased expression of p63 and activation of the MEK/ERK-MAPK pathway in the carcinoma *in situ* and invasive carcinoma lesions. Immunohistochemically, p63 was initially upregulated in the carcinoma *in situ*, and ERK was sequentially activated in the invasive carcinoma lesions. ADP-ribosylation factor (ARF)-like 4c (ARL4C), the expression of which is reportedly induced by p63 and/or the MEK/ERK-MAPK pathway in OSCC cells to promote tumorigenesis, was more frequently detected in tumor lesions, especially in invasive carcinoma lesions, than in carcinoma *in situ* lesions. Moreover, a co-localization of ARL4C and phosphorylated ERK was detected in the invasive carcinoma lesions. Functional experiments using inhibitors and siRNAs revealed that p63 and the MEK/ERK-MAPK pathway cooperatively induce ARL4C expression and cell growth in OSCC cells. **Conclusion:** These results suggest that the stepwise activation of p63 and the MEK/ERK-MAPK pathway is involved in OSCC tumor cell proliferation by regulating ARL4C expression.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-23] ヒト口腔癌細胞株 HO-1-u-1 の神経周囲浸潤機序解明に向けた RNA-seq 解析

埴 太有¹、工藤 朝雄¹、佐藤 かおり¹、田谷 雄二¹、添野 雄一¹ (1. 日歯大 生命歯 病理)

キーワード：上皮組織、腫瘍、シグナル伝達

【目的】癌細胞の神経周囲浸潤 (perineural invasion; PNI) は、癌の再発の可能性を高め、患者の予後に悪影響を及ぼす。口腔扁平上皮癌 (口腔癌) では、PNI を伴う症例が多く、ヒト口腔癌細胞株間でも神経向性に違いがみられる。本研究では、PNI の成立に関与する癌・周囲組織の遺伝子発現を捉えることを目的とし、口腔癌患者臨床データの網羅的解析と、同所移植マウスモデルによる検討で神経向性を示したヒト口腔癌由来細胞株 HO-1-u-1 の遺伝子発現解析を併行し、候補遺伝子の検索を行った。

【材料と方法】公開データベース TCGA (The Cancer Genome Atlas) から舌癌・口底癌患者の臨床情報データと紐づけされた RNA-seq データを取得し、PNI 陰性患者群と PNI 陽性患者群間の発現変動遺伝子 (DEG) を求めた。癌細胞株では、先行研究から HO-1-u-1 を含む口腔癌細胞株 7 種の RNA-seq データを取得し、HO-1-u-1 特異的遺伝子を ROKU 法にて検出した。得られた候補遺伝子の検証のため、5 種類の口腔癌細胞株およびヒト歯肉由来不死化ケラチノサイトで qPCR による相対定量を行った。

【結果及び考察】RNA-seq データ解析で得られた DEG は、PNI 陽性舌癌患者では 99 個、口底癌患者では 393 個であった。一方、ROKU 法による解析では、高発現を示す 1,404 個、低発現を示す 527 個の HO-1-u-1 特異的遺伝子が得られた。PNI 陽性患者群の高発現遺伝子と HO-1-u-1 特異的遺伝子の共通遺伝子に着目して、実際の培養細胞株で q-PCR を行った結果、Wnt シグナルのアンタゴニストである *SFRP5* が HO-1-u-1 で顕著な発現を示した。Wnt シグナルは癌細胞挙動に関わるため、移植モデルでの HO-1-u-1 の神経向性に *SFRP5* が重要な働きをもつ可能性が示唆された。

本研究は JSPS 科研費 #22K10203 の助成を受けた。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-24] 歯肉接合上皮の加齢性変化についての解析

須永 克¹、行森 茜²、田中 準一²、相澤 怜¹、岡田 昂己¹、美島 健二²、山本 松男¹ (1. 昭大 歯 歯周病、2. 昭大 歯 口腔病態診断 口腔病理)

キーワード：歯周組織、加齢・老化、その他

歯肉接合上皮 (JE) は、ヘミデスモゾーム結合によりエナメル質に直接接着している非角化重層扁平上皮である。

接合上皮は上皮でありながら細胞間隙が広く、物質の透過性が高いという特徴を持ち、歯肉溝からの口腔内微生物の侵入に対する感染防御の最前線として歯周病の病態と強く関わっている。

接合上皮と同じ重層扁平上皮である皮膚における加齢性変化としては、コラーゲンの発現減少による脆弱化が報告されている。一方、歯周病の有病率が高齢者において増加傾向を示すことから、接合上皮においても加齢に伴う機能低下が想定されるが、その詳細については未だ不明な点が多い。

本研究では接合上皮における加齢性変化を解析する目的で、若齢（8週齢）・老齢（72週齢）マウスから、接合上皮をそれぞれ採取し、組織形態学および遺伝子発現レベルで比較した。その結果、組織学的には若齢、老齢マウスの接合上皮に明らかな違いは認められなかった。遺伝子発現レベルでの比較を行うため、マウス上顎両側M1-3臼歯周囲の接合上皮を採取しRNA-seqを実施したところ、老齢マウス接合上皮では炎症関連遺伝子である*S100a8*、*Defb3*や老化関連遺伝子である*Cdkn2a* (*p16*) の発現上昇を認めた。GO解析ではNeutrophil chemotaxisやAntimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptideなどの炎症に関連するGO termの濃縮がみられ、KEGG解析ではIL-17 signaling pathwayの上昇を認めた。さらに、免疫組織学的解析ではDNA損傷マーカーの1つである γ -H2AXの陽性細胞が、老齢マウスの接合上皮で有意に増加していることが明らかになった。

これらの結果から、老齢マウスにおける接合上皮では、炎症関連遺伝子群の発現上昇やDNA損傷の蓄積が生じており、これらが感染防御機構の破綻に関与している可能性が示唆された。

(2024年11月2日(土) 13:00～18:00 ポスター会場)

[P1-1-25] 頭頸部扁平上皮癌の分化を決定づける転写因子ネットワークの解明

俵 宏彰^{1,2}、常松 貴明¹、大塚 邦紘¹、牛尾 綾³、石丸 直澄³ (1. 徳島大学大学院医歯薬学分野口腔分子病態学分野、2. 徳島大学病院口腔管理センター、3. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野)

キーワード：上皮組織、腫瘍、その他

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）は角化分化の程度によって高分化型から低分化型に分類される。一方で、高分化型であっても組織中の浸潤先端では分化が低下し、Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) 誘導過程の中間状態であるpartial-EMTの性質を獲得することが知られている。これまでに角化分化やEMTに関する様々な報告がなされているにも関わらず、特定の細胞株特異的な現象である報告がほとんどで、共通の分化制御メカニズムは未だ明らかとなっていない。そこで本研究では、特に角化分化に着目し、その転写因子ネットワークの解明を目的として研究を行った。まず、Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) 上のHNSCC細胞株のRNA-seqデータセットを用いて、角化分化のマーカーである*IVL*、*KRT1*、*KRT10*、*KRT17*の発現レベルに基づき、発現変動遺伝子(DEGs)を算出した。4つのDEGsに共通する遺伝子群を抽出し、転写因子のエンリッチメント解析を実施したところ、角化分化を負に制御する転写因子としてbHLHファミリーに属するTCF12を同定した。実際にTCF12の過剰発現は角化分化マーカーの発現低下や間葉系マーカーの発現上昇を誘導し、遊走能を亢進させた。特に転写因子ZEB1やZEB2の著明な発現上昇を誘導し、これらのノックダウンにより表現型は完全に消失した。bHLHファミリーはファミリー分子同士でヘテロダイマーを形成し機能することから、in silico解析によりTCF12と相互作用する複数のbHLHファミリー転写因子を同定した。実際にこれらのノックダウンはTCF12によって誘導される表現型を消失させた。以上より、転写因子TCF12を基軸とした転写因子ネットワークが頭頸部扁平上皮癌の分化を制御することが明らかとなった。

(2024年11月2日(土) 13:00～18:00 ポスター会場)

[P1-1-26] コラーゲン抗体惹起関節炎(Collagen Antibody-Induced Arthritis) マウスにおける歯周組織微小環境の解析

泉 雄太^{1,2}、工藤 朝雄²、埴 太宥²、佐藤 かおり²、田谷 雄二²、島津 徳人³、添野 雄一² (1. 日歯大 生命歯 歯周病、2. 日歯大 生命歯 病理、3. 麻布大 獣医 獣保看 獣医基礎看護)

キーワード：歯周組織、炎症、分泌・吸収

【背景と目的】関節リウマチ (RA) は、滑膜組織の増殖・炎症と進行的な関節組織の破壊を特徴とする自己免疫疾患である。RA 患者では治療に伴う歯周病進行が知られているが、RA 自体が歯周組織の免疫微小環境に与える影響は不明である。本研究では、コラーゲン抗体惹起関節炎 (CAIA; Collagen Antibody-Induced Arthritis) マウスを用いて、RA 病態における歯周組織微小環境の変化を解析した。

【材料と方法】CAIA マウスは、オス (7 週齢) の BALB/c マウスに関節炎惹起用モノクローナルカクテル抗体、細菌リポ多糖体 (LPS) 50 μ g を腹腔内接種することで作製、3 週間飼育後に試料採取した。無処置の BALB/c マウスをコントロール個体とした。4%PFA 固定頭部試料は、X 線 μ CT 撮影 (ScanXmate-D100SS270) を行い、3 次元立体構築 (TRI-BON) を実施した。歯周組織は脱灰後にパラフィン包埋標本を作製、HE 染色、特殊染色、免疫染色により形態解析を実施した。関節炎の評価は後肢で行い、RA スコアと組織標本により実施した。

【結果と考察】CAIA マウスの後肢では関節が腫脹し (RA スコア 3 ~ 4)、組織所見で関節軟骨の破壊や滑膜組織の炎症が認められた。一方、口腔内の観察では、特段の変化を示す所見はなく、 μ CT 解析・組織観察でも歯槽骨の破壊など明らかな組織変化は認められなかった。CAIA マウスとコントロール個体の歯周組織の比較では、リンパ球・マクロファージ・マストサイトの分布に明らかな差異はみられず、アポトーシスや増殖活性の亢進などの所見は確認できなかった。全身的な炎症状態のみでは、歯周組織の微小環境に大きな影響を及ぼさないと考えられた。今後は外傷性咬合や歯周病など外的刺激による微小環境変化を観察する予定である。本研究は JSPS 科研費 #23K09321 の助成を受けた。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-27] 鐘状期初期におけるフッ化ナトリウムがマウス歯胚の内エナメル上皮からエナメル芽細胞への分化に対する影響

宮本 聖¹、山本 圭²、明石 良彦²、中島 啓²、國分 克寿²、新谷 誠康¹、松坂 賢一² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 臨床病理)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、分泌・吸収

目的：歯のフッ素症は、歯の発生中にフッ化物を過剰に摂取すると引き起こされることが知られている。エナメル質が形成される鐘状期後期のエナメル芽細胞とフッ化ナトリウム (NaF) の影響は知られているが、鐘状期初期での内エナメル上皮からエナメル芽細胞への分化段階での検索は少ない。そこで in vitro 的に検索することによって鐘状期初期である歯胚の内エナメル上皮からエナメル芽細胞の分化段階での NaF の影響の検討を目的とした。方法：C57BL 6Ncr 妊娠 15 日目マウスの子宮より仔マウスを安楽死させ、実体顕微鏡下で仔マウスの下顎第一臼歯を摘出し 10 日間の器官培養を行った。培地には DMEM に L-glutamin を添加した培地を基本培地とし、基本培地で培養したものをコントロール群、NaF を各濃度 (0.5mM、1mM) 加えたものを実験群とした。10 日間の器官培養を行った後、エナメル質の形態状態をコントロール群と実験群間で形態学的に測定比較した。また、免疫組織化学的染色による Amelogenin タンパク質の検索を行った。統計解析は一元配置分散分析を行った。結果および考察：10 日間の器官培養の結果、HE 染色でコントロール群と比較して NaF 投与群ではエナメル質の厚さが薄かった。また、エナメル芽細胞の空胞化が認められた。これらは、NaF によりエナメル芽細胞の細胞質に変化が起こり、エナメル器質分泌の減少に関与し、エナメル質の厚さが薄くなることに繋がると考えられる。また、免疫組織化学的染色では NaF 投与群 (1mM) では Amelogenin の発現を認めなかった。鐘状期初期の内エナメル上皮からエナメル芽細胞に分化していく過程で NaF が作用し、エナメル芽細胞のエナメル基質の分泌段階への移行を遅らせると考えられる。これらの結果から、鐘状期初期に歯胚の発生中に NaF が作用すると濃度依存的にエナメル芽細胞の空胞化が生じ、エナメル質の形成不全につながることを示唆された。(東京歯科大学動物実験承認番号：240506)

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-28] 4 本鎖 DNA 結合性新規化合物の抗腫瘍効果および全身毒性の検討

福田 晃¹、竹内 弘¹、東 泉¹ (1. 九歯大 口腔応用薬理)

キーワード：その他、毒性、細胞死

【目的】我々はテロメア DNA 構造に高い結合特異性をもつ環状アントラキノ誘導体 (cyclic anthraquinone-derivative; cAQ) が、培養細胞レベルで正常細胞と比べて癌細胞に対して強い増殖抑制効果を示すことを確認してきた。今回 cAQ の抗腫瘍効果および臓器毒性について検討した。【方法】5 週齢 KSN/Slc ノードマウスの背部皮下に SAS 細胞を移植した担癌モデルにおいて、0.003 mmol/kg の cAQ、0.03 mmol/kg の CDDP または生理食塩水を隔日で計 5 回腹腔内投与し、抗腫瘍効果を検討した。一方、非担癌マウスでも担癌モデルと同様の薬物投与を行い、毒性について生化学的及び病理組織学的に解析した。本研究は、九州歯科大学動物実験委員会の承認を得て実施した (承認番号 17-004)。また、cAQ の細胞内における G4 DNA 認識能を検討するために、蛍光寿命イメージング顕微鏡を使用した G4 結合剤競合アッセイを行った。G4 DNA は、G4 構造を選択的に認識する G4 蛍光プローブ o-BMVC を使用し、細胞は HeLa 細胞を用いた。【結果】cAQ および CDDP 投与群において、いずれも有意な抗腫瘍効果を認めた。一方、CDDP 投与群では体重が減少し、血清生化学検査から腎臓および肝臓の機能異常が示唆されたが、cAQ 投与群では対照群との相違を認めなかった。また CDDP 投与群では腎臓、肝臓および精巣に既知の異常所見を認めたが、cAQ 投与群による組織学的変化を認めなかった。G4 結合剤競合アッセイにおいては、HeLa 細胞を cAQ で前処理した結果、核内の o-BMVC 焦点の数が 65% 減少しており、cAQ が細胞内で G4 DNA に結合できることを示していた。【考察】cAQ はマウス個体レベルでも抗腫瘍効果を示し、かつ CDDP と比較して正常組織への毒性が低く、安全性の高い新たな抗腫瘍薬開発に貢献することが期待される。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-29] グルタチオン代謝制御を介した 4- オクチルイタコン酸の抗腫瘍効果

佐伯 彩華¹、林 慶和^{1,2,3}、吉本 尚平^{3,4}、安河内 篤³、平田 雅人^{1,5}、自見 英治郎^{1,6}、安河内 (川久保) 友世¹ (1. 九大 院歯 OBT セ、2. 福歯大 機能構造、3. 福歯大 口腔医学セ、4. 福歯大 病態構造、5. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、6. 九大 院歯 口腔細胞工)

キーワード：上皮組織、腫瘍、生理活性物質

イタコン酸 (IA) は TCA 回路でアコニット酸脱炭酸酵素を介して合成される有機酸であり、免疫細胞が産生する炎症調節因子として報告されてきた。これまで、IA 誘導体は IA と同様の生理活性物質として用いられてきたが、IA と IA 誘導体の生理活性の異同については、ほとんど議論されていない。

一方、炎症とがんには密接な関わりがあることが知られているが、がんにおける IA の生理的意義の詳細は不明である。そこで、本研究では、がん細胞に対する IA および IA 誘導体である 4- オクチルイタコン酸 (OI) の直接的作用について、マウスメラノーマ細胞 (B16) およびヒトメラノーマ細胞 (COLO679/G361) を用いて検討した。

In vitro において、B16、COLO679、G361 に IA、あるいは OI を添加したところ、OI のみがメラノーマ細胞の増殖を抑制した。そこで、OI 添加後の B16 細胞の網羅的トランスクリプトーム解析を行ったところ、OI 添加によって、グルタチオン (GSH) の代謝関連遺伝子群に顕著な発現変動を認めた。その後の解析から、OI 添加による細胞内 GSH 濃度の低下、活性酸素種 (ROS) の蓄積、細胞老化マーカーである β -ガラクトシダーゼの発現亢進が確認された。また、フラックスアナライザーを用いたミトコンドリア呼吸能アッセイにおいて、OI がミトコンドリアの機能低下を誘導していることが明らかとなった。なお、これらの作用は、OI 特異的であり、IA 添加では観察されなかった。

さらに、*in vivo* においても、B16 担癌マウスに OI を投与すると、顕著な抗腫瘍効果が観察された。

以上の結果から、OI と IA ではメラノーマ細胞に対する影響が異なること、また、OI が細胞内グルタチオンの枯渇を介した抗酸化システムの破綻ならびにミトコンドリアの機能低下を誘導することで、直接的ながん細胞増殖抑制作用を発揮することが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-30] ヒト口腔癌細胞の遊走における血管作動性腸管ペプチドシグナルの役割

上原 輝^{1,2}、浅野 智志¹、吾郷 由希夫¹ (1. 広大 院医 (歯) 細胞分子薬理、2. 広大 院医 (歯) 口腔腫瘍制御)
キーワード：上皮組織、腫瘍、受容体

【背景と目的】病期 (ステージ) が進行している口腔癌は、上皮成長因子受容体シグナルの増幅に伴い、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K)/AKT 経路の活性化がみられ、転移・遊走能の亢進など悪性度が高く、予後不良であることが多い。我々は最近、ヒト乳癌細胞株において、PI3K を介する細胞遊走や増殖に関与する新規分子機序として、血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide, VIP) とその受容体 VIPR2 を同定した (Asano et al., Front Oncology 2022, Peptides 2023)。口腔領域では、Hertwig 上皮鞘や成人の歯髄において、VIP ならびにその受容体の一つである VIPR1 が発現していることが報告されているが、口腔癌における VIP シグナルの関与は不明である。本研究では、ヒト舌癌細胞 (SAS 細胞) を用いて、VIP シグナルの役割を明らかにすることを目的に検討を行った。【実験方法】SAS 細胞における VIPR1 と VIPR2 の発現を RT-PCR 法により確認した。また、細胞の増殖能を MTT assay により、細胞遊走能を wound healing assay により解析した。【結果と考察】SAS 細胞には VIPR1 と VIPR2 が共に発現していた。VIP 処置 (10-100 nM) により、用量依存的な創傷閉鎖速度の上昇が観察され、100 nM の濃度において遊走能の有意な亢進が認められた。また、VIP (100 nM) により AKT のリン酸化が促進された。一方、遊走能の亢進作用がみられた 100 nM VIP において、SAS 細胞の増殖に影響はみられなかった。VIP による遊走能の亢進が、VIPR1、VIPR2 のいずれの受容体を介するものかを明らかにするため、siRNA を用いて両受容体をそれぞれノックダウンしたところ、いずれの条件下においても、VIP によるリン酸化 AKT の増加と創傷閉鎖速度の上昇が抑制された。以上の結果から、ヒト舌癌細胞においても VIP が遊走活性促進分子として働くこと、この作用には、VIPR1 および VIPR2 を介する AKT 経路の活性化が共に関与していることが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-31] miR-6402 は Bmpr2 をターゲットとし、脂肪細胞分化を負に制御する

Elsheikh Malaz¹、佐野 智美¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 OBT 研究セ)
キーワード：その他、炎症、ノンコーディング RNA

Obesity is characterized by macrophage infiltration into adipose tissue. White adipose tissue (WAT) remodeling under inflammatory conditions involves both hypertrophy and adipogenesis, which is regulated by transcription factors including C/EBP families and PPAR γ , which are influenced by BMP4/BMP2 signaling. miRNAs regulate gene expression and are involved in obesity-related processes, including adipogenesis. Therefore, in this study, we used microarray analysis to identify microRNAs (miRNAs) differentially expressed in the WAT of mice fed a normal diet versus a high-fat diet (an inflammatory condition). Preadipocytes were used to detect the predicted target genes

after mimic transfection with the miRNA of interest. Adipogenesis was induced by BMP4 stimulation in vitro, and BMP4 injection into adipose tissue in vivo, both with miRNA mimic transfection. miR-6402 was downregulated in inflamed adipose tissue, adipocytes, and preadipocytes and found to modulate BMPR2 expression. BMPR2 was upregulated in inflamed adipocytes and preadipocytes. Furthermore, miR-6402 decreased adipogenesis induced by BMP4 stimulation in vitro. Importantly, inflamed WAT showed higher expression of Bmpr2 and adipogenesis markers C/EBP β ; and PPAR γ ., which was suppressed by miR-6402 transfection. These data indicate that miR-6402 is a novel anti-adipogenic miRNA that reduces adipose tissue expansion through a newly identified signaling pathway in adipogenesis.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-32] 統合失調症モデルに対する神経ペプチド受容体 VIPR2 遮断の新規薬理作用

古庵 大地^{1,2}、小野 亜美^{1,3}、浅野 智志¹、柴 秀樹²、吾郷 由希夫¹ (1. 広大 院医 細胞分子薬理、2. 広大 院医 歯髄生物、3. 広大 院医 矯正)

キーワード：中枢神経、高次機能、受容体

統合失調症は、人口の約 1% (国内罹患者：約 88 万人) に発症する多因子疾患である。東京都で歯科を受診する障害者の 1/4 は精神疾患患者 (発達障害含む) であることが報告されており、発症機序に基づいた新規治療薬の開発が急務である。これまでに、血管作動性腸管ペプチド受容体 2 (VIPR2) の遺伝子重複が、統合失調症と高オッズ比で関連することが見いだされ、当研究室では、VIPR2 を過剰発現あるいは機能増強させた遺伝的あるいは薬理学的モデルマウスを用いて、統合失調症における VIPR2 の病態生理学的役割の一端を明らかにしてきた (第 65 回歯科基礎医学会学術大会)。このような中で我々は、新規の VIPR2 選択的アンタゴニストペプチド KS-133 を同定した (Sakamoto et al., Front Pharmacol 2021)。KS-133 は in vitro において強力かつ選択的な VIPR2 阻害作用を示すものの、in vivo での効果の詳細は不明である。本研究では、KS-133 の in vivo での VIPR2 阻害作用、脳移行性、ならびに統合失調症モデル動物に対する効果について検討した。KS-133 は分子量約 1559 g/mol であるため、末梢からの投与では血液脳関門の通過は困難であったが、LC-MS/MS による微量測定法の確立から、経鼻投与により効率的に脳に移行することを確認した。また大脳皮質において、KS-133 により VIPR2 の下流シグナルである CREB のリン酸化が低下した。KS-133 はメタンフェタミン (METH) 単回投与による自発運動量の増加、ならびに慢性投与による行動感作の形成 (覚せい剤誘発精神病様状態) を抑制した。本条件下では、METH 投与後の大脳皮質前頭前野ならびに側坐核の c-Fos 陽性細胞数が減少しており、METH による脳の過剰興奮が KS-133 により抑制されていることが明らかになった。以上の結果から、KS-133 が in vivo においても VIPR2 アンタゴニストとして作用すること、また統合失調症の陽性症状に VIPR2 の遮断が有効である可能性が示された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-33] 骨形成促進薬 PTH 製剤は骨粗鬆症モデルラットの顎骨特異的に骨細胞性骨リモデリング調節を行う -AI 駆動型形態計測による解析 -

中西 (木村) 徳子^{1,2}、星 (沼端) 麻里絵^{1,2}、渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 細胞分子薬理、2. 北大 院歯 矯正、3. 北大 院歯 小児障害者)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、細胞外マトリックス

【目的】骨細胞は周囲の骨基質の吸収と形成を調節して全身の骨代謝調節をしている (骨細胞性骨リモデリング)。

この機構は、破骨細胞と骨芽細胞による骨リモデリングよりも速やかに骨と血中の Ca^{2+} の出納を調節できるため、授乳期の母体では顕著に観察される。私たちの研究グループでは、骨形成促進薬 PTH 製剤の薬理作用に骨細胞性骨リモデリングが関与することを明らかにしてきた。本研究では骨粗鬆症モデルラットに骨形成促進薬 PTH 製剤（テリパラチド：TPTD）を投与し、頭蓋骨と下顎骨の骨細胞性リモデリング及び骨小腔周囲血管への影響を検討した。【方法】12 週齢の雌性ラットに卵巣摘出術（OVX）または偽手術（Sham）を施し、各群に TPTD（30 $\mu\text{g/kg}$ ）または Vehicle（生理食塩水）を週 3 回、4 週間皮下投与した（計 4 群、各群 $N=5$ ）。頭頂骨と下顎骨の非脱灰切片を作成し骨形態計測を行った。また、蛍光イメージングを行い、AI 駆動型形態計測システム及び高精細 3D 画像解析ソフトを用いて、骨小腔周囲腔および血管の形態を定量化し統計解析を行った。【結果および考察】下顎骨外形の形態計測では、全ての群において形態の変化はなかった。また、骨小腔の高精細形態計測では、顎骨頰側および歯槽骨では、骨小腔体積および表面積は OVX-Vehicle 群で Sham-Vehicle 群より有意に増加したが、OVX-TPTD 群では OVX-Vehicle 群より有意に減少する傾向が見られた。一方、頭頂骨の骨小腔の計測では、全ての部位において群間に規則的な有意差は見られなかった。【結論】歯槽骨を含む顎骨は、骨表面や血管周囲腔ではなく、骨細胞性骨リモデリングを行うことが示唆された。下顎骨は、頭頂骨や体幹・四肢骨とは異なる骨代謝・薬理作用特異性を有していると考えられた。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-34] 人参養栄湯は NF- κ B 経路を介して破骨細胞分化や骨吸収を抑制する

Kaung Htike¹、吉田 国弘¹、江口 傑徳¹、武部 克希¹、坂井 詠子²、筑波 隆幸²、岡元 邦彰¹ (1. 岡大 院医歯 歯科薬理、2. 長大 院医歯薬 歯科薬理)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

Osteoporosis is a systemic disorder of bone metabolism characterized by decreased bone mass and strength. Osteoclasts are multinucleated giant cells that regulate bone resorption. Excessive osteoclast activity could result in serious bone metabolic disorders such as osteoporosis. Ninjinyoeito is a Japanese Kampo medicine that has anti-inflammatory and neuroprotective action. In osteoclastogenesis, the role of Ninjinyoeito remains unknown. Therefore, we investigated the effect of Ninjinyoeito on osteoclastogenesis. We used TRAP staining and bone resorption assay to investigate the numbers of osteoclast and bone resorption pits formed under Ninjinyoeito treatment. We conducted western blotting and RT-PCR to evaluate the protein and mRNA expression of osteoclast markers. We examined the signaling expression of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ and MAPK (ERK, JNK, p38) and nuclear translocation of NFATc1 and NF- κ B p65 during osteoclastogenesis. Our results showed that the numbers of osteoclast and resorption pits decreased after Ninjinyoeito treatment. We found that the protein and mRNA expression of osteoclast markers were lower in the Ninjinyoeito-treated group. The blots and immunocytochemistry results showed that Ninjinyoeito inhibited expression of $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, ERK, JNK, p38, and nuclear translocation of NFATc1 and NF- κ B p65. Thus, Ninjinyoeito could be a new potential therapeutic drug for osteoporosis. Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest associated with this manuscript.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-35] 新規発光型および蛍光型 IP_3 センサーの開発

ヤヌアル レゾン¹、設楽 彰子²、森田 貴雄³、根津 顕弘¹、谷村 明彦¹ (1. 北医大 歯 薬理、2. 朝日大 歯 基礎教育 生物、3. 日歯大新潟 生化)

