



編集・発行: *Journal of Oral Biosciences* 編集委員会

<http://www.elsevier.com/journals/journal-of-oral-biosciences/1349-0079/editorial-board>

JOB News Letter Vol. 8 をお送りします。

56 巻 4 号は 6 編の総説と 2 編の原著論文を掲載しております。下記の URL から原文を閲覧下さい。閲覧サイトは複数ありますので使い分け下さい(会員用サイトは認証が必要になります。閲覧方法もご覧下さい)。

●サイエンスダイレクト

<http://www.sciencedirect.com/science/journal/13490079>

●会員用サイト(閲覧方法:http://www.jaob.jp/news/120529_jarnal.html)

<http://www.journaloforalbiosciences.org/>

●エルゼビアサイト

<http://www.elsevier.com/journals/journal-of-oral-biosciences/1349-0079>

●投稿サイト

<http://ees.elsevier.com/job/>

●J-stage(2011 年まで)

<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/joralbiosci>

●メディカルオンライン(2011 年まで)

<http://mol.medicalonline.jp/archive/select?jo=ct4biosc>

【アナウンス1】

Thomson Reuters への IF 申請は 56 巻 3 号発行後に完了していますので、審査対象は 56 巻 4 号、57 巻 1 号、57 巻 2 号が対象になります。

Medline (PubMed) 申請については 57 巻 2 号発行後を予定しています。後向き調査ですので、直近 4 号分(56 巻 3 号~57 巻 2 号)が対象になります。Journal of Oral Biosciences 誌のレベルアップに会員皆様のご協力を期待しております。

【アナウンス2】

1 月 7 日にエルゼビア社より Journal Editorial/Production Report 2014 の説明がありました。投稿・出版状況は 2013 年と比較して安定しており、投稿元が 6 ヶ国から 10 ヶ国に増加していました。また、また、ダウンロード数は 2014 年 10 月までの累計で 18,538 件あり、2013 年の年間 17,951 件と比較して増加していました。日本国外からのダウンロード数が 87%を占め、JOB 誌の国際的な認知度の向上が見受けられます。2014 年 10 月までのダウンロード数ベスト 10 は下記の様になっています。

2014 年投稿論文の投稿から第 1 回結審までの期間が平均 3.1 週(昨年 3.9 週)という結果が出ており、国際誌の中でも迅速な査読を実現しております。reject 率は 26%でした。

【ダウンロードベスト 10】

- 155 回: Characterisation of the human oral microbiome (Wade, W.G.), 55/3, 20-7-2013, Aug 2013
- 118 回: Aging and its impact on innate immunity and inflammation: Implications for periodontitis (Hajishengallis, G.), 56/1, 04-10-2013, Feb 2014
- 98 回: Frontier dental research on iPS cells (Arakaki, M.; Egusa, H.; Otsu, K.; Saitoh, I.; Miura, T.; Harada, H.), 55/4, 07-10-2013, Nov 2013
- 89 回: Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived stem cells (Takedachi, M.; Sawada, K.; Yamamoto, S.; Ozasa, M.; Shimabukuro, Y.; Kitamura, M.; Murakami, S.), 55/3, 10-5-2013, Aug 2013
- 85 回: Adipose tissue-derived stem and regenerative cells for tissue regeneration (Nagata, T.; Mitsumori, T.; Iwaguro, H.), 55/3, 31-7-2013, Aug 2013
- 78 回: Adipose-derived stem cells for regenerative medicine in the field of plastic and reconstructive surgery (Mizuno, H.), 55/3, 17-5-2013, Aug 2013
- 74 回: Life in a diverse oral community - Strategies for oxidative stress survival (Henry, L.G.; Boutrou, M.C.; Aruni, A.W.; Robles, A.; Ximinies, A.; Fletcher, H.M.), 56/2, 05-4-2014, May 2014
- 61 回: Studies on bone metabolism by using isotope microscopy, FTIR imaging, and micro-Raman spectroscopy (Kimura-Suda, H.; Kajiwara, M.; Sakamoto, N.; Kobayashi, S.; Ijro, K.; Yurimoto, H.; Yamato, H.), 55/2, 21-5-2013, May 2013
- 57 回: Transcellular invasive mechanisms of Porphyromonas gingivalis in host-parasite interactions (Amano, A.; Kuboniwa, M.; Takeuchi, H.), 56/2, 01-4-2014, May 2014
- 55 回: Genetics of supernumerary tooth formation (Nakamura, T.; Fukumoto, S.), 55/4, 31-7-2013, Nov 2013

