



讀井 彰一 先生

略歴

1999年 九州大学歯学部卒業
2003年 九州大学大学院歯学府博士課程修了
2005年 日本学術振興会特別研究員
2006年 米国インディアナ大学歯学部客員研究員
2009年 九州大学歯学研究院歯周病学分野 助教
2010年 日本歯周病学会専門医
2016年 九州大学病院歯周病科 講師

細胞骨格制御分子を標的とした新規歯周治療法の 開発に関する基礎的研究

九州大学病院 歯周病科

讀井 彰一

演者は九州大学歯学部を卒業後、前田勝正教授（現名誉教授）が主催されていた九州大学歯学部歯科保存学第一講座（現九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野）に大学院生として入局しました。学生時代から免疫学に興味を持っていたため、九州大学生体防御医学研究所免疫遺伝学分野の笹月健彦教授（現九州大学高等研究院特別主幹教授）の教室の門をたたき、福井宣規准教授（現教授）のご指導の下、リンパ球の動態に関する研究に従事しました。「細胞運動の制御」は免疫監視機構の基盤の1つで、これは低分子量GTP結合蛋白質によって制御されています。演者はその分子群のうちRacに着目し、リンパ球特異的に発現し、Racの活性を制御する分子DOCK2を新たに同定しました。DOCK2欠損マウスの解析より、DOCK2はリンパ球においてケモカイン受容体の下流で機能し、Racの活性を通して細胞骨格の再構築を促し、細胞遊走を活性化させていることを証明しました。さらに、遊走だけではなく、DOCK2が抗原提示細胞から提示される外来抗原をT細胞が認識する際に形成される「免疫シナプス」の構築に必須であることも見出しました。

大学院を修了し、歯周病学分野に戻ってからはDOCK2と同様にRacを制御するSpry2という分子に注目して新しい研究を立ち上げました。Spry2を抑制することで、Racの活性化によりマクロファージの細胞骨格再構築が促進されM2型に分化すること、歯根膜細胞においては遊走と増殖が誘導され、骨芽細胞では増殖・分化が促進され、さらに歯肉上皮細胞においてEGF受容体の分解促進により増殖が妨げられることを見出しました。これらからSpry2は細胞の種類に応じて細胞機能を制御する興味深い分子であることを見出しました。

細胞の高次機能は細胞骨格の再構築により制御されています。歯周炎などの慢性炎症の病態はリンパ球が歯周組織に浸潤することにより惹起され、リンパ球遊走の制御は歯周病の慢性化ひいては重症化予防において有効な戦略となり得るかもしれません。一方、Spry2がRac活性化の起点となり、細胞骨格の再構築が誘導されることで歯周組織の炎症状態が収束し、歯肉上皮の増殖が妨げられ、再生の空間が確保されると同時に、歯根膜細胞の遊走亢進、骨芽細胞の細胞増殖と骨分化が誘導される可能性が一連の検討で得られたことから、Spry2が歯周組織再生において重要な治療標的になることを期待しています。

このたび、このような名誉ある賞を選考して頂きました選考委員会の先生方に深謝申し上げます。今回の受賞はひとえに研究の「いろは」を教えてくださいました笹月・福井両教授、自由闊達な雰囲気の中で研究を遂行することを支えてくださった前田名誉教授、研究の論理的展開手法と研究の本質を追求する姿勢をご教授くださった九州大学歯周病学分野の西村英紀教授、その他大勢の先生方のご指導の賜物であり、心より感謝申し上げます。

今後は、これらの研究をさらに発展させ、歯周病の重症化予防に向けたリンパ球高次機能制御法の開発およびシグナル制御による新たな歯周組織再生法の確立を目指したいと考えています。