キーワード：イメージング、その他、シグナル伝達

Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3) is an important intracellular second messenger produced by the activation of G protein-coupled receptors and receptor tyrosine kinases. Binding of IP_3 to the IP_3 receptor (IP_3R) in the endoplasmic reticulum leads to an increase in cytosolic Ca^{2+} levels, which control various cellular responses such as smooth muscle contraction, neurotransmitter release, and also salivary secretion. The regulation of such cellular functions involves local Ca^{2+} signals, such as Ca^{2+} oscillation and wave, but the intracellular dynamics of IP_3 are largely unknown. High-performance IP_3 sensors are needed for understanding the mechanisms to cause such Ca^{2+} signaling. The elucidation of the localized IP_3 dynamics requires high-performance IP_3 sensors. Recently, a peptide (IP_3RPEP6) has been discovered that binds to the IP_3 receptor competitively with IP_3 . In the present study, we developed novel luminescent and fluorescent IP_3 sensors using this IP_3RPEP6 and the IP_3 ligand binding core domains (224-604aa and 224-575aa) as IP_3 detectors. These IP_3 detectors were inserted between 66aa and 67aa of the brightest luciferase, NanoLuc, in Green enhanced-Nano Lantern to construct novel luminescent IP_3 sensors. These luminescent proteins were expressed in COS-7 cells for live cell imaging and for luciferase assay with cell lysate using Nano-Glo[®]. Our results showed that IP_3 (0.1–10 μM) increased the luminescence signal by 10–20% in the luciferase assay. In addition, we were able to detect an ATP (1–10 μM)-induced increase in luminescence signal by $\sim 10\%$ using imaging system. To our knowledge, this is the first luminescent IP_3 sensors to monitor the changes in IP_3 in single living cells. In addition, we developed fluorescence-based IP_3 sensors using fluorescence resonance energy transfer with IP_3 ligand-binding core domain (224-604aa), fluorescent proteins (Cerulean and Venus), and peptide signal for the localization to the plasma membrane or endoplasmic reticulum. The localization of this sensor was confirmed by confocal microscopy. In addition, IP_3RPEP6 and circularly permuted Venus are used to improve the fluorescence changes of these IP_3 sensors. Taken together, this novel luminescence- and fluorescence-based IP_3 sensor can be used to monitor the real-time changes of IP_3 in single living cells.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-36] 慢性疼痛モデルラットの側坐核の dopamine 放出へ orexin 受容体 antagonist が及ぼす影響

川島 央暉¹、三枝 禎¹ (1. 日本大 松戸歯 薬理)

キーワード：中枢神経、疼痛、受容体

【目的】我々は睡眠・覚醒や摂食に関わる神経ペプチドの orexin-A の知覚神経への作用に関する研究から、一次知覚神経へ入力する orexin 神経の活動が炎症性または神経障害性疼痛で低下する可能性を報告している (Ishikawa et al., 2017, Yamaguchi et al., 2020)。一方、中脳辺縁系 dopamine (DA) 神経が投射する側坐核には orexin-A が結合する OX_1 , OX_2 受容体 (-R) が分布する。我々は orexin-R の antagonist の MK-4305 または EMPA の側坐核への局所投与は同部位の OX_2 -R の遮断により DA 放出を促進することを報告した (Kawashima et al., 2022)。しかし、orexin-R antagonist が惹起した側坐核の DA 放出の亢進へ炎症性または神経障害性疼痛が及ぼす影響は明らかでない。そこでこれらの疼痛が MK-4305 と EMPA の側坐核への灌流投与による同部位の細胞外 DA 量の増大へ及ぼす影響について脳微小透析法により検討した。【方法】実験には S-D 系雄性ラットを用いた。全身麻酔下で透析プローブ装着用ガイドカニューレを側坐核へ植立すると共に、両後肢足底への起炎物質の carrageenan を 2% 含む薬液か溶媒 (saline) の皮下投与 (0.25 ml), または、坐骨神経を剖出し絹糸で部分結紮するか剖出のみの sham 処置を行った。微小透析膜を先端に備えたプローブをガイドカニューレに装着して改良リンゲル液を灌流し、側坐核から回収した細胞外液中の DA を HPLC-ECD 法で定量した。【結果】対照群の DA を MK-4305 は約 50%, EMPA は約 40% 増加させたのに対し、carrageenan 処置または坐骨神経の結紮の結果、DA を MK-4305 は約 25%, EMPA も約 20% しか増加させなかった。EMPA による DA の増加

を OX_2 -R agonist の orexin-B の併用投与は打ち消した。【考察】 OX_2 -R の遮断による側坐核の DA 放出の促進は、炎症性または神経障害性疼痛により低下することが示唆された。これらの慢性痛下では、側坐核の DA 放出を抑制する OX_2 -R への内因性 agonist の刺激が減少することが推察された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-37] タクロリムス (FK506) は骨の再生・修復において異常な骨形成を誘発する

畔津 佑季^{1,2}、大竹 開³、西田 訓子⁴、唐川 亜希子^{1,2}、茶谷 昌宏^{1,2}、高見 正道^{1,2} (1. 昭大 院歯 歯科薬理、2. 昭大 薬理科学研究セ、3. 昭大 院歯 歯内治療、4. 昭大 院歯 医科歯科連携診療)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、細胞外マトリックス

【目的】免疫抑制薬タクロリムス (FK506) は正常な実験動物の骨密度に影響を及ぼすという報告があるものの、骨欠損などの病態に及ぼす作用は不明である。本研究では、マウスと再生能力が高いメダカの骨修復・再生モデルを用いて FK506 が骨病態に及ぼす作用を解析した。【方法】骨芽細胞が赤色蛍光タンパク質で標識される遺伝子改変メダカの尾ヒレをメスで切断し、1 μ g/ml FK506 溶液中で 20 日間飼育して再生過程の観察、骨芽細胞に関連する遺伝子発現解析、細胞増殖アッセイを行った。次に大腿骨を穿孔したマウスに FK506 を 5 mg/kg 投与し骨修復に及ぼす影響を解析した。さらにマウス頭蓋骨由来の骨芽細胞集団 (pOB) を 1 μ M FK506 存在下で 7 日間培養し、細胞数の測定と遺伝子発現解析を行った。また骨芽細胞へ分化可能なマウス胎児線維芽細胞 (MEF) の増殖能に及ぼす影響も解析した。【結果】尾ヒレを切断したメダカに FK506 を投与すると骨芽細胞増加に伴いコントロール群の約半分の期間で尾ヒレが構成する骨 (鰭条骨) ごと元の長さまで再生したが、骨形態に異常が生じた。また FK506 は骨芽細胞分化に影響を及ぼさず、再生中の鰭条骨先端部で細胞増殖を促進した。マウス大腿骨の穿孔部は 2 週間以内に新しい骨で完全に塞がれ修復された。一方、FK506 投与群も完全に修復されたが、骨欠損部の周囲で新しい骨基質が形成され骨の表面が異常に隆起した。また FK506 は pOB の分化には影響を及ぼさず増殖を促進したが、MEF の増殖は促進しなかった。【考察】FK506 によって骨修復・再生中に生じる異常な骨形成促進作用は骨芽細胞の増加に起因することが示唆された。また MEF の増殖は促進せず pOB は促進したことから細胞種の違いによって FK506 の増殖促進効果が異なる可能性が示された。機序として薬理作用であるカルシニューリン阻害の関与が示唆されるが、今後詳細な解析が必要である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-38] アルツハイマー病における GPRC6A- テストステロンシグナル伝達を介したミクログリアの機能調節機構

杜 海妍¹、溝上 顕子²、佐野 朋美¹、山脇 洋輔³、自見 英治郎^{2,4}、兼松 隆¹ (1. 九大 院歯 口腔機能分子、2. 九大 院歯 口腔脳機能病態、3. 第一薬科大 先端薬理、4. 九大 院歯 口腔細胞工学)

キーワード：中枢神経、加齢・老化、オートファジー

[Purpose] Epidemiological studies have shown that the incidence of Alzheimer's disease (AD) in men is significantly lower than in women, potentially due to the influence of testosterone. Microglia, the primary innate immune cells in the brain, play a crucial role in AD by releasing inflammatory cytokines and degrading aggregated amyloid β (A β) through phagocytosis and lysosomal degradation, including autophagy. In this study, we investigated the role of testosterone in modulating autophagic activity in microglia by inhibiting mTOR signaling pathway through the non-genomic testosterone signaling pathway via G protein-coupled receptor, class C, group 6, subtype A (GPRC6A). We used compound X, an allosteric GPRC6A antagonist, to specifically inhibit GPRC6A-mediated signaling to enhance microglial autophagy, potentially as a therapeutic target for AD. [Materials & Methods] Male

and female 5x FAD AD model mice were used. We performed an orchidectomy to assess the effect of testosterone. Autophagic flux was assessed by immunoblotting in human microglia cell lines HMC3 and mouse microglia cell lines MG6. Phosphatidylethanolamine-conjugated microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3-II) or p62, were used as indicators for selective autophagy. *Gprc6a* was silenced using two independent shRNAs.[Results & Conclusion] Brain sections from male and female 5xFAD mice showed suppressed autophagy in female microglia. In orchidectomized AD mouse brains, autophagy was also suppressed in microglia, indicating the contribution of testosterone to autophagic activity. Testosterone stimulation in MG6 cells suppressed the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK), subsequently suppressing mTOR activation and promoting A β -induced autophagy, which facilitates the degradation of A β . Autophagic vacuoles increased upon co-stimulation with A β and testosterone. Genetic knockdown of GPRC6A restored ERK phosphorylation, indicating that testosterone signaling in microglia is predominantly mediated by GPRC6A. Additionally, treatment with compound X significantly suppressed ERK phosphorylation and enhanced autophagic flux in MG6 cells. These findings suggest that testosterone-mediated inhibition of GPRC6A signaling enhances A β -induced autophagy in microglia, contributing to the lower AD susceptibility in men. Pharmacological inhibition of GPRC6A could represent a novel therapeutic target for AD.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-39] Dennd2c はマクロファージの突起形成を調節することにより 破骨細胞の分化と多核化を負に制御する

小柳 悠¹、坂井 詠子¹、山口 優¹、筑波 隆幸¹ (1. 長崎大 院医歯薬 歯科薬理)

キーワード：●

背景

破骨細胞は骨吸収に関与する多核巨細胞である。破骨細胞の多核化と分化過程において、様々な低分子 GTPase が関与している。しかし、破骨細胞の分化における低分子量 GTPase の制御分子の役割については不明な点が多い。本研究では、Rab GTPase のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) と推定される Dennd2c の破骨細胞分化における役割を検討した。

方法

RANKL 刺激したマウスマクロファージ由来の RAW-D 細胞を用いて Dennd2c ノックダウンおよび過剰発現実験を行った。定量リアルタイム PCR およびウェスタンブロットにより破骨細胞マーカー分子の発現レベルを解析した。形態学的な解析は共焦点レーザー蛍光顕微鏡免疫蛍光顕微鏡と位相差顕微鏡で行った。

結果

Dennd2c ノックダウンを行うと破骨細胞への分化、骨吸収活性、および破骨細胞マーカー分子の発現を促進した。逆に Dennd2c の過剰発現を行うと破骨細胞への分化が抑制され、骨吸収活性、および破骨細胞マーカー分子の発現を阻害した。形態学的には、Dennd2c 過剰発現マクロファージは紡錘形の単核細胞と突起を示した。Dennd2c 過剰発現細胞をアクチン重合阻害剤 Latrunculin B で処理すると、多核および TRAP 陽性破骨細胞の形成が一部回復した。しかし Cdc42 阻害剤 ML-141 または Rac1 阻害剤 6-thio-GTP で処理すると、突起の形成が阻害された。

結論 :Dennd2c は、マクロファージの突起形成を調節することにより、破骨細胞の分化と多核化を負に制御することが示された。

【会員外共同研究者】

Farhana Fatima¹、山田志津香²、介田 圭²、江越 貴文²、平 曜輔²、村田比呂司³

1 長崎大 院医歯薬 歯科薬理、2 長崎大 院医歯薬 保存修復、3 長崎大 院医歯薬 歯科補綴

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-40] う蝕原性細菌に対するスピクリスポール酸およびその誘導体の抗菌効果

シリテイアントン チュテイパー¹、山崎 亮太¹、吉岡 香絵¹、有吉 渉¹ (1. 九歯大 感染分子生物)

キーワード：微生物、う蝕、細菌

To compare the effect of spiculisporic acid, a biosurfactant derived from *Penicillium spp.*, and its derivatives (SA, DA, D1Na, O3Na, and U3Na), against two oral microbial species, *Streptococcus mutans* UA159 and *Streptococcus sobrinus* ATCC 33478, which cause dental caries. To examine the minimum inhibitory concentrations (MICs) and minimum biofilm inhibitory concentrations (MBICs) of 5 types of SA by comparing the optical density at 600 nm and 540 nm, respectively. The evaluation of biofilm formation was conducted using crystal violet staining. After the determination of MIC, the cultures of *S. mutans* UA159 and *S. sobrinus* ATCC 33478 were incubated for various times to investigate the bactericidal effect with the MICs, and the number of colonies was observed throughout time using spotting plate assays. The antimicrobial effects of SA and its derivatives were compared, and SA and D1Na were the most effective, with MICs of 2.5 mg/mL against *S. mutans*. Conversely, O3Na exhibited the least effectiveness, with a MIC of 20 mg/mL against *S. mutans*. The MICs for *S. sobrinus* were 2.5 mg/mL for SA and D1Na, but 20 mg/mL for U3Na. SA had potent bactericidal activity, resulting in a reduction to 10^{-6} in *S. mutans* and to 10^{-5} in *S. sobrinus* within 1 minute. DA was less effective; it reduced only 2.5% of *S. mutans* and 91.2% of *S. sobrinus*. The concentration of 2.5 mg/mL U3Na had a significant bactericidal effect. The growth of *S. mutans* was inhibited by 73.56%, and biofilm development was reduced by 97.03% at this concentration. O3Na exhibited the least effectiveness, while both species exhibited minimal inhibition. The results indicate that SA and its derivatives, U3Na and D1Na, have the potential to function as oral antibacterial agents.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-41] 低出力パルス超音波 (LIPUS) は BMP-2 と協調して未分化間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進する

スーミヤット パイン^{1,2}、西田 崇¹、滝川 正春³、窪木 拓男²、久保田 聡¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔生化、2. 岡大 院医歯薬 インプラント再生補綴、3. 岡大 院医歯薬 歯先端領域研究セ)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、メカニカルストレス

Objective: Suppression of adipogenesis from mesenchymal stem cells (MSCs) usually leads to osteoblastogenesis. Previously, we demonstrated that low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) suppressed adipogenesis. However, its effect on osteogenic differentiation was not clearly shown. This study aims to investigate the detailed effect of LIPUS on osteoblastogenesis.

Methods: After C3H10T1/2 cells had reached confluence, the medium was replaced to osteogenic medium, and the cells were cultured for 7 days. For 3 days before the end, LIPUS (3.0 MHz, 60mW/cm²) was applied in the presence of BMP-2 for 20 min per day. The gene expressions of osteoblastic markers were analyzed by quantitative RT-PCR, and CCN2 (cellular communication network factor 2) production was detected by Western blotting.

Results: Although *Runx2* (runt-related transcription factor 2), *Sp7* (osterix), and *Alp* (alkaline phosphatase) expressions were not upregulated by LIPUS treatment alone, *Runx2* expression trended to be increased with LIPUS combined with BMP-2. *Bmp2* expression itself had no change by

combination of LIPUS and BMP-2. On the other hand, *Ccn2* expression was increased by LIPUS with BMP-2 at both mRNA and protein levels.

Discussion: This study suggests that LIPUS that combined with BMP-2 may upregulate *Runx2* expression. Promotion of osteoblastogenesis from MSCs may be related to CCN2 increased by LIPUS in the presence of BMP-2.

(2024年11月2日(土) 13:00～18:00 ポスター会場)

[P1-1-42] The involvement of Arl4c in tooth germ development

TRUONG THI KIM THINH¹、藤井 慎介^{1,2}、清島 保¹ (1. 九大 院歯 口腔病理、2. 九大 院歯 DDR研究センター)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、シグナル伝達

Murine tooth germ development is required interactions between the odontogenic epithelium and mesenchyme, and activation of several growth factor signaling pathways. Our recent studies showed that the ADP-ribosylation factor (Arf)-like 4c (Arl4c) was contributed to the proliferation of ameloblastoma, which shares its origin with the odontogenic epithelium. However, its role in tooth germ development is still not well known. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) analysis revealed that Arl4c was specifically expressed in epithelium of postnatal day 1 (P1) mouse molars. Arl4c was highly expressed in non-ameloblasts and inner enamel epithelium, which include immature cells, of P7 mouse incisors. In cultured mouse tooth germ rudiments, treatment with SecinH3, an inhibitor of the ARNO/Arf6 pathway (a possible downstream target of Arl4c signaling), reduced the size, width, and cusp height of tooth germ, and the thickness of the eosinophilic layer. Loss-of-function experiments using siRNAs and shRNA demonstrated that Arl4c expression was involved in cell proliferation and osteoblastic differentiation in odontogenic epithelial cells. Finally, RNA-seq analysis with gene set enrichment analysis (GSEA) and Gene Ontology (GO) analysis showed that osteoblastic differentiation-related gene sets and/or GO terms were downregulated in shArl4c-expressing odontogenic epithelial cells. These findings suggest that the Arl4c-ARNO/Arf6 pathway axis governs tooth germ development through osteoblastic differentiation.

(2024年11月2日(土) 13:00～18:00 ポスター会場)

[P1-1-43] New insights into growth plate closure: effects of aging on growth plate morphology, mineral content, and extracellular matrix in mice

余 心航^{1,2}、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)

キーワード：骨・軟骨・関節、加齢・老化、細胞外マトリックス

The growth plate of long bones is composed of hyaline cartilage, where longitudinal bone growth occurs. In humans, the growth plate cartilage is completely replaced by bone near the end of puberty. On X-ray images, growth plate closure is observed when a dark band of growth plate cartilage that turns white due to ossification. However, in rodents, growth plate closure is known to be delayed and incomplete. To date, growth plate closure has been studied mainly radiologically, but not histologically, and the closure process is not fully understood. In this study, we examined mineral concentration in growth plates with SEM/EDS in young and aged mice. The concentrations of phosphorus and calcium were low in the young growth plate, while there were both high and low areas of these minerals in the aged. The immunolocalization of aggrecan and type II collagen, which

are major components of cartilage, were examined and was found throughout the growth plate in the young, but sparsely in the aged. Alcian blue was used to detect glycosaminoglycans, which were found to be abundant in the aged. These results indicate that the growth plate partially calcified with age and the calcified region was calcified cartilage rather than bone.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-44] Enamel biomineralization and proteolysis of amelogenin during mouse firstmolar development

韓 宇¹、中村 恵¹、笹野 泰之¹ (1. 東北大 院歯 顎口腔組織発生)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、その他

Enamel is a highly mineralized tissue containing unique proteins such as amelogenin. Amelogenin is the predominant protein in developing enamel and is cleaved by MMP-20. The degradation of enamel proteins is closely related to enamel mineralization. This study investigated the temporal changes in mineral content and immunolocalization of amelogenin and MMP-20 during mouse enamel development. SEM/EDS was used to examine concentrations of carbon, phosphorus, and calcium in the first molar and the surrounding bone at postnatal days 7, 10, 14, and 21. In enamel, phosphorus and calcium concentrations rapidly increased from day 7 to 14 and were significantly lower until day 10 and higher after day 14 than in dentin and the surrounding bone. Conversely, carbon concentration of enamel was significantly higher until day 10 and lower after day 14. Our immunohistochemistry showed that amelogenin was distributed throughout the enamel and both ameloblasts and odontoblasts expressed MMP-20 at day 7. At day 10, the cusp side of the enamel was mineralized and had disappeared due to demineralization process. Amelogenin was observed in the remaining enamel matrix and both ameloblasts and odontoblasts expressed MMP-20. This study provides new insights into the relationship between enamel biomineralization and enamel protein degradation.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-45] 口腔扁平上皮癌における血管内皮細胞増殖因子受容体 2 (VEGFR2) の発現

Li Li-Jie^{1,2}、宇佐美 悠^{1,3}、寺本 朱里^{1,4}、廣瀬 勝俊^{1,3}、豊澤 悟¹ (1. 阪大 院歯 口腔病理、2. 台北医大 歯、3. 阪大 感染症総合教育拠点、4. 阪大 院歯 口外 2)

キーワード：上皮組織、腫瘍、受容体

Introduction& Purpose: Vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2) is a key receptor tyrosine kinase involved in VEGF signaling, which is known to play a crucial role in endothelial cell proliferation. Endothelial cell proliferation is initiated by phosphorylated VEGFR2 following VEGFA binding and is further regulated by the translocation of VEGFR2 to the nucleus. Additionally, several studies have demonstrated that VEGFR2 expression in tumor cells promotes tumor development. However, the role of VEGFR2 expression, particularly in the nucleus, in oral squamous cell carcinoma (OSCC) remains unclear. Materials & Methods: Public clinical datasets were analyzed to compare VEGFR2 and VEGFA expression in tumor and normal tissues. Immunohistochemical staining of tissue microarrays (TMA) and patient samples was used to assess the expression of VEGFR2 and Ki67, a proliferation marker, across different tumor stages. In vitro studies used recombinant

VEGFA treatment to observe VEGFR2 expression in OSCC cells, both with and without the VEGFR2 antagonist ramucirumab. The functional impact of VEGFR2 activation was evaluated using a colony formation assay. Results & Conclusion: VEGFR2 and VEGFA were upregulated in tumors compared to normal tissues. Immunohistochemistry revealed a positive correlation between both cytoplasmic and nuclear VEGFR2 expression and tumor stage, as well as tumor metastasis. Additionally, tumor with high Ki67-positive levels showed significantly higher nuclear VEGFR2 expression. In OSCC cells, VEGFA treatment increased VEGFR2 expression in both the cytoplasm and nucleus, which was blocked by ramucirumab treatment. Functionally, VEGFA treatment enhanced OSCC cell colony formation, which was impeded by VEGFR2 blockade. Our research indicates that activated VEGFR2 contributes to OSCC proliferation, highlighting the potential role of the nuclear translocation of VEGFR2 in OSCC progression. Ongoing studies using a 4NQO-induced OSCC mouse model have aimed to elucidate the involvement of the VEGFA-VEGFR2 axis in OSCC cancer progression.

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-46] 腺がん細胞における RASEF 発現の影響

武中 守¹、小野寺 貴恵¹、佐藤 啓子¹、筑波 隆幸²、門脇 知子¹ (1. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、2. 長大 院医歯薬 歯科薬理)

キーワード：その他、腫瘍、細胞接着

口腔がんにおいては転移の有無が重要な予後因子であるが、現時点で高精度に転移を予測できるマーカー分子は見出されておらず、新規転移予測マーカー分子の発見が急務である。我々は新規転移予測マーカー分子候補として RASEF (RAS and EF-hand domain containing protein) に着目した。RASEF は予後不良の肺がん、乳がんなどに高発現することが報告されているが、Human Protein Atlas データベースを用いた予後解析では、頭頸部がんや膵臓がん、子宮頸がんにおいて、RASEF 高発現群は低発現群と比較して生存率が低い傾向が見られた。

そこで本研究では、RASEF 非発現株であるヒト子宮頸がん細胞株 HeLa および膵臓腺がん細胞株 MIA PaCa-2 の GFP 融合 RASEF 発現株を作製し、RASEF 発現がこれら細胞株に与える影響を検討した。MIA PaCa-2 細胞については、RASEF の常時活性型発現株および不活性型発現株の作製も行った。

RASEF を発現させた HeLa 細胞はアクチン細胞骨格に乱れが見られ、細胞の形態が変化していた。細胞増殖速度には大きな違いは見られなかったが、RASEF 発現 HeLa 細胞ではコンフルエントに達した後も増殖が見られた。スクラッチアッセイでは、細胞間の接着性が減弱し、遊走した細胞がスクラッチ間隙に生着して飛び石上にコロニーを形成した。RNA-seq 解析によって RASEF 発現 HeLa 細胞とコントロール細胞間で遺伝子発現を比較すると、細胞外マトリックスや細胞間接着に関与する遺伝子群に差が見られた。MIA PaCa-2 は球形および紡錘形接着細胞ならびに浮遊細胞を含んでいるが、常時活性型 RASEF 発現株では球形の細胞の割合が減少し、不活性型 RASEF 発現株では球形の細胞の割合が増加していた。

これらの結果から、RASEF がこれらがん細胞株において細胞間接着や形態制御に影響を及ぼすことが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-47] Fgfr3 を発現する長管骨間葉系凝集のサブセットは背側の軟骨内骨化に寄与する

山邊 みな¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、発生・分化、細胞周期・細胞分裂

長管骨は軟骨内骨化によって形成される。骨発生初期に間葉系凝集が出現し、その後軟骨原基となり、周囲の軟骨膜と協調しながら骨の発生・成長が起こることがこれまでに明らかとなっている。その中で FGFR3 は軟骨原基

の中央に位置するサブセットを標識し、それらの細胞はほぼ全ての骨格系細胞の起源となることが分かっている。しかしながら、軟骨原基よりも前の時期である間葉系凝集の時点での FGFR3 の発現や FGFR3 を発現する細胞の動態については解明されていない。

本研究では間葉系凝集における FGFR3 を発現する細胞に着目し、FGFR3 陽性細胞の運命を細胞系譜追跡の手法を用いて明らかにした。まず *Fgfr3-creER; R26R^{tdTomato}* マウスを作製し、タモキシフェンを胎生期の様々な時期特異的に投与し（間葉系凝集形成期の胎生 10.5 日 (E10.5)、軟骨原基形成期の E12.5）系譜追跡を行ったところ、*Fgfr3-E12.5* の細胞は骨髄全体に分布していたが、*Fgfr3-E10.5* の系譜細胞は主に出生後の骨芽細胞、間質細胞、軟骨細胞などの骨格細胞の背側領域のみに寄与していた。さらにこれらの FGFR3 陽性細胞の機能を明らかにするために、ジフテリア毒素 A (DTA) を用いた細胞死誘導実験を行った。*Fgfr3-creER; R26R^{tdTomato/DTA}* マウスに対して E10.5、E12.5 でタモキシフェンを投与したところ、両者で著しい長管骨の形成不全が認められた。このように、FGFR3 を発現する間葉系凝集の細胞は、骨の背側のみに寄与していることが明らかとなり、さらにこれらの細胞は骨の長軸方向の成長にも重要な役割を果たしていることが解明された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-48] 唾液分泌にに対するセロトニン (5-HT) の抑制作用

加藤 志織¹、根津 顕弘²、谷村 明彦² (1. 北医大 歯 5 年、2. 北医大 歯 薬理)

キーワード：唾液・唾液腺、血流、生理活性物質

セロトニン (5-HT) は中枢神経系において情動行動や嘔吐に関わる神経伝達物質として広く研究されている。摂食障害患者では唾液中の 5-HT 濃度が高いことが報告されているが、5-HT と唾液分泌との関係は全く明らかにされていない。本研究では、唾液分泌における 5-HT の作用を明らかにするため、5-HT およびアセチルコリン (ACh) の静脈内持続投与によるラットの耳下腺および顎下腺における唾液分泌と腺血流動態を測定した。5-HT (1、20 および 60 nmol/min) は耳下腺と顎下腺の無刺激時の唾液分泌量を変化させなかったが、ACh による唾液分泌を低下させた。20 nmol/min の 5-HT は、ACh (60 – 1080 nmol/min) による耳下腺と顎下腺からの唾液分泌を 30 – 70% に低下させた。また高用量の 5-HT (60 nmol/min) は、顎下腺からの唾液分泌を完全に抑制し、耳下腺からの唾液分泌を 20 – 40% に低下させた。この結果から、耳下腺は顎下腺と比較して 5-HT による分泌抑制に対する抵抗性を持つことが明らかとなった。この 5-HT による唾液分泌の抑制のしくみを明らかにするため、ACh による耳下腺と顎下腺の腺血流変動に対する 5-HT の影響を 2 次元レーザー血流計を用いて測定した。20 nmol/min の 5-HT は ACh による耳下腺と顎下腺の血流上昇を低下させなかったが、60 nmol/min では耳下腺と顎下腺でともに約 60% に低下させた。これらの結果から、20 nmol/min の 5-HT による分泌抑制は腺血流以外の要因が関与することが示唆された。耳下腺や顎下腺に発現する 5-HT 受容体サブタイプを RT-PCR 法により調べたところ、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT₄、5-HT_{5b} および 5-HT₇ の発現が認められ、特に 5-HT_{5b} 受容体の発現が顕著であった。これらのサブタイプが 5-HT による唾液分泌抑制に関与する可能性が考えられることから、今後は唾液分泌や腺房細胞の Ca²⁺ 応答に対する特異的作動薬や遮断薬を用いた検討や、各唾液腺における 5-HT 受容体サブタイプ発現量について解析する予定である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-49] 骨髄ニッチ細胞の骨再生過程における貢献

高島 廉^{1,2}、齊藤 那有^{1,2}、永田 崇²、松下 祐樹^{1,2} (1. 長大 歯学部、2. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、シグナル伝達

骨再生過程では、骨格幹細胞をはじめ、骨芽細胞や骨髄間質細胞など様々な階層の骨格系細胞が損傷部位に集まり、協調するように骨再生を引き起こすことが近年明らかになった。また同時に、骨格系細胞だけでなくともに骨髄

