



五十嵐 (武内) 寛子
先生

略歴

2004年	日本歯科大学歯学部 卒業
2005年	日本歯科大学歯学部附属病院臨床研修医 修了
2009年	日本歯科大学大学院歯学研究科歯科臨床系専攻 (歯周) 修了 博士 (歯学)
2010年	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 臨床研究生
2012~2013年	Harvard School of Dental Medicine, Oral Medicine, Infection and Immunity (Department of Periodontology) 短期留学
2013年	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 非常勤講師
2017年	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 助教
2018年	日本歯科大学生命歯学部歯周病学講座 講師

歯周病予防に向けて！喫煙および禁煙が歯周組織に与える影響 および効果について

日本歯科大学生命歯学部 歯周病学講座
五十嵐 (武内) 寛子

近年、分煙・受動喫煙保護法をはじめタバコに対する健康問題が注目を浴びている。喫煙と歯周組織の関係は多岐にわたって研究され、喫煙の歯周組織への悪影響が報告されており、歯周病患者において喫煙者と非喫煙者と比較した研究から多因子性の疾患である歯周病の病因論において、喫煙は環境因子として最大のリスクファクターであると定義されている。タバコの煙には約4000種類もの有害成分が含まれており、ニコチン、タール、一酸化炭素は三大有害物質であり特にニコチンは様々な細胞に悪影響を与えることが明らかになっている。しかしこの分野は、幅広く研究されているにもかかわらず、多岐にわたるその影響についてのメカニズムの多くが、未だに解明されていない。実際、喫煙者の臨床的所見の一つである歯肉の肥厚に関し、数々の著書などに記載されているものの、有力な研究論文がないことから線維化との関係で研究が行われている比較的新しい成長因子であり当時歯学の分野に焦点を当てた研究が少なかった結合組織増殖因子 (Connective Tissue Growth Factor: CCN2/CTGF) に着目し、タバコの有害成分であるニコチンに暴露された歯周組織モデルとして *In vitro* での喫煙と歯周組織の線維化について研究を行った。喫煙による線維化の検討を行う前段階としてまずはじめに歯周組織における CCN2/CTGF の発現から着手した結果、歯周組織において CCN2/CTGF は細胞外マトリックスと関係の深い TGF- β 1 の下流に位置することを示した (Takeuchi H. et al., *J Periodontal Res*, 2009)。その後、線維化の実態である Type I collagen と CCN2/CTGF の関係を中心にニコチンを作用させ、ニコチン刺激により誘導された CCN2/CTGF により Type I collagen が増加するか検討したところ、CCN2/CTGF 中和抗体使用群において Type I collagen の有意な抑制が認められた。この結果は、ニコチン刺激により増加した CCN2/CTGF により Type I collagen の発現が誘導され線維化へ向かうことを示した (Takeuchi H et al., *J Dent Res*, 2010)。さらに、Type I collagen の恒常性の調節因子である MMP-1、TIMP-1、TGF- β 1 との関係について、ニコチン刺激により MMP-1 は有意な抑制が認められた一方、TIMP-1 は有意な発現の亢進が認められ、さらに CCN2/CTGF の上流に位置する TGF- β 1 の有意な増加を示し、恒常性の破たんが生じることを示した (Igarashi-Takeuchi H et al., *Odontology*, 2015)。

患者への教育において歯科医から喫煙による口腔内への影響を教育説明するとともに、喫煙した後にどのような改善が認められるか提示することにより、患者によりよく理解してもらうため、禁煙モデルとしてニコチンに暴露後の細胞変化についても検索を行っている。電子タバコの出現など、タバコは現在も広く嗜好されている。今一度、タバコについての歯周組織への影響について考察したい。

