



木戸 淳一 先生

略歴

- 1983年 徳島大学歯学部卒業
- 1987年 徳島大学大学院歯学研究科修了
- 1987年 徳島大学歯学部・助手
- 1991年 医療法人安田歯科医院・勤務医
- 1994年 徳島大学歯学部附属病院・助手
- 1996年 徳島大学歯学部附属病院・講師
- 2000年 徳島大学歯学部・助教授
- 2004年 ミネソタ大学・客員助教授
- 2004年 徳島大学大学院・助教授（～准教授），現在に至る

歯肉溝滲出液を用いた歯周病の検査・診断と展望

徳島大学大学院医歯薬学研究部 歯周歯内治療学分野
木戸 淳一

歯周病の検査と言えば“プロービング深さ測定”や“エックス線検査”である。これらの検査により診断し、歯周治療を行っているがそれほど問題を感じたことはない。しかしながら、プロービングや歯肉の視診は必ずしも客観的とは言えず、精度の高い診断としては疑問が残る。一方、医科では生化学的検査や画像検査など多数の検査があり、病院における“採血”はごく一般的で、血液中の疾患マーカーの測定に基づく診断により合理的な疾患治療が行われる。

歯周病の客観的な検査として歯肉溝滲出液（Gingival crevicular fluid: GCF）を用いた検査・診断法が研究されてきた。GCFには、血清成分、炎症性細胞、歯周組織細胞や細菌成分、またこれらに由来する多数の蛋白質が含まれている。GCFは歯周ポケットからペーパーストリップスを用いて非侵襲的に採取できる。これまでにGCF中の酵素類、炎症性のサイトカインや関連蛋白質、細胞外基質、骨代謝関連蛋白および免疫関連因子など多くの成分が歯周病診断マーカーとして研究されてきた。さらに近年、プロテオーム解析によりGCFに含まれる蛋白質が網羅的に分析され、血液と類似して複数の疾患マーカーの存在が明らかとなった。

歯周病部位の診断には、局所の炎症、組織破壊および骨代謝の検査が有用と考えられ、これらの複数のマーカーが1つのサンプルから測定できれば精度の高い歯周病診断が可能となる。私たちは、GCF中の適切な歯周病診断マーカーの検討を行ってきた。炎症マーカーとして注目した“カルプロテクチン”は、好中球、マクロファージや上皮細胞が発現し、潰瘍性大腸炎を含む炎症性疾患でそのレベルが上昇する。カルプロテクチンはGCF中に多量に含まれ、歯周病部位由来のGCF中のカルプロテクチンレベルは、健常部位と比較して有意に高いことから歯周病診断マーカーとして期待される。

一方、GCF中には糖尿病マーカーであるグリコアルブミン（Glycated Albumin: GA）が含まれており、GCF中のGAレベルは糖尿病患者で高く、血中のGAやHbA1cレベルと有意な相関を示した。この結果は、GCF中のGAの測定による糖尿病のスクリーニングの可能性を示唆している。また、GCFは骨代謝関連蛋白質を含む他の疾患マーカーも含んでいることから、GCF中のマーカー検査は、歯周病診断だけでなく全身疾患のスクリーニングへの応用も考えられ、医科歯科連携医療に貢献することが期待される。

GCF中のマーカーの測定では、液量が微量であることから血中マーカーの測定とは異なった測定デバイスが必要となる。私たちは、マイクロ化学チップを用いたELISA法でGCF中のカルプロテクチンを測定するシステムを報告した。さらに最近、診療室での歯周病診断に向けて、簡易にGCF中カルプロテクチンを半定量するイムノクロマトチップシステムを開発した。GCFを用いた疾患の診断には、適切なマーカーと測定デバイスが必要となる。

GCF中のバイオマーカーを用いた歯周病やその他の疾患の診断は、“これまでの歯周病検査”を変えていく可能性がある。その展望や医療への貢献についても考察したい。



高柴 正悟 先生

略歴

- 1986年 3月25日 岡山大学歯学部歯学科 卒業
- 1990年 3月25日 岡山大学大学院歯学研究科 修了
- 1990年 4月1日 岡山大学歯学部附属病院 助手（第二保存科）
- 1992年 4月1日 アメリカ合衆国ニューヨーク州イーストマンデンタルセンター
研究員（研究休職）
- 1994年12月1日 岡山大学歯学部 助手
- 1995年11月16日 岡山大学歯学部 助教授
- 2001年 4月1日 岡山大学大学院医歯学総合研究科 助教授
- 2002年 4月1日 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授
- 2004年 4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

歯周病原細菌の血清抗体価検査の伝統と革新

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 歯周病態学分野
高柴 正悟

歯周病が口腔細菌の感染に始まる慢性炎症性疾患であることは十分に理解されている。さらにこの病態が、歯を失って摂食という口腔の機能を低下させるだけではなく、全身の健康に影響を与えることも十分に理解される時代になった。口腔という局所の歯科疾患の予防・治療は、健康の保持・増進に欠かせないものである。