ニッチを構成する血球系細胞や血管系細胞も骨再生に貢献しているもの、その動態や機序については完全には解明されていない。今回われわれは、骨髄マクロファージや血管内皮細胞に着目し、その細胞系譜をトレースすることで、骨髄ニッチ細胞の経時的な骨再生への貢献を明らかにした。本研究では骨髄マクロファージとその系譜細胞を標識する *LyzM-cre; R26RtdTomato* マウス、血管内皮細胞とその系譜細胞を標識する *Tie2-cre; R26RtdTomato* マウスを用い、それぞれのマウスに対して生後 4 週齢で大腿骨骨幹部に直径 0.9mm の円形骨欠損を作成し、治癒過程を経時的に免疫組織学的に解析した。術後 2-4 日にかけてマクロファージや血管内皮細胞とその系譜細胞は再生部位に集まっていた。特に *Tie2-cre* 陽性血管内皮細胞は *CD31^{high}EMCN^{high}* の Type H 血管となっており、再生部位に集積した血管周囲には骨形成の初期にみられる ALPL の発現が認められており、骨再生部位には血管の集積とともに骨格系細胞を引き寄せて治癒が起こることが示唆された。本発表では骨髄マクロファージ、血管内皮細胞の細胞系譜を中心とした、血球・血管・骨格系細胞が織りなす骨再生機構の動態を詳細に示す。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-50] 歯周病原細菌に対して抗菌活性を示すヒト口腔常在細菌の探索

浦崎 奈緒¹、永尾 潤一^{2,3}、岸川 咲吏^{2,3}、田中 芳彦^{2,3} (1. 福歯大 リサーチスチューデント、2. 福歯大 機能生物化学 感染生物、3. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

近年、歯周病をはじめとする口腔疾患が口腔内だけでなく、糖尿病や誤嚥性肺炎などの全身疾患に影響を与えることが報告され、注目されている。ヒト口腔内のデンタルプラークには 700 種類以上の細菌が同定されており、口腔細菌叢が形成されている。口腔細菌叢において、細菌は互いに相互作用しており、様々な共生や拮抗の関係を形成していると考えられる。しかし口腔内の清掃不良などの様々な環境要因により口腔細菌叢のバランスが崩れると病原細菌が優位になり、歯周病などの口腔疾患を発症すると考えられる。口腔内の細菌間の拮抗現象の一つとして、ある種の細菌は抗菌因子を産生することで競合する細菌の増殖抑制し、自己増殖のために優位な生存環境を作り出していると考えられる。我々は、健康者の口腔細菌叢には、歯周病原細菌に対して抗菌活性を示す口腔細菌が存在し、健康な口腔細菌叢のバランスが維持されているのではないかと仮説を立てた。本研究では、健康者のプラーク中に存在する口腔細菌から、歯周病原細菌に対して抗菌活性を示す口腔内細菌を特定し、その作用機序を解明することを目的とする。我々はこれまでに、健康者のプラークから、Red complex に分類される歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* に対して抗菌活性を示す細菌のスクリーニングを行ってきた。その中で、いくつかの細菌が *P. gingivalis* に対して抗菌活性を示すことを見出している。本発表では、スクリーニングにより単離された口腔細菌の特性と産生される抗菌因子について報告する。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-51] 骨肉腫の多様な細胞起源と腫瘍形成における骨髄間質細胞の役割

細川 知世^{1,2}、杉浦 真紀^{1,2}、近藤 圭太²、松下 祐樹² (1. 長大 歯、2. 長大 院医歯薬 細胞生物学)

キーワード：骨・軟骨・関節、腫瘍、受容体

骨髄に存在する骨格幹細胞は、強力な骨分化能により再生医療に貢献する「光」の側面を持つ一方で、自身が直接がん化することで骨肉腫の発生源となる「影」の側面を併せ持つ。近年、小児・成長期における骨髄骨内膜領域に *FGFR3* を発現する新たな幹細胞である骨内膜幹細胞が発見され、骨の成長や再生に寄与すると同時に、がん抑制遺伝子 *p53* の欠失により、変異幹細胞が異常増殖することで 100% の確率で巨大な骨肉腫が形成されることが明らかとなった。このことから骨内膜幹細胞は骨肉腫の細胞起源であると考えられるが、同時にがんのバイオロジーを考えると、がん細胞の起源はさまざまであることが近年明らかになっている。実際、骨肉腫の好発

年齢は 10-20 代と 70 代以降の二峰性であり、骨内膜幹細胞以外の骨格系細胞が骨肉腫を形成するか、またその動態については完全には解明されていない。今回われわれは成体の骨髓骨格幹細胞とも言われる骨髓間質細胞に着目して、骨肉腫の多様な起源とその詳細に迫った。本研究では骨髓間質細胞を標識する *Lepr-cre*; *R26RtdTomato* マウスを用い、さらに *p53* を欠失させた *Lepr-cre*; *Trp53fl/fl*; *R26RtdTomato* マウスを作出し、長期に渡り経過観察した。小児・成長期の骨格幹細胞を標識する *Fgfr3-creER*; *Trp53fl/fl*; *R26RtdTomato* マウス（生後 21 日でタモキシフェン投与）が生後 9 か月で 100% の確率で骨肉腫を形成したのに対して、*Lepr-cre*; *Trp53fl/fl*; *R26RtdTomato* マウスは生後 12 か月を超えた時期から一部のマウスで骨肉腫の形成が認められた。本発表ではさらに成体の *LepR* 陽性間質細胞由来の骨肉腫について、免疫組織学的解析、シングルセル RNA-seq による解析を行っており、その詳細を紹介する。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-52] 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の Mfa1 線毛における新規線毛成分の解析

吉村 唯¹、内記 良一¹、三輪 尚慶^{1,2}、廣畑 誠人¹、西川 清¹、名和 弘幸²、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 小児歯)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【背景】グラム陰性偏性嫌気性菌 *Porphyromonas gingivalis* は、慢性歯周炎の最も重要な関連菌と目されている。標準株として汎用される *P. gingivalis* ATCC 33277 株は *FimA* および *Mfa1* の 2 種類の線毛を持つ。本菌株の *Mfa1* 線毛は *mfa* クラスターから発現する *Mfa1*-*Mfa5* の 5 つのタンパク質から成るが、それらの中で *Mfa1* は主要成分を構成し、*Mfa3*、*Mfa4* および *Mfa5* は先端にて複合体を形成していると考えられている。近年我々は、*P. gingivalis* EM3 株には *mfa5* の下流に *mfa5* と類似した ORF がタンデムに存在することを報告した。【目的】そこで本研究では、*mfa5* 類似遺伝子 (*mfa5* -2) の遺伝子産物が *Mfa1* 線毛の構成成分であるという仮説を立て以下の解析を行った。【方法】Jl-1 株 (ATCC 33277 株由来 *fimA* 欠損株) 及び EM3 株から *Mfa1* 線毛を精製した。精製線毛を SDS-PAGE により展開し、CBB 染色を行った。EM3 株の精製線毛では検出され、Jl-1 株では検出されない 250-kDa バンドの質量分析を行った。さらに、*Mfa5*-2 に対するポリクローナル抗体を用いてウェスタンブロット解析を行った。【結果】質量分析により 250-kDa タンパク質は *Mfa5*-2 に相当するタンパク質と同定された。ウェスタンブロット解析でも、EM3 株の精製線毛において、250-kDa の位置に抗 *Mfa5*-2 抗体と強く反応するバンドが検出された。【考察】EM3 株の精製線毛には、*mfa* クラスターの最下流に位置する *mfa5* -2 の転写産物が含まれることが考えられた。今後は新規線毛タンパク質 *Mfa5*-2 の局在および機能を明らかにしたい。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-53] TGF β -Myc は p53 欠損骨肉腫発症における発がん機軸である

永吉 優真¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、腫瘍、シグナル伝達

【目的】ヒト骨肉腫では TGF β の発現が亢進している。これまでに我々は、骨肉腫発症モデル、前骨芽細胞特異的 p53 欠損マウス (*Sp7/Osterix-Cre*; *p53fl/fl* マウス、以下 OS マウス) を用いて、c-Myc (Myc) が p53 欠損骨肉腫の発生に中心的な役割を果たしていることを報告した。そこで本研究では、この OS マウスを用いて骨肉腫発症における TGF β と Myc の機能相関を検討した。

【方法】OS マウス由来骨肉腫細胞を TGF β 1、TGF β RI (ALK5) 阻害剤 SB431542 あるいは Myc 阻害剤 10074-5G で処理した。Myc と TGF β 1 の発現は、ウェスタンブロッティング、Q-PCR で評価した。OS マウ

スの骨肉腫組織を用いて免疫組織染色を実施し、Myc と TGF β 1 の発現を検出した。OS マウスに TGF β RII 欠損マウスを交配し骨肉腫発症を観察した。骨肉腫を発症した OS マウスには SB431542 を投与した。

【結果】 OS マウスの骨肉腫細胞に、TGF β 1 あるいは SB431542 を作用させると、それぞれ Myc の発現が亢進あるいは阻害された。また 10074-5G を作用させると TGF β 1 の発現が阻害された。骨肉腫組織においては Myc と TGF β 1 の発現細胞が一致した。一方、TGF β RII ヘテロ欠失を有する OS マウスは、OS マウスと比較して寿命が長く、骨肉腫発症率が低いことが観察された。SB431542 の投与で骨肉腫発症後の OS マウスの寿命が延長された。

【結論】 TGF β シグナルは p53 欠損骨肉腫発症を促進する。TGF β と Myc は互いに発現を亢進させる。TGF β と Myc は骨肉腫発症における発がん機軸である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-54] 骨肉腫細胞への静水圧の影響

田中 幸恵¹、鈴木 佑生¹、上野 智也¹、大谷 昇平¹、伊藤 公成¹ (1. 長大 院医歯薬 分子腫瘍生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、腫瘍、メカニカルストレス

【目的】 生体内の細胞は常時さまざまなメカニカルストレスを受けている。しかしながら、細胞の腫瘍化・がん化の分子メカニズムの解析において、メカニカルストレスの影響を検討した報告はほとんどなく、特に静水圧（水圧）とがん関連遺伝子の発現制御機序の関連を論じた報告は皆無である。そこで本研究では骨肉腫を対象にして、加圧下における腫瘍細胞の増殖と、腫瘍発症と進展に必須な「がん遺伝子」の発現変化を解析した。

【方法】 骨肉腫発症モデル、前骨芽細胞特異的 p53 欠損マウス (*Sp7/Osterix-Cre;p53^{fl/fl}* マウス、以下 OS マウス) 由来の骨肉腫細胞およびヒト骨肉腫細胞株を解析に使用した。STREX 社製のガス加圧細胞刺激培養装置を導入し、加圧下での細胞培養を試みた。「がん遺伝子」c-Myc (Myc) および Runx3 の発現は、ウェスタンブロッティングおよび Q-PCR で評価した。

【結果】 これまでに我々は、OS マウスおよび OS マウス由来の骨肉腫細胞の造腫瘍能、すなわち p53 遺伝子欠損型の骨肉腫の造腫瘍能は、Myc および Runx3 の腫瘍化促進機能に依存していることを報告してきた。今回、加圧下で培養を行うと、使用した骨肉腫細胞における Myc および Runx3 の発現が、タンパク質および mRNA レベルで上昇し、細胞の増殖能の亢進することが観察された。

【考察】 これらの結果は、静水圧の上昇が骨肉腫細胞の悪性化につながることを示し、静水圧の上昇が骨肉腫の発症と進展に関与する、新規腫瘍微小環境になりうることを示唆している。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-55] 歯根嚢胞における炎症性サイトカインの局在解析

新地 勇大¹、吉本 尚平^{2,3}、岡 暁子^{3,4}、稲井 哲一郎^{3,5}、岡村 和彦² (1. 福歯大、2. 福歯大 病態構造、3. 福歯大 口腔医学研究センター、4. 福歯大 小児歯、5. 福歯大 機能構造)

キーワード：歯周組織、歯周疾患、シグナル伝達

歯根嚢胞は歯髓の感染により失活した歯の根尖部に生じる嚢胞で、顎骨嚢胞の中で最も頻度が高い。30 ~ 40 代に多いとされ、歯科医師が临床上最も遭遇する嚢胞であると言っても良い。歯根嚢胞は歯原性由来の上皮によって裏装された嚢胞壁を有する炎症性嚢胞であるが、種々の炎症性サイトカインによる歯原性上皮の増殖に関しては未だ不明な部分も多く、その増殖機構を明らかにすることは有用であろう。本研究では歯根嚢胞における炎症性サイトカインを発現する細胞の探索とそれらが歯原性上皮に与える影響について解析を行っている。福岡歯科大学医科歯科総合病院口腔外科において 2022 ~ 2023 年に摘出された歯根嚢胞のうち、嚢胞の裏装上皮、周囲の肉芽組織並びに線維性結合組織の認められる嚢胞壁を有する症例を 30 例抽出し、代表的な炎症性サイトカインであ

る IL-6、IL-1 β 遺伝子について in situ ハイブリダイゼーション解析を行った。その結果、IL-6 は肉芽組織、線維結合組織中の類円形から紡錘形の細胞に発現が見られ、IL-1 β は裏装上皮および肉芽組織中の類円形細胞に発現が見られた。IL-6、IL-1 β の発現細胞を明らかにするために、CD3(T 細胞)、CD20 (B 細胞)、CD68 (マクロファージ)、CD34 (血管内皮細胞)、PDGFR α (線維芽細胞) に対する抗体を用いた免疫染色と in situ ハイブリダイゼーションとの二重染色を行った。その結果、IL-6 発現細胞の一部は PDGFR α 陽性線維芽細胞と考えられた。一方、IL-1 β 発現細胞は上記のマーカー抗体での染色は認められなかった。現在、歯原性上皮株を用いて、これらの炎症性サイトカインと上皮の増殖との関連について解析中である。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-56] 歯小嚢に局在する α - 平滑筋アクチン陽性細胞の骨芽細胞分化能

佐藤 花佳¹、建部 廣明²、溝口 利英³、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯 組織、3. 東歯大 口科研)

キーワード：歯周組織、発生・分化、多能性幹細胞

【目的】 α - 平滑筋アクチン (smooth muscle actin : SMA) は幹細胞あるいは前駆細胞で発現が認められる細胞骨格タンパクで、様々な臓器の創傷後の治癒過程においても見出されることが知られている。そこで本研究では免疫組織化学的ならびに細胞系譜解析的手法を用い、マウス歯周組織発生過程における α -SMA 陽性細胞の分化能を検討した。【方法】胎生 (E) 13 日齢から生後 (P) 15 日齢の α -SMA-CreERT2/ROSA26-loxP-stop-loxP-tdTomato (i α -SMA/Tomato) マウスから下顎を採取し、 α -SMA および Runx2 の局在を観察した。また、P7 の i α -SMA/Tomato マウスにタモキシフェンを 2 日間投与し、7 日後に α -SMA/Tomato 陽性細胞と Runx2 の局在を比較検討した。【結果と考察】蕾状期 (E13) および帽状期 (E14) の歯胚において、歯胚近傍に存在する血管の周囲に α -SMA 陽性細胞が観察されたが、歯胚内部では特異的な反応は認められなかった。鐘状期 (P1) では歯胚周囲に歯槽骨が形成され、それに近接する歯小嚢に α -SMA 陽性細胞が散在性に観察された。歯根形成期 (P7-15) になると、 α -SMA の免疫反応は根尖側に存在する歯小嚢に限局し、歯根膜の骨芽細胞、線維芽細胞およびセメント芽細胞では陰性であった。次に、歯根形成開始直後 (P7) の i α -SMA/Tomato マウスにタモキシフェンを 2 日間投与した。7 日後 (P15)、歯根膜に多数の α -SMA/Tomato 陽性細胞が認められ、一部の陽性細胞は骨芽細胞系譜細胞のマーカーである Runx2 の陽性反応を示した。以上から、 α -SMA 陽性細胞は歯槽骨の形成とともに歯小嚢で認められ、その一部は骨芽細胞へ分化することが明らかになった。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-57] オートファジー及びミトコンドリアを標的とした口腔癌シスプラチン耐性解除

伊藤 菜々穂¹、吉田 国弘^{2,3}、岡元 邦彰²、江口 傑徳² (1. 岡大 歯学部、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 岡大 院医歯薬 口腔顎顔面外科)

キーワード：上皮組織、腫瘍、オートファジー

オートファジー及びミトコンドリアを標的とした口腔癌シスプラチン耐性解除口腔癌に対する抗癌剤としてシスプラチンが用いられているが、プラチナ耐性による再発や予後の不良が長らく未解決のままである。癌細胞が分泌する細胞外小胞 (EV) は、脂質二重膜で薬剤を包み込んで排出する。口腔扁平上皮癌細胞は、この EV 分泌機構を利用して、シスプラチンを排出していると仮定した。この仮説の下、EV 分泌に関わる新規標的を探索することでプラチナ耐性の解除を目指した。まず、ヒト舌癌由来 HSC-3 細胞及び HSC-3-M3 細胞を培養し、上清を 2,000 $\times$ G で遠心して細胞を沈殿させ、回収した上清を 0.2 μ m ポアフィルターで濾過し EVs を回収した。回収した EVs のタンパク質を質量分析装置を用いた LC-MS/MS 法で解析したところ、EVs に含まれていたタンパク質のうちオートファジー始動キナーゼである ULK2 とミトコンドリア分子である TRAP1 が高転移性の舌癌細胞由来

EVs に多く含まれていた。更に Kaplan-Meier Plotter を用い、頭頸部癌患者由来腫瘍 500 検体の RNA-seq データを解析すると頭頸部癌患者の生存率と TRAP1 及び ULK2 の発現量に相関関係があることが分かった。以上から、ULK2 と TRAP1 を新たな標的候補とみなし、オートファジー阻害剤である Bafilomycin A1(Baf)、TRAP1 阻害剤である Gamitrinib (Gam) を舌癌細胞に添加し、MTT アッセイにより相対的な生細胞数を計測した。結果的に Baf と Gam は単独投与で抗癌作用を示し、更にシスプラチンとの併用投与でより強力に癌細胞が抑制された。以上から、TRAP1 及び ULK2 は、口腔頭頸部癌のプラチナ耐性の問題における新規標的候補であり、ミトコンドリア分子及びオートファジー制御分子標的薬はプラチナ耐性問題への新たなアプローチとなりうる。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-58] 顎下腺筋上皮細胞の細胞系譜解析

角 優衣¹、小牧 真緒¹、建部 廣明²、谷村 明彦³、溝口 利英⁴、細矢 明宏² (1. 北医大 歯、2. 北医大 歯組織、3. 北医大 歯 薬理、4. 東歯大 口科研)

キーワード：唾液・唾液腺、発生・分化、多能性幹細胞

【目的】顎下腺の腺房には、唾液を産生する腺房細胞の他に、腺房細胞を包むように位置する筋上皮細胞が存在する。しかし、筋上皮細胞の機能については不明な点が多い。細胞骨格タンパクの一つである α -平滑筋アクチン (smooth muscle actin : SMA) は、筋上皮細胞に局在することが知られている。そこで本研究では、筋上皮細胞の分化能を明らかにする目的で、顎下腺の発生過程における α -SMA 陽性細胞の動態を細胞系譜解析法で検討した。【方法】胎生 (E) 15 日齢から生後 (P) 28 日齢の α -SMA-CreERT2/ROSA26-loxP-stop-loxP-tdTomato (i α -SMA/Tomato) マウスから顎下腺を採取し、筋上皮細胞マーカーとして α -SMA、腺房細胞マーカーとしてアミラーゼの局在を観察した。また、P1 の i α -SMA/Tomato マウスにタモキシフェンを投与し、3-21 日後に α -SMA/Tomato 陽性細胞と α -SMA の局在を比較検討した。【結果と考察】E15 の顎下腺において、間葉組織へ陥入する上皮細胞の周囲に扁平な α -SMA 陽性細胞が認められた。P1 になると、腺房および導管周囲に α -SMA 陽性細胞が散在性に分布し、P28 まで経時的に細胞数は増加した。また、導管の管腔面にならぶ腺房細胞は、アミラーゼ陽性を示した。P1 の i α -SMA/Tomato マウスにタモキシフェンを 2 日間投与した。1 日後 (P3)、 α -SMA/Tomato 陽性細胞は腺房細胞の基底側に認められ、 α -SMA の免疫反応と一致した。しかし 2 週 (P16) 以降になると多数の α -SMA/Tomato 陽性細胞が認められ、一部の細胞は α -SMA 陰性を示した。以上から、唾液腺の発生過程において α -SMA 陽性の筋上皮細胞の一部は、異なる形質を有する細胞へ分化することが示唆された。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-59] Porphyromonas gingivalis による宿主細胞内クリアランス阻害メカニズムの解析

荒井 領¹、内記 良一¹、加藤 綾香^{1,2}、岩瀬 智彦¹、中西 祥吾^{1,3}、長谷川 義明¹ (1. 愛院大 歯 微生物、2. 愛院大 歯 小児歯、3. 愛院大 歯 歯周病)

キーワード：微生物、炎症、細菌

【目的】グラム陰性偏性嫌気性細菌の Porphyromonas gingivalis (P.g. 菌) は、近年、歯周病の主要原因菌であり歯周ポケット内のバイオフィルムに潜伏し、歯周組織の破壊を引き起こすだけでなく、血液や気道を通じて全身へ移行することが明らかになっている。P.g. 菌は、ジンジパインなどのタンパク質分解酵素や、内毒素のリポ多糖 (LPS)、FimA および Mfa1 線毛などの様々な病原因子を持つ。P.g. 菌の線毛の主要成分 FimA および Mfa1 には多様性が認められ、fimA は I, Ib, II III IV V 型に、mfa1 は 70A, 70B および 50 型に分類される。これらの線毛は、P.g. 菌における宿主細胞への付着や、侵入にとって重要な役割を果たすと考えられている。本研究では P.g. 菌の線毛が宿主細胞内生存にどの様に寄与するかを明らかにする事を目的とする。【方法】P.g. 菌は FimA 線毛と Mfa1 線毛の遺伝子型の異なる株を用いて培養細胞株、LA4 に感染させた。共焦点顕微鏡 (LSM) にてオートファ

ジー関連分子の局在を観察した。ウエスタンブロッティング法 (WB) にて LC3 の活性化、免疫沈降法にて LC3 と特異的に結合するタンパク質の共局在を観察した。【結果】LSM の結果、FimA IV 型を有する菌株では LC3 分子の凝集が他の株に比べて有意に少なく、オートファゴソーム形成阻害が示唆された。WB により、P.g. 菌株間で LC3-I/LC3-II 比の差が認められた。免疫沈降法ではオートファジー抑制分子の共局在が認められた。【考察】異なる線毛型を持つ P.g. 菌株間で宿主細胞内のオートファゴソーム形成に有意な差が認められた。特に FimA IV 型を持つ菌株では LC3 分子の凝集が抑制され、オートファゴソーム形成が阻害された。この結果は、P.g. 菌の線毛が宿主細胞のオートファジーを制御し細胞内での生存に寄与している可能性を示唆する。

(2024 年 11 月 2 日 (土) 13:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P1-1-60] 口腔フローラの dysbiosis を調整する *Streptococcus mutans* のシグナルシステムの解明

植松 俊吉¹、泉福 英信¹ (1. 日大松戸歯 感染免疫)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

ヒトの口腔内に存在する *Streptococcus mutans* は齲蝕発症に関わる菌であり、それと同時に日和見菌である *Staphylococcus aureus* を含む様々な菌と複合菌バイオフィルム (BF) を形成する。*S. mutans* による口腔 BF 形成には、スクロースを含む条件下で菌の産生するグルコシルトランスフェラーゼ (GTF) により合成される不溶性グルカンが関与する。このような BF は、齲蝕発症および進行に密接に関わり、口腔細菌叢の dysbiosis を起こし口腔免疫力にも影響を及ぼす可能性がある。*S. mutans* は、グルカン合成に関わる分子 (GtfB, GtfC) やクオラムセンシング (QS) に関わる分子に対するシグナルシステムを有している。これらのシステムが口腔 BF 形成に深く関与している。本研究では、BF を介する口腔細菌叢の dysbiosis に *S. mutans* の様々な QS 機構が関与していると仮説を立て検討を行った。BF 形成実験は、GTF が欠落し BF 形成能を失った *S. mutans* UA159.gtfBC- や *S. aureus* を 96 穴培養プレートに接種後、様々な QS 関連遺伝子の変異株から超音波抽出した成分を加え 0.25% スクロース入り TSB 培地で 16 時間培養を行った。BF をサフラニンで染色後、70% アルコールで色を抽出し 492 nm 吸光値で形成量を検討した。その結果、QS 関連遺伝子である *comD*, *comX*, *luxS* の変異株から抽出された成分は、*S. mutans* UA159 に比べ *S. mutans* UA159.gtfBC や *S. aureus* の BF 形成を有意に減少させた。それらの変異株は、GTF の産生が減少していた。よって、QS 関連の菌体成分は *S. mutans* のみならず日和見菌である *S. aureus* の GTF に依存した複合菌 BF 形成に関与していることが明らかとなった。

一般演題：モリタ優秀発表賞 ポスター発表

モリタ優秀発表賞ポスター発表

2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場 (ポンペ会館 1F)

- [P2-1-01] 象牙芽細胞において Piezo1-TRPA1/TRPV1 機能連関は細胞内アラキドン酸カスケードを介する
倉島 竜哉¹、黄地 健仁¹、木村 麻記¹、澁川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)
- [P2-1-02] 塩味溶液への増粘剤添加によるヒトの味覚強度への影響
前田 知馨代¹、高橋 慎平²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、岩瀬 陽子¹、玄 景華¹、裕 哲崇² (1. 朝日大 歯 障害者、2. 朝日大 歯 口腔機能修復 口腔生理)
- [P2-1-03] 三叉神経痛発症に対する好中球エラスターゼの役割
Zhou Yue¹、人見 涼露¹、岩田 幸一¹、篠田 雅路¹ (1. 日大 歯 生理)
- [P2-1-04] 口腔顔面領域のコリン作動性副交感性血管拡張に対するオキシトシンの体液性調節作用
島谷 真梨¹、佐藤 寿哉¹、石井 久淑¹ (1. 北医大 歯 生理)
- [P2-1-05] SNAP25 は Type III 味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する
堀江 謙吾¹、美藤 純弘¹、吉田 竜介¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔生理)
- [P2-1-06] 甘味嫌悪記憶による摂食抑制にセロトニン受容体を介する神経活動が関与する可能性
魏 紫茉¹、黄 鶴来¹、吉澤 知彦¹、乾 賢¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理)
- [P2-1-07] 象牙芽細胞のグルココルチコイド受容体は象牙質形成を誘発する
窪山 裕也¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、新谷 誠康¹、澁川 義幸² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 生理)
- [P2-1-08] 温度感受性 TRPV1 におけるナトリウムイオン透過機構の *in silico* 解析
永里 侑貴¹、實松 敬介^{1,2,3}、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3} (1. 九大 院歯 口腔機能解析、2. 九大 院歯 OBT 研究センター、3. 九大 五感応用デバイス)
- [P2-1-09] ラットにおける咽頭喉頭部傷害による嚥下反射の変化
御手洗 直幸^{1,2}、中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福崎 まり^{1,3}、折本 愛²、北村 知昭²、小野 堅太郎¹ (1. 九歯大 生理、2. 九歯大 保存、3. 九歯大 矯正)
- [P2-1-10] Perlecan は象牙芽細胞膜 Ca^{2+} 排出制御することで象牙芽細胞の石灰化駆動を促進する
中島 克真¹、黄地 健仁¹、倉島 竜哉¹、関矢 日向子¹、木村 麻記¹、澁川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)
- [P2-1-11] Porphyromonas gingivalis 由来 LPS が神経芽細胞に与える直接的影響の解析
渡辺 数基¹、小笠原 康悦¹ (1. 東北大 加齢研 生体防御)
- [P2-1-12] 味覚嫌悪学習の想起に伴う視床室傍核から扁桃体基底外側核への入力
鈴木 悠人¹、乾 賢¹、魏 紫茉¹、黄 鶴来¹、吉澤 知彦¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理、2. 北大 院歯 歯科矯正)
- [P2-1-13] ケミカルジェネティクスを用いた島皮質 Parvalbumin 陽性細胞選択的活性化による疼痛制御
小林 理美^{1,2}、藤田 智史²、小林 真之¹ (1. 日大 歯 薬理、2. 日大 歯 生物)