最後に、研究と臨床の両立を考え臨床現場に留学し、そこで得た知見についても触れたいと思う。



片岡 宏介 先生

略歴

- 1993年 大阪大学歯学部卒業
- 1993年 大阪大学歯学部附属病院 研修医
- 1995年 大阪大学歯学部附属病院 医員
- 1996年 大阪大学歯学部予防歯科学教室 助手
- 2000年 博士(歯学) 大阪大学
- 2001年 米国アラバマ大学免疫ワクチンセンター ポスドク
- 2004年 大阪大学大学院歯学研究科予防歯科学教室 助教(復職)
- 2008年 大阪大学歯学部附属病院 講師
- 2008年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防歯学分野 准教授
徳島大学疾患酵素学研究センター 特別研究員
- 2012年 歯科医院 副院長
- 2016年 大阪歯科大学歯学部口腔衛生学講座 准教授 現在に至る

歯周病予防に向けた粘膜免疫学的展開

大阪歯科大学歯学部 口腔衛生学講座
片岡 宏介

近年、病いに対する理解が深まるとともに、疾病にかからない手段としての予防医学の重要性が増しています。肉体的、精神的、経済的観点からも「予防」は治療に優る疾病対策であり、例えば18世紀後半にジェンナーの牛痘接種から始まったワクチン療法は、20世紀末にはWHOによる天然痘根絶宣言に至らしめました。そして現在、感染症だけでなく糖尿病や動脈硬化症といった非感染性疾患(NCD)にもワクチン療法の研究・開発が進められています。

私は卒業母校の予防歯科学教室において、歯周病細菌の口腔内定着のメカニズムを明らかにするために、歯周病細菌の初期付着に関わるヒト唾液タンパクの構造解析についての研究をはじめました。大学入学以前より卒業後は開業医にと考えていましたが、気がつけば暗い部屋で大学院生の指導を行いつつ、大学病院ではう蝕・歯周病の1次・2次予防を中心とする診療と、開業に向けた3次予防処置を行う日々を送っていました。しかしそういった日々の研究と臨床から、歯周病は宿主の防御機構である免疫応答が深く関わっているのではないかと、すなわち、コッホの4原則に従わない歯周病細菌感染をコントロールするには、細菌からのアプローチだけではなく、宿主の感染防御機構である免疫学的アプローチが必要だと考えるようになりました。その後幸運なことに、当時粘膜免疫研究の大御所である米国アラバマ大学免疫ワクチンセンターのJerry R. McGhee教授(元アラバマ大学名誉教授)、藤橋浩太郎教授(現アラバマ大学名誉教授、東京大学特任教授)、清野 宏教授(現東京大学特任教授、UCSD教授)の下で粘膜免疫と粘膜ワクチンについて学ぶ機会を得ました。感染防御という点で、病原体侵入の阻止(粘膜免疫応答)と体内防御(全身免疫応答)という正の免疫応答を誘導しながらも、免疫寛容という負の免疫応答をもレギュレートするという粘膜免疫システム、外界との接点である口・鼻腔、腸管をはじめとした粘膜部における免疫恒常性維持のためのダイナミックな粘膜免疫システムを解明する研究に日々接し、当時まだ開業の志を捨て切れなかった私でしたが、毎日が興奮続きのアメリカ研究生活でした。そしてその粘膜免疫システムを応用した粘膜ワクチンは、次世代型の新たな感染症予防手段になるものであり、現在も経鼻ワクチンに用いるアジュバントに関する研究を続けています。

本講演では、国・私立大学での研究者としてだけでなく、一時期は大学を離れ地域医療に従事した歯科医師としての経験を踏まえ、現在進めている歯周病細菌と特異結合するヒト唾液タンパク上の結合部位ペプチドによる、歯周病細菌感染予防のための受動・能動免疫型粘膜ワクチン開発に関する研究の紹介をはじめ、近年進展著しい粘膜免疫学が10年後の歯周病感染コントロールに果たすべき役割、そして新たな学問的展開について、若手研究者の先生方とフランクに語り合えればと考えております。



