

第383回 昭和大学学士会例会（歯学部主催）

日時 2022年6月25日（土）13:30～16:30
場所 昭和大学歯科病院 第2臨床講堂
担当 歯科薬理学, 口腔腫瘍外科学, インプラント歯科学, 小児成育歯科学
（研究紹介講演4～6はオンデマンド式 公開期間2022年6月25日～7月20日）

研究紹介講演

1. チタンインプラントの抗菌メカニズムと組織適合性

昭和大学歯学部歯科保存学講座歯科理工学部門
柴田 陽

チタンインプラントでは天然歯と同様の歯周組織が再構築されず、免疫力が機能しにくい。このため口腔細菌による感染はインプラント周囲炎を惹起し、長期的予後に影響する可能性がある。しかし本来チタン表面にはこの問題を解決する潜在的特性がある。チタン表面の酸化被膜は半導体特性により活性酸素種（Reactive Oxygen Species；ROS）を発生している。この様なチタン生来の性質は表面構造改質によって増幅され、抗菌効果を示すと同時に組織適合性が向上する。放電陽極酸化処理したチタン表面は非晶質の厚いチタン酸化膜が形成され、水分と反応することによりROSとその代謝産物である親水基を持続的に発生することができる。この様な表面は口腔細菌に対する抗菌効果を発揮し、同時に細胞接着性や石灰化マーカー遺伝子発現を向上させる。一方、ROSを抑制し親水性官能基のみが存在する放電陽極酸化処理チタンでは石灰化マーカーの上昇が見られるものの、*in vitro*でチタン表面に形成される石灰化物の機械的特性は著しく低下する。ROSに反応する細胞接着斑アダプター分子が組織の線維化や細胞間質の硬化を促進する病的組織変化が、最新の癌研究から明らかになった。現代的な表面改質インプラントは、ブローネマルクが提唱した初期のオッセオインテグレーション機構とは異なる、一種の病的生体反応を骨結合能として利

用しているとも考えられる。チタンインプラントの抗菌効果検証は、骨結合機序の解明にも繋がる新たな生体材料研究領域の提案となり得る。

2. 低出生体重児の歯、歯列、顎顔面頭蓋の発育評価

昭和大学歯学部小児成育歯科学講座
船津 敬弘

日本人の平均出生体重は約3,000グラムであり、低出生体重児とは出生体重2,500グラム未満をさす。さらに出生体重1,500グラム未満を極低出生体重児、1,000グラム未満が超低出生体重児と定義されている。本学は以前より国内でも屈指の新生児医療を展開しており、その流れの中で当講座も医学部小児科の協力を得て極・超低出生体重児に関しての系統的な研究が行われてきた。極・超低出生体重児はいわゆる未熟児顔貌という特徴的な顔貌を呈するとされてきたが、われわれの研究により、頭蓋および上・中顔面の幅径が小さく、脳頭蓋部が前後的に大きい形態と判明した。乳歯の歯列弓形態は、歯列弓幅径が乳臼歯部で小さく、長径は健常児に近いもしくはやや大きく、U字型歯列弓を呈していた。乳歯の歯冠幅径も近遠心、頬舌ともに健常児より小さかったため、更に、乳臼歯の咬合面形態に関して詳細な検討を行ったところ、固有咬合面の面積、頬側咬頭の面積および頬舌方向成分の咬頭頂間距離の縮小が顕著であった。咬合力に関してもHellmanの歯齡ⅡA期（乳歯列完成期）、ⅢA期（第一大臼歯萌出完了期）ともに健常児より低い値であった。また、追跡観察できた8例の永久歯列について調査したところ、歯列弓の幅径は健常児より小さく、長径は健常