Volume 56, Issue 4, Pages 105-148 (November 2014)

Reviews

Involvement of Epigenetics in Development of Diseases - Involvement of Epigenetics in Inflammatory Oral Diseases

Epigenetics of oral infection and inflammatory diseases—DNA methylation changes in infections and inflammation diseases

Yoshihiro Abiko, Osamu Uehara, Satoshi Fukumoto, Tohru Ohta

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000656>

背景: エピジェネティクスとは、遺伝子発現の変化 (DNA 配列の修正は伴わないが、変化の記憶が体細胞にて次世代に受け継がれるもの) を扱う学術分野のことである。エピジェネティクスの観点からみた変化をもたらす機序の一例としては、DNA メチル化が挙げられる。今回のレビューの目的は、口腔感染及び炎症性疾患における DNA メチル化に関する最近の公表文献を要約すること、及び DNA メチル化が疾病の原因になる可能性、また治療標的になる可能性について考察することである。

重要事項: 口腔組織では、DNA の過剰なメチル化は、様々な種類の口腔細菌・ウイルスによってもたらされる可能性がある。口腔炎症性疾患 (慢性歯周炎、扁平苔癬、歯根嚢胞など) では、異常な DNA の過剰なメチル化が観察される。

結論: エピジェネティクスの修飾は可逆性であるため、異常な DNA メチル化は、これらの疾患の治療標的になる可能性がある。しかし、口腔炎症性疾患のエピジェネティクスについては、ほとんど知られていないため、更なる検討を行って、根底にある機序を明らかにしてから、エピジェネティクス療法を口腔炎症性疾患の治療に適用する必要がある。

Salivary Glands

Membrane transporters in salivary exosomes and microvesicles as biomarkers of systemic or oral disease

Yasuko Ishikawa, Tomasz D. Pieczonka, Aneta M. Bragiel

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000620>

背景: 唾液は健康や疾病の状態の評価に有用である。最近、唾液の分析法は、プロテオミクスを利用した技術によって急速に進歩している。

重要事項:

1. 唾液には主要な種類の細胞外小胞が含まれている。
2. これらの細胞外小胞とは、エキソソーム、微小胞、アポトーシス小体である。
3. プロテオームは、唾液、唾液中のエキソソーム、唾液中の微小胞を利用して分析する。
4. 膜輸送体は唾液、及び唾液中のエキソソーム及び／又は微小胞に存在する。
5. 唾液中のエキソソーム及び微小胞から、バイオマーカーを発見する研究が進行中である。

結論: 唾液、唾液中のエキソソーム、唾液中の微小胞中の膜輸送体(アクアポリン、イオンチャネル、担体など)は、全身の健康状態や口腔衛生のバイオマーカーとして有用と思われる。

Mechanisms of Tissue Destruction by Periodontal Pathogens: Current Status and Future View

Assembly and function of PG27/LptO, PG0026, and HagA in the secretion and modification system of C-terminal domain proteins

Keitarou Saiki, Kiyoshi Konishi

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000887>

背景: ポルフィロモナス・ジンジバリス(*Porphyromonas gingivalis*)は、グラム陰性菌の一種であり、慢性歯周炎の起因菌と考えられている。ポルフィロモナス・ジンジバリスは、C 末端ドメイン(CTD)タンパク質を分泌する。CTD タンパク質は Por 分泌系を介して外膜を通過し、脱アシル化アニオン性リポ多糖類(A-LPS)と結合することによって、翻訳後グリコシル化を受け、外細胞膜及び／又は細胞外小胞に固定される。これらの分泌及び修飾段階は、CTD タンパク質の違いによって異なるが、すべての場合において、成熟 CTD タンパク質(ただし CTD シグナルペプチダーゼを除く)の CTD は脱離する。CTD タンパク質(ギンギパインなど)は、ポルフィロモナス・ジンジバリスの既知の病原因子であるため、CTD タンパク質の分泌・修飾機序を明らかにする必要がある。