廣島 佑香 先生

略歴

2005年 徳島大学歯学部 卒業
2009年 徳島大学大学院口腔科学教育部博士課程 修了
2009年 徳島大学大学院 歯周歯内治療学分野 技術補佐員
2009年 日本歯周病学会 認定医
2010年 徳島大学大学院 口腔分子生理学分野 助教
2011年 徳島大学病院 歯科・歯周病科 医員
2012年 University of New South Wales (豪州) 博士研究員
2015年 徳島大学病院 糖尿病対策センター 特任助教
2016年 徳島大学 先端酵素学研究所 蛋白質発現分野 特任助教
2018年 徳島大学大学院 口腔微生物学分野 助教

生体抗菌ペプチドの動態と歯周病予防への応用の可能性

徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔微生物学分野
廣島 佑香

超高齢化社会を迎え、高齢者や要介護者では口腔のセルフケアが困難な場合も多く、不良な口腔衛生環境は齲蝕や歯周病の増加ばかりでなく、誤嚥性肺炎など全身疾患の発症にも繋がる。そのため、口腔衛生状態を改善し、口腔内の感染症を予防することは健康寿命の延伸に不可欠となる。とくに歯周病の重症化は糖尿病や心臓・脳血管障害の病態にも悪影響を与えることから、適切な口腔ケアは単に口腔内の健康ばかりでなく、全身の健康管理にも有用となる。従って、歯ブラシによるプラークコントロールとともに、効果的で安全性の高い口腔ケア法の開発が求められる。

抗菌ペプチドは、病原微生物に対して様々な機能を介して抗菌作用を示し、生体の自然免疫機構の維持に貢献している。複数の抗菌ペプチドは、サイトカイン産生や炎症細胞を活性化するなど免疫調節分子としても働く。口腔内の感染防御において重要な役割を果たす抗菌ペプチドは口腔上皮組織・細胞からも産生され、様々な抗菌作用や発現様式を示すことが知られている。私たちはこれまでに、ヒト歯肉上皮細胞の抗菌ペプチド発現をマイクロアレイ法により網羅的に解析し、 β -ディフェンシン、リポカリン、S100カルシウム結合蛋白などの抗菌ペプチドが発現することを報告した。その中で、*P. gingivalis* 菌の口腔上皮細胞への付着を抑制するカルプロテクチン (S100A8とS100A9のヘテロ二量体) に着目し、ヒト口腔上皮細胞や歯肉溝滲出液 (GCF) における発現動態について研究を行ってきた。その結果、ヒト口腔上皮細胞におけるカルプロテクチンの発現は、上皮細胞で恒常的に産生されているIL-1 α あるいは小柴胡湯や半夏瀉心湯といった漢方薬で亢進することを明らかにした。また、高血糖状態で歯周組織に蓄積される最終糖化産物がヒト歯肉上皮細胞におけるカルプロテクチンの発現を増加させることから、糖尿病患者の歯周病病態に影響を及ぼしていることを見出した。また、LPS誘導急性肺障害モデルマウスにおいて、S100A8の前投与が炎症性サイトカイン発現を減少させるなど抗炎症作用を示すことを報告した。臨床においては、歯周病罹患部位のGCF中のカルプロテクチン濃度は健常部位と比較して有意に高値を示すことから、GCF中カルプロテクチン測定用のデバイスシステムの開発に取り組み、チェアサイドでの歯周病診断および口腔内の健康維持への貢献を目指している。

抗菌ペプチドは幅広い抗菌作用を持ち、宿主に対して毒性が低く、耐性菌を生じにくいなどの特徴から、複数の全身疾患を持ち、すでに多剤を服用している高齢者や要介護者にとって口腔内や全身の感染制御により生体のロバストネスを高めることに有用であると考えられる。しかしながら、歯周組織における抗菌ペプチドの作用メカニズムの詳細は明らかではなく、さらなる研究が必要である。本発表では、口腔内に発現するカルプロテクチンの発現動態についての研究結果を踏まえて、今後増加が予想される高齢者や要介護者の歯周病や口腔感染症の予防に向けた、抗菌ペプチドを応用したバイオオーラルケアシステムの構築について考察したい。