児より大きい傾向が認められた。一連の研究を通して、極・超低出生体重児の特徴的な顔貌形態が歯列弓形態にも影響を及ぼしていることが推測された。

3. 私の研究歴

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座総合内科学
部門

木庭 新治

昭和大学大学院では、心筋虚血再灌流障害の研究に従事した。この成因として酸素フリーラジカルの発生とそれに伴う心筋細胞の膜透過性の亢進を報告した。冠動脈狭窄に対するカテーテル治療後に生じる再狭窄や動脈硬化の形成には冠動脈中膜血管平滑筋細胞の脱分化と増殖が関与し、これを研究した。米国留学中、培養大動脈血管平滑筋細胞を用いて、その増殖には血管作動性物質と動脈硬化惹起性リポ蛋白とが相乗作用することを報告した。帰国後、LDL の中で被酸化性の高い small dense LDL が強力な冠動脈疾患の危険因子であること、食後高血糖、食後高脂血症と関連することを報告した。一方、抗動脈硬化作用をもつ HDL のコレステロール引き抜き能が心臓リハビリテーション（心リハ）により増強することを報告した。動脈硬化症の予防・治療には食事・運動など生活習慣の是正による包括的管理が重要であり、啓発している。薬物療法としては血中 LDL を低下させるスタチン治療が第一選択であるが、スタチン不耐症診療指針の作成に参加し、スタチン不耐症に対する PCSK9 阻害薬の国内第 3 相臨床試験の結果を報告した。わが国の脳心血管病の原因の第 1 位は高血圧である。不安、抑うつ、不眠が夜間、早朝の血圧変動に関与することを報告した。心リハは多職種による包括的治療で、死亡リスクの低下が実証された治療である。その機序を検証し、今後の対策に取り組んでいる。

4. マウス ES 細胞を用いた三次元唾液腺組織の誘導

昭和大学歯学部口腔病態診断科学講座口腔病理学
部門

田中 準一

近年、ES 細胞および iPS 細胞から各種臓器の形

態および機能を模倣したオルガノイドの誘導方法が開発され、病態解析などの強力なツールとして注目されている。オルガノイドの誘導には *in vivo* の臓器発生シグナルを *in vitro* で模倣することが重要であるが、唾液腺初期発生シグナルには未だ不明な点が多かった。そこでわれわれは、マウス唾液腺発生過程の解析より唾液腺初期発生シグナルを同定し、マウス ES 細胞より唾液腺オルガノイドを誘導することを目的とした。

唾液腺初期発生シグナル解析として、胎生 12.5 日のマウス唾液腺原基を Laser microdissection により単離し、RNAseq により遺伝子発現プロファイルを作製した。遺伝子発現プロファイルより Sox9, Foxc1 の 2 つの転写因子が唾液腺原基に特異的な発現を示すことが明らかとなった。さらに低分子化合物と成長因子を用いて誘導したマウス ES 細胞由来原始口腔粘膜にアデノウイルスを用いて 2 つの転写因子を導入することで分化誘導 23 日目に唾液腺様の分枝構造を持った組織が誘導された。この分枝構造は胎生期マウス唾液腺と極めて類似した遺伝子発現および機能を持っていた。加えて、誘導した唾液腺オルガノイドを唾液腺切除マウスに同所移植することで、宿主の排泄部導管と接続し生着することが明らかとなった。

本研究によりマウス唾液腺初期発生に重要な転写因子が明らかとなり、これらを用いて機能的なマウス ES 細胞由来唾液腺オルガノイドが誘導可能であることが明らかとなった。

5. メダカをモデル動物とした骨生物学研究

昭和大学薬理科学研究センター

昭和大学歯学部歯科薬理学講座

茶谷 昌宏

魚類では遺伝的背景が均一化された近交系の確立が難しいとされるが、メダカは 1970 年代から近交系が樹立されている珍しい種である。メダカの特徴として、歯の生え変わりが盛んであること、体外受精のため初期胚が観察可能であること、遺伝子編集が容易であることが挙げられる。

骨は常に代謝されるが、生体内のどこでどのように代謝されるかは明らかではない。メダカは咽（のど）に咽頭歯と呼ばれる数百本の歯を持ち、支持骨

に支えられる複数の歯が生え変わるため骨代謝の研究に適する。骨を壊す破骨細胞と骨を作る骨芽細胞を蛍光タンパク質で標識した遺伝子改変メダカ、破骨細胞の機能が不全となる遺伝子欠損メダカの解析から咽頭歯骨のシステマティックな骨代謝の仕組みがわかってきた。さらに RANKL 遺伝子欠損メダカは骨吸収が起きず咽頭歯数が増加しており、歯の生え変わりの制御に RANKL の関与が示唆されている。