この歯周病を捉える際に、歯科界はリハビリテーションを主体とした治療体系にあったので歯周組織の破壊の程度を把握する検査に偏っていた傾向にあった。これは、現代の歯周組織再生療法によって再感染を防止するという現在の治療概念にも適合するものではある。しかし、ペリオドンタル・メディスンを前面に出して医科歯科連携を図る現代においては、口腔細菌の感染とそれに対応する生体の反応性を捉えて、歯科界のみならず医科界でも理解される『医療界の共通言語』で歯周病を説明できなくてはならない。

そのためには、歯周病の重症度を感染と炎症の観点で説明できることが大切であると考えられる。感染に関しては、歯周病原性細菌の定量性DNA検査や口腔細菌叢のバランスを見るマイクロバイオーム検査が提案されている。部位特異性や費用の問題があるにはせよ、応用が進められつつある。炎症に関しては、医科領域で汎用されているC反応性タンパク（CRP）検査が応用が進められているが、歯周病の影響は高感度CRPで捉えることができるものであり、それ故に流行性感冒や生活習慣病の存在によって目まぐるしく変化する全身状況にマスクされてしまうことが多い。

一方で、歯周病原性細菌に対する特異的免疫応答を捉えることは、歯周病がもたらした全身的な反応を把握している。古くは1970年のNisengard RJとBeutner EH（J Periodontol）に始まる。最近では、歯周病と全身性疾患との関連性を説明する指標として用いられるようになってきた。しかし、いずれも歯周病の重症度や全身性疾患との関連性を示すための説明に用いられることに留まっている。日本では、これらの目的のために検査キットが上市されたが、普及に至らずに廃版となっているのが現状である。

現在では、歯周病原性細菌のうち特異的な病原因子を捉える検査を望まれている。これによって、歯周病が関連する全身性疾患を説明することには繋がるが、これは研究段階である。一方で、現状の医科歯科連携を進めるうえでの歯科領域以外の医療関係者に歯周病を的確に捉える方法の一つとして、半世紀弱にわたる歯周病原細菌の血清抗体価検査に関する研究を、臨床検査の検体検査として樹立させ普及させることが重要と考える。この段階からは臨産学官の一層の連携が必要であり、現時点で*P. gingivalis*に対するIgG抗体価を高速自動化した機器で検査できる段階まで準備はできている（日本歯科医学会総会2016で発表）。次は、歯周病学会とともに社会がジャンプする段階である。

今回のシンポジウムでは、歯周病原細菌の血清抗体価検査のブリーフヒストリー、発展の方向性、問題点、そして今後への展望に関して、演者の考えを示し、皆さまのご意見を賜りたい。



天野 敦雄 先生

略歴

- 1984年 大阪大学歯学部卒業
- 1987年 大阪大学歯学部予防歯科学講座・助手
- 1992年 ニューヨーク州立大学歯学部・ポスドク
- 1997年 大阪大学歯学部附属病院障害者歯科治療部・講師
- 2000年 大阪大学歯学研究科先端機器情報学・教授
- 2011年 大阪大学歯学研究科予防歯科学・教授
- 2015年 大阪大学歯学研究科長／歯学部長

*Porphyromonas gingivalis*の線毛遺伝子多型と歯周病原性

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座 予防歯科学分野
天野 敦雄

歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* の菌体表層に形成される線毛 (fimbriae) は本菌の歯周病原性の発揮に大いに貢献している。線毛の構成サブユニットであるフィンブリリン (fimbriillinまたはFimA) をコードする遺伝子 *fimA* には、6つの異なる遺伝子型 (*fimA* 型, I-V型, I b型) が存在する。*fimA* が異なると線毛の付着・侵入能, 抗原性, そして炎症誘導能も異なる。

PCR法を用いて日本人成人のプラーク中の *P. gingivalis* の遺伝子型を同定したところ, 歯周炎患者から検出された *P. gingivalis* は, 高頻度でII型またはIV型 *fimA* を有していたが, 歯周組織が健康な成人から検出された菌はI型 *fimA* 菌の割合が有意に高かった。更に, 進行した歯周炎患者から検出された *P. gingivalis* は90%以上がII型線毛を有する菌であるという興味深い結果を得た。

早期に重篤な歯周疾患を併発するダウン症候群成人患者と, プラークコントロールが著しく不良な精神発達遅滞成人においても, 歯周炎の重篤度と *P. gingivalis* のII型 *fimA* 菌との強い関連性が認められた。

In vitro 研究においては, 他の *fimA* 型に比べII型 *fimA* タンパクおよびII型 *fimA* 菌は上皮細胞内への有意に高い付着・侵入能を示した。また, この侵入に伴い *P. gingivalis* が引き起こす細胞シグナル伝達分子の分解やリン酸化阻害においてもII型 *fimA* 菌は顕著な活性を示した。

