



前川 知樹 先生

#### 略歴

2006年 新潟大学歯学部歯学科 卒業  
2011年 新潟大学大学院医歯学総合研究科（歯周診断・再建学分野）修了  
2012年 日本学術振興会 海外特別研究員（University of Pennsylvania）  
2015年 新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター 助教  
2019年 新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター 准教授  
2019年 University of Pennsylvania Adjunct Associate Professor（同上兼任）  
2019年 新潟大学研究推進機構 研究教授（同上兼任）

令和2年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞（2020），IADR Sigmund Socransky Young Investigator Award（2018），岩垂育英会賞（2017），日本歯周病学会奨励賞（2016），新潟大学学長賞（2015），日本保存学会奨励賞（2011）

## 内因性抗炎症分子 DEL-1 誘導による歯周病治療法の基盤研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科 高度口腔機能教育研究センター  
前川 知樹

私は新潟大学歯学部歯学科を卒業後、1年間の歯科医師臨床研修を経て新潟大学大学院医歯学総合研究科の博士課程（歯周診断・再建学分野；吉江弘正教授）に進み、山崎和久教授および多部田康一助教（当時）のご指導のもと、歯周病と全身疾患の関連研究を行いました。マイクロアレイを歯周炎モデルマウスに応用したことで、マウスレベルでの歯周炎と冠動脈疾患の関連性を比較的早い段階で見出しました。歯周病と全身疾患の関わりは大学院卒業まで継続し、新規性が認められたこれら研究成果は、マスメディア等にも取りあげられました。

大学院を卒業したのち、日本学術振興会の海外特別研究員に採択されたことから、米国ペンシルベニア大学の Hajishengallis 教授研究室へ留学する機会を得ました。当時は、歯周炎の原因菌として *P. gingivalis*（以下 Pg）が広く知られていましたが、私たちは Pg が無菌マウスでは歯周病を誘導しないことを示し、Pg は口腔常在菌バランスを崩し、歯周病を誘導しているとする Keystone 概念を確立しました。次に Keystone 細菌のみを選択的に除去することで恒常性が維持された口腔環境を作り出すことを考えました。Pg は補体 C5a を利用し、免疫系をかく乱させることで場の環境を悪化させ、歯周病原性の強い細菌の増殖を促している可能性があります。そこで私たちはマウスとサルを用いた実験的歯周炎モデルにて C5 経路を阻害したところ、Pg が歯周炎組織から選択的に除去されており、歯周炎の寛解が認められました。続いて、自然に歯周炎を発症したサル（12 年齢、ヒトでは 50 代にあたる）を用いた研究を行いました。サルはフィリピン東部のリサル州タナイ市の施設で自然繁殖されています。同施設では約 5000 頭のサルが飼育されており、その中から 28 頭の歯周炎罹患サルを選択し、ヒト歯周炎と同様な検査を行いました。自然発症型のサルに C5 より上位に存在する C3 拮抗薬を用いたところ、痛みを伴う機械的なブラーク除去なく歯周炎が改善しました。

私は帰国後に、歯周炎の炎症と骨破壊に対する治療法開発に取り組みました。様々な遺伝子を欠損したマウスに実験的に歯周炎を誘導したところ、DEL-1 分子に歯周炎抑制効果があることを見出しました。歯周炎において大きな役割をもつのが好中球と破骨細胞です。そこで、DEL-1 がこれらに与える影響を検証したところ、DEL-1 は好中球遊走および破骨細胞による骨吸収抑制を担っていることがわかりました。ヒトの歯周炎では、DEL-1 が減少し、歯肉や歯根膜に多くの好中球の浸潤が認められます。私たちは、DEL-1 の誘導経路を明らかにすることで、DEL-1 が歯周病治療ターゲットとなることを示しました。現在では、DEL-1 の生体内での新機能が明らかになってきており、私たちのグループではこの多機能な DEL-1 を生体に安全な方法で誘導する方法を構築しようと試みています。