久保田 健彦 先生

略歴

1992年	新潟大学歯学部卒業
1996年	新潟大学大学院医歯学系（歯周治療学）博士課程 修了
1996～1998年	新潟大学医歯学総合病院 医員
1998～2005年	新潟大学大学院医歯学総合研究科 助手（助教）
2000年～	日本歯周病学会認定医・歯周病専門医
2000～2001年	Research Fellow: University of Glasgow, UK
2005～2012年	新潟大学医歯学総合病院講師（歯周病科）
2006年～	新潟大学医歯学総合病院インプラント指導医
2008年～	日本歯周病学会指導医
2013年～	新潟大学医歯学総合病院准教授（歯周病科）

歯周炎歯肉組織局所の細胞外マトリックス代謝調節 遺伝子発現解析と全身疾患との関連解明

新潟大学大学院医歯学総合研究科 歯周診断再建学分野／

新潟大学医歯学総合病院 歯周病科

久保田 健彦

歯科の2大疾患は齲蝕と歯周病であり、歯周病は世界一患者数が多い病気としてギネスブック認定されている。中でも歯槽骨破壊を伴う歯周炎は、成人の多くが罹患している慢性炎症性疾患であり超高齢化社会の現代において咀嚼・会話・審美に不可欠な歯を喪失する最大の原因となっている。近年、歯周炎が肥満・脂質異常症・高血圧症・糖尿病といったメタボリック症候群、致死性疾患であるガン・肺炎・脳卒中、更には超高齢社会問題である認知症にも密接に関係することが示されてきており、歯周炎の病態解明が国民の健康を守る上でも急務である。

歯周病は、細菌感染症であるが故、その予防と治療にはプラークコントロールによる病原因子除去が基本となる。一方、歯肉炎から歯周炎に至る過程においては、生体感受性や免疫応答・歯周組織由来タンパク分解酵素等が複雑に絡み合い、喫煙・習癖など生活習慣の修飾因子が加わり疾患感受性が大きく関与する。そして歯周炎患者の同一口腔内であってもある時期に組織破壊が進行する部位と進行しない部位が存在する。

歯肉炎から歯周炎に至る軟組織付着・骨破壊には、Collagenタンパク分解が引き金となり、生体由来のMatrix metalloproteinases (MMPs) 酵素が主要な役割を担うとされる。故にその活性や量を知る事が診断に有用で、抑制することが疾患の発症予防・治療に役立つのではと多くの研究がなされてきた。

本講演では、著者らが1992年から研究してきたMMPsとその特異的インヒビター、Tissue Inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) に関する一連の研究と、そこから発展した好中球と歯周炎感受性・禁煙効果の研究、DNA 遺伝子多型解析から歯周炎及び歯肉増殖症におけるMMP/TIMPバランス解析、その後マイクロアレイを用いた歯周炎及び歯肉増殖症特異的遺伝子発現の網羅的解析から発見されたアルツハイマー病を含む全身疾患との関連まで最新の臨床研究結果にもふれながら概説したい。

歯周病研究は、1965年にプラークにより歯肉炎が起きることがわかってから1990年代は免疫学・分子細胞生物学・網羅的遺伝子解析技術により生体因子の研究も発展した。近未来的にはビッグデータとAI技術を用いた情報解析が進むと考えられるが、まだまだ我々が見ることができない未知の領域にあふれていることを実感する。遺伝的には歯周組織発生過程の違いによる解剖学的個人差・感染防御力の差に加え、患者個々の特異細菌叢の問題、そして社会的に生活習慣が絡んだ精神・身体の状態はさらに複雑で病因はheterogeneityである。歯周炎増悪におけるストレスの関与・加齢に伴う免疫や創傷治癒機能の低下、自律神経・ブラキシズムの関与などもその一つかもしれない。

時代の流れはあるが、今まで培った経験を活かし微力ながら継続して、生涯歯周病研究の発展に寄与できれば幸いである。

最後に本学会学術賞受賞にあたり、これまで研究を支援してくれたすべての人々に心から感謝するとともに、特に若い研究者の活躍と日本歯周病学会の益々の発展を祈念し稿を終えたい。ありがとうございました。