破骨細胞は血球に由来するが、その血球の発生源は未解明である。メダカは胚が半透明なので血球の初期発生研究に適している。現在、留学先で転写因子 *npas4l* のメダカ変異体を解析した結果、血球だけでなく血管も形成されないことが判明した。さらに変異体の造血と血管形成に必須の遺伝子群の発現が受精後 1 日目の中胚葉領域で消失しており、血球と血管に共通した前駆細胞集団の存在が示唆された。

今後のメダカ研究から新たな生命原理の発見が期待される。

6. 咀嚼・嚥下運動の形成および調節に関与する神経機構の解明

昭和大学歯学部口腔生理学講座
中山希世美

咀嚼嚥下時の顎口腔や咽頭の運動は、脳幹の神経回路で形成されている。また、脳幹にはドーパミンやセロトニン、ヒスタミンなどのモノアミン神経伝達物質を放出するニューロンの投射が多くみられ、これらの物質が咀嚼嚥下運動の調節に関与する事が示唆されてきた。そこで、嚥下障害の改善効果が示されているイミダプリルの嚥下時神経活動への影響を、麻酔の影響を除去できる徐皮質動脈灌流ラットを用いて調べたところ、イミダプリルがサブスタンス P およびドーパミンの濃度の増加を介して嚥下時の咽頭筋活動を増強することが明らかとなった。また、下顎張反射の経路である三叉神経中脳路核ニューロンから咬筋運動ニューロンへのシナプス入力に対するセロトニンおよびヒスタミンの効果をラット脳幹スライス標本を用いて検討したところ、セロトニンおよびヒスタミンは運動ニューロンにおける反射性の応答を減弱させた。このような反射性の応答の減弱は、セロトニン 2B 受容体もしくはヒ

スタミン H1 受容体を介して、三叉神経中脳路核ニューロンからの神経伝達物質であるグルタミン酸の放出を抑制する事で起こることが示された。本講演では、これらの研究結果に加え、現在行っている、自律神経中枢の発生に関わる遺伝子 *Phox2b* を発現するニューロンに光感受性タンパク質チャンネルロドプシンを発現させた遺伝子改変ラットを用いて咀嚼に関わる神経回路を調べた結果を紹介する。

一般演題

1. 低栄養環境の口腔扁平上皮癌細胞における TPD52 の役割の検討

昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

安部 勇蔵, 椋代 義樹
祝部亜紗美, 渡邊 匡崇
栗原 舞, 代田 達夫

【緒言(目的)】われわれはこれまでに TPD52 ファミリーが口腔扁平上皮癌の腫瘍中心に発現していることを報告した。さらに近年では、TPD52 が低酸素下で発現亢進することで細胞死抵抗性の獲得に関与する事を報告している。一方、放射線のようなストレス環境に応答しても TPD52 の発現が誘導されることも報告されている。そこで、われわれはストレス環境の一つである低栄養(低グルコース濃度)下での TPD52 の遺伝子発現調節機構および、細胞生存性に関する役割を検索した。

【材料(対象)・方法】SAS 細胞を酸素分圧 2% の低酸素下あるいは貧グルコース培地を用いた低栄養環境に暴露、あるいはそれらの複合環境下で TPD52 発現の経時的变化を調べた。次に、TPD52 ノックダウンを行う事で、低栄養下、低酸素下、あるいはそれらの複合環境下での細胞生存性への影響を MTT アッセイで調べた。

【結果】低酸素曝露では TPD52 のタンパクおよび mRNA 量の上昇を認めたが、低栄養下ではほとんど上昇する事がなかった。低酸素と低栄養の複合環境でも実験を行ったものの、低栄養環境が TPD52 の生存能に対する影響は少なかった。