今回の日本歯周病学会学術賞受賞にあたり、選考していただいた委員会の先生方に深謝申し上げます。さらに学部学生の頃から長年ご指導いただきました多部田教授、吉江教授、山崎教授、そして同僚と後輩に心から厚く御礼申し上げます。



加治屋 幹人 先生

#### 略歴

2005年 広島大学歯学部卒業  
 2009年 広島大学大学院歯周病態学研究室 博士課程修了  
 2009年 The Forsyth Institute (米国) リサーチフェロー  
 2012年 広島大学病院口腔維持修復歯科歯周診療科 歯科診療医  
 広島大学病院口腔維持修復歯科歯周診療科 助教  
 2013年 日本歯周病学会 認定医  
 2017年 日本再生医療学会 再生医療認定医  
 2017年 広島大学大学院医歯薬保健学研究科歯周病態学研究室 助教  
 2019年 広島大学大学院医系科学研究科 歯周病態学 助教  
 日本歯周病学会 専門医

## 歯周組織再生を目指す新規サイトカイン療法と細胞治療の基礎研究

広島大学大学院医系科学研究科 歯周病態学  
 加治屋 幹人

「再生医療」は、疾病や外傷によって失われた人体の組織の再生を目指した医療技術で、様々な分野でその開発研究が行われています。私は2005年に、栗原英見教授が主催されていた広島大学大学院歯周病態学研究室に大学院生として入局して以来、現在に至るまで、歯周組織再生療法の開発研究に従事して参りました。

「再生医療」のアプローチは2つの方法に大別できると考えられます。その一つは、残存する組織中の細胞機能をコントロールすることで組織再生を促すもので、サイトカイン投与や人工足場材料の使用等が挙げられます。一方、残存組織中に機能的な細胞数が決定的に不足する不可逆的な状態に陥ったケースでは、生体外から組織構築能を有した細胞を供給する細胞治療などが必要となります。

私は、歯周組織再生のために、サイトカイン療法と細胞治療の二つの研究テーマに取り組んできました。サイトカイン療法では、歯周組織の発生時期に発現量が増加する脳由来神経栄養因子 (BDNF) に着目し、歯周組織構成細胞の性質に及ぼす影響を調べました。その結果、歯根膜細胞やセメント芽細胞などの間葉系細胞では、TrkB受容体を介したシグナルが増殖・分化を促進させ、外胚葉系である歯肉上皮細胞では、細胞内にDeath domainを有するp75受容体のシグナルが優位に働き、増殖抑制・アポトーシスを誘導することを見出しました。この細胞増殖に関わる二面的効果が、歯肉上皮のダウングロースを防ぎ、歯根膜再生に有効になると考えています。

細胞治療の研究では、多分化能・自己複製能を有する骨髄由来間葉系幹細胞 (MSCs) を用いてきました。特に、MSCsと細胞自身が産生する細胞外基質 (ECM) からなる、直径1mmほどの3次元の間葉系幹細胞集塊Clumps of MSCs/ECM complexes (C-MSCs) を樹立しました。C-MSCsの特徴として、人工材料を用いずに細胞を移植できること、移植前に細胞機能を制御できること、組織再生能を損なうことなく凍結保存可能であることを示してきました。これらの成果は、ドナー由来の細胞からC-MSCsを備蓄し、免疫制御能向上によって移植拒絶を回避できる他家移植による歯周組織再生細胞製剤化まで発展する可能性があります。本講演では、これまでのC-MSCs研究成果をご紹介します。臨床応用までの課題についてお話しします。

この度、栄えある日本歯周病学会学術賞をいただいたのは、栗原教授をはじめ、大学院博士課程の指導教員である柴秀樹教授 (広島大学歯髄生物学)、BDNFの有効性を世界で初めて示した武田克浩講師 (広島大学歯髄生物学) のご指導と、広島大学歯周病態学の先生方のご支援の賜物であり、この場を借りて心より御礼申し上げます。今後は、安全性・有効性の高い歯周組織再生療法を実現するために、基礎から臨床まで一貫通貫した研究を展開したいと考えています。