- [P2-1-14] デクスメトミジン投与下の成体ラットにおける上喉頭神経電気刺激と嚥下誘発
久保田 日向¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、中村 瑛史¹、佐伯 周子¹ (1. 日歯大 生命歯 生理)
- [P2-1-15] 口腔がんにおける EP4-CaMKK2 シグナルを介した細胞遊走と転移メカニズムの解明
石川 聡一郎^{1,2} (1. 横市大 院医 顎顔面口腔機能制御、2. 横市大 院医 循環制御医)
- [P2-1-16] 三叉神経節ニューロンにおける TRP チャネルに着目した特性解析
蓮沼 和也^{1,2}、黄地 健仁²、木村 麻記²、倉島 竜哉²、澁川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 麻酔、2. 東歯大 生理)
- [P2-1-17] Amphiregulin を介した hepcidin の口内炎治癒促進メカニズム
田口 直渡^{1,2}、人見 涼露²、篠田 雅路² (1. 昭大 院歯 顎顔面口腔外科、2. 日大歯 生理)
- [P2-1-18] Tas1rs を介した有機酸の味についての洞察
山瀬 裕子^{1,2}、武部 克希³、岡元 邦彰³、吉田 竜介² (1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 岡大 院医歯薬 口腔生理、3. 岡大 院医歯薬 歯科薬理)
- [P2-1-19] TGF- β によるエナメル芽細胞のトランスポーター遺伝子発現の調節
高野 隼人¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、小林 冴子¹、宮川 友里¹、山越 康雄²、朝田 芳信¹ (1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生化)
- [P2-1-20] Er:YAG レーザーによるヒト歯髄幹細胞への石灰化におよぼす影響
吉田 凌¹、小林 一行²、山川 駿次郎¹、山本 竜司³、大熊 理紗子³、唐木田 丈夫³、細矢 哲康¹、山崎 泰志¹、山越 康雄³ (1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 短 歯衛、3. 鶴大 歯 生化)
- [P2-1-21] 破骨細胞による骨吸収によって放出された TGF- β が骨カップリング因子に及ぼす影響
大熊 理紗子¹、唐木田 丈夫¹、山本 竜司¹、山越 康雄¹ (1. 鶴見大 歯 分子生化学)
- [P2-1-22] 味覚受容体 TAS1R3 による p38 リン酸化を介した破骨細胞分化制御機構
吉村 杏奈^{1,2}、松原 琢磨¹、児玉 奈央¹、川元 龍夫²、古株 彰一郎¹ (1. 九歯大 分子情報生化、2. 九歯大 顎口腔機能矯正)
- [P2-1-23] ガウシアルシフェラーゼを用いたオステオプロテゲリン (OPG) - RANKL の結合親和性の解析
柴田 裕斗¹、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、宮澤 健¹、鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 生化)
- [P2-1-24] 生物発光イメージング法を用いた骨芽細胞における OPG 変異体の分泌動態解析
鈴木 怜奈^{1,2}、福田 尚代²、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、宮澤 健¹、鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 生化)
- [P2-1-25] マクロファージの多様性とその筋損傷修復および病的石灰化への影響
石 莉楠^{1,2}、何 治鋒^{1,2}、宇田川 信之^{1,2}、小林 泰浩^{1,2} (1. 松歯大 口腔生化、2. 松本歯大学院 研 硬組織)
- [P2-1-26] プロポリスによる歯髄間葉系細胞の石灰化調節作用
鶴田 はねみ¹、ラハマン シィファ¹、神谷 真子²、池野 久美子³、中村 源次郎³、

川木 晴美⁴、二階堂 徹¹、近藤 信夫⁵(1. 朝日大 歯 保存、2. 朝日大 経営 化学、3. (株) 秋田屋 研究開発、4. 朝日大 歯 口腔生化、5. 朝日大 歯 化学)

- [P2-1-27] ブラジル産グリーンプロポリスと修飾葉を用いた歯髄覆髄材製作の可能性について

ラハマン シファ¹、鶴田 はねみ¹、神谷 真子²、高橋 萌³、池野 久美子⁴、中村 源次郎⁴、二階堂 徹¹、川木 晴美⁵、近藤 信夫⁶(1. 朝日大 歯 保存、2. 朝日大 経営 化学、3. 朝日大 歯 口外、4. (株) 秋田屋 研究開発、5. 朝日大 歯 口腔生化、6. 朝日大 歯 化学)

- [P2-1-28] 骨抽出物中に含まれる骨再生促進因子の同定

郡 啓介^{1,2}、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、白井 麻衣¹、山越 康雄²(1. 鶴大 歯 補綴 1、2. 鶴大 歯 生化)

- [P2-1-29] シェーグレン症候群モデルマウスにおけるピロカルピン前投与による唾液成分変化

板垣 壮侑¹、山口 晴香¹、吉田 織恵²、森田 貴雄¹(1. 日歯大 新潟歯 生化、2. 日歯大 新潟歯 小児歯)

- [P2-1-30] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受容体抗体の歯周炎に対する影響について

藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹(1. 広島大 院医系 歯周)

- [P2-1-31] 培養時の環境因子(栄養基質濃度・酸素濃度)は、口腔がん細胞の増殖、糖代謝、及び抗がん剤感受性に影響する

五十嵐 彩乃^{1,2}、鷲尾 純平¹、佐藤 聡子¹、森島 浩允²、高橋 信博¹(1. 東北大院歯 口腔生化、2. 東北大 院歯 顎顔面口外)

- [P2-1-32] LDN-193189 を用いた新規生理活性ガラス系セメント：歯髄細胞との相互作用から得られた知見

中道 匠¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、細矢 哲康¹、山越 康雄²、山崎 泰志¹(1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 歯 生化)

- [P2-1-33] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定—象牙質からのコラーゲン抽出を用いた方法の検討—

山田 明佳¹、斉藤 久子¹、櫻田 宏一¹(1. 東医歯大 院医歯 法歯)

- [P2-1-34] 高スクロース水の継続摂取による成長期ラットの食行動及び唾液腺の成長発育に及ぼす影響

吉田 織恵¹、森田 貴雄²、山口 晴香²、板垣 壮侑²、黒木 淳子¹(1. 日歯大 新潟歯 小児歯、2. 日歯大 新潟歯 生化)

- [P2-1-35] 抜歯窩治癒過程における異なる組織由来間葉系幹細胞の動態評価

宮田 春香¹(1. 鹿大 院医歯学 口腔顎顔面補綴)

- [P2-1-36] 歯槽骨再生を対象とした同種 iPS 細胞由来巨核球製剤の開発

長野 敏樹^{1,2}、山本 英幸^{1,2}、澤瀬 隆²、浅見 麻乃³、住田 吉慶¹(1. 長大 医歯薬 先進口腔医療開発、2. 長大 医歯薬 口腔インプラント、3. (株) メガカリオン)

- [P2-1-37] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明

永田 崇¹、松下 祐樹¹(1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

- [P2-1-38] 抗菌薬、抗真菌薬を添加した 37℃に加温した重炭酸リンゲル液がヒト口腔内の細胞に与える影響

鈴木 克京¹、岡村 友玄²、磯野 治実¹、芳鐘 雄大¹、久野 雪乃¹、崔 晋豪²、池田 千浦子²、富永 和也² (1. 大歯大 院歯 口腔病理、2. 大歯大 口腔病理)

- [P2-1-39] オステオポンチン欠損は mineral trioxide aggregate による直接覆髄後の修復象牙質形成を阻害する

大島 理紗¹、Quispe-Salcedo Angela²、大島 勇人²、川島 伸之¹、興地 隆史¹ (1. 東医歯大 院医歯 歯髄生物、2. 新大 院医歯 硬組織形態)

- [P2-1-40] 顎関節退行性病変における臨床病態解明とケモカイン CCL5 の関与

渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,2}、星(沼端) 麻里絵^{1,3}、中西(木村) 徳子^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)

- [P2-1-41] 褐色細胞腫の分化誘導療法を基盤とした新規薬物療法の探索

西浦 まい^{1,2}、渡辺 陽久¹、中西(木村) 徳子^{1,3}、星(沼端) 麻里絵^{1,3}、八若 保孝²、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)

- [P2-1-42] インプラント粘膜貫通部への結合組織性付着再生の試み

新藤 美湖^{1,2}、池崎 晶二郎²、大津 圭史²、加倉 加恵¹、城戸 寛史¹、原田 英光² (1. 福歯大 インプラント、2. 岩医大 歯 発生生物)

- [P2-1-43] 接合上皮細胞の歯頸部修復材料への再付着

高満 正宜^{1,2}、大津 圭史²、池崎 晶二郎²、新藤 美湖³、野田 守¹、原田 英光² (1. 岩医大 歯 う蝕、2. 岩医大 歯 発生生物、3. 福歯大 インプラント)

- [P2-1-44] 過酢酸系除菌剤 actril の根管洗浄剤としての有用性評価

高見 梨華子^{1,2}、山崎 亮太²、鷺尾 絢子¹、吉岡 香絵²、北村 知昭¹、有吉 渉² (1. 九歯大 保存、2. 九歯大 感染分子生物)

- [P2-1-45] Th17 細胞による口腔カンジダ症の病態制御機構の解明

加地 英美¹、豊永 憲司^{1,3}、田崎 園子¹、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 診断・全身管理 麻酔、3. 福歯大 口腔医学セ)

- [P2-1-46] *Streptococcus oralis* 菌体表層 5'-nucleotidase の機能解析

中村 夏野^{1,2}、森崎 弘史²、深町 はるか²、逸見 百江²、黒澤 実愛²、船津 敬弘³、桑田 啓貴² (1. 昭大 歯 全身管理 障害者、2. 昭大 歯 口腔微生物、3. 昭大 歯 小児成育歯)

- [P2-1-47] 化膿レンサ球菌のヒアルロン酸分解酵素 HylA に関する構造生物学を中心とした機能解析

東 孝太郎^{1,2}、山口 雅也^{1,3}、武部 克希⁴、中田 匡宣⁵、住友 倫子⁶、川端 重忠¹ (1. 阪大 院歯 微生物、2. 阪大 院歯 義歯・高齢、3. 阪大 院歯 バイオインフォ、4. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、5. 鹿大 院医歯 口腔微生物、6. 徳大・院医歯薬・口腔微生物)

- [P2-1-48] 口腔扁平苔癬の病態形成における腸内細菌叢の dysbiosis と制御性 T 細胞の関与

横溝 志保¹、金子 直樹^{1,2}、Yan Lijing¹、陳 鵠¹、鮫島 潤星¹、末吉 智貴¹、長野 晴紀¹、上加世田 泰久¹、森山 雅文³、川野 真太郎¹ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3. 九大 院歯 口腔顎顔面外科)

- [P2-1-49] β -グリチルレチン酸がヒト歯肉縁上バイオフィルムに与える影響の解析

加藤 慎也^{1,2}、佐藤 佳昌³、奥村 綾³、吉成 伸夫^{1,2}、吉田 明弘⁴ (1. 松歯大 院歯 健康増進、2. 松歯大 保存、3. 花王(株) ヒューマンヘルスケア研、4. 松歯大 微生物)

- [P2-1-50] 唾液中の分泌型 IgA 濃度と口腔常在微生物叢の細菌構成の関係

濱 栞音^{1,2}、朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)

- [P2-1-51] *Porphyromonas gingivalis* 新規オペロンに存在する Omp 様タンパク質の構造解析と役割

Chen Yujiang¹、武部 克希²、佐藤 啓子³、中山 真彰¹、加島 佳奈⁴、Zhang Mingzheng¹、岡元 邦彰²、門脇 知子³、大原 直也^{1,5} (1. 岡大 院医歯薬 口腔微生物、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、4. 阪大院歯 口外2、5. 岡大 院医歯薬 腸健康科研セ)

- [P2-1-52] 生後 4 か月から 1 歳半の口腔マイクロバイーム形成と食習慣の影響

影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、朝川 美加李¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

- [P2-1-53] 地域在住高齢者における舌真菌叢の特徴と細菌叢および健康状態との関連

朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

- [P2-1-54] ミュータンス連鎖球菌を認識する自然免疫受容体の同定

岩沼 青葉^{1,2}、豊永 憲司^{1,3}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、加地 英美¹、中上 昌信¹、岡 暁子^{2,3}、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 成長発達歯 成育小児歯、3. 福歯大 口腔医学セ)

- [P2-1-55] ミダゾラムはトランスロケータープロテイン (TSPO) 非依存的に T 細胞活性を抑制する

長谷川 陽¹、深田 美緒¹、大野 建州²、松浦 信幸¹ (1. 東歯大・病院歯科、2. 東歯大 口腔科学研究セ)

- [P2-1-56] *Fusobacterium* 属が口腔上皮細胞、歯肉線維芽細胞、口腔扁平上皮癌細胞の細胞機能と形態に与える影響

木村 祥也^{1,2}、鷺尾 純平¹、佐藤 聡子¹、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)

- [P2-1-57] 齲蝕原性および歯周病原性バイオフィルムの微生物組成と光学的特性

イ チェヒョン¹、イ ウンソン¹、ジョン フェイン¹、キム ペクイル¹ (1. 延世大学 校 歯 予防歯 公衆口腔保健)

- [P2-1-58] *Treponema denticola* における酸素応答性 ABC transporter の解析

高階 友博¹、国分 栄仁¹、菊池 有一郎¹、米澤 英雄¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)

- [P2-1-59] 唾液中の *Fusobacterium nucleatum* 感染バクテリオファージの分離

小田 慎太郎^{1,2}、安部 雅世¹、天野 滋³、坂上 宏³、中村 浩平²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 岐大 連農、3. 明海大 歯科医学総合研 (M-RIO))

- [P2-1-60] 9 型分泌機構構成タンパク質の発現制御に関わる PorA のシグナル活性化機構

伊藤 李香¹、雪竹 英治¹、庄子 幹郎¹、富永 孝志^{1,2}、佐々木 裕子¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院医歯薬 口腔病原微生物、2. 長大 院医歯薬 歯科麻酔)

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-01] 象牙芽細胞において Piezo1-TRPA1/TRPV1 機能連関は細胞内アラキドン酸カスケードを介する

倉島 竜哉¹、黄地 健仁¹、木村 麻記¹、湊川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)

キーワード：歯・歯髄、感覚機能、イオンチャンネル

象牙芽細胞への直接機械刺激は transient receptor potential (TRP) チャンネルサブファミリー (TRPV1、TRPV2、TRPV4、TRPA1) および Piezo1 チャンネル (Piezo1) を介した Ca^{2+} 流入を活性化する。一方、*PIEZO1* をノックダウンした象牙芽細胞では機械感受性 Ca^{2+} 流入がほとんど消失することから、我々は機械感受性応答のシグナル最上流に Piezo1 が存在し、TRP 活性をその下流で制御すると仮説した。しかし、象牙芽細胞における Piezo1-TRP チャンネル間のクロストークについて詳細な検討はなされていない。そこで本研究では、象牙芽細胞における Piezo1 活性化に伴う細胞内シグナルと、そのシグナルによる TRP チャンネル活性化の機能連関を検討した。ラット切歯から急性単離した象牙芽細胞を対象に、 Ca^{2+} 蛍光指示薬 (fura-2) を用いた細胞内 Ca^{2+} 濃度測定を行った。Piezo1 の薬理的活性薬を 10 分間持続的に投与すると、二相性成分に続く持続性成分で構成される三相性 Ca^{2+} 応答が記録された。Piezo1 阻害薬はこの応答の三相すべてを抑制した。TRPV1 阻害薬はこの応答の第二相成分と持続成分を抑制し、TRPA1 阻害薬はこの応答の第二相成分のみを抑制した。象牙芽細胞への 2 分間の持続的な直接機械刺激は一過性成分に続く持続的成分で構成される二相性 Ca^{2+} 応答を示した。TRPV1 阻害薬と非選択的機械感受性イオンチャンネル阻害薬はこの応答を二相とも抑制し、TRPA1 阻害薬はこの応答の一過性成分のみを抑制した。ホスホリパーゼ A2 阻害薬とシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬は直接機械刺激による二相性 Ca^{2+} 応答を二相とも抑制した。これらの結果は、Piezo1 活性化が COX 活性化を介して TRPV1 を持続的に、TRPA1 を一過性に活性化する可能性を示唆していた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-02] 塩味溶液への増粘剤添加によるヒトの味覚強度への影響

前田 知馨代¹、高橋 慎平²、安尾 敏明²、諏訪部 武²、岩瀬 陽子¹、玄 景華¹、裕 哲崇² (1. 朝日大 歯 障害者、2. 朝日大 歯 口腔機能修復 口腔生理)

キーワード：その他、その他、その他

【目的】昨年度までの本大会で、我々は、味溶液への増粘剤の添加が味覚受容や嗜好性にどのような影響を与えるかをラットによる電気生理学的実験および行動学的実験により検討し、多くの味質において神経応答が抑制され嗜好性も変化させることを報告した。中でも高血圧症に関与する塩味の抑制が顕著であったため、ヒトでも反映されるかどうかを調べるため、官能評価学的実験である Time-Intensity (TI) 法および VAS 法を用いて検討した。【方法】成人女性 30 名 (23.8 ± 7.7 歳) を対象とした。TI 法では、塩味溶液への増粘剤添加が味覚強度に及ぼす影響を調べるため、試料に 0.8% NaCl 溶液と市販増粘剤 3 種 (A、B、C) をそれぞれ添加した 0.8% NaCl 溶液を用い、味覚強度を 80 秒間経時的に評価させた。VAS 法では、塩味溶液に増粘剤を添加すると塩味強度がどれくらい低下して感じているのかを調べるため、試料に、0.8% NaCl 溶液と市販増粘剤 (A、B、C) をそれぞれ添加した異なる塩濃度の NaCl 溶液 (各塩濃度: 0.85%、0.9%、0.95%) を用い、味覚強度を評価させた。なお、増粘剤の濃度はすべて濃いとろみ相当とした。

これらの実験は朝日大学歯学部倫理委員会 (承認番号: 32024) のもとで行った。

【結果および結論】TI 法では、塩味溶液に増粘剤 A、B を添加するとヒトの味覚強度が低下した。VAS 法では、増粘剤 A を添加した NaCl 溶液では塩濃度を 1.13 倍、増粘剤 B では 1.18 倍にしなれば、0.8% NaCl 溶液と同程度の塩味強度に感じていないことが分かった。一方、増粘剤 C では 3 種のどの塩濃度においても 0.8% NaCl 溶液と同程度の塩味強度に感じていることが分かった。これらの結果から、味溶液に増粘剤を添加すると味覚強度が低下する影響はヒトにおいてもみられることが分かった。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-03] 三叉神経痛発症に対する好中球エラストラーゼの役割

Zhou Yue¹、人見 涼露¹、岩田 幸一¹、篠田 雅路¹ (1. 日大 歯 生理)

キーワード：末梢神経、疼痛、酵素

【目的】三叉神経痛は口腔顔面領域に発作的に電撃痛を生じるため、日常生活に支障をきたすことが多い疾患である。周囲の血管により三叉神経根が圧迫されることが原因とされているが、その詳細なメカニズムはよく解っていない。近年、感覚神経節への好中球浸潤が侵害受容ニューロンの感作を引き起こし、異常疼痛発症に関与することが報告されている。本研究では、三叉神経根を圧迫したラット (TNC) を作製し、行動薬理学的および免疫組織化学的手法を用いて、三叉神経痛の発症に対する好中球エラストラーゼの役割を明らかにすることを目的とした。【方法】雄性 SD ラットの左側三叉神経根をガラス棒で圧迫し、そのままガラス棒を固定した (TNC 群)。また、三叉神経根をガラス棒で圧迫せず、ガラス棒を固定する群を Sham 群とした。両群に対して、処置後 7 日目まで口ひげ部皮膚への冷刺激に対するグルーミング回数を、14 日目まで口ひげ部皮膚への機械刺激に対する逃避閾値 (MHWT) を測定した。処置後 7 日目に三叉神経節を摘出し、三叉神経節における好中球から分泌されるエラストラーゼ (ELA2) の局在を免疫組織化学的に解析し、ウェスタンブロッティング法にて ELA2 の定量を行った。さらに、ELA2 拮抗薬を三叉神経節内に処置前から TNC 後 7 日目まで持続投与し、TNC 後 3、5、7 日目に MHWT を測定した。【結果】Sham 群と比較して TNC 群では処置後 3 日目より MHWT が有意に低下し、グルーミング回数が増加した。TNC 群では Sham 群と比較し、処置後 7 日目の三叉神経節における ELA2 陽性好中球数が増加し、ELA2 量も増加した。また、ELA2 拮抗薬の持続投与により、vehicle 投与と比較して TNC 後の MHWT 低下が有意に抑制された。【考察】TNC により三叉神経節に集積する好中球から分泌される ELA2 の増加が、口腔顔面領域の異常疼痛発症に関与する可能性が示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-04] 口腔顔面領域のコリン作動性副交感性血管拡張に対するオキシトシンの体液性調節作用

島谷 真梨¹、佐藤 寿哉¹、石井 久淑¹ (1. 北医大 歯 生理)

キーワード：自律神経、血流、生理活性物質

【目的】下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンは、男女とも同程度の血中濃度で存在するが、射乳反射等の女性特有の作用以外については不明な点が多い。しかしながら、近年オキシトシンが循環調節に関与する報告があり、心機能や血管反応の体液性調節に重要であると示唆されている。口腔顔面領域には稀有な副交感性血管拡張線維が存在し、その血管拡張は同領域に急峻で顕著な血流増加を誘発する。従って、副交感性血管拡張は口腔顔面領域の血流動態と生理機能に重要であると推測されるが、副交感性血管拡張の体液性調節作用については知られていない。本研究は、麻酔下で人工呼吸管理したラットを用いて、三叉神経の活性化で生じる咬筋と下唇の反射性副交感性血管拡張に対するオキシトシンの体液性作用を検討した。【方法】咬筋と下唇の副交感性血管拡張は、三叉神経 (舌神経) の求心性刺激によって反射性に活性化し、両部位の血流量はレーザー Doppler 血流計にて継続的に測定した。【結果】舌神経刺激は、咬筋と下唇の血流量を刺激頻度依存性に有意に増加させた。これらの血流増加は、ヘキサメトニウムの投与で消失した。また、アトロピンの投与は、咬筋の血流増加を顕著に抑制し、下唇の血流増加を約 50% 有意に抑制した。オキシトシンの静脈内投与は、咬筋と下唇の血流のベースラインに影響しなかったが、咬筋の血流増加を濃度依存性に抑制し、下唇には影響しなかった。また、咬筋では豊富なオキシトシン受容体の発現が認められた。【考察と結論】三叉神経の求心性入力による咬筋の血流増加は主としてコリン作動性副交感性血管拡張で生じ、下唇の血流増加はコリン及び非コリン作動性副交感性血管拡張を介することが示された。また、オキシトシンは咬筋の副交感性血管拡張を濃度依存性に有意に抑制することから、オキシトシンは口腔顔面領域

のコリン作動性副交感性血管拡張の体液性調節に関与することが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-05] SNAP25 は Type III 味細胞の神経伝達と細胞維持を制御する

堀江 謙吾¹、美藤 純弘¹、吉田 竜介¹ (1. 岡大 院医歯薬 口腔生理)

キーワード：上皮組織、感覚機能、その他

味は口腔内の味細胞によって検出される。5 つの基本味に分類されるが、そのうち甘味、うま味、塩味、苦味はチャネルシナプスを介して味神経へと情報が伝達される。一方で、酸味に関しては Type III 味細胞が味神経と形成する古典的シナプスを介してシナプス小胞放出によって伝達される可能性が示唆されてきた。しかしながら、Type III 味細胞における古典的シナプスの意義は十分に研究されていない。我々はマウスの上皮組織特異的にシナプス小胞関連遺伝子である *Snap25* を欠損したマウス (*Snap25 cKO*) を作製し、口腔内古典的シナプスにおける SNAP25 の役割を解析した。組織免疫染色によって *Snap25 cKO* における Type III 味細胞数を定量した結果、コントロールと比較して有意に減少していた。次に、マウスに EdU を投与し、EdU 陽性 Type III 味細胞数を定量することで細胞発生と細胞維持について解析した。*Snap25 cKO* マウスにおいて Type III 味細胞は正常に発生するがコントロールよりも早く脱落すること、すなわち、SNAP25 は Type III 味細胞の維持に必要であることが示された。また、short-term lick 試験によって *Snap25 cKO* マウスの酸味忌避行動を測定した結果、*Snap25 cKO* マウスは正常な行動を示したが、*Snap25/Trpv1* ダブル KO マウスの酸味忌避行動は有意に低下していた。最後に、酸味刺激時の鼓索神経応答を記録した結果、*Snap25 cKO* マウスではコントロールマウスと比較して酸味応答が有意に減弱していた。したがって、SNAP25 は Type III 味細胞の酸味シグナル伝達と細胞維持に必須であると考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-06] 甘味嫌悪記憶による摂食抑制にセロトニン受容体を介する神経活動が関与する可能性

魏 紫菜¹、黄 鶴来¹、吉澤 知彦¹、乾 賢¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理)

キーワード：その他、摂食、その他

We investigated the rejection behavior of sweetened diet containing saccharin in rats with both food deprivation for 22 h 40 min and water deprivation for 21 hours and 40 minutes after acquisition of conditioned taste aversion (CTA) to 0.1 % saccharin solutions. We measured changes in diet intake, fluid intake and body weight in male Sprague-Dawley rats (7 weeks old). Emetine dihydrochloride (5.54 mg/kg, 1% body weight, i.p.) and cisplatin dihydrochloride (3 mg/kg, 1% body weight i.p.) were used as unconditioned stimuli to induce nausea. Rats in the control group were treated with saline (1% body weight, i.p.) instead of emetine or cisplatin. In some rats conditioned with cisplatin, we examined the effects of ondansetron (5-HT₃ receptor antagonist, 0.1 mg/kg, 0.1% body weight, i.p.) 30 minutes before the conditioned stimulus or on the day of the test. Intake of sweet diet was measured on five test days after the recovery day following CTA collection (test 1-5). Pre-administration of ondansetron eliminated the reduction in sweet diet intake in the cisplatin group. In the control group, sweetened diet intake increased on tests 3-5 compared with the conditioning days. These results suggest that this feeding inhibition is achieved by neural circuit activated via 5-HT₃ receptors.