沖永 敏則 先生

略歴

1977年 長崎県佐世保市生まれ
1996年 長崎 青雲高等学校卒業
2002年 九州歯科大学 卒業
2003年 臨床研修歯科医（九州歯科大学 第1口腔外科）修了
2007年 九州歯科大学大学院歯学研究科博士課程修了
2007～2009年 アメリカ オクラホマ大学歯学部 Health Sciences Center
2010年 九州歯科大学 感染分子生物学分野 助教
2015年 九州歯科大学 感染分子生物学分野 講師
2018年 大阪歯科大学歯学部 細菌学講座 主任教授（現在に至る）

Host-parasite relationshipの観点からのEvidence構築

大阪歯科大学歯学部 細菌学講座
沖永 敏則

ヒトには、体細胞数をはるかに超える常在細菌叢が存在しています。常在細菌叢は、免疫系を刺激・成熟させることで、外来からの病原微生物の侵入・増殖を阻止するなど、ヒトの健康に対して非常に大きな役割を果たしています。口腔において、現在まで約500～700種の菌種が検出されていますが、多種多様な細菌が、好気的環境と嫌気的環境の共存する特殊な口腔内環境において生息し、腸内や皮膚等の常在細菌叢と比較しても、きわめて興味深い口腔微生物叢（口腔フローラ）を構成していることが明らかになっています。

私は、そのような未知の世界が広がる細菌学に魅かれ、九州歯科大学大学院研究科感染分子生物学講座西原教室の扉を叩きました。大学院時代は、細菌学の視点に加えて、宿主側の免疫応答からの視点で研究を展開し、歯周病細菌 *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* 侵入マクロファージ細胞の実験系から、歯周病細菌が宿主免疫細胞に誘導する細胞周期や細胞死について分子生物学的手法で解析し、そのメカニズムを明らかにしました。その後、アメリカ オクラホマ大学歯学部 Justin Merritt博士の研究室にて、ポスドクとして2年間研究に従事し、齧蝕原細菌 *Streptococcus mutans* や、歯周病細菌 *Fusobacterium nucleatum* をメインに、特に遺伝工学的手法で、細菌の織り成すバイオフィルムにおける two component system の解明を行いました。帰国後は、九州歯科大学感染分子生物学分野において、アメリカで培った遺伝工学的手法を用い、歯周病細菌侵入が誘導する様々な細胞内シグナルの中で、SOCS分子をターゲットに JAK-STAT 経路を介した細胞周期停止のメカニズムについて詳細な解析をしました。

細菌感染への宿主の応答として、サイトカインの産生があります。現在、様々な細胞死が提唱されている中で、サイトカイン産生を伴う細胞死であるピロトーシスについて、インフラマソームと呼ばれる細胞内タンパク複合体に注目し、歯周病細菌侵入マクロファージ細胞におけるインフラマソームの活性に Reactive oxygen や cathepsin B が関与していることを明らかにしました。さらに、そのような歯周病細菌侵入マクロファージにて誘導されるピロトーシスが、不飽和脂肪酸、例えば ω -3系脂肪酸により制御されるメカニズムについて、詳細な解析を続けています。

2018年6月より、大阪歯科大学細菌学講座に赴任後は、今まで培ってきた分子生物学と細菌遺伝工学を融合させた研究を講座として展開しています。多様な口腔細菌叢については、次世代シーケンサーによる解析を行い、口腔感染症を引き起こす病原細菌だけでなく、口腔環境における、いわゆる「善玉菌」の存在や、口腔環境を整える未知の分子について探索を行うことで、口腔のみならず全身の健康の観点から、健康長寿に役割を果たす細菌について研究しています。