重要事項: 最近の複数の遺伝学的研究によって、CTD タンパク質の分泌・修飾に不可欠な遺伝子が特定されている。特に興味深い所見としては、各成分の機能的役割が挙げられるが、本問題の検討は容易ではない。最近、修飾系における PG0026 と PG27/LptO に関する報告が公表されている。PG0026 が CTD シグナルペプチダーゼとして提唱されているのに対し、PG27 は β バレル構造から構成されている外膜蛋白の一種であり、以下の二つの機能を有している: 1) LptO としての A-LPS の脱アシル化、2) 細胞表面への PG0026 及び HagA の固定。

結論: これらの所見によって、PG27/LptO、PG0026、HagA の機能及び構成の特徴が表されている。

Molecular mechanisms for bone resorption by gingipains: Degradation of osteoprotegerin by lysine-specific gingipain is a key factor for enhanced osteoclastogenesis

Yoichi Miyamoto

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000632>

背景: 歯周炎は、慢性炎症性疾患の一種であり、歯槽骨喪失を伴う。歯周炎の病因において重要な役割を果たしている

のは、ポルフィロモナス・ジンジバリス (*Porphyromonas gingivalis*) である。ポルフィロモナス・ジンジバリスは、システインプロテアーゼ(ギンギパインと呼ばれる)を産生して、タンパク質分解を促進する。ギンギパインは、開裂部位特異性に基づいて、以下の二つの群に明確に分類される: 1) アルギニン特異的ギンギパイン (Rgp)、2) リシン特異的ギンギパイン (Kgp)。

重要事項: マウスの骨芽細胞と骨髄細胞を共培養した結果、破骨細胞分化は、活性型ビタミン D3、Toll 様受容体リガンド(リポ多糖類など)、炎症性サイトカイン(腫瘍壊死因子- α 、インターロイキン-1 β など)によって誘導され、分泌された Kgp によって増強されたが、RgpB は破骨細胞分化に対して、同じ実験条件下で何ら影響を及ぼさなかったことを我々は見いだした。Kgp の破骨細胞分化に対する作用は、Kgp 阻害薬によって完全に阻害された。また、Kgp によって、オステオプロテゲリン(破骨細胞の分化を調節するタンパク質、以下 OPG) が分解した。OPG が欠損している骨芽細胞と骨髄細胞の共培養では、Kgp 介在性の破骨細胞分化は認められなかった。

結論: 歯周炎における骨溶解の進行にあたって、Kgp による OPG の分解は極めて重要な事象であることが我々のデータから示唆される。

The Front Line of Research on Oral Microbiota: The Challenge Report by Young Investigators

Cell surface coaggregation receptor polysaccharide of oral streptococci

Yasuo Yoshida, Jinghua Yang, Keiji Nagano, Fuminobu Yoshimura, John O. Cisar

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000899>

背景: ストレプトコッカス・ビリダンス群と他の口腔微生物群の微生物の共凝集は、歯垢のバイオフィーム形成にあたって重要な役割を果たしている。これらの相互作用は、様々な連鎖球菌のレセプター多糖 (RPS) の六糖類反復単位及び七糖類反復単位内に存在する特定の宿主様モチーフのレクチン様認識に概ね依存している。現時点で RPS の構造は、25 種類の様々な連鎖球菌株から 7 種類 (1Gn, 2Gn, 2G, 3Gn, 3G, 4Gn, 5Gn) 特定されている。様々な種類の RPS の反復単位は、GalNac β 1-3Gal (Gn) 又は Gal β 1-3GalNAc (G) 二糖類モチーフのいずれかを常に含有しており、これらは放線菌種 (*Actinomyces spp.*) の 2 型線毛の受容体である。Gn 型の RPS が認められる連鎖球菌は、GalNac 結合アドヘンシが存在する、ストレプトコッカス・サンゲイニス (*Streptococcus sanguinis*) 及びストレプトコッカス・ゴルドニ (*Streptococcus gordonii*) とも共凝集する。