更に, マウスに *fimA* 型の異なる種々の *P. gingivalis* 株を接種し急性炎症状態を評価したところ, 他の型の *fimA* 菌に比べII型 *fimA* 菌は顕著な炎症反応を惹起した。

これまで, 健康な歯周組織を有する成人からも *P. gingivalis* が30-40%の頻度で検出され, 一部には同菌の病原性を疑問視する声もあった。しかし, 我々の一連の研究結果から, *P. gingivalis* の全ての菌株が一様な病原性を有しているわけではなく, 特定の遺伝子型をもつ *P. gingivalis* のみが, 歯周病の発症と密接な関連性を示すことが明らかとなった。

このような歯周病原性の高い *P. gingivalis* が歯肉縁下細菌叢の中に存在するか否かは, 将来の歯周炎発症予測と共に, 現在の歯周炎が深刻なものであるのかを評価する有用な診断指標となる可能性がある。



沼部 幸博 先生

略歴

- 1983年 日本歯科大学歯学部 卒業
- 1987年 日本歯科大学大学院歯学研究科博士課程 修了
- 1989年 日本歯科大学歯学部歯周病学教室 講師
- 1989年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) 歯学部 客員講師
- 1994年 日本歯科大学歯学部歯周病学教室 助教授
- 2005年 日本歯科大学歯学部歯周病学講座 教授
- 2006年 日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 教授 (所属名変更)

学会活動

- 日本歯周病学会専門医 (指導医)
- 日本歯科保存学会専門医 (指導医)
- 日本レーザー歯学会専門医 (指導医)

唾液を歯周病診断にどう利用するか？

日本歯科大学 生命歯学部 歯周病学講座
沼部 幸博

唾液は口腔機能の維持にとって不可欠な液体であり、情報の宝庫である。その中には口腔内の状態を反映する多くの成分が含まれるため、その成分検索により口腔内の病態情報収集が可能と考えられ、実際に齲蝕リスク判定 (分泌量, 緩衝能, 細菌検査), 口腔癌早期診断 (バイオマーカー検索), 口腔乾燥症診断 (分泌量) そして歯周病診断 (細菌検査, ヘモグロビン検査, 乳酸脱水素酵素 (LDH)) などへの応用が行われて来た。

そして現在, 唾液は口腔検査に留まらず全身検査として, 薬剤の血中濃度のモニタリング, 血糖値のモニタリング, 血漿尿素窒素の推定, 鬱病やアルツハイマー病のスクリーニング, ストレスマーカーの検索などにも幅広く応用されるようになってきている。

歯周組織の状態に応じて唾液中の生化学成分, 細菌数などが変化することは, 唾液検査は歯周病診断や治療中の再評価時のみならず, 治療終了後に行われる口腔内の清掃状況や歯周組織の変化に呼応した積極的な歯周組織の支援治療 (Supportive periodontal therapy: SPT), メインテナンス時のモニタリングにも有用であることを意味する。

本学会でも SPT 期治療判定プロジェクトとして, 吉江弘正教授主導のもと, 19施設において歯周炎進行を唾液中細菌検査と血清抗体価検査から予知するための臨床研究を行い, 歯周病の臨床症状と唾液中の生化学成分および歯周病原性細菌の状態とに関連を見出している。また唾液中の歯肉上皮細胞の DNA 検索により, 歯周病発症に対する感受性検索の可能性も示されていることから, 唾液から歯周病患者のスクリーニング (検出), 診断, 治療効果の判定, 治療後の再発防止, さらに将来の歯周病罹患の可能性までもが検索可能になると考察している。このように歯周病発症や再発の危険性を予見できることから, 戦略的な定期管理プログラム構築にも唾液検査は応用可能である。

また唾液検査は企業検診などの集団検診の場で, 多人数の中から歯周病罹患の可能性を持つ人の抽出 (スクリーニング) を行う場合に大きな威力を発揮する。8020 達成には歯周病の早期発見・早期治療, そして効率的継続管理が不可欠であることから, 8020 推進財団の指定研究として花田らを中心に研究が行われ, 唾液中の潜血や LDH 検索の有用性を示した事業報告書も取りまとめられている。

唾液検査による歯周病の発症後診断, 発症前診断技術は, 今後も多くの研究を礎に精度が高まり, 確立されて行くに違いない。その際に大切なのは, 検査側が各検査値の持つ意味を正しく理解し診断や治療に的確に繋げる知識を持ち, 歯周病の診断精度を上げ, さらに診断システムとして活用することである。

さらに本シンポジウムのテーマである「医科歯科連携」を鑑みると, 医科と歯科の共通言語の1つとして双方が唾液検査結果を共有し, 歯周病とそれに関連する疾患予防や診断へ応用する道筋を作ることも急務である。本シンポジウムではこれらの視点から唾液検査を再検証する。