今回は、大学院からポスドク留学、そして現在に至るまでの研究の足跡をたどりながら、今からを担う若手研究者のガイドとして役立つような講演が出来ればと思っております。



藤田 剛 先生

略歴

1996年 広島大学歯学部卒業
2000年 広島大学大学院歯学研究課程歯学臨床系修了
2000年～ 広島大学歯学部附属病院 医員
2002年～ Boston University 博士研究員
2004年～ 広島大学 助手 広島大学病院
2007年～ 広島大学 助教 広島大学病院
2010年 University of British Columbia 客員研究員
2012年～ 広島大学 講師 広島大学病院
2015年～ 広島大学 准教授 歯周病態学研究室

第23回歯科基礎医学会賞（2011年） 第12回日本歯周病学会学術賞（2012年）
日本歯周病学会専門医・指導医

歯周組織における慢性炎症の制御からセンテナリアン到達へ

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 歯周病態学研究室
藤田 剛

超高齢社会において、健康長寿の1つの到達点としてセンテナリアンが注目されている。2017年にはセンテナリアンは65000人を超え、この20年で6倍以上も増加している。最近の研究から、センテナリアンは、遺伝的素因以上に慢性炎症のコントロールが重要であることが明らかになってきた。また、慢性炎症を抑制するためには、食生活を中心とした生活習慣の改善が深く関与することが知られている。

歯周病は慢性炎症性疾患であり、歯周炎患者の高感度CRPの値は、健常者と比較して高いことが報告されている。歯周病は、宿主寄生体相互作用によって成立する細菌バイオフィーム感染症である。歯肉接合上皮は、歯周病原細菌と宿主が最初に遭遇する場であることから、歯周病の発症に重要な役割を果たしている。歯周炎の発症と深く関わりがあると考えられているポケット形成は、接合上皮の細胞間接着の寛解に伴う潰瘍形成と深化拡大、さらに好中球の浸潤などを伴い深部増殖が起こる。その過程において、歯周病原細菌刺激によって上皮細胞からはサイトカインが産生され、炎症が惹起されると考えられている。したがって、最初に炎症応答の場となる歯肉上皮組織で炎症を制御することは、慢性炎症のコントロールにつながり、健康寿命の延伸に重要であると考えられる。

歯周組織での炎症をコントロールするには、①寄生体である歯周病原細菌をコントロールする方法と、②宿主機能を制御する方法が考えられる。ブラッシングによって機械的にバイオフィームを除去することが、最も安全で効果的な方法であるが、高齢者においては、身体的・精神的に十分なプラークコントロールを期待することが困難なケースが多い。したがって、宿主機能を制御することをプラークコントロールに組み合わせることが有効な方法であると考えた。

これまでに胃粘膜防護薬であるイルソグラジンマレイン酸、抗菌薬であるアジスロマイシン、抗真菌薬であるアンホテリシンなどが、細胞間接着因子E-cadherin, claudin-1などを介して上皮バリア機能を強化すること、好中球遊走因子であるIL-8などのサイトカイン産生を抑制することを歯肉上皮細胞培養系で明らかにしてきた。また、ラットを用いた歯肉炎モデルでは、イルソグラジンマレイン酸が歯肉の炎症を抑制することを報告した。今後、これらの基礎的研究で得られた結果から、作用部位、作用メカニズムをさらに解明することによって、同様の作用を持つ長期間投与が可能なnatural productなどの臨床応用が期待できる。

本シンポジウムでは、歯肉上皮細胞機能制御メカニズムの1つとして、lipid raftについて注目する。一般的に歯周病原細菌の病原因子は、上皮細胞のレセプターを介してシグナルを伝達し、IL-8などの炎症性サイトカインを産生することが知られている。最近、その経路に細胞膜上の脂質マイクロドメインであるlipid raftが関与している可能性について報告した。これらのことから、コレステロールの調節が歯周組織の慢性炎症を制御する可能性について検討したい。