重要事項: RPS の構造及び機能に関する遺伝的根拠の洞察は、糖質工学技術(菌株間で遺伝子交換を行い、構造特性や生物学的特性が異なる多糖類を得る技術など)によって様々な連鎖球菌内に産生される RPS に関与している遺伝子クラスターの比較特性解析から得られている。

結論: 細菌の細胞表面で多糖類を遺伝的に修飾することは(すなわち糖質工学技術)、多糖類の構造及び機能に関する基本的研究への様々な形での適用にあたって有用であり、またワクチンの新規開発や改良にあたっても有用と思われる。

Novel Challenge for Bone Formation and Bone Resorption

The role of extracellular ATP-mediated purinergic signaling in bone, cartilage, and tooth tissue

Tsutomu Iwamoto, Asuna Sugimoto, Takamasa Kitamura, Yuki Akazawa, Tomokazu Hasegawa

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000905>

背景: アデノシン 5'-三リン酸 (ATP) は、ヌクレオチドの一種であり、真核細胞の細胞内エネルギー代謝にあたって、重要な役割を数多く担っていることが知られている。また、ATP が細胞から分泌されると、細胞外オートクリン及び/又はパラクリン型シグナル伝達分子として作用し、正常な細胞生理及び疾病発現の双方に関与している数多くの下流の因子及びシグナル伝達カスケードに影響を及ぼすことも報告されている。

重要事項: プリンヌクレオチドやヌクレオチド [ATP 又は他のアデノシン含有分子 (例: ADP, AMP, アデノシン) など] に関

与しているシグナル伝達は、プリン作動性シグナル伝達と呼称されている。ATP 感受性プリン作動性受容体としては、Gタンパク質共役受容体の P2Y ファミリー、リガンド依存性陽イオンチャネルの P2X ファミリーなどが挙げられる。これらの受容体は、ほぼすべての種類の細胞で特性解析されている。これらの受容体に関する膨大な量の文献からは、プリン作動性シグナル伝達が様々な細胞機能と関連しているというエビデンスが提供されている。今回のレビューでは、骨、軟骨、歯の細胞で観察されている細胞外 ATP 介在性プリン作動性シグナル伝達に焦点を当てている既報の研究を要約する。

結論: プリン作動性シグナル伝達は、骨形成、軟骨形成、歯の知覚に関与していることから、ATP は骨、軟骨、歯におけるシグナル伝達分子として必要不可欠であることが示されている。ATP 介在性シグナル伝達の下流での作用は、組織に発現している受容体又は細胞分化段階で発現する受容体に概ね依存している。現時点の文献によって、プリン作動性シグナル伝達に関する我々の理解は大いに深まっているが、更なる研究を行って、ATP 介在性経路の機能を十分明確にする必要がある。

Original Articles

Bone Biology

Polarization of osteoclasts on dental implant materials is similar to that observed on bone

Takahiro Nakayama, Gnanasagar J. Thirukonda, Sakae Nagasawa, Ichiro Kawahara, Nobuyuki Udagawa, Kimitoshi Yagami, Makoto Kawatani, Hiroyuki Osada, Yutaka Doi, Nobuo Yoshinari, Naoyuki Takahashi

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000875>

目的: 極性のある破骨細胞は、シーリングゾーン(クリアゾーンとも呼ばれる)を形成して(これらは、アクチンリング及び波状縁として検出される)、骨吸収を行う。破骨細胞は、波状縁を介して、水素イオンと分解酵素[酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) など]を分泌する。極性のある破骨細胞を象牙質薄片上で培養すると、TRAP 活性領域 (TRAP-marks) が生成されることを我々は既に報告している (Nakayama ら、Bone 49 : 1331, 2011)。今回の研究では、破骨細胞が歯科インプラント材料をどのように認識するかについて検討した。