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-07] 象牙芽細胞のグルココルチコイド受容体は象牙質形成を誘発する

窪山 裕也¹、木村 麻記²、黄地 健仁²、倉島 竜哉²、新谷 誠康¹、澁川 義幸² (1. 東歯大 小児歯、2. 東歯大 生理)

キーワード：歯・歯髄、疼痛、受容体

【目的】ステロイドの長期投与で象牙質知覚過敏症様の激しい歯痛（ステロイド由来歯痛）が発生し、その疼痛の強さは投薬量の減量や休薬により可逆的に軽減する。また、ラットでもステロイドによる歯髄腔狭窄や石灰化の促進が報告されている。しかし、ステロイド由来歯痛の発生機序と、ステロイドによる反応象牙質の形成機序は不明である。象牙質を形成する象牙芽細胞は感覚受容細胞としても機能し、象牙質表面への刺激によって増加した象牙芽細胞内 Ca^{2+} は、細胞膜 Ca^{2+} 排出機構で石灰化前線に排出される。本研究では、象牙芽細胞機能に対するステロイドの影響を解明するため、ヒト培養象牙芽細胞（HOB 細胞）のグルココルチコイド受容体（GR）発現と、ステロイド誘発性細胞内 Ca^{2+} シグナル、ステロイド誘発性石灰化能を検討した。【材料・方法】抗 GR 抗体による免疫蛍光染色を行った。カルシウム蛍光指示薬を用いて細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) を測定した。石灰化能はアリザリンレッド染色と von Kossa 染色で評価した。【結果】HOB 細胞は細胞質全体で抗 GR 抗体に免疫陽性反応を示した。細胞外 Ca^{2+} 存在下で、HOB 細胞に GR アゴニストのデキサメタゾン投与すると、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が増加した。その $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加は 0.001-5 nM の範囲で濃度依存的に増加し、500 nM-250 μM で濃度依存的に減少する鐘状を示した。同様にデキサメタゾンは、アリザリンレッド染色では 1 nM で石灰化を促進、100-500 nM では抑制した。von Kossa 染色では 0.1 nM で石灰化を促進、10-500 nM では抑制した。【結論】象牙芽細胞に GR が機能的に発現し、デキサメタゾンは低濃度で石灰化を促進、高濃度で抑制することが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-08] 温度感受性 TRPV1 におけるナトリウムイオン透過機構の *in silico* 解析

永里 侑貴¹、實松 敬介^{1,2,3}、川端 由子¹、高井 信吾¹、重村 憲徳^{1,3} (1. 九大 院歯 口腔機能解析、2. 九大 院歯 OBT 研究センター、3. 九大 五感応用デバイス)

キーワード：その他、その他、イオンチャンネル

温度感受性 TRPV1 チャンネルは、カプサイシンをはじめとする多様な化合物や酸、熱刺激といった口腔内が暴露される様々な刺激により活性化され、非選択的にカチオンを透過させる。これまで、分子の動きを予測可能な分子動力学 (MD) 計算を用いた、TRPV1 におけるイオン透過機構の再現・解明が試みられているが、計算には部分構造や 400 mV を超える膜電位の使用といった、非生理学的な条件が適用されている。そこで本研究は、細胞内領域を含む開構造 hTRPV1 をモデリングし、生理学的条件に近い 100 mV の膜電位下での MD 計算による TRPV1 のナトリウムイオン (Na^+) 透過機構解明を試みた。まず開構造ヒト TRPV1 ホモロジーモデルとアゴニストであるレシニフィラトキシン複合体による MD 計算を行った。その結果、野生型ではチャンネル細孔内に結合する 2 つまたは 3 つの Na^+ が関与する断続的な透過が観察された。次いで Na^+ の野生型チャンネル細孔内に沿った自由エネルギー曲面をアンブレラサンプリングにより計算した結果、チャンネル細孔内の Na^+ の増加に伴ってエネルギー障壁が減少し、MD 計算での観察と一致してチャンネル内の少なくとも 2 つの Na^+ の相互作用がイオン透過に必要であることが示唆された。最後に細胞内側の結合部位を形成する N677 に変異導入をした N677A, D, Q に対する MD 計算を実行したところ、当該部位における Na^+ -タンパク質間相互作用が変化し、透過数はいずれも野生型と比較して低下した。以上の結果より、TRPV1 の Na^+ の協調的な透過は 2 つまたは 3 つの結合部位の Na^+ 充填により生じ、N677 と Na^+ の適度な相互作用が効率的な透過に重要であることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-09] ラットにおける咽頭喉頭部傷害による嚥下反射の変化

御手洗 直幸^{1,2}、中富 千尋¹、徐 嘉鍵¹、福崎 まり^{1,3}、折本 愛²、北村 知昭²、小野 堅太郎¹ (1. 九歯大 生理、2. 九歯大 保存、3. 九歯大 矯正)

キーワード：末梢神経、炎症、受容体

【目的】嚥下反射は、咽頭喉頭部における粘膜上皮層にて水や化学刺激が受容されることで引き起こされている。粘膜上皮が嚥下反射にどの程度重要であるかを評価するために、本研究では、粘膜上皮傷害を誘発させたラットにおける嚥下反射について検討した。

【方法】実験には 8 週齢雄性 Wistar ラットを用いた。三種混合麻酔下にて、ミニパルスポンプにてチューブより刺激溶液を咽頭喉頭部に流入させた。嚥下の有無は、動物用内視鏡にて喉頭蓋挙上による観察画面のホワイトアウトにより評価した。刺激溶液として蒸留水、TRPV1 作動薬カプサイシン (10 μ M)、TRPV4 作動薬 GSK1016790A (100 μ M)、TRPA1 作動薬マスタードオイル (30 mM) を使用した (化学刺激溶液の溶媒は生理食塩水を使用)。各溶液につき 5 分おき 3 回投与し、投与ごとに生理食塩水で洗浄を行った。粘膜上皮傷害は、同麻酔下にてアプリケーションを用いて咽頭喉頭部を 10% 酢酸で処理することで誘発した。嚥下測定は酢酸処理 1 週間前と酢酸処理後翌日に行い、喉頭蓋の観察動画から嚥下回数、潜時、嚥下間隔の 3 つについて評価した。

【結果】健常ラットでは 3 回の水投与にて同程度の嚥下反射が誘発された。カプサイシン溶液による嚥下反射は著しい脱感作を示し、投与順により嚥下回数が低下し、潜時と嚥下間隔が延長した。GSK1016790A 溶液とマスタードオイル溶液による嚥下反射は緩やかな脱感作を示した。酢酸による粘膜傷害後は、水嚥下反射は著しく抑制された。一方、カプサイシン溶液による嚥下反射は有意な変化を示さなかった。また、GSK1016790A 溶液とマスタードオイル溶液による嚥下反射は、水嚥下反射に比べて緩やかではあるが有意な抑制を示した。

【考察】これらの結果より、咽頭喉頭部の粘膜上皮は水嚥下反射には必須であり、TRPV4 と TRPA1 誘発性嚥下反射の一部に関与することが示唆された。一方、TRPV1 誘発性嚥下反射には粘膜上皮は必須ではないことが示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-10] Perlecan は象牙芽細胞膜 Ca^{2+} 排出制御することで象牙芽細胞の石灰化駆動を促進する

中島 克真¹、黄地 健仁¹、倉島 竜哉¹、関矢 日向子¹、木村 麻記¹、湊川 義幸¹ (1. 東歯大 生理)

キーワード：歯・歯髄、移植・再生、その他

目的：象牙芽細胞は様々な刺激で増加した細胞内 Ca^{2+} を細胞膜 Ca^{2+} 排出機構によって石灰化前線に排出することで反応象牙質を形成する。プロテオグリカンである NG2 は血管周皮細胞 (Pericyte) のマーカーであり、象牙芽細胞周囲の Pericyte は、象牙芽細胞へ局所分化能を有することを報告してきた。同様にプロテオグリカンの一種である perlecan をコードする遺伝子の欠損により生じる Schwartz-Jampel 症候群では、象牙質形成不全が生じる。以上のことから、プロテオグリカンが象牙芽細胞の象牙質石灰化を駆動する因子である可能性がある。本研究では、perlecan による象牙芽細胞の細胞膜 Ca^{2+} 排出の調節機構と石灰化駆動との関連を検討することを目的とした。方法：マウス象牙芽細胞系細胞株 (odontoblast lineage cells; 以下 OLCs) を培養後、perlecan 添加群、未添加群でタンパク質発現を評価するため免疫蛍光染色を行った。石灰化能評価を行うため、perlecan 添加石灰化誘導培地にて OLCs を 2 週間培養後、Alizarin red 染色と von Kossa 染色にて解析した。マウス (C57BL/6J) の下顎第一臼歯の露出象牙質面に perlecan を用いた間接覆髄を実施し、2 週間後、マウス下顎骨を摘出し、添加された修復象牙質量をマイクロ CT で解析した。その後、H-E 染色と免疫蛍光染色を実施した (動物実験委員会承認番号：240303)。結果：OLCs は perlecan 受容体の Integrin β 1 に対し免疫陽性反応を示した。perlecan 添加群では、細胞膜 Ca^{2+} 排出に関わる NCX1、NCX2、NCX3、PMCA1 の発現量が増加した。また、perlecan は OLCs の石灰化を有意に促進した。間接覆髄を perlecan で行くと、コントロールと比べ近心髄角相当部に修

復象牙質の添加が認められた。考察：象牙芽細胞が Integrin β 1 を通じて perlecan を受容し、その下流の Ca^{2+} 排出機構に作用し、修復象牙質の添加を調節している可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-11] Porphyromonas gingivalis 由来 LPS が神経芽細胞に与える直接的影響の解析

渡辺 数基¹、小笠原 康悦¹ (1. 東北大 加齢研 生体防御)

キーワード：中枢神経、歯周疾患、シグナル伝達

歯周病は糖尿病など様々な全身疾患の増悪因子となることが明らかとなってきた。中でも認知症との関連が注目を集めており、50 歳以上を対象とした研究では歯周病患者は健常者と比較しアルツハイマー型認知症の発症リスクが約 1.7 倍になることが報告された。しかし一方で、歯周病が神経細胞に与える影響については報告が乏しい。そこで本研究においては、代表的な歯周病原細菌 Porphyromonas gingivalis (Pg) 由来 LPS に直接暴露された神経細胞における遺伝子発現パターンの変化を網羅的に解析することにより、Pg により影響をうける神経系の細胞機能を同定し、認知症と歯周病の関連の背景にある分子機構を推定することを目的とした。Pg 由来 LPS をヒト由来神経芽細胞 (SH-SY5Y 細胞) に添加し、12 時間後または 24 時間後の遺伝子発現を RNA-seq により網羅的に評価した。Pg 由来 LPS を添加してから 24 時間後に、Pg 処理と Control 群の間で明確な遺伝子発現パターンの違いが観察された。また、複数の Pg 処理により発現が変動する遺伝子 (differentially expressed genes; DEGs) を選定した。発現が低下した遺伝子群を用いた KEGG Pathway 解析および Network 解析から、Pg が Insulin signaling pathway に関連した遺伝子群に作用し、神経細胞に影響を与えている可能性が示された。Insulin signaling pathway は脳組織においてエネルギー代謝・記憶形成に関与していることが知られており、その機能異常は認知機能障害を引き起こすと考えられている。そのため Pg は脳組織のインスリンの機能不全を介して認知症の病態の増悪を引き起こしている可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-12] 味覚嫌悪学習の想起に伴う視床室傍核から扁桃体基底外側核への入力

鈴木 悠人¹、乾 賢¹、魏 紫茉¹、黄 鶴来¹、吉澤 知彦¹、船橋 誠¹ (1. 北大 院歯 口腔生理、2. 北大 院歯 歯科矯正)

キーワード：中枢神経、高次機能、シグナル伝達

味覚嫌悪学習 (conditioned taste aversion, CTA) の想起時に扁桃体基底外側核 (basolateral amygdala, BLA) を活性化させる他の脳部位からの入力経路は不明である。そこで本研究では、ラットを用いて BLA への投射をもつ他の神経核を同定し、同部位の CTA の想起に伴う神経活動の変化を調べた。逆行性トレーサーである Fluoro-Gold (FG) を BLA に注入したラットを用いて、1 日当たり 20 時間の絶水と 30 分間の飲水テストに馴化させた後、0.1% サッカリン溶液と 0.15 M 塩化リチウム (2% BW, i.p.) の対呈示による味覚嫌悪条件づけを施した。テストにおいてサッカリン溶液 (CTA-Sac 群, $n = 7$) あるいは蒸留水 (CTA-DW 群, $n = 6$) を呈示し、テスト終了時から 90 分後に灌流固定を行い脳を採取した。また、条件づけを施さない群に 0.1% サッカリン溶液 (Sac 群, $n = 5$) または蒸留水 (DW 群, $n = 4$) を呈示して、同様の実験を行った。薄切脳切片を作製して蛍光顕微鏡下で観察し、視床室傍核 (paraventricular thalamus, PVT) に多くの FG 標識細胞を認めた。また、PVT には免疫染色により c-Fos 陽性細胞が検出された。CTA-Sac 群の吻側部と尾側部の c-Fos 陽性細胞数は CTA-DW 群より有意に多かった (吻側部, $p < 0.05$; 尾側部, $p < 0.05$)。また、Sac 群は DW 群に比べて PVT 吻側部における c-Fos 陽性細胞数が多い傾向が認められた。これらの結果から、PVT 吻側部は味覚情報処理に関与し、PVT 尾側部は CTA の想起に関与している可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-13] ケミカルジェネティクスを用いた島皮質 Parvalbumin 陽性細胞選択的活性化による疼痛制御

小林 理美^{1,2}、藤田 智史²、小林 真之¹ (1. 日大 歯 薬理、2. 日大 歯 生物)

キーワード：中枢神経、疼痛、受容体

島皮質は口腔顔面領域の侵害情報を処理する高次脳領域である。口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルを用いた先行研究では、慢性痛によって島皮質の過興奮が起こり、その一因として島皮質局所神経回路の興奮性細胞の過剰な活動が挙げられている。大脳皮質に存在する抑制性細胞の一つである Parvalbumin 陽性細胞 (PV 細胞) は、興奮性細胞である錐体細胞との結合率が極めて高く、錐体細胞の活動を強力に制御している。そこで本研究では、島皮質の PV 細胞を特異的に活性化して、錐体細胞の活動を抑制すると、口腔顔面領域への侵害刺激に対する逃避行動が変化するかどうかを検討した。実験では、Parvalbumin-Cre 遺伝子改変ラットの両脳島皮質にアデノ随伴ウイルス (AAV5-hSyn-DIO-hM3Dq-mCherry) を注入すると同時に薬液注入用の金属カニユーレを植立し、頭部に固定装置を装着した行動実験モデルラットを作製した。そして DREADD システムを用いて、島皮質の PV 細胞に特異的に発現させた人工ムスカリン受容体 (hM3Dq) を活性化させた。行動実験モデルラットの頬部に赤外線レーザーによる侵害熱刺激を行ったところ、侵害熱刺激の持続時間と相関して、痛みに対する逃避行動は増加した。さらに、クロザピン N-オキシド (CNO) を、金属カニユーレを介して両脳島皮質に注入し、経時的に逃避行動を測定したところ、痛みに対する逃避行動は 30 分後、1 時間後では抑制され、24 時間後には CNO 投与前の反応と同レベルに回復した。これらの結果から、人工ムスカリン受容体 (hM3Dq) を介した PV 細胞の特異的活性化は、島皮質の錐体細胞の興奮を抑制し、島皮質からの出力を抑制することで、口腔顔面領域の疼痛を効果的に緩和できることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-14] デクスメトミジン投与下の成体ラットにおける上喉頭神経電気刺激と嚥下誘発

久保田 日向¹、井出 良治¹、橋爪 那奈¹、中村 瑛史¹、佐伯 周子¹ (1. 日歯大 生命歯 生理)

キーワード：中枢神経、摂食、その他

【目的】デクスメトミジン (dexmedetomidine、以下 DEX) は α_2 -アドレナリン作動薬として鎮静・鎮痛効果を持つことが知られている。今回我々は、デクスメトミジンで鎮静した成体ラットの上喉頭神経を電気刺激して嚥下反射を誘発し、その特徴を調べた。【方法】成体 Wistar ラット (10-11 週齢, n=4) を対象に isoflurane 麻酔下で尾動静脈にカテーテルを挿入した。次に、DEX の静脈内投与 (導入量 20.0-24.3 μ g/kg/10 min、維持量 60 μ g/kg/h) による鎮静下で舌骨上筋群と横隔膜に筋電図電極を挿入し、両側の上喉頭神経 (以下 SLN) を露出・切断後、片側の SLN の中枢端を電気刺激して嚥下誘発を試みた。嚥下の発現は舌骨上筋群の筋電図活動によって、呼吸 (吸気筋の活動) 活動は横隔膜筋電図活動によって各々モニターし、筋電図とともに動脈圧と脈拍を記録した。実験中、体温は 35.5-38.0 $^{\circ}$ C に維持した。【結果】自発呼吸下の成体ラットでは DEX 鎮静下において SLN の電気刺激 (0.5-1.5 V, 2-50 Hz) による嚥下誘発が可能であった。まず低頻度 (2 Hz) で徐々に刺激強度を上げてゆき、確実に嚥下が誘発される最小の刺激強度を定め、次にその最小刺激強度のまま異なる刺激頻度 (2, 5, 10, 20, 50 Hz; 持続期間 4-100 sec) で誘発される嚥下回数を調べた。その結果、刺激頻度の増加に伴い SLN 刺激中に誘発される嚥下回数は増加する傾向を示した。SLN 刺激中の誘発嚥下出現の間隔はほぼ一定だった。SLN 刺激中は一時的に吸気活動が抑制され、徐脈と血圧低下が認められた。【考察】今回の実験結果から、自発呼吸下の成体ラットにおいて、 α_2 -アドレナリン受容体の刺激は上喉頭神経の電気刺激による嚥下の誘発を妨げず、呼吸活動との関連性を保つことが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-15] 口腔がんにおける EP4-CaMKK2 シグナルを介した細胞遊走と転移メカニズムの解明

石川 聡一郎^{1,2} (1. 横市大 院医 顎顔面口腔機能制御、2. 横市大 院医 循環制御医)

キーワード：上皮組織、腫瘍、細胞運動

【背景・目的】口腔がんの頸部リンパ節転移は予後不良因子の一つである。我々は過去に口腔がん細胞において、プロスタグランジン E2(PGE2) 受容体の一つである EP4 が Ca^{2+} シグナルを介して細胞遊走を調節することを報告した。しかし、 Ca^{2+} シグナルがどのようにして細胞遊走を制御するかは不明である。近年、 Ca^{2+} 関連蛋白であるカルシウム / カルモジュリン依存性プロテインキナーゼキナーゼ 2 (CaMKK2) ががん細胞の遊走を調節しているという報告がある。そこで、我々は EP4 と CaMKK2 との関係に着目し実験を行った。【方法】細胞はヒト歯肉線維芽細胞 (HGnF) とヒト口腔扁平上皮がん細胞 (HSC-3) を使用した。EP4 刺激時の細胞内 Ca^{2+} 濃度変化、遊走能、浸潤能、蛋白発現変化について評価した。次に、EP4 過剰発現細胞を作製し、遊走能と in vivo にて転移能を評価した。また、CaMKK2 阻害薬と CaMKK2 遺伝子ノックダウン細胞を使用して、遊走能と転移能について評価した。【結果】HSC-3 において、EP4 刺激により細胞内 Ca^{2+} 流入が増加し、遊走能が亢進したが、HGnF では見られなかった。さらに、EP4 刺激は細胞遊走能の亢進だけでなく、浸潤能と葉状仮足の形成も増加させた。WB にて、EP4 刺激により CaMKK2 及びミオシン軽鎖のリン酸化が亢進した。最後に、EP4 過剰発現により HSC-3 の遊走能及び転移能が亢進し、CaMKK2 阻害により、EP4 刺激による遊走能及び転移能の亢進が抑制された。【結論】EP4 による Ca^{2+} シグナルの変化は、正常細胞にはみられず、口腔がん特異的なシグナルであることが示唆された。さらに EP4 は CaMKK2 を介して口腔がん細胞遊走を調節していることが示唆された。EP4-CaMKK2 シグナルの阻害は、転移抑制の新たな治療ターゲットとして期待される。【非会員共同研究者】梅村将就、石川義弘、光藤健司 (横浜市立大学)

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-16] 三叉神経節ニューロンにおける TRP チャネルに着目した特性解析

蓮沼 和也^{1,2}、黄地 健仁²、木村 麻記²、倉島 竜哉²、澁川 義幸²、一戸 達也¹ (1. 東歯大 麻酔、2. 東歯大 生理)

キーワード：末梢神経、感覚機能、受容体

目的：三叉神経節ニューロンは様々な感覚の情報伝達を担っており、多刺激センサータンパク質である transient receptor potential (TRP) チャネルは温度刺激・化学刺激などの様々な刺激を受容すると考えられている。また、口腔感覚に関わる末梢神経の一次感覚ニューロンは、その伝導速度から A β ・A δ ・C ニューロンに分類することができる。一方、三叉神経節ニューロンは、その細胞直径や電気生理学的な特性からも分類が可能である。しかしニューロンに発現する TRP チャネル機能に着目した感覚表出を基準とするニューロンの分類はない。そこで本研究では、ラットの三叉神経節ニューロンに発現している TRP チャネルと神経ペプチドである CGRP に着目し、その発現率や細胞直径との関連性を解析した。方法：7 日齢 Wistar ラットの三叉神経節凍結組織切片を用いて免疫蛍光染色を行い、TRP チャネルの三叉神経節ニューロン細胞体上での発現率を評価すると同時に、神経線維の分類を目的に C ニューロンマーカーであり神経ペプチドの一種である CGRP、ペプチド非作動性と作動性ニューロンの選別を目的に IB4 を用いて多重染色し、それぞれ陽性率の定量評価を行った。結果：三叉神経節ニューロンの細胞体上に TRPV1・V2・V3・V4・M8 チャネルの発現を認め、そのうち TRPV1・V2・V4 陽性細胞の一部に関しては CGRP も陽性であった。また、TRPV1 の一部の細胞に関しては IB4 陽性でありペプチド非作動性ニューロンと考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-17] Amphiregulin を介した hepcidin の口内炎治癒促進メカニズム

田口 直渡^{1,2}、人見 涼露²、篠田 雅路² (1. 昭大 院歯 顎顔面口腔外科、2. 日大 歯 生理)

キーワード：上皮組織、炎症、その他

【目的】近年、鉄代謝の制御を行う hepcidin が創傷治癒に関与することが注目されている。Amphiregulin は上皮成長因子の一つであり hepcidin により産生が誘導されると報告がある。本研究では口内炎モデルラットを用いて、口内炎の治癒過程における hepcidin の役割を検討した。【実験方法】Wistar ラットの下顎口腔前庭部に 50% 酢酸を塗布することで口内炎を作製し、口内炎重篤度を視覚的に評価した。口内炎部における hepcidin と amphiregulin の経日的発現変化を免疫組織化学染色法にて解析した。また、同部位における hepcidin 作用部位である ferroportin 量をウエスタンブロット法にて定量した。さらに、唾液中の hepcidin 量を ELISA 法にて測定した。さらに、両側舌下腺と顎下腺の摘出 14 日後に口内炎を惹起させた口内炎増悪モデルを作製し、口内炎重篤度を評価した。同モデルの口内炎部に hepcidin を連日局所塗布し、その治癒効果を評価した。【結果】酢酸塗布 2 日後、口腔前庭部に潰瘍が形成され、5 日後に治癒した。口内炎部での hepcidin および amphiregulin の発現は増加した。Ferroportin 量は口内炎惹起後に減少した。また、唾液中の hepcidin 量は口内炎惹起後に増加した。口内炎増悪モデルでは、酢酸塗布 2 日目における口内炎重篤度が増悪し、10 日後に治癒した。酢酸塗布 2 日目において、口内炎部における amphiregulin の発現は低下した。また、口内炎増悪モデルにおける口内炎部の潰瘍治癒遅延が、hepcidin 塗布により改善した。【考察】口内炎が生じると口内炎部と唾液中において hepcidin 量が増加する。この増加した hepcidin が口内炎部の ferroportin を介して amphiregulin 産生を誘導することで口内炎が治癒する可能性が示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-18] Tas1rs を介した有機酸の味についての洞察

山瀬 裕子^{1,2}、武部 克希³、岡元 邦彰³、吉田 竜介² (1. 岡大 院医歯薬 麻酔、2. 岡大 院医歯薬 口腔生理、3. 岡大 院医歯薬 歯科薬理)

キーワード：その他、感覚機能、シグナル伝達

L-乳酸は単独では爽やかな酸味を持ち、ワインや日本酒に多く含まれその美味しい“味”に寄与している。我々はマウスの行動実験によって、野生型マウスは D-乳酸よりも L-乳酸を好むが、Taste receptor 1 type 3 (Tas1r3) 欠損マウスではその嗜好性が減弱することを示した。すなわち、L-乳酸が“嗜好性の高い味”である甘味受容体 Tas1r2/Tas1r3 あるいは、うま味受容体 Tas1r1/Tas1r3 と結合する可能性を示した。クラス CGPCR ファミリーであり、ヘテロダイマーとして甘味・うま味受容に関わる Tas1rs のうち、唯一構造解析がなされているのはメダカ Tas1r2a/Tas1r3 のリガンド結合領域 (LBD) のみである。本研究ではショウジョウバエ S2 細胞で大量発現し精製した、メダカ Tas1r2a/Tas1r3 の LBD と L-乳酸塩や各種有機酸塩との結合解析を示差走査蛍光測定法にて実施した。結果、L-乳酸を含むいずれの有機酸塩も結合が認められなかった。Tas1r2a/Tas1r3 の LBD と結合親和性の高い L-アラニンと L-乳酸は同様の有機骨格を有しており、2 位の炭素の置換基がアミノ基かヒドロキシ基かという点のみに違いがある。構造情報から、Tas1r2a/Tas1r3 ポケットの L-アミノ酸のアミノ基の周囲は負に帯電しており、アミノ基の正電荷との間の静電相互作用が LBD の L-アミノ酸特異的認識機構において重要であることが示唆された。一方で、新たなリガンド認識部位の候補として、立体構造情報とアミノ酸配列比較から、LBD 領域以外にも Tas1rs の膜貫通領域 (TM) が提案された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-19] TGF- β によるエナメル芽細胞のトランスポーター遺伝子発現の調節

高野 隼人¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、小林 冴子¹、宮川 友里¹、山越 康雄²、朝田 芳信¹ (1. 鶴大 歯 小児歯、2. 鶴大 歯 生化)
キーワード：歯・歯髄、発生・分化、分泌・吸収

エナメル質形成において、エナメル芽細胞に局在するトランスポーターは結晶成長を制御させるための重要な役割を担っているが、その発現機構については不明な点が多い。一方、エナメル質中に存在するトランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- β) は、オートクリン機構によりエナメル質形成に関与すると考えられている。【目的】今回我々は各種トランスポーターの発現に及ぼす TGF- β アイソフォームの影響を調べることを目的とした。【材料および方法】マウスエナメル上皮細胞 (mHAT9d) にリコンビナント TGF- β 1、 β 2 および β 3 を添加 (1 ng/mL、5 ng/mL) し 10 日間培養を行ない、細胞から RNA を抽出、定量 PCR によって各種トランスポーター及び関連酵素の遺伝子発現量を解析した。また、生後 5 週及び 11 週齢マウスの下顎骨パラフィン切片に対し免疫染色を行なった。【結果】遺伝子発現量は、リン酸イオン-プロトン共輸送体である Slc25a3 や硫酸トランスポーターである Slc26a11 は大きな変化がなく塩化物-重炭酸塩交換輸送体である Anion Exchanger 3 (Slc4a3) やナトリウム-重炭酸塩共輸送体である Slc4a4 ではコントロール群に比較して減少傾向にあったが、ナトリウム/カリウムイオン-プロトン交換輸送体である Slc9a5 や重炭酸イオンと二価金属イオンの共輸送体である Slc39a14 では TGF- β 高濃度添加時に特に上昇が見られた。Slc9a5 抗体を使用した免疫染色では、エナメル芽細胞全体に渡って染色された。【考察】TGF- β はアイソフォーム間やその濃度で遺伝子発現に変化があり、Slc9a5 をはじめエナメル芽細胞に存在するトランスポーターの遺伝子発現に影響を及ぼすことが判明した。以上より、エナメル質形成において TGF- β はトランスポーターの発現制御に重要な役割を持つことが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-20] Er:YAG レーザーによるヒト歯髄幹細胞への石灰化におよぼす影響

吉田 凌¹、小林 一行²、山川 駿次郎¹、山本 竜司³、大熊 理紗子³、唐木田 丈夫³、細矢 哲康¹、山崎 泰志¹、山越 康雄³ (1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 短 歯衛、3. 鶴大 歯 生化)
キーワード：歯・歯髄、発生・分化、その他

Er:YAG レーザーを用いた低レベルレーザー治療 (LLLT) は侵襲的処置の薬物介入に依存しないため、様々な歯科応用に有効な選択肢である。【目的】本研究では Er:YAG レーザー照射 (LI) がヒト歯髄幹細胞 (hDPSCs) の増殖、遺伝子発現、石灰化誘導に及ぼす影響について調べることを目的とした。【方法】Er:YAG レーザーを hDPSCs に対して 2cm の距離から 1 ウェルあたり 10 秒間、50mJ (10pps) で照射し、未照射の hDPSCs に対する細胞増殖の比較とトランスフォーミング成長因子ベータ (TGF- β) 添加および未添加で培養した hDPSCs のアルカリホスファターゼ (ALP) 活性、石灰化誘導、硬組織形成細胞マーカー遺伝子発現に対する影響を調べた。さらに得られた石灰化結節の結晶相を X 線回析によって同定した。【結果】細胞増殖能への影響は、LI 群では、照射後 1 日目で減少するものの、4 日目で未照射群と比較して僅かに上昇した。LI 後 TGF- β 存在下で培養した hDPSCs (LI(+)-VLT(+))DPSCs) は著しく ALP 活性が上昇し、TGF- β の canonical 経路である Smad3 のリン酸化も促進した。また、LI(+)-VLT(+))DPSCs からはヒドロキシアパタイトを主結晶相とする石灰化結節が観察され、この石灰化誘導能は LI による基質小胞性石灰化マーカー遺伝子の発現上昇に起因することが考えられた。さらに LI(+)-VLT(+))DPSCs では象牙芽細胞分化マーカー遺伝子の発現が増強していた。【結論】Er:YAG-LI は TGF- β の作用を促進することにより、hDPSC の増殖、分化、石灰化誘導能を調整することができると結論する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-21] 破骨細胞による骨吸収によって放出された TGF- β が骨カップリング因子に及ぼす影響

大熊 理紗子¹、唐木田 丈夫¹、山本 竜司¹、山越 康雄¹ (1. 鶴見大 歯 分子生化学)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

正常な骨量を保つためには、破骨細胞によるカップリング機構が作動しなければならず、骨吸収によって産生または活性化され、骨形成を促進するような働きをする因子によって制御されていると考えられている。近年、骨吸収によって放出された骨基質中のトランスフォーミング成長因子ベータ (TGF- β) が骨形成を促進することが報告されているが、破骨細胞自身への影響はまだ明らかにされていない。【目的】我々は骨吸収によって放出された TGF- β が破骨細胞自身に与える影響とそれに伴う骨カップリングに及ぼす影響を調べることを目的とした。【材料・方法】潜在型 TGF- β を共有結合させた Ca-P コーティングプレート (LTGF- β プレート) を用いて、RAW264 細胞を RANKL とともに培養し、破骨細胞へと分化させ、Pit assay、RT-qPCR、組織学的解析を行った。また、前述の培養上清 (CM) を回収し、CM を骨髄間葉系細胞 (ST2 細胞) または骨肉腫由来細胞株 (UMR106 細胞) にそれぞれ添加し、ALP 活性の測定または RT-qPCR を行った。【結果・考察】Pit assay において、LTGF- β プレートは破骨細胞による骨吸収活性が有意に上昇していた。RT-qPCR および組織学的実験において、TGF- β 存在下では破骨細胞分化・骨吸収・骨芽細胞活性化に関与する遺伝子およびタンパク量が有意に増加していた。さらに CM の添加によって、ST2 細胞は ALP 活性が上昇し、UMR106 細胞はオステオプロテグリンの発現が促進し、スクレロスチンの発現は抑制された。以上より、骨吸収によって放出された TGF- β は、破骨細胞自身および破骨細胞前駆細胞を活性化させ、骨吸収を促進することが示唆された。そして、TGF- β は破骨細胞からのカップリング因子の産生を促進することにより、間接的に骨芽細胞分化誘導を促進することが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-22] 味覚受容体 TAS1R3 による p38 リン酸化を介した破骨細胞分化制御機構

吉村 杏奈^{1,2}、松原 琢磨¹、児玉 奈央¹、川元 龍夫²、古株 彰一郎¹ (1. 九歯大 分子情報生化、2. 九歯大 顎口腔機能矯正)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、受容体