【結論】口腔扁平上皮癌細胞で TPD52 の mRNA は低酸素刺激で誘導されるが、低栄養環境での作用は低酸素刺激によるそれより少なかった。

2. 口腔扁平上皮癌細胞においてスプラバシ
ンは低酸素下における細胞浸潤・血管誘
引を増加させる

- ¹⁾ 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻顎顔面口腔外
科学
²⁾ 昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科
学部門

祝部亜紗美^{1,2)}, 椋代 義樹²⁾
渡邊 匡崇²⁾, 安部 勇蔵²⁾
小橋 舞²⁾, 代田 達夫²⁾

【発表内容掲載論文】

投稿中または今後投稿予定

3. アルシアンブルー浸漬脱気固定法の迅速化
—マウス敗血症における肺グリコカリク
ス形態の変化—

- ¹⁾ 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻歯科麻酔科学
²⁾ 昭和大学電子顕微鏡室
³⁾ 昭和大学医学部解剖学講座（顕微解剖学部門）
⁴⁾ 昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科
学部門

若月 萌音^{1,4)}, 高木 孝士^{2,3)}
本田 一穂³⁾, 飯島 毅彦⁴⁾

【発表内容掲載論文】

投稿中または今後投稿予定

4. レーザー回折法を用いたエアロゾルを
発生させる歯科処置における粒子径分析

- ¹⁾ 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻口腔微生物学
²⁾ 昭和大学歯学部口腔微生物学講座
³⁾ 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座
医科歯科連携診療歯科学部門

小野山 薫^{1,2)}, 松井 庄平³⁾
菊池真理子³⁾, 梅澤はるか²⁾
逸見 百江²⁾, 桑田 啓貴²⁾
丸岡 靖史³⁾

【発表内容掲載論文】

Front Oral Health. 2022;3:804314.

5. HOMA（ヒト口腔細菌定着）マウスモ
デルを用いた口腔常在菌による肺炎増悪
誘導の解析

- ¹⁾ 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻歯科麻酔科学
²⁾ 昭和大学歯学部口腔微生物学講座
³⁾ 昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科
学部門

林 真奈美^{1,3)}, 桑田 啓貴²⁾
飯島 毅彦³⁾

【発表内容掲載論文】

投稿中または今後投稿予定

6. 口腔免疫細胞に対する口腔細菌叢が担う
役割

- ¹⁾ 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻医科歯科連携
診療歯科学
²⁾ 昭和大学歯学部口腔微生物学講座
³⁾ 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座
医科歯科連携診療歯科学部門
⁴⁾ 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座
障害者歯科学部門
⁵⁾ 昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科
学部門

森 美菜^{1,2,3)}, 逸見 百江²⁾
中村 夏野^{2,4)}, 林 真奈美^{2,5)}
深町はるか²⁾, マイヤース三恵³⁾
桑田 啓貴²⁾

【発表内容掲載論文】

投稿中または今後投稿予定

7. 内頸動脈狭窄症患者のアテローム病変の メタゲノム細菌叢解析と口腔細菌の関連性

- 1) 昭和大学大学院歯学研究科歯学専攻医科歯科連携
診療歯科学
- 2) 昭和大学歯学部スペシャルニーズ口腔医学講座
医科歯科連携診療歯科学部門
- 3) 昭和大学病院歯科・歯科口腔外科
- 4) 昭和大学歯学部口腔微生物学講座
- 5) 昭和大学医学部脳神経外科学講座
- 6) 昭和大学藤が丘病院歯科・歯科口腔外科
- 7) 戸塚共立第 2 病院歯科口腔外科
佐藤あや子^{1,2,3)}, 松井 庄平²⁾
安藤有里子^{2,6)}, 山口 麻子^{2,3)}
岡松 良昌^{2,6)}, 新井晋太郎⁵⁾
清水 克悦⁵⁾, 水谷 徹⁵⁾
桑田 啓貴⁴⁾, 丸岡 靖史^{2,7)}
マイヤース三恵²⁾

【発表内容掲載論文】

投稿中または今後投稿予定