方法: 齧歯類の共培養由来の破骨細胞を利用して、象牙質及びインプラント材料[チタン (Ti)、アルミナ、ジルコニア、焼結ヒドロキシアパタイト (sHA)]と共に培養した。破骨細胞は、レベロマイシン A (RM-A) (極性のある破骨細胞に対して特異的に作用し、アポトーシスを誘導する薬剤) によっても処理した。インプラント材料と共に培養した破骨細胞の極性は、アクチンリング、TRAP-marks、RM-A 誘導性アポトーシスを分析することによって評価した。

結果: 破骨細胞は、検討したすべての基質上で、アクチンリングを形成した。破骨細胞による Ti 上のアクチンリング形成は、GRGDS ペプチドによって阻害されたが、GRGES ペプチドによっては阻害されなかったことから、Ti 上では、インテグリン介在性の破骨細胞の極性が生じていることが示唆された。Ti 及び sHA 上で形成されたアクチンリングは、カルシトニン(破骨細胞の機能を阻害するホルモン)によって分解した。破骨細胞は、sHA 及び象牙質上では TRAP-marks を形成し、象牙質上では吸収窩を形成したが、sHA では吸収窩を形成しなかった。RM-A は、Ti 及び sHA 上で培養した破骨細胞のアポトーシスを誘導したが、この作用はカルシトニンによって抑制された。

結論: 破骨細胞は、歯科インプラント材料上で極性を生じるが、この極性の大きさは、骨の上で認められる極性と同程度であることが、今回の研究結果によって証明された。

Periodontal Research

Overexpressing the NH2-terminal fragment of dentin sialophosphoprotein (DSPP) aggravates the periodontal defects in *Dspp* knockout mice

Monica Prasad Gibson, Priyam Jani, Xiaofang Wang, Yongbo Lu, Chunlin Qin

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1349007914000644>

目的: 象牙質シアロホスホタンパク質 (DSPP) は、象牙質の形成・石灰化に不可欠であるのみならず、健康な歯周組織の形成・維持においても重要な役割を果たしていることが、既報の複数の研究によって示されている。生理学的条件下では、DSPP はタンパク質分解作用を受けて、NH₂ 末端フラグメントと COOH 末端フラグメントに処理される。これらのフラグメントは、石灰化組織において様々な機能を発揮すると考えられている。我々の研究グループの先行研究では、DSPP の NH₂ 末端フラグメントは、象牙質の形成・石灰化を阻害することが証明されているが、歯周組織における NH₂ 末端フラグメントの役割は不明である。

方法: *Dspp* のノックアウトを背景として、DSPP の NH₂ 末端フラグメントを過剰発現しているトランスジェニックマウス (“*Dspp KO/DSPP Tg*”マウスと呼ばれる) の歯周組織を分析して、野生型マウス及び *Dspp* ノックアウトマウスの結果と比較検討した。今回の研究で採用したアプローチ法は次のとおりである: 組織学的分析、マイクロコンピュータ断層撮影、反射電子走査電子顕微鏡法、レジン鑄型走査電子顕微鏡法。

結果: *Dspp* ノックアウトマウスと比べて、*Dspp KO/DSPP Tg* マウスの方が、歯槽骨の減少量が大きく、骨細胞周辺の小管系の変化が著明で、セメント質が少なく、上皮付着の根尖方向への移動が顕著で、臼歯根分岐部の炎症が重度であった。

結論: DSPP の NH₂ 末端フラグメントが過剰発現した結果、*Dspp* ノックアウトマウスの歯周組織欠損が悪化したことから、DSPP の NH₂ 末端フラグメントは、歯周硬組織の形成・石灰化において、阻害的役割を担うことが示された。

※ ご意見・ご希望は編集委員会にお問い合わせ下さい(宛先: 大島 histoman@dent.niigata-u.ac.jp)。翻訳の間違い等のご指摘頂けると幸いです。