【目的】味覚受容体 TAS1R3 は味蕾において TAS1R1 や TAS1R2 とそれぞれヘテロ二量体を形成し、うま味と甘味を受容する。これらは全身のさまざまな組織にも存在し、全身性の TAS1R3 機能喪失マウスに高脂肪・高糖食を摂取させると、野生型に比べ高骨量を呈することが報告されているが、詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、破骨細胞における TAS1R3 の機能を検討した。【試料および方法】4 週齢の野生型 (WT) と TAS1R3 遺伝子欠損 (TAS1R3KO) 雄マウス骨髄細胞に RANKL と M-CSF を添加し、破骨細胞を形成した。破骨細胞前駆細胞株 RAW 264.7 (RAW) 細胞に遺伝子導入し、恒常的 TAS1R3 過剰発現細胞 (TAS1R3OE) を作製した。RANKL を添加し、TRAP 染色と qPCR 法による破骨細胞マーカー遺伝子発現量により分化能を評価した。ウエスタンブロッティング法により破骨細胞分化シグナルを検討した。Hibit テクノロジーと免疫沈降法により TAS1R3 の複合体形成を検討した。【結果および考察】破骨細胞では TAS1R ファミリーのうち TAS1R3 のみが発現し、発現量は分化に伴い上昇した。TAS1R3KO マウス由来細胞の破骨細胞分化能は WT に比べ低く、TAS1R3 は破骨細胞分化に必要であることが示唆された。TAS1R3OE の破骨細胞分化はコントロールに比べ亢進した。TAS1R3 の過剰発現により、破骨細胞分化シグナルの 1 つである p38 のリン酸化が亢進し、これはグルコースの添加により増強された。TAS1R3-Lgbit と TAS1R3-Smbit を共発現すると、Lgbit と Smbit 結合によるルシフェラーゼ活性の上昇が認められた。さらに TAS1R3-Flag と TAS1R3-V5 を共発現し、免疫共沈降を行った結果、結合が認められた。以上の結果より、TAS1R3 はホモ複合体を形成する可能性が示唆された。【結論】TAS1R3 は TAS1R1 や TAS1R2 なしに単独で複合体を形成し、糖を受容し、p38 のリン酸化を亢進することで破骨細胞分化を促進することが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-23] ガウシアルシフェラーゼを用いたオステオプロテゲリン (OPG) - RANKL の結合親和性の解析

柴田 裕斗¹、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、宮澤 健¹、鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 生化)
キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

矯正歯科治療における歯の移動は、骨形成と骨吸収が繰り返される骨リモデリングによって制御されている。骨芽細胞に存在する膜タンパク質である RANKL は破骨細胞前駆細胞上の受容体である RANK に結合し、この接触分泌によって破骨細胞の分化が進行する。一方、骨芽細胞から分泌される OPG はデコイ受容体として RANKL に結合し、RANKL-RANK の相互作用を阻害する。この作用によって OPG は破骨細胞分化を抑制するため、OPG と RANKL の結合親和性を正確に評価することは、RANKL-RANK-OPG システムを人為的に制御する薬剤の開発や骨粗鬆症をはじめとする骨疾患治療に重要である。これまでの研究から、表面プラズモン共鳴法を用いて OPG と RANKL の結合親和性が測定されているが、生細胞における両者の結合は解析されていない。本研究では、発光酵素ガウシアルシフェラーゼ (GLase) を利用して、生細胞における OPG と RANKL の結合における平衡解離定数 (KD) を求めることを目的とした。分泌タンパク質の発光プローブとして、OPG に GLase およびヒスチジンタグを融合させたタンパク質である OPG-GLaseH を 293T 細胞に発現させ、培養上清からニッケルキレートカラムを用いて精製した。また、細胞表面の膜タンパク質として、RANKL と蛍光タンパク質 mCherry との融合タンパク質である RANKL-mCherry を発現させた Chinese Hamster Ovary (CHO-K1) 細胞を準備した。段階的に希釈した OPG-GLaseH を CHO-K1 細胞を培養したディッシュに添加し、細胞に結合した OPG-GLaseH の発光活性をルミノメーターで測定した結果、OPG と RANKL の平衡解離定数 (KD) を求めることができた。本研究は、GLase 融合タンパク質をプローブとする発光測定によって、分泌タンパク質と膜タンパク質との結合親和性が、生細胞で評価できることを示すものであり、本実験系が創薬分野に貢献できる可能性を示唆している。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-24] 生物発光イメージング法を用いた骨芽細胞における OPG 変異体の分泌動態解析

鈴木 怜奈^{1,2}、福田 尚代²、福田 信治²、佐藤 琢麻¹、宮澤 健¹、鈴木 崇弘² (1. 愛院大 歯 矯正、2. 愛院大 歯 生化)
キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、シグナル伝達

矯正治療における歯の移動には骨リモデリングが関与しており、破骨細胞表面に存在する receptor activator of nuclear factor K B (RANK) に対して、骨芽細胞表面に存在する RANK ligand (RANKL) が結合する細胞間相互作用が重要である。骨芽細胞が分泌する Osteoprotegerin (OPG) は、RANKL のデコイ (おとり) 受容体として働き、RANKL-RANK 結合を阻害することで破骨細胞の分化を阻害し、骨吸収を抑制する。OPG の機能が阻害されると、過剰な骨吸収が起こるため、代謝性骨疾患を生じる。OPG は tumor necrosis factor receptor superfamily member 11B (TNFRSF11B) 遺伝子によってコードされており、これまでに若年性骨 Paget 病など骨リモデリングの異常疾患において TNFRSF11B 遺伝子の複数の塩基変異が同定されてきた。しかし、各々の塩基変異がどのように OPG の機能異常を引き起こすのか、特に OPG の分泌動態に影響するののかについては未解明のままである。今回我々は独自開発の「生細胞における分泌タンパク質の生物発光イメージング法」を用いて、骨代謝異常疾患で同定された TNFRSF11B 遺伝子の塩基変異が OPG 分泌にどのような影響を与えるのかについて解析を行った。マウス骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 に野生型のヒト OPG と *Gaussia* luciferase (GLase) の融合タンパク質を発現させ、培養液中に発光基質であるセレンテラジンを追加することで分泌動態を可視化することができた。次に、遺伝的変異のデータベースである ClinVar に登録されている塩基変異をもつ各種 OPG 変異体

の GLase 融合タンパク質を発現させて分泌動態を解析したところ、分泌低下を引き起こす塩基変異を見出した。この結果から、一部の代謝性骨疾患では OPG 遺伝子の変異により OPG の分泌異常が起こることが、疾患の要因となる可能性が考えられた。【利益相反】開示すべき利益相反関連事項はない。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-25] マクロファージの多様性とその筋損傷修復および病的石灰化への影響

石 莉楠^{1,2}、何 治鋒^{1,2}、宇田川 信之^{1,2}、小林 泰浩^{1,2} (1. 松歯大 口腔生化、2. 松本歯大学院 研 硬組織)
キーワード：筋組織、移植・再生、細胞運動

Skeletal muscle regeneration relies on the proliferation and differentiation of satellite cells. During this process, macrophages play a crucial role by phagocytosing necrotic debris and secreting cytokines. However, the diversity of macrophage subpopulations and their specific functions were not well understood. In this study, we further analyzed the macrophage phenotypes and functions during skeletal muscle regeneration. We found that the clodronate liposomes or AF598 effectively depleted F4/80 (+); Csf1r (+) macrophages, impairing necrotic myofibers clearance and resulting in smaller regenerating myofibers. Additionally, we observed an increase in F4/80 (+); Csf1r (-) macrophages in Csf1r Cre-ERT2; Csf1r flox/flox mice. These mice exhibited calcium deposition and delayed muscle regeneration at 5 days post-injury. In WT mice, Notexin-induced injury showed F4/80 (+); Csf1r (-) macrophages being proximal to the calcification area, indicating their role in ectopic calcification. Furthermore, we observed an upregulation of the BMP signaling pathway in injured calcified muscle, as indicated by increased Id1 gene expression. Inhibition with LDN-193189 or Noggin reduced the calcification and improved regeneration. Thus, F4/80 (+); Csf1r (+) macrophages, but not F4/80 (+); Csf1r (-) macrophages, are critical for proper muscle regeneration. F4/80 (+); Csf1r (+) macrophages represent a therapeutic target for muscle injury and sarcopenia.

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-26] プロポリスによる歯髄間葉系細胞の石灰化調節作用

鶴田 はねみ¹、ラハマン シファ¹、神谷 真子²、池野 久美子³、中村 源次郎³、川木 晴美⁴、二階堂 徹¹、近藤 信夫⁵ (1. 朝日大 歯 保存、2. 朝日大 経営 化学、3. (株) 秋田屋 研究開発、4. 朝日大 歯 口腔生化、5. 朝日大 歯 化学)
キーワード：歯・歯髄、う蝕、生理活性物質

覆髄材の要件として、生体親和性を持ち露髄面下の歯髄組織の修復促進のみならず、修復象牙質形成も促進することが望ましい。我々は既に、ブラジル産グリーンプロポリス (BGP) や、中国産プロポリス (CP) が抗 CD3 抗体刺激マウス脾細胞の IFN- γ を始めとする炎症性サイトカイン産生を抑制し、IL-2 産生を顕著に促進し、一方、IL-4 や IL-10 など抑制性サイトカイン産生を高めることを突き止めた。プロポリスが炎症を抑制し組織修復に寄与し得ることを示している。一方、プロポリスがヒト歯髄間葉系細胞の硬組織誘導能にどのような作用を及ぼすのかその詳細は検討されていない。我々は、BGP と CP がヒト歯髄由来未分化間葉系細胞 (DP-002) の硬組織分化誘導過程において、どのような影響を及ぼすか検討した。プロポリス存在下、非存在下で DP-002 細胞を 15~20 日間分化培養し、石灰化の状況をアリザリン染色にて定量した。1/64000 希釈より低濃度の BGP 存在下で 15 日間培養すると、コントロールとほぼ同様の石灰化が観察されたが、1/4000~1/32000 に希釈したものでは、石灰化が有意に抑制された。同様に、20 日間培養すると、1/4000 希釈ではコントロールに比べ石灰化が 60% 程度に抑制されたが、1/8000 希釈以下の濃度ではコントロールと同程度に石灰化が進行し、抑制はみられなかった。

これに対して、CP 存在下では、15 日間培養後に 1/256000 希釈以上のすべての希釈濃度において石灰化は顕著に抑制され、20 日間培養後でも 1/32000 希釈以上の高濃度では顕著な石灰化抑制が認められた。以上の結果より、プロポリスの地域差によって、石灰化におよぼす影響が異なり、BGP に比べ CP は低濃度においても石灰化を抑制することが示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-27] ブラジル産グリーンプロポリスと修飾薬を用いた歯髄覆髄材製作の可能性について

ラハマン シィファ¹、鶴田 はねみ¹、神谷 真子²、高橋 萌³、池野 久美子⁴、中村 源次郎⁴、二階堂 徹¹、川木 晴美⁵、近藤 信夫⁶ (1. 朝日大 歯 保存、2. 朝日大 経営 化学、3. 朝日大 歯 口外、4. (株) 秋田屋 研究開発、5. 朝日大 歯 口腔生化、6. 朝日大 歯 化学)

キーワード：歯・歯髄、炎症、その他

我々は既に、ブラジル産グリーンプロポリス (BGP) が抗 CD3 抗体刺激マウス脾細胞の炎症性サイトカイン産生を抑制し、抑制性サイトカインを軽度促進する一方で、IL-2 産生を顕著に促進することを突き止め (Tsuruta H, 2022)、BGP が歯髄組織に対して消炎と軟組織修復を促進する可能性を見出している。一方 BGP は硬組織形成細胞の分化を抑制する事が報告されており、その背景として主要成分の artemillin C が PPAR- γ を活性化して硬組織形成細胞への分化を阻害してしまう可能性が推測される。本研究では PPAR- γ のアンタゴニストである GW9662 存在下で BGP が歯髄由来間葉系細胞の分化・石灰化にどのような影響を及ぼすか検討し、さらにこれら因子が刺激脾細胞のサイトカイン産生におよぼす影響を併せて検討し、それらを歯髄覆髄材として用いることが可能か検討した。ヒト由来歯髄細胞 (DP002) を BGP、GW9662 存在下、非存在下で分化誘導し石灰化を定量した。一方マウス脾細胞を BGP、GW9662 存在下、非存在下で抗 CD3 抗体で刺激し、各種サイトカイン産生を測定した。DP002 細胞の硬組織形成能は BGP 存在下で促進され、GW9662 共存下でさらに促進された。また GW9662 は BGP の活性化脾細胞の炎症関連サイトカイン産生に対する抑制作用を増強し、対照的に低濃度領域の BGP 存在下においては抑制性サイトカイン産生の促進を増強した。GW9662 は、BGP の歯髄由来間葉系細胞に対する石灰化誘導能を促進すると共に、刺激脾細胞に対してはサイトカイン産生能を炎症抑制性の Th2 型に方向づける BGP の作用を増強することが示唆された。以上の事実から BGP と GW9662 とを組み合わせることで覆髄材に用いれば、歯髄組織の消炎と治癒を促進すると共に、硬組織誘導能を促進し被蓋形成が効果的に高められる可能性が示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-28] 骨抽出物中に含まれる骨再生促進因子の同定

郡 啓介^{1,2}、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、白井 麻衣¹、山越 康雄² (1. 鶴大 歯 補綴 1、2. 鶴大 歯 生化)

キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、生体材料

抜歯後の骨吸収に対し、メンブレンによるスペースメイキングの有用性は知られている。先行研究においてラット大腿骨を脱灰し成形したシートには、骨再生の促進効果が認められ、その効果はシートに含まれる骨タンパク質に起因することが示唆されている。【目的】本研究では脱灰骨中の骨増生に関与する生理活性物質と相互作用を示す非コラーゲン性タンパク質 (NCP) の特定を目的とした。【材料及び方法】6 週齢雄性 SD ラット大腿骨を採取し、骨髄、海綿骨、骨膜を除去後、粉碎機にて骨粉とした。骨粉試料を塩酸グアニジン (G1 画分) - 塩酸・ギ酸 (H 画分) - 塩酸グアニジン (G2 画分) を用いてタンパク質画分を連続的に抽出した。各画分試料に対して電気泳動後、ゲルをクマシーブリリアントブルー (CBB) および Stains-All (SA) にて染色し、タンパク質を検出した。各画分試料はヒト歯根膜細胞 (hPDL 細胞) を用いてトランスフォーミング成長因子ベータ (TGF- β) 様活

性およびマウス骨格筋由来筋線維芽細胞 (C2C12 細胞) を用いて骨形成タンパク (BMP) 様活性を検出した。【結果】 G1 および G2 画分には主にコラーゲンが検出され、H 画分にはオステオポンチンを主要 NCP とする SA 陽性タンパク質が検出された。hPDL 細胞を用いた細胞実験では、すべての画分で TGF- β 様活性が、C2C12 細胞では H、G2 画分で BMP 様活性が認められた。【考察】 H 画分、G2 画分の骨抽出タンパク質には TGF- β 様活性および BMP 様活性が認められ、電気泳動にてオステオポンチンの存在も確認されていることから、これら生理活性物質とオステオポンチンの相互作用が示唆された。また、TGF- β は G1 画分でも活性が認められたことから、G1 画分ではオステオポンチン以外のタンパク質とも相互作用を有していることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-29] シェーグレン症候群モデルマウスにおけるピロカルピン前投与による唾液成分変化

板垣 壮侑¹、山口 晴香¹、吉田 織恵²、森田 貴雄¹ (1. 日歯大 新潟歯 生化、2. 日歯大 新潟歯 小児歯)
キーワード：唾液・唾液腺、炎症、シグナル伝達

【目的】 シェーグレン症候群は外分泌腺にリンパ球が浸潤し、腺房細胞が萎縮することにより分泌機能が障害される自己免疫疾患である。ピロカルピン (Pilo) はムスカリン受容体アゴニストであり、唾液分泌促進薬として、シェーグレン症候群の対症療法として使用される。ピロカルピンの継続的投与による唾液分泌の漸次的亢進を認めるがその分子メカニズムは不明である。本研究ではシェーグレン症候群モデルマウスにおけるピロカルピンの作用について検討した。【方法】 シェーグレン症候群モデル (NOD) マウスと野生型 (ICR) マウスに麻酔下で Pilo (0.25mg/kg) を腹腔内投与し、分泌された全唾液量を測定した。1 週間後に、同じマウスに同量の Pilo を投与し、唾液分泌量変化を解析した。唾液中のタンパク質量を Qubit (Thermo Fisher Scientific) を用いて測定した。唾液中におけるアミラーゼ活性を α アミラーゼ測定キット (キッコマン) を用いて測定した。NOD、ICR それぞれ Pilo 未投与群、Pilo 投与群の顎下腺のタンパク質を抽出し、AQP5 の発現をウェスタンブロットにより検討した。【結果・考察】 Pilo 前投与により、NOD、ICR ともに唾液分泌量は増加した。変化量は ICR に比べて NOD で低い傾向にあった。唾液中の全タンパク質量は NOD は減少し、ICR で増加した。アミラーゼ活性は NOD、ICR ともに 1 回目と比較して 2 回目の唾液で上昇し、上昇率は NOD の方が低い傾向を示した。ウェスタンブロットの結果、NOD マウスにおいて顎下腺中の AQP5 は、Pilo 投与群の方が Pilo 未投与群より発現量が多い傾向にあった。これらの結果から、NOD でもピロカルピンの前投与による唾液分泌量は増加するが、水成分、タンパク質成分の分泌への影響は ICR と異なっている可能性が考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-30] *P.gingivalis* 感染モデルマウスにおける抗 IL-6 受容体抗体の歯周炎に対する影響について

藤森 良介¹、水野 智仁¹、應原 一久¹ (1. 広島大 院医系 歯周)
キーワード：歯周組織、感染、細菌

【目的】 歯周炎は歯周組織の炎症により骨破壊を生じる疾患である。歯周病原細菌の感染による、歯周組織の破壊には、IL-6 を始めとした炎症性サイトカインが強く関わっている。関節リウマチの治療薬として抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが使用されているが、この薬剤を処方されている患者では処方されていない患者と比較して歯周炎の進行が抑えられているとの報告がある。そこで本研究では *P.gingivalis* (*P.g*) の腫瘍な病原因子である gingipain の歯周炎増悪への影響と歯周炎マウスモデルにおける抗 IL-6 受容体抗体の骨吸収阻害効果について検討した。【材料と方法】 歯周炎患者 93 名の gingipain 抗体に対する患者血清の反応性を ELISA 法で検討し、PISA との相関を検討した (広島大学倫理審査委員会承認)。6 週齢の雌性マウス (C57BL/6) の実験開始 2 週間前にリコンビナント Arg-gingipain (Rgp) を腹腔内に免疫した。その後口腔内に 3 日おきに *P.g* (108 CFU/50 μ l、1% カ

ルボキシセルロース溶液に懸濁) を塗布し、実験開始時と 3 週目に抗 IL-6 受容体抗体 (MR16-1 中外製薬) を 0、2、10、20、200 μ g/mouse となるよう、それぞれ腹腔内投与した。6 週間後に上顎臼歯部歯槽骨と血清を採取し、歯槽骨吸収レベルの評価と各種炎症性サイトカインの測定を LEGENDplex (BioLegend) で行った。【結果と考察】歯周炎患者の PISA と Rgp に対する血清抗体価には正の相関が認められた。これまでの P.g 塗布のみの歯周炎モデルマウスと比較して、今回確立した Rgp 免疫した P.g 群では骨吸収量の増加が認められた。コントロール群と比較して P.g 群では有意に歯槽骨吸収が増加し、P.g- 抗 IL-6 受容体抗体群では歯槽骨吸収はコントロール群と同レベルとなった。また抗 IL-6 受容体抗体群では歯槽骨吸収は認められなかった。以上から Rgp が歯周炎の増悪に関与していることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-31] 培養時の環境因子 (栄養基質濃度・酸素濃度) は、口腔がん細胞の増殖、糖代謝、及び抗がん剤感受性に影響する

五十嵐 彩乃^{1,2}、鷲尾 純平¹、佐藤 聡子¹、森島 浩允²、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化、2. 東北大 院歯 顎顔面口外)

キーワード：その他、代謝、その他

【目的】がん組織を取りまく環境は、糖・酸素濃度の低下など、正常組織とは異なることが示唆されている。また、通法培地中の glucose (GC) や glutamine (GT) などの栄養基質濃度は、実際の血中濃度とは必ずしも一致しない。しかし、がん細胞の代謝や薬剤効果等は、通法培養した細胞を用いて大気下で評価されてきた。そこで、ヒト口腔扁平上皮癌細胞の増殖や糖代謝、及び 2-deoxy glucose (2DG) への感受性に対する、培養環境の影響について検討した。

【方法】口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC-2) を、栄養基質濃度の異なる 3 培地、通法の A 培地 (1000 mg/L GC, 4.0 mmol/L GT)、健常者血清に近い B 培地 (1000 mg/L GC, 0.5 mmol/L GT)、高血糖状態を模した C 培地 (4500 mg/dL GC, 0.5 mmol/L GT) を用いて、大気下 (21% O₂) または低酸素下 (1% O₂) における細胞増殖能、糖消費量、Sub confluent 期に回収した細胞の糖代謝活性 (大気下のみ)、さらに増殖能および糖代謝活性に対する 2DG (0.5, 5.0 mM) の影響を評価した。

【結果】細胞増殖能は、酸素濃度に関わらず C 培地で最も高かった (1.3-1.7 倍)。また、培養中の単位細胞数あたりの糖消費量も C 培地で最も高く (1.6-2.4 倍)、特に嫌気で高かった (2.9-4.4 倍)。細胞の糖代謝活性は、C 培地培養細胞で最も高かった (1.5-2.1 倍) が、糖代謝時の総酸産生量に占める乳酸の割合は、A 培地細胞培養で最も高かった。さらに、2DG による増殖抑制効果は B 培地で最も高く、C 培地で最も低い傾向を示した。一方、糖代謝活性も 2DG 濃度依存的に抑制されたが、培地間で、抑制率に有意な差はなかった。

【結論】がん細胞の増殖能、糖代謝能、及び抗がん剤感受性は培養時の環境条件に影響されることが明らかになった。特に、抗がん剤感受性試験や臨床治療においては、血中糖濃度を考慮することが重要と考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-32] LDN-193189 を用いた新規生理活性ガラス系セメント：歯髄細胞との相互作用から得られた知見

中道 匠¹、山本 竜司²、大熊 理紗子²、唐木田 丈夫²、細矢 哲康¹、山越 康雄²、山崎 泰志¹ (1. 鶴大 歯 歯内、2. 鶴大 歯 生化)

キーワード：歯・歯髄、発生・分化、生体材料

バイオセラミックス材料、特に生体活性ガラス (BG) は、その生理活性と骨誘導性から歯内療法に広く使用されている。【目的】本研究では、BG 系セメント (BG-C) に直接接触させた歯髄細胞の特性を明らかにし、新規

BG-C 開発に向けた基礎的な知見を広げる。【材料および方法】チタンディスク上で BG-C を硬化させて BG-C ディスクを作製し、このディスク上で蛍光標識をしたブタ不死化歯髄細胞 (DsRed-PPU7 細胞) を培養し、細胞増殖を観察した。また、標準培地または増殖培地で培養した DsRed-PPU7 細胞の細胞増殖および石灰化に及ぼす骨形成タンパク質-2 (BMP-2)、トランスフォーミング増殖因子 β -1 (TGF- β 1) およびそれらの阻害剤 (LDN-193189 および SB-431542) の影響を検討した。さらに、LDN-193189 を含む新規の BG-C ディスク (LDN-BG-C) ディスクを作製し、DsRed-PPU7 細胞から誘導される石灰化能と電子線マイクロアナライザー分析による石灰化物の結晶相について調べた。【結果】BG-C ディスク上の DsRed-PPU7 細胞を蛍光顕微鏡で観察したところ、細胞は最初アポトーシスを起こしたが、その後急速に増殖した。細胞生存率を高めるためにこのプロセスを変更すると、細胞数はさらに増加した。BG-C ディスク上の DsRed-PPU7 細胞を、LDN-193189 または SB-431542 の存在下、標準培地または増殖培地で培養すると、細胞増殖が著しく促進され、石灰化が誘導された。これらの知見に基づいて作製された LDN-BG-C ディスク上では、細胞の局在部位と一致する一部ヒドロキシアパタイト様構造からなる花弁状の球状結晶が観察された。【結論】LDN-193189 を含む BG-C は、今後の歯内療法において有望な石灰化誘導材料となる可能性がある。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-33] 歯を用いた放射性炭素による出生年推定—象牙質からのコラーゲン抽出を用いた方法の検討—

山田 明佳¹、斉藤 久子¹、櫻田 宏一¹ (1. 東医歯大 院医歯 法歯)

キーワード：歯・歯髄、その他、その他

【目的】エナメル質を放射性炭素同位体分析に用いることで精度の高い生年推定が可能である。しかし、身元不明死体の残存歯のエナメル質は歯科治療による一部欠損、あるいは齲蝕により残根状態である場合も多い。そこで、本研究では、エナメル質、象牙質及び象牙質から抽出したコラーゲンをを用いた場合の放射性炭素同位体分析による生年推定について、予備的な比較検討を試みた。【方法】試料として、死後数日が経過した身元不明男性の両側下顎犬歯 2 本を使用した。当該男性は後に身元が特定され、1969 年 4 月生まれであることが判明した。左側下顎犬歯は冷凍保存から取り出した直後 (A)、右側下顎犬歯は 3 か月常温で放置した後 (B)、それぞれの歯を数枚の縦断切片にした。その後、エナメル質のみを採取し、象牙質のうち半量はそのままで、残りの半量についてはコラーゲン抽出を行った。左右の犬歯 (A,B) をそれぞれ (1) エナメル質、(2) 象牙質、(3) コラーゲン抽出した象牙質に分けて高感度加速器質量分析装置 (YU-AMS: NEC 製 1.5SDH) にて放射性炭素同位体分析を行い、生年を推定後、実際の生年との誤差を比較検討した。【結果】左右の犬歯から得られた推定生年は、(1) 1964 年 ~ 1971.5 年、(2) 1943.6 年 ~ 1967.4 年、(3) 1963.5 年 ~ 1969.1 年となり、実際の生年を含んでいるのは (1) のみであった。しかし、(3) が保存環境の異なる A と B でほぼ同一の推定生年範囲を示した一方で、(2) から推定される生年範囲は左右で 20 年以上の差が生じ、(1) においては推定される生年範囲が重ならなかった。【考察】本予備的検討において、象牙質のコラーゲン抽出を用いた分析が実年齢に近い生年推定範囲を示した。今後、多数の歯を用い、歯種の違い、各種外部環境下での影響等、象牙質を用いた放射性炭素同位体分析による生年推定の有用性についてさらに詳細な検討を行っていく。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-34] 高スクロース水の継続摂取による成長期ラットの食行動及び唾液腺の成長発育に及ぼす影響

吉田 織恵¹、森田 貴雄²、山口 晴香²、板垣 壮侑²、黒木 淳子¹ (1. 日歯大 新潟歯 小児歯、2. 日歯大 新潟歯 生化)

キーワード：唾液・唾液腺、加齢・老化、その他

【目的】齲蝕はスクロースの多量摂取が原因の一つである。唾液は抗菌因子などを含み、分泌量は齲蝕感受性に関与する。器官の成長発達は食事によって影響を受けるため、幼少期からの栄養摂取が唾液腺の成長発達に影響を与え、齲蝕感受性に関連することが示唆される。そこで、本研究は幼少期からのスクロースの過剰摂取により唾液腺の成長発達および唾液成分にどのような変化を与えるのか検討した。【材料・方法】実験はラット（Wistar）の雄を5匹ずつ使用した。コントロール群には蒸留水を、実験群には15%スクロース液を継続摂取させ、3週齢から12週齢までの9週間飼育した。餌は両群とも同じ通常飼料を選択した。飼育中は毎週体重、飲水量、餌摂取量を計測し、摂取カロリーを比較した。また、それぞれ3週齢、6週齢、9週齢、12週齢時にピロカルピン1 mg/kgを腹腔内投与し、全唾液分泌量と血糖値を計測した。12週齢ラットの唾液流量測定後、ペントバルビタールを腹腔内に過量投与し、安楽死させ、唾液腺（顎下腺、耳下腺、舌下腺）を採取した。採取した全唾液中のタンパク質量、アミラーゼ活性、糖の濃度の3項目を測定した。【結果・考察】体重及び血糖値、唾液流量、全ての組織重量にコントロール群と実験群間で差は見られなかった。実験群はコントロール群と比較して餌摂取量が少なく、飲水量が多くなっており、食行動に変化がみられた。飼育期間の総摂取カロリーは実験群の方が多かった。唾液成分を比較すると12週齢では実験群の方が総タンパク質量が多く、アミラーゼ活性も大きい傾向があった。糖の濃度に関しては変化がなかったことから、唾液中のムチンの量には変化がないと思われる。【結論】高スクロース水を継続摂取することにより、ラットの食行動は変化する。アミラーゼ活性が変化したことは交感神経の関連が考えられるため、何らかのストレスが加わっている可能性がある。

(2024年11月3日(日) 09:00～18:00 ポスター会場)

[P2-1-35] 抜歯窩治癒過程における異なる組織由来間葉系幹細胞の動態評価

宮田 春香¹ (1. 鹿大 院医歯学 口腔顎顔面補綴)

キーワード：骨・軟骨・関節・移植・再生、多能性幹細胞

【目的】口腔内には様々な歯周組織由来の間葉系幹細胞 (MSC) が存在し、抜歯窩の治癒に関与している。各組織由来 MSC は異なる分子特性を示し、顎骨骨髓では Leptin receptor (LepR) 発現細胞が、歯根膜では Axin2 発現細胞が報告されている。異なる分子発現を示す MSC を生体内で同時に評価した報告は少なく、また各 MSC が骨形成においてどのような機能を担っているか解明されていない。本研究では抜歯窩の治癒過程で各 MSC が局在する部位を観察し、それぞれの機能解明に繋げることを目的とする。【方法】10週齢オス C57BL/6J マウスで下顎第2臼歯抜歯モデルを作成し、抜歯後1, 3, 5, 7日目に下顎骨を採取し組織切片を作成した。作成した組織切片を H&E 染色および、各 MSC マーカー (LepR, Axin2) で免疫染色を行った。また抜歯モデル作成後、同タイムラインで下顎骨を回収し、RNA の抽出および cDNA に逆転写後、RT-PCR にて各遺伝子発現評価を行った。【結果】生理的条件下では骨髓洞壁に LepR+/Axin2+MSC を、歯根膜内および骨髓洞内に Axin2+MSC を認めた。抜歯3日以降では新生骨を囲むように LepR+/Axin2+MSC を認め、その間隙に Axin2+MSC を認めた。抜歯7日後には抜歯窩部位に新たな骨髓腔が形成されており、生理的条件下と同様の細胞局在を認めた。RT-PCR にて、抜歯窩の治癒に伴う LepR と Axin2 の遺伝子発現ピークが異なることが明らかとなった。【考察】生理的条件下および抜歯窩の治癒過程における LepR+/Axin2+MSC と Axin2+MSC の異なる局在から、LepR+/Axin2+MSC は直接骨芽細胞に分化することにより骨形成に関与するが、Axin2+MSC は間接的に骨形成に関与している可能性が示唆された。MSC は局在する部位や分子特性の違いによって機能が異なる可能性があるため、今後はそれぞれの骨形成に関する機能を解明する必要がある。歯槽骨治癒過程における各 MSC の動態や機能を正しく理解することで、MSC を用いた骨再生療法への手掛かりとなり得ると考える。

(2024年11月3日(日) 09:00～18:00 ポスター会場)

[P2-1-36] 歯槽骨再生を対象とした同種 iPS 細胞由来巨核球製剤の開発

長野 敏樹^{1,2}、山本 英幸^{1,2}、澤瀬 隆²、浅見 麻乃³、住田 吉慶¹ (1. 長大 医歯薬 先進口腔医療開発、2. 長

大 医歯薬 口腔インプラント、3. (株) メガカリオン)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、多能性幹細胞

目的：われわれは歯槽骨造成に応用される多血小板血漿 (PRP) の骨誘導性と汎用性向上を目的に、血小板放出後の同種 iPS 細胞由来巨核球 (iPSC-derived megakaryocytes; iMK) の残渣成分 (iMK-derived factor; iMDF) による骨再生製剤の開発を試みてきた。そして、これまでに iMDF が PRP と比較して生体で高い骨誘導性を発揮することを見出している。一方、近年血小板産生前の巨核球が、骨代謝の中で骨芽細胞の増殖や、破骨前駆細胞の分化制御に役割を持つことが報告されている。そこで、本研究では血小板産生前の iMK が骨再生に寄与する可能性について検討した。方法：骨髄間葉系幹細胞 (BM-MSC) の増殖・分化に対する iMK の作用を評価するため、増殖期と成熟期 (血小板産生前の成熟開始 2 日目) の各分化段階に調整した iMK をヒト BM-MSC と共培養した。共培養後は、BM-MSC の増殖と分化の特性変化を経時的に解析し、共培養中の iMK の形質変化も解析した。次に、iMK の生体での骨再生能を評価するため、免疫不全ラットの頭蓋骨欠損に増殖期と成熟期の iMK それぞれを OCP/Collagen に播種し移植した。また、iMDF 及び PBS も同様に対照群として移植し、経時的に採取した移植試料について、マイクロ CT 解析と組織学的・免疫組織化学的な観察を実施した。併せて、移植 iMK の有効性成分として、それが含有する成長因子群の探索も実施した。結果：共培養試験では、増殖期 iMK は BM-MSC の増殖を促し、成熟期 iMK は増殖と分化の両方を促進させた。他方で、共培養後の成熟期 iMK では、PDGF-bb などの成長因子の他に OPG 遺伝子の発現亢進が認められた。生体では、成熟期 iMK が移植後 4 週までに対照群と比較して有意に骨形成を促進させた。結論：成熟段階に入った iMK が生体で高い骨再生能を発揮することが示唆された。成熟期 iMK は BM-MSC の増殖・分化、及び破骨前駆細胞の分化抑制に作用する可能性が示唆され、このような作用が生体での骨再生亢進に寄与したと考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-37] 多様な骨髄間質細胞による顎骨再生メカニズムの解明

永田 崇¹、松下 祐樹¹ (1. 長大 院医歯薬 細胞生物)

キーワード：骨・軟骨・関節、移植・再生、生体材料

骨再生の中心となる担い手は骨髄に存在する多様な骨髄間質細胞であり、その中には骨格・前駆幹細胞が含まれる。これまで主に長管骨において様々な種類の骨髄間質細胞が骨再生に寄与していることが報告されてきた。また骨再生は歯科領域においても重要な事象であり、失われた顎骨や歯槽骨に対する治療法として骨補填剤を併用した顎骨再生療法が広く行われている。しかしながら、顎骨における骨髄間質細胞の骨再生部位への寄与は完全には解明されていない。本研究ではマウス細胞系譜追跡を利用し、顎骨における骨髄間質細胞である Fgfr3 や Cxcl12 を発現する細胞が骨再生に貢献し、さらに骨補填剤である OCP (リン酸ハカルシウム) により Fgfr3 陽性間質細胞が誘導されていることが示唆された。

異なる骨髄間質細胞集団とその系譜細胞を標識する Fgfr3-creER;R26RtdTomato (骨内膜間質細胞) および Cxcl12-CreER;R26RtdTomato (間質細胞) マウスに生後 21 日でタモキシフェンを投与し、投与後 1 週でマウス下顎骨下縁付近に直径 0.6mm の円形骨欠損を作成し、骨欠損群と OCP 移植群の治療過程を免疫組織学的に比較解析を行った。骨欠損群において術後 1 週から 2 週にかけて骨欠損部位に Fgfr3 陽性、Cxcl12 陽性細胞が集まっていることが確認された。術後 4 週においては再生した皮質骨に Fgfr3 陽性、Cxcl12 陽性細胞由来の骨細胞が存在しており、これらの細胞が顎骨再生に寄与していることが示唆された。一方、移植群においては術後 2 週目に残存した OCP を取り囲むように Fgfr3 陽性系譜細胞の局在が確認され、OCP による骨内膜間質細胞の誘導が認められた。これらの結果から、顎骨の骨髄間質細胞は細胞種ごとに異なる骨再生動態を示すことが明らかになり、将来的な骨再生療法の戦略構築に応用できることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-38] 抗菌薬、抗真菌薬を添加した 37℃に加温した重炭酸リンゲル液がヒト口腔内の細胞に与える影響

鈴木 克京¹、岡村 友玄²、磯野 治実¹、芳鐘 雄大¹、久野 雪乃¹、崔 晋豪²、池田 千浦子²、富永 和也² (1. 大歯大 院歯 口腔病理、2. 大歯大 口腔病理)

キーワード：歯周組織、移植・再生、細胞死

＜緒言（目的）＞歯科臨床では、歯や骨を切削するが、その際に注水を欠かすことはできない。注水は、切削時の摩擦熱による細胞傷害を防ぐために実施する。当然のように日々の診療で注水しているが、水と体液とでは浸透圧、温度、栄養素および緩衝能が異なる。細胞を水に曝す環境では、赤血球の溶血反応で知られるような反応が口腔内の細胞で生じている可能性がある。我々はこれまでに、体液に近い組成を持つ液体のうち、細菌が増殖するのに必要とする栄養素を含まない液体として重炭酸リンゲル液に着目してきた。先行研究では、歯科臨床で注水時に曝露する組織を想定した三種類の細胞を培養し、重炭酸リンゲル液に浸漬すると、水や生理食塩水に浸漬した場合に比べて、いずれの細胞においても、細胞生存率とミトコンドリア活性とが高いことを報告した。今回、歯科臨床において、重要である感染制御の観点から *in vitro* 実験を行った。すなわち、抗菌薬、抗真菌薬を添加した重炭酸リンゲル液を用いて各種細胞を保存し、それぞれのミトコンドリア活性について観察した。＜材料と方法＞ヒト歯根膜線維芽細胞：hPLF、ヒト骨芽細胞：hOB、ヒト乳歯線維芽細胞由来細胞：hDDPF およびヒト口腔粘膜上皮細胞：hOME を実験に使用した。2 つの温度 (4℃、37℃) 条件で抗菌薬、抗真菌薬を添加した重炭酸リンゲル液に各細胞を浸漬、保存した。60 分後それぞれの細胞のミトコンドリア活性を MTT 法にて観察した。＜結果＞いずれの条件の細胞においても、4℃で保存した場合に比較して、37℃で保存した場合の方が、ミトコンドリア活性が上昇する傾向であった。＜結論＞重炭酸リンゲル液で保存した細胞の多くが生存し、4℃より 37℃環境で細胞を保存した方がミトコンドリア活性が亢進した。以上から、抗菌薬、抗真菌薬を添加した重炭酸リンゲル液を 37℃に加温し、注水用溶液として用いることが細胞の保存と感染制御において有用であることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ～ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-39] オステオポンチン欠損は mineral trioxide aggregate による直接覆髄後の修復象牙質形成を阻害する

大島 理紗¹、Quispe-Salcedo Angela²、大島 勇人²、川島 伸之¹、興地 隆史¹ (1. 東医歯大 院医歯歯髓生物、2. 新大 院医歯 硬組織形態)

キーワード：歯・歯髓、炎症、細胞外マトリックス

【目的】マウスに形成した点状露髄を伴う窩洞に mineral trioxide aggregate (MTA) にて直接覆髄を行うと、露髄部直下に修復象牙質が形成されるが、その際 nestin 陽性新生象牙芽細胞様細胞の配列に先立ち、露髄部直下にオステオポンチン (Opn) の沈着が起きる。本研究の目的は、MTA 直接覆髄後の歯髓治癒過程における Opn の役割を解明することである。

【方法】生後 5 ～ 6 週齢の野生型 (WT) および *Opn* ノックアウト (KO) マウスの上顎第一臼歯咬合面に深麻酔下で深皿状の窩洞を形成、露髄させ MTA を充填し、グラスアイオノマーセメントにて封鎖した。1・3・5・7・14・28 日後に 4% パラフォルムアルデヒド溶液にて灌流固定を行い、摘出したサンプルは EDTA 溶液にて脱灰後パラフィン切片とし、HE 染色および免疫組織化学染色 (nestin、Opn) を行った。

【結果】Opn の発現は、WT マウスでは覆髄後 3 日目に露髄部直下で観察された。WT マウスでは 14 日目に nestin 陽性象牙芽細胞様細胞で裏打ちされた、新生修復象牙質形成の開始が認められ、28 日目には明瞭な硬組織が観察された。一方、*Opn* KO マウスでは 28 日目においても、明瞭な nestin 陽性象牙芽細胞様細胞の配列、修復象牙質形成ともに観察されず、露髄部下の歯髓組織には壊死像を認めた。

【考察】直接覆髄後の治癒過程では、露髄部で既存の象牙芽細胞が壊死した後、新規に象牙芽細胞様細胞が分化し配列する必要があるが、本研究はその過程に Opn が必須であることを明らかにした。今後、Opn が象牙芽細胞の分化および遊走にどのように関与しているのかについて明らかにしたい。

【結論】 *Opn* KO マウスでは、MTA による直接覆髄後の新生象牙芽細胞様細胞の配列と修復象牙質形成が顕著に抑制された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-40] 顎関節退行性病変における臨床病態解明とケモカイン CCL5 の関与

渡辺 陽久¹、西浦 まい^{1,2}、星 (沼端) 麻里絵^{1,3}、中西 (木村) 徳子^{1,3}、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)

キーワード：骨・軟骨・関節、骨代謝、生理活性物質

【背景】顎関節退行性病変 (DJD-TMJ) は、下顎頭の病的吸収に伴う形態変化を特徴とする女性に好発の疾患である。外科的矯正治療や女性ホルモンの変化、自己免疫性疾患など、原因は様々検討されているが、病態の詳細は不明であり有効な保存療法はない。演者の所属研究室では、血中ケモカイン CCL5 と破骨細胞に発現する受容体 CCR5 が、骨・関節破壊性疾患の病態に関与することをマウス病態モデル等で明らかにしてきた。しかし、この CCL5-CCR5 軸が実際に骨・関節疾患の臨床病態に関与するは未解明である。【目的】患者血液・尿検体を用い、DJD-TMJ 患者の上記背景病態と CCL5-CCR5 軸との関与を解明することを目的とした。【方法および結果】DJD-TMJ と診断された女性被験者 17 名と、性・年齢を一致させた対照者 17 名を対象とし、血清中の CCL5 値、骨代謝マーカー／炎症マーカーおよび尿中骨代謝マーカーを ELISA 法にて解析した。また、6 ヶ月齢の SD ラットに閉経後卵巣摘出 (OVX) を施行し、骨形成促進薬を投与、回収した血清を ELISA 法で定量解析し対照群と比較した。DJD-TMJ 群の血清 CCL5 値は、対照群に比ベ有意に高値であった。多変量解析では、CCL5 と相関を認めた項目は、特に全身疾患のない比較的若年群では、骨代謝マーカー、比較的高齢の群では、炎症性マーカーであった。OVX ラットを用いた薬理実験にて、血清 CCL5 の上昇は DJD-TMJ を特異的に反映することが示唆された。また、ROC 曲線による検討では、AUC が 0.709 であった。【結論】血中 CCL5 値と、骨代謝マーカー、炎症性マーカーとの相関が、比較的若い女性患者と、高齢の女性患者で異なり、年齢による病態の違いを反映していると考えられた。血清 CCL5 が DJD-TMJ のバイオマーカーおよび薬物標的になり得ることが示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-41] 褐色細胞腫の分化誘導療法を基盤とした新規薬物療法の探索

西浦 まい^{1,2}、渡辺 陽久¹、中西 (木村) 徳子^{1,3}、星 (沼端) 麻里絵^{1,3}、八若 保孝²、飯村 忠浩¹ (1. 北大 院歯 薬理、2. 北大 院歯 小児障害者、3. 北大 院歯 矯正)

キーワード：自律神経、発生・分化、細胞外マトリックス

【目的】褐色細胞腫は副腎髄質のクロム親和性細胞由来の腫瘍であり、交感神経刺激によってカテコラミンの分泌が亢進し急激な血圧上昇と頻脈が見られる。したがって、歯科治療をはじめとする外科治療の際には循環管理に苦慮する疾患である。しかしながら、その分子病態に基づいた治療法は十分には確立されていない。近年、神経系における主要な細胞外マトリックスであるラミニンが神経細胞の分化や生存に関与することが解明され、神経再生療法の開発に応用されている。本研究では、褐色細胞腫の分化誘導療法を基盤とした新規薬物療法の開発を目指して、ラット褐色細胞腫細胞 (PC-12 細胞) の分化形質発現に対する種々のラミニン・サブタイプの影響を検討した。【方法】増殖培地で増殖させた PC-12 細胞を、NGF 含有神経培地で 7 日間培養した。ラミニン $\alpha 5 \beta 1 \gamma 1$ 活性断片 (511 活性断片) あるいは $\alpha 2 \beta 2 \gamma 1$ 活性断片 (221 活性断片) を添加した培養条件と、無添加対照培養条件下での細胞の表現系の比較を行った。生細胞イメージングによる Ca 動態解析、細胞微細形態解析、遺伝子発現解析を行った。【結果】ラミニン無添加で培養した細胞は、末梢神経系の複合表現型を示し、脱分化状態にあると考えられた。511 活性断片添加で培養した細胞は、分泌機能が旺盛な細胞形態を示しクロム親和性細胞の表現系の発現が亢進していた。一方で、221 活性断片を添加した細胞では、無添加培養対照群と優位な差は認められなかった。したがっ

て、PC-12 細胞は、511 活性断片の添加により、本来のクロム親和性細胞に近い形質を持った細胞に分化することが示された。【結論】ラミニン 511 による褐色細胞腫のクロム親和性細胞への分化誘導機構をさらに解明することで、新規薬物療法の開発につながると考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-42] インプラント粘膜貫通部への結合組織性付着再生の試み

新藤 美湖^{1,2}、池崎 晶二郎²、大津 圭史²、加倉 加恵¹、城戸 寛史¹、原田 英光² (1. 福歯大 インプラント、2. 岩医大 歯 発生生物)

キーワード：歯周組織、発生・分化、細胞接着

インプラントの粘膜貫通部は天然歯と比較して、セメント質形成が無いためシャーピー線維を伴う結合組織性付着が生じない。そのため、感染に対する脆弱性からインプラント周囲炎の原因になるとも考えられている。改善策として、チタンの表面にセメント質を介した強固な結合組織性付着を獲得する必要がある。我々は歯根の発生過程に着目して、歯小囊細胞からセメント芽細胞への分化誘導とともにセメント質を介した結合組織性付着の実現を試みた。まず、HERS が歯小囊細胞の分化運命決定にどう関与しているかを明らかにするため、HERS と歯小囊細胞の形態学的観察を行った。形成中の象牙質の歯根膜側を透過型電子顕微鏡で観察すると、ヘルトビッチ上皮鞘 (HERS) との間に基底膜様構造が観察され、この基底膜様構造が歯小囊細胞からセメント芽細胞への分化に重要な働きをしていると考えた。そこで赤色蛍光 tdTomato 発現 HERS 細胞株 (HERS02T) をハイドロキシアパタイトペレット (HAp)、チタン (Ti) 上にコンフルエントの状態 で培養した後、酵素を用いない方法で基底膜成分を残したまま細胞のみを剥離した。この HAp、Ti に緑色蛍光 GFP 発現歯小囊細胞 (MDF) を 3.5×10^5 cells/disc で播種した。30 分後非接着細胞を除去し、接着した細胞を撮影し、培養を続けた。24 時間後、石灰化誘導培地へ交換し、接着した細胞・増殖した細胞を撮影、測定、アルカリフォスファターゼ活性、アリザリンレッド染色にて評価した。歯小囊細胞は基底膜成分をコートした HAp、Ti 上で高い初期接着能と高いアルカリフォスファターゼ活性、石灰化能を示した。以上の結果から、HERS は象牙質歯根膜面に基底膜を形成しながら離脱する。HERS が分泌している基底膜成分は歯小囊細胞の象牙質への初期接着と石灰化誘導に関与していると考えられ、チタンの結合組織性付着にも応用可能であると考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-43] 接合上皮細胞の歯頸部修復材料への再付着

高満 正宜^{1,2}、大津 圭史²、池崎 晶二郎²、新藤 美湖³、野田 守¹、原田 英光² (1. 岩医大 歯 う蝕、2. 岩医大 歯 発生生物、3. 福歯大 インプラント)

キーワード：上皮組織、発生・分化、細胞接着

接合上皮はエナメル質と接着することで歯周組織への異物の侵入を防いでいる。しかし、齲蝕等の治療に用いる修復材料への接着能は不明である。そこで、これらの材料に対しての接合上皮細胞の接着能や増殖能、細胞の形態的な変化について検討を行った。ハイドロキシアパタイトディスク (Hp) 上に窩洞を形成、グラスアイオノマーセメント (GI; 1 種類) とコンポジットレジン (CR; 5 種類) を充填した培養プレートを作製した。その上で我々が樹立した接合上皮細胞株 (mHAT-JE01) を培養して、初期接着細胞数、接着時の細胞の形態的变化、細胞の増殖能、アクチンフィラメントの形成について調べた。さらに、走査電子顕微鏡 (SEM) 撮影にて材料上での細胞形態の違いや細胞突起の形態や数について調べた。その結果、mHAT-JE01 は、Hp, CR, GI の順に高い初期接着能、増殖能、細胞の伸展に伴ったアクチン形成能を示した。また CR の種類によっても異なる結果を示した。さらに SEM 解析からも GI より CR の方が、細胞の伸展性や突起形成を顕著に認めた。以上の結果から、GI での修復はバリア機能の低下を招く可能性があり、一方 CR はエナメル質ほどではないにしてもバリア機能の回復が期待できた。さらに CR を構成する材料の組成によってもバリア機能が異なることが考えられ、そのメカニズムについて検討する必要

がある。以上より、歯頸部修復材料の選択は接合上皮のバリア機能の観点から歯周病予防に重要であると考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-44] 過酢酸系除菌剤 actril の根管洗浄剤としての有用性評価

高見 梨華子^{1,2}、山崎 亮太²、鷲尾 絢子¹、吉岡 香絵²、北村 知昭¹、有吉 渉² (1. 九歯大 保存、2. 九歯大 感染分子生物)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

【目的】根管洗浄剤の次亜塩素酸ナトリウム水溶液は、殺菌効果は高いが軟組織為害性があるため、より組織為害性の低い洗浄剤が求められる。そこで、医療機器等の殺菌・微生物制御などに用いられており、微生物へ作用後の残留毒性・組織為害性が極めて低いといわれている過酢酸系除菌剤 (actril、MEDIVATORS) に着目し、口腔内病原性細菌や歯周組織関連細胞を用いて根管洗浄剤としての有用性を検討した。【方法】actril、次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (歯科用アンチホルミン、日本歯科薬品) を連続 2 倍希釈したものを作用させて以下の実験を行った。＜方法 1＞*Streptococcus mutans*、*Porphyromonas gingivalis*、及び *Enterococcus faecalis* の最小発育阻止濃度 (MIC)、最小致死濃度 (MBC)、バイオフィルム形成抑制濃度 (MBIC) を測定した。＜方法 2＞マウス由来歯肉上皮細胞 (GE-1 細胞) とヒト歯根膜細胞 (HPLF 細胞) に対する影響を CCK-8 試験で検討した。【結果】＜結果 1＞*S. mutans* に対する MIC、MBC、MBIC は actril で原液の 64 倍希釈、歯科用アンチホルミンで原液の 16 倍希釈であった。actril の *P. gingivalis* に対する MIC、MBC、MBIC は原液の 256 倍希釈で、歯科用アンチホルミンの MIC、MBIC は原液の 256 倍希釈、MBC は 128 倍希釈であった。*E. faecalis* に対する actril の MIC、MBIC は原液の 128 倍希釈、MBC は原液の 64 倍希釈で、歯科用アンチホルミンの MIC、MBIC は原液の 32 倍希釈、MBC は原液の 16 倍希釈であった。＜結果 2＞GE-1 細胞に対して、actril は原液の 8 倍希釈までの濃度で、歯科用アンチホルミンは原液の 32 倍希釈までの濃度で細胞生存を有意に低下させた。HPLF 細胞に対して、actril は原液の 32 倍希釈までの濃度で、歯科用アンチホルミンは原液の 512 倍希釈までの濃度で細胞生存を有意に低下させた。【結論】actril には口腔内病原性細菌に効果が強く細胞毒性が低い濃度が存在し、根管洗浄剤としての有用性が期待される。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-45] Th17 細胞による口腔カンジダ症の病態制御機構の解明

加地 英美¹、豊永 憲司^{1,3}、田崎 園子¹、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、中上 昌信¹、岩沼 青葉¹、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 診断・全身管理 麻酔、3. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、獲得免疫、真菌

口腔カンジダ症は口腔常在真菌である *Candida albicans* (*C. albicans*) が原因となる日和見感染症であり、高齢者や免疫不全患者などの易感染宿主で発症する。高齢化が進む我が国において患者数は増加しており、社会的関心が高くなっている。カンジダ感染症は有効な化学療法が望まれているが、安全で有効な抗真菌薬は少ない。また既存の化学療法薬に対する耐性菌の出現も報告されており、新たなカンジダ感染症の予防法や治療法の開発が期待されている。近年の報告により、*C. albicans* に対する宿主免疫応答として、サイトカイン IL-17A 産生を特徴とする Th17 細胞が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。しかしながら Th17 細胞への分化を誘導する抗原など、免疫応答を誘導する機序は不明な点が多く残されている。我々は、*C. albicans* に特異的な Th17 細胞による免疫応答を理解し、さらにこれを制御できれば、口腔カンジダ症に対する新しい予防法・治療法の開発が可能になるのではないかと着想した。我々はこれまでに *C. albicans* を用いてマウスの舌に感染することで、病態として舌に白苔を形成する口腔カンジダ症マウスモデルを構築してきた。本研究では、Th17 細胞を誘導する *C. albicans* 由来の抗原の特定と口腔カンジダ症マウスモデルにおける *C. albicans* 応答性の Th17 細胞を解析した

成果を報告する。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-46] *Streptococcus oralis* 菌体表層 5'-nucleotidase の機能解析

中村 夏野^{1,2}、森崎 弘史²、深町 はるか²、逸見 百江²、黒澤 実愛²、船津 敬弘³、桑田 啓貴² (1. 昭大 歯 全身管理 障害者、2. 昭大 歯 口腔微生物、3. 昭大 歯 小児成育歯)

キーワード：微生物、感染、細菌

【目的】感染症などで傷害を受けた細胞から放出された ATP はマクロファージ等に作用して炎症反応を引き起こすが、ATP が分解されて生じるアデノシンは抗炎症反応を誘導する。多くの細菌は菌体表層に 5'-nucleotidase (Nuc) を持ち、ATP を脱リン酸化してアデノシンを産生する活性を持つ。一部の病原細菌では Nuc によるアデノシンの産生が免疫系を抑制し、その菌の病原性を増強することが報告されているが、常在細菌における菌体表層 Nuc の役割については十分に明らかにされていない。そこで本研究では口腔常在細菌である *Streptococcus oralis* の Nuc の機能解析を行った。

【方法】組換え Nuc は大腸菌で GST 融合タンパク質として発現・精製した。*S. oralis* ATCC 35037 の Nuc 欠損株は薬剤耐性遺伝子との相同組換えによって作製した。Nuc 相補株は *S. oralis* の偽遺伝子の塩基配列を利用し、Nuc 欠損株のゲノム上に Nuc 遺伝子を挿入することで作製した。Nuc の ATP 分解活性は反応後に残存する ATP 量をルシフェラーゼアッセイで測定して評価した。

【結果と考察】組換え Nuc は ATP 分解活性を示し、その活性は金属イオン結合モチーフのアミノ酸残基に変異を導入することでほぼ完全に消失した。*S. oralis* 野生株、Nuc 欠損株、Nuc 相補株の菌体を用いて ATP 分解活性を調べたところ、野生株では ATP 分解活性が見られ、Nuc 欠損株ではその活性が消失し、Nuc 相補株では活性が復活した。さらに、Nuc 欠損株では反応系に添加した ATP よりも高濃度の ATP が検出されることがわかった。そこで、反応系に ATP を添加せずに同様の反応を行ったところ、いずれの菌株でも菌体外 ATP が検出され、Nuc 欠損株でその濃度が最も高かった。以上から、*S. oralis* の菌体表層 Nuc は *S. oralis* 自身が菌体外に放出する ATP を分解することで宿主免疫系の過剰な反応を抑制し、共生状態の維持に寄与するという可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-47] 化膿レンサ球菌のヒアルロン酸分解酵素 HylA に関する構造生物学を中心とした機能解析

東 孝太郎^{1,2}、山口 雅也^{1,3}、武部 克希⁴、中田 匡宣⁵、住友 倫子⁶、川端 重忠¹ (1. 阪大 院歯 微生物、2. 阪大 院歯 義歯・高齢、3. 阪大 院歯 バイオインフォ、4. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、5. 鹿大 院医歯 口腔微生物、6. 徳大 院医歯薬・口腔微生物)

キーワード：微生物、感染、酵素

Streptococcus pyogenes (化膿レンサ球菌) は非侵襲性感染症から致死的な侵襲性感染症まで幅広い疾患を引き起こす。*S. pyogenes* は、主要な病原因子である M タンパクをコードする *emm* 遺伝子に基づいて、現在 250 以上の型に分類されている。ほとんどの *emm* 型株は、ヒアルロン酸莢膜を持つ一方で不活性型のヒアルロン酸分解酵素 HylA を保有している。一方で、*emm4* 型および *emm22* 型株は、ヒアルロン酸莢膜を持たず、活性型 HylA を持つ。また、HylA 活性の有無は、199 番目の残基の 1 アミノ酸の差異によって生じている。本研究では、*S. pyogenes* の HylA について分子系統関係を検討し、結晶構造解析とタンパク質計算科学の手法を用いて、1 残基変異がタンパク質の構造および機能に及ぼす影響を検討した。

分子系統関係から、活性型である *emm4* 型および *emm22* 型の HylA は他の近縁種からの遺伝子水平伝播ではな

いこと、すなわち種の分化が生じた後に *hlyA* 遺伝子の多様化が生じたことが示唆された。X 線結晶構造解析と分子動力学シミュレーションの結果から、活性型ホモログと比較し、不活性型 HlyA では V199 が活性中心の構造安定性を低下させ、構造を変化させるという不活性化メカニズムが明らかとなった。さらにドッキングシミュレーションにおいてヒアルロン酸との分子間相互作用を検討したところ、不活性型 HlyA においてもヒアルロン酸は結合可能であることを示唆する複合体構造のモデルと結合エネルギーが得られた。

本研究では、*S. pyogenes* の HlyA について実験的解析手法とバイオインフォマティクスを組み合わせ、機能解析を試みた。グラム陽性細菌のヒアルロン酸分解酵素群と HlyA の分子系統関係を明らかにし、未解明であった HlyA の立体構造を明らかにした。今までに構造が報告されている相同分子および不活性変異体とは異なる新たな不活性化機構を発見し、計算科学によって仮説を立証した。

【学会員でない共同研究者】鈴木 守（阪大蛋白研）

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-48] 口腔扁平苔癬の病態形成における腸内細菌叢の dysbiosis と制御性 T 細胞の関与

横溝 志保¹、金子 直樹^{1,2}、Yan Lijing¹、陳 鵠¹、鮫島 潤星¹、末吉 智貴¹、長野 晴紀¹、上加世田 泰久¹、森山 雅文³、川野 真太郎¹ (1. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御、2. 九大 院歯 OBT 研究セ、3 九大 院歯 口腔顎顔面外科)

キーワード：微生物、獲得免疫、細菌

【緒言】口腔扁平苔癬 (OLP) は、口腔粘膜に生じる慢性炎症性疾患であり、CD4 + T 細胞がその病態形成に重要であることが知られている。近年、同じく T 細胞が病態形成に関与するアレルギー疾患や炎症性腸疾患で、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) がその発症に関与するとの報告が相次いでいる。本研究は、OLP の病態と dysbiosis との関連を解明することを目的とした。【材料・方法】1) OLP 33 名と健常者 30 名より採取した糞便を用いて 16S rRNA 解析を行い、両群の腸内細菌叢を比較解析した。2) OLP 25 名の組織標本を用いて、T 細胞を含む免疫細胞とサイトカインの多重蛍光免疫染色を行い、定量解析を行った。3) OLP 組織から全免疫細胞を抽出し、scRNA-seq による遺伝子発現解析と TCR 多様性解析を行った。4) OLP 14 名と健常者 10 名より血液を採取し、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) を単離し、フローサイトメトリーによる解析を行った。【結果】OLP 患者では、健常者と比較して腸内細菌叢の多様性の低下を認め、制御性 T 細胞 (Treg) の分化・活性化に重要とされる短鎖脂肪酸産生菌の構成比率が低下していた。OLP 組織では、病変局所に Treg の浸潤を多数認めたが、クローナリティーは低く、機能的マーカーである CD25、CTLA-4 および TGF- β の発現が低下していた。また、短鎖脂肪酸産生菌の少ない患者では、組織に浸潤する Treg の CD25 と CTLA-4 の発現が低かった。さらに、OLP 患者の PBMC では、健常者と比較して Treg の増加を認めたが、CD25 + Treg と TGF- β + Treg の割合は低下していた。【考察】腸内細菌叢の dysbiosis、特に短鎖脂肪酸産生菌の減少により、循環血液と病変局所において、免疫抑制能の低い Treg が増加し、OLP の病態形成に関与している可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-49] β - グリチルレチン酸がヒト歯肉縁上バイオフィルムに与える影響の解析

加藤 慎也^{1,2}、佐藤 佳昌³、奥村 綾³、吉成 伸夫^{1,2}、吉田 明弘⁴ (1. 松歯大 院歯 健康増進、2. 松歯大 保存、3. 花王 (株) ヒューマンヘルスケア研、4. 松歯大 微生物)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

【目的】歯周病は歯面上に形成されるバイオフィルム (BF) である歯垢により誘発される炎症性疾患である。 β -

グリチルレチン酸 (BGA) は甘草由来の抗炎症・抗菌成分である。我々は BGA のヒト歯肉縁上歯垢から採取した口腔細菌による BF への影響を解析した。【方法】BGA および塩化セチルピリジニウム (CPC) の口腔細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。BGA, CPC を 6 時間曝露させた後の BF 中の生菌死菌の割合を Live/Dead 染色と蛍光顕微鏡を用いて計測し、解析を行った。BGA と CPC の BF の剥離効果について、ポリスチレンプレート上に形成させた BF に BGA, CPC を 6 時間曝露させた後、上清の濁度を指標に解析を行った。BF の脆弱性については、BGA, CPC を 6 時間曝露した BF に超音波照射を行い、残存した BF 量を計測し、解析を行った。【結果と考察】口腔細菌に対する BGA および CPC の MIC は、それぞれ $128 \mu\text{g/ml}$ および $40 \mu\text{g/ml}$ であった。BF に BGA と CPC を曝露させ Live/Dead 染色を行ったところ、抗菌物質を含まないコントロール群の全細菌に対する死菌の割合は 40.0% であったが、CPC は 85.7%, BGA は 60.0% であった。BF の剥離効果では、DMSO 添加コントロール群と比較して BGA は 2.5 倍、CPC は 1.4 倍の剥離効果を認めた。縁上歯垢 BF の脆弱性については、BGA はコントロール群に比べ超音波処理により有意に BF 量を減じた。これらの結果から、BGA は BF を殺菌し、非物理的作用により BF を剥離する効果と脆弱にする効果があることが示唆された。【結論】BGA は BF を殺菌し剥離することで、歯周病の予防に寄与すると考えられる。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-50] 唾液中の分泌型 IgA 濃度と口腔常在微生物叢の細菌構成の関係

濱 栞音^{1,2}、朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防、2. 九大 院歯 顎顔面腫瘍制御)
キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

口腔粘膜免疫においては分泌型免疫グロブリン A (SIgA) が中心的な役割を果たしていると考えられている。本研究では、唾液中の SIgA 濃度と口腔常在微生物叢の細菌構成との関連を明らかにすることを目的とした。福岡県糟屋郡久山町で行われた生活習慣病予防健診で歯科健診を受診した住民のうち 40、50、60、70、80 歳の者 213 名から採取した唾液を本分析の対象とした。細菌 16S rRNA 遺伝子の V1-V2 領域の塩基配列を決定し、唾液に含まれる菌種とそれぞれの構成比率を算出した。唾液中の SIgA 濃度は ELISA 法を用いて測定した。対象者を SIgA 濃度の四分位に基づき、Q1 ($< 44.64 \mu\text{g/ml}$)、Q2 ($< 62.40 \mu\text{g/ml}$)、Q3 ($< 92.08 \mu\text{g/ml}$)、Q4 ($\leq 461.60 \mu\text{g/ml}$) の 4 群に分けて比較すると、現在歯数や 4mm 以上の歯周ポケットを持つ歯数は有意な関係を認めなかったが、年齢およびプロービング時歯肉出血部位の割合は SIgA 濃度と有意な正のトレンドを示した。各群の菌種多様性に有意差は認められなかった一方で、細菌構成は Q1、Q4 間および Q2、Q4 間で有意に異なっていた。SIgA 濃度と細菌の相対存在量の関係では、特に *Streptococcus salivarius*、*Veillonella rogsae*、*Prevotella histicola* は SIgA 濃度と有意な正のトレンドを示し、*Neisseria perflava*、*Porphyromonas pasteri*、*Fusobacterium periodonticum* は有意な負のトレンドを示した。以上の結果から、唾液中の SIgA 濃度と口腔常在微生物叢の細菌構成との関連が示された。(会員外共同研究者：二宮利治 (九州大学大学院医学研究院))

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-51] *Porphyromonas gingivalis* 新規オペロンに存在する Omp 様タンパク質の構造解析と役割

Chen Yujiang¹、武部 克希²、佐藤 啓子³、中山 真彰¹、加島 佳奈⁴、Zhang Mingzheng¹、岡元 邦彰²、門脇 知子³、大原 直也^{1,5} (1. 岡大 院医歯薬 口腔微生物、2. 岡大 院医歯薬 歯科薬理、3. 長大 院医歯薬 フロンティア口腔、4. 阪大 院歯 口外 2、5. 岡大 院医歯薬 腸健康科研セ)
キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

Introduction. *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) is one of the key pathogen of periodontal disease. *P.g.* has an operon involving two Omp-like proteins (SkpA and SkpB). SkpA is important for Type

IX secretion system (T9SS), which secretes major virulence factors including gingipains. However, the function of SkpB remains unclear. In this study, we investigated the function of SkpB from the structure and genome engineering.

Methods. The recombinant protein of SkpB was expressed in *E. coli*. We used the purified SkpB for crystallization and determined its structure by X-ray diffraction method. Mutations were introduced at residues considered important from a structure, and changes in the phenotype were investigated.

Results and Discussion. The structure of the SkpB was resolved at a 3.3Å resolution. SkpB formed the trimer using the hydrophobic residues, and its hydrophobic inner surface was advantageous for recognizing unfolded proteins. SkpB was similar to the Skp of *E. coli*, and lacks the loop to recognize Sov (T9SS porter protein). In addition, BamA-like protein of PGN_0299 was in the same operon of SkpB. The mutated SkpB were a reduction in growth rate and a change color of the colonies. Therefore, SkpB formed a BamA-like transport system via PGN_0299, and might contribute to the transport of T9SS proteins.

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-52] 生後 4 か月から 1 歳半の口腔マイクロバイーム形成と食習慣の影響

影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、朝川 美加李¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

キーワード：微生物、加齢・老化、細菌

【目的】口腔常在細菌叢（マイクロバイーム、MB）のバランス異常が歯科疾患だけでなく全身疾患とも関係することが示唆されている。しかし、そのバランス異常の予防法や改善法については解明されていない。本研究では、口腔 MB を健康なバランスに制御・誘導する方法を探索するため、生後 1 歳半までの口腔 MB の変化とそれに影響を及ぼす要因を調べた。

【方法】福岡市東区で行われた 4 か月児健診と 1 歳 6 か月児健診をどちらも受診した 216 名とその母親を解析対象者とし、舌スワブ検体の採取および質問紙調査を行った。得られた 645 検体から DNA を抽出したのち、細菌共通配列であるプライマー 8F、1492R を用いて 16S rRNA 遺伝子の全長を網羅的に増幅した。増幅断片の塩基配列は 1 分子リアルタイム DNA シークエンサーの PacBio Sequel II を用いて解読し、amplicon sequence variant (ASV) 解析によって各検体の細菌構成を明らかにした。

【結果】1 歳 6 か月児の口腔 MB の細菌構成は自分の生後 4 か月時よりもすでに母親の口腔 MB により類似しており、*Streptococcus salivarius* 優勢タイプ (SSP) と *Neisseria* 優勢タイプ (NP) の 2 つのタイプに大別された。SSP では NP と比較して *Veillonella dispar* や *Streptococcus parasanguinis* も高い比率を占めており、成人の口腔 MB のバランス異常と同様の特徴を示していた。また、甘味飲料やお菓子の摂取が多い、フルーツの摂取が少ない、離乳が完了していない、あるいは親と食器を共有している幼児では、SSP の割合が有意に高くなっていた。

【結論】口腔 MB は生後 4 ヶ月から 1 歳半の間に急激に成熟し、一部の 1 歳 6 か月児ではすでに成人で観察されるバランス異常の兆候が認められた。また、この時期の食習慣の管理によって口腔 MB を健康なバランスに制御できる可能性が示唆された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-53] 地域在住高齢者における舌真菌叢の特徴と細菌叢および健康状態との関連

朝川 美加李¹、影山 伸哉¹、馬 佳楽¹、竹下 徹¹ (1. 九大 院歯 口腔予防)

キーワード：微生物、バイオフィルム、真菌

【目的】真菌は、細菌とともに舌常在微生物叢の重要な構成要素の一つである。本研究は地域在住高齢者の舌真菌叢の特徴と細菌叢および健康状態との関連について検討を行った。

【方法】福岡県糸島市在住で、介護給付および通所サービスを受給している高齢者 159 人を対象とし、舌中央部から舌苔を採取した。各検体から DNA を抽出し、定量 PCR 法を用いて舌背部単位面積あたりの総真菌量、総細菌量を測定した。また、真菌 ITS2 領域および細菌 16S rRNA 領域 (V1-V2) の遺伝子を網羅的に増幅後、増幅断片の塩基配列を次世代シーケンサー Ion PGM を用いて解読し、塩基配列情報を基にそれぞれの検体の真菌および細菌構成を明らかにした。

【結果】高真菌量群 (検体あたり $\geq 5,000$ コピー) の対象者は低真菌量群 ($< 5,000$ コピー) の対象者と比較して有意に年齢が高く、歯数減少に伴う義歯使用者が多く、身体および認知機能の低下が認められた。また、高真菌量群では健康な口腔状態との関連が示唆されている *Neisseria perflava* や *Porphyromonas pasteri* といった細菌種の構成比率が有意に低かった。高真菌量群の真菌構成は *Candida albicans* 優勢タイプ、non-*albicans Candida* 優勢タイプ、non-*Candida* 優勢タイプの 3 つに分類された。このうち non-*albicans Candida* 優勢タイプの対象者は、*C. albicans* 優勢タイプの対象者と比較して、身体および認知機能の有意な低下が認められた。

【結論】以上より、舌における真菌量が増加した者では細菌叢のバランス異常および口腔、全身状態の悪化を認めることが明らかになった。また、*C.albicans* 以外の *Candida* 種の過剰増殖と全身状態の悪化との関連が示された。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-54] ミュータンス連鎖球菌を認識する自然免疫受容体の同定

岩沼 青葉^{1,2}、豊永 憲司^{1,3}、永尾 潤一^{1,3}、岸川 咲吏^{1,3}、加地 英美¹、中上 昌信¹、岡 暁子^{2,3}、田中 芳彦^{1,3} (1. 福歯大 機能生物 感染生物、2. 福歯大 成長発達歯 成育小児歯、3. 福歯大 口腔医学セ)

キーワード：微生物、自然免疫、細菌

病原体感染に対する宿主防御応答において重要な役割を担うマクロファージや樹状細胞には、病原体センサーとして様々な自然免疫受容体が発現している。これらの受容体は、PAMPs と呼ばれる病原体に特徴的な繰り返し構造を認識することから、パターン認識受容体 (PRRs) と呼ばれ、Toll 様受容体 (TLRs) や NOD 様受容体 (NLRs)、RIG-I 様受容体 (RLRs) などがよく知られている。認識するリガンドは、タンパク質や核酸、糖鎖など多岐にわたるが、近年になって、糖脂質などの脂質成分を認識する受容体群の存在も明らかとなってきた。一方で、口腔内には、う蝕や歯周病などの原因となる様々な病原微生物が存在していることが知られているが、これらの病原微生物が宿主免疫を介して病態形成に至る機構には不明な点が多い。我々は、ミュータンス連鎖球菌 *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) による自然免疫活性化に、シグナルアダプタータンパク質 CARD9 が寄与していることを見出した。CARD9 は、特に自然免疫受容体の中でも C 型レクチン受容体 (CLRs) のシグナル伝達に重要な役割を担うことが知られている。そこで、CARD9 上流に位置する CLRs のミュータンス連鎖球菌認識を検討したところ、認識受容体として SMR (*S. mutans receptor*) を同定した。本演題では、ミュータンス連鎖球菌の有する SMR リガンドに関して議論したい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-55] ミダゾラムはトランスロケータープロテイン (TSPO) 非依存的に T 細胞活性を抑制する

長谷川 陽¹、深田 美緒¹、大野 建州²、松浦 信幸¹ (1. 東歯大・病院歯科、2. 東歯大口腔科学研究セ)

キーワード：その他、獲得免疫、生理活性物質

【目的】鎮静薬として使用されているミダゾラム (MDZ) は、受容体として中枢性ベンゾジアゼピン受容体と末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (TSPO) の存在が知られている。また、MDZ が免疫抑制作用を持つことを示唆する報告があるが、その多くはマクロファージや樹状細胞など自然免疫応答に関するものである。一方、MDZ の T 細胞応答に対する直接的な作用については詳細が不明である。本研究では MDZ による T 細胞活性への影響を明らかにすることを目的とした。【方法】野生型または TSPO 欠損マウス由来ナイーブ CD4T 細胞に対して抗 T 細胞受容体 (CD3) 抗体刺激を加え、細胞増殖および T 細胞分化 (Th1/Th2/Th17 細胞) を誘導し、それらへの MDZ 添加の影響を BrdU 取込とフローサイトメトリー法を用いて評価した。また、T 細胞活性化過程におけるアポトーシス誘導、ATP 産生、解糖系の指標となる乳酸産生、ミトコンドリア膜電位への MDZ 添加による影響を、フローサイトメトリー法、ルシフェラーゼ発光法および WST ホルマザンの吸光度測定により評価した。【結果】MDZ は濃度依存的に T 細胞の増殖を抑制するとともに Th1/Th2/Th17 細胞への分化を抑制した。また、MDZ による T 細胞増殖抑制効果は TSPO 欠損 T 細胞においても認められた。さらに MDZ 添加は T 細胞活性化過程における ATP 産生を減少させ、一方でミトコンドリアの膜電位を増強させるとともにアポトーシス誘導を抑制し、乳酸産生には影響を与えなかった。【考察】これらの結果は、MDZ が解糖系に対して非依存的にエネルギー代謝を抑制することにより、T 細胞増殖やヘルパー T 細胞への分化を抑制することが示唆された。一方、MDZ によるミトコンドリアの膜電位増強やアポトーシス誘導の抑制効果は、MDZ が T 細胞活性を減弱させた結果、活性化誘導アポトーシスが抑制されたためであると考えられた。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-56] *Fusobacterium* 属が口腔上皮細胞、歯肉線維芽細胞、口腔扁平上皮癌細胞の細胞機能と形態に与える影響

木村 祥也^{1,2}、鷲尾 純平¹、佐藤 聡子¹、高橋 信博¹ (1. 東北大 院歯 口腔生化、2. 東北大 院歯 顎口腔矯正)
キーワード：微生物、その他、その他

【目的】口腔常在菌 *Fusobacterium* 属は、近年、大腸がんなどの腸疾患部から頻出するため、発がんやその増悪への関与に注目が集まっている。一方、口腔では、酪酸などの歯周病発症・増悪に寄与する代謝物を産生する歯周病関連細菌として認識されているが、がん細胞を含めた口腔細胞に対する影響は不明である。そこで本研究では、*Fusobacterium* 属の培養上清が、上皮細胞、歯肉線維芽細胞、口腔扁平上皮がん細胞の増殖や機能に及ぼす影響について解析した。

【方法】*F. nucleatum* (Fn) および *F. periodonticum* (Fp) を通法培養し、対数増殖期以降に培養上清を回収した。これらの培養上清を、正常上皮細胞 (HaCaT)、歯肉線維芽細胞 (HGF)、口腔扁平上皮がん細胞 (HSC-2) に添加・共存させ、細胞増殖能および培地中代謝産物 (有機酸) 量への影響を評価した。また、細胞形態への影響も観察した。【結果】Fn、Fp 培養上清の添加により、全細胞の増殖が抑制された [HaCaT; $55 \pm 15\%$ (Fn) $52 \pm 18\%$ (Fp), HGF; $65 \pm 8\%$ (Fn) $65 \pm 8\%$ (Fp), HSC-2; $60 \pm 7\%$ (Fn) $60 \pm 20\%$ (Fp) にそれぞれ減少]。一方、培養中の細胞当たりの乳酸産生量は高くなった [HaCaT; $183 \pm 20\%$ (Fn) $193 \pm 18\%$ (Fp), HGF; $165 \pm 32\%$ (Fn) $160 \pm 23\%$ (Fp), HSC-2 (N=2); $107\text{--}143\%$ (Fn) $122\text{--}172\%$ (Fp) にそれぞれ上昇]。また、上清添加により HSC-2 では細胞の拡大傾向が、HGF では細い紡錘形から菱形へと形態が変化する傾向が確認された。

【考察】Fn、Fp の培養上清は、いずれの細胞種に対しても増殖抑制的に機能した。一方、細胞当たりの乳酸産生量が多くなったことから、細胞内の糖代謝系において、クエン酸回路、電子伝達系の阻害による解糖へのシフトといった変化が生じていることが示唆された。また、細胞形態への影響は、細胞周期や細胞活動性への影響を示唆した。本影響を及ぼす培養上清中の責任物質や、その影響のメカニズムについて、さらに検討していきたい。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-57] 齧蝕原性および歯周病原性バイオフィルムの微生物組成と光学的特性

イ チェヒョン¹、イ ウンソン¹、ジョン フェイン¹、キム ペクイル¹ (1. 延世大学校 歯 予防歯 公衆口腔保健)

キーワード：微生物、バイオフィルム、細菌

目的本研究の目的は、異なる条件下で成長した齧蝕性 (CB) および歯周病性 (PB) 特性を持つ in vitro マイクロコズムバイオフィルムの微生物組成と光学的特性を明らかにすることです。方法三人の健康なドナーからの刺激唾液を標本に接種し、獲得ペリクルを形成しました。バイオフィルムは、歯科疾患と歯周病に適した条件を模倣した成長媒体で 14 日間培養されました。病原性は、16S rRNA シーケンシングおよび DPP4 測定を用いたマイクロバイオーム分析を通じて評価されました。光学的特性は、QLF デバイスおよびハイパースペクトルカメラを使用して、赤色蛍光 (RF) 強度およびスペクトルセントロイドを測定することで評価されました。結果優勢な細菌において有意な違いが観察されました：Cryptobacterium および Lactobacillus は CB で高く、Gemella および Actinomyces は PB で優勢でした。CB は解糖系および炭素代謝機能を示しましたが、PB は ABC トランスポーターおよびアミノ酸合成機能を示しました。DPP4 値は PB で 1.3 倍高く、pH 値に有意な差が見られました。RF 強度は成熟に伴い増加し、CB (5 日目で 80.67) が PB (14 日目で 39.77) よりも早くピークに達しました。スペクトルピークおよびセントロイドにも有意な違いがありました。結論 CB と PB バイオフィルムの間で異なる微生物組成と光学的特性が観察され、これを利用して病原性を光学的に区別することが可能であることが示されました。本研究は、歯科疾患の診断や治療に役立つ新しい知見を提供します。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-58] *Treponema denticola* における酸素応答性 ABC transporter の解析

高階 友博¹、国分 栄仁¹、菊池 有一郎¹、米澤 英雄¹、石原 和幸¹ (1. 東歯大 微生物)

キーワード：微生物、歯周疾患、細菌

【目的】 *Treponema denticola* は歯周病原細菌として高頻度に歯周炎罹患部から検出され、その発症に重要な役割を果たしている。本菌が歯肉溝へ定着するためには酸素ストレスに対する応答が必須である。今回我々は、*T. denticola* の酸素ストレス応答を解明する目的で好気培養により発現上昇が認められた ABC transporter 様遺伝子 TDE_2626 の機能解明を試みた。【方法】 *T. denticola* ATCC35405 株 (野生株) から相同組換えにより TDE_2626 欠損株を作成した。欠損株の増殖は OD₆₆₀ により測定した。酸素ストレス暴露時の生存率は CellTiter-Blue 処理後の OD₆₀₀ と OD₅₇₀ により測定した。また、2,2'-bipyridine (BPD) 添加による鉄の制限が増殖に与える影響を解析した。欠損株の遺伝子発現解析は RNA-Seq により行った。【結果と考察】 欠損株の増殖速度は野生株と比較して培養 24 時間、48 時間でわずかに低くなっていたが、72 時間以降は同程度であった。一方で、BPD による鉄制限時の増殖に差はなかった。2% 血清条件では酸素曝露 1 時間後の生存率は野生株と欠損株間で有意な差はなかったが、酸素曝露 2 時間後では欠損株の方が 19% 高くなっていた。RNA-Seq による解析では、欠損株において発現の増加した遺伝子が 10、減少した遺伝子が 40 認められた。発現上昇したものは SUMF1/EgtB/PvdO family nonheme iron enzyme、TetR/AcrR family transcriptional regulator、leucine-rich repeat domain-containing protein、減少したものは ABC transporter ATP-binding protein、ABC-2 family transporter protein、TdeIII family type II restriction endonuclease 等であった。今後、さらに TDE_2626 欠損により発現の変動した遺伝子の解析から TDE_2626 の酸素ストレス応答において果たす役割の解明を行う予定である。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-59] 唾液中の *Fusobacterium nucleatum* 感染バクテリオファージの分離

小田 慎太郎^{1,2}、安部 雅世¹、天野 滋³、坂上 宏³、中村 浩平²、猪俣 恵¹ (1. 明海大 歯 微生物、2. 岐大 連農、3. 明海大 歯科医学総合研 (M-RIO))

キーワード：微生物、感染、細菌

【背景】近年、*Fusobacterium nucleatum* (Fn) は、歯周炎だけでなく、大腸がんの病態に関与することが報じられている。バクテリオファージ（ファージ）は細菌に特異的に感染するウイルスであるため、抗菌薬の代替としてファージセラピーの開発が期待されている。しかしながら、口腔細菌に対するファージの分離報告例は少ない。本研究では、唾液から Fn ファージを分離することを目的とし、はじめに Fn 標準株を使用した分離を試みた。

【方法】標準株には Fn subsp. *nucleatum* ATCC 25586、ATCC 31647 及び Fn subsp. *polymorphum* JCM 12990 を使用した。標準株においてファージの存在を確認するために、Genbank に登録された 14 種の Fn ファージの構造遺伝子を増幅する 8 種類のプライマーセットを作成し PCR を行った。PCR 産物を精製しサンガーシーケンス解析後、BLAST の相同性検索を行った。標準株から溶原性ファージを分離するために、UV を照射した培養液を Fn 標準株の二重平板に塗抹し、37℃で嫌気培養後、ファージプラークの有無を確認した。唾液中の Fn ファージの存在の確認及び分離は、標準株の手法に準じて行った。【結果・考察】標準株 JCM 12990 において単一のファージの遺伝子を確認した。また、UV 照射した ATCC 31647 及び JCM 12990 から、ATCC 31647 及び JCM 12990 それぞれに感染する溶原性ファージを分離した。唾液においては複数種の Fn ファージ遺伝子の存在を確認した。また、唾液から ATCC 25586 及び ATCC 31647 に感染するファージを分離した。以上の結果より、Fn ファージは唾液中に存在すること、また Fn ファージを分離できること、さらには分離ファージが標準株に感染することを示した。

(2024 年 11 月 3 日 (日) 09:00 ~ 18:00 ポスター会場)

[P2-1-60] 9 型分泌機構構成タンパク質の発現制御に関わる PorA のシグナル活性化機構

伊藤 李香¹、雪竹 英治¹、庄子 幹郎¹、富永 孝志^{1,2}、佐々木 裕子¹、内藤 真理子¹ (1. 長大 院医歯薬 口腔病原微生物、2. 長大 院医歯薬 歯科麻酔)

キーワード：微生物、毒性、シグナル伝達

【目的】*Porphyromonas gingivalis* は 9 型分泌機構 (T9SS) によりジンジパインや他の病原タンパク質を分泌する。T9SS にて分泌されるタンパク質は全て C 末端側に保存されたドメイン (CTD) を持ち、CTD は T9SS の分泌時に必須な役割をしている。T9SS 構成タンパク質のいくつかの遺伝子発現は、二成分制御系 PorXY と ECF シグマ因子 SigP により調節されている。私たちはそれらの上位で CTD を持つ PorA が関与することを見出した。本学会にて、大腸菌を用いたプルダウンアッセイから PorA の CTD が PorY のペリプラスム領域に結合することを報告している。本研究では PorA のどの部分がシグナル活性化に重要なかを調べることにした。

【方法】(1) CTD [PorA] の重要性を確認するため、キメラ融合タンパク質として、RgpB-CTD[PorA] および PorA-CTD[RgpB] を構築し、*porA* 変異株を相補するかを調べた。(2) Halo-tag タンパク質の C 末端に 9 種類の CTD を融合したタンパク質を作製し、*porA* 変異株を相補するかを調べた。(3) Halo-tag タンパク質に CTD[PorA] でシグナル活性化能を示す最小領域を調べた。

【結果】(1) RgpB-CTD[PorA] のみ *porA* 変異株を相補した。(2) Halo-CTD[PorA] および Halo-CTD[P27] のみ *porA* 変異株を相補した。(3) シグナル活性化能を示す CTD[PorA] の最小領域は 66 アミノ酸であった。

【考察】野生株にて PorA は通常、菌体表面にて CTD が欠如する A-LPS 結合型と CTD が欠如しない PorV に結合するプロ型で存在する。本研究において、PorA の CTD は分泌のみならず T9SS 構成タンパク質の発現制御も行うことが示唆された。