

第68回 歯科基礎医学会学術大会

The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology

プログラム集

われB2Bの橋とならん

~bench to bedside, bedside to bench~

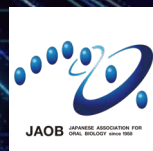
会期—2026年9月5日[土]・6日[日]

会場—愛知学院大学名城公園キャンパス

〒462-8739 愛知県名古屋市北区名城3丁目1-1

大会長 ——— 本田 雅規 愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座
準備委員長 — 濱村 和紀 愛知学院大学歯学部薬理学講座

【お問い合わせ】 第68回歯科基礎医学会学術大会 運営事務局 (一財)口腔保健協会 コンベンション事業部
〒170-0003 東京都豊島区駒込1-43-9 駒込TSビル TEL 03-3947-8761 FAX 03-3947-8341 E-mail jaob68@kokuhoken.jp





第 68 回 歯科基礎医学会学術大会

The 68th Annual Meeting of Japanese Association for Oral Biology

われ B2B の橋とならん
～bench to bedside, bedside to bench～

プログラム集



抄録集はこちらの QR コードから閲覧いただけます。

会	期：2026 年 9 月 5 日（土）・6 日（日）
会	場：愛知学院大学名城公園キャンパス
大 会 長：	本田 雅規
	愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座
準備委員長：	濱村 和紀
	愛知学院大学歯学部薬理学講座

目 次

ご挨拶.....	1
会場アクセス.....	3
会場案内.....	4
日程表.....	6
参加者の皆様へ.....	8
座長・発表者の皆様へ.....	11
プログラム.....	15
索引.....	49
協賛企業・団体一覧.....	59

ご 挨 拶

第 68 回 歯科基礎医学会学術大会

大 会 長 本田 雅規

(愛知学院大学歯学部口腔解剖学講座)

準備委員長 濱村 和紀

(愛知学院大学歯学部薬理学講座)

この度、一般社団法人歯科基礎医学会第 68 回学術大会を 2026 年 9 月 5 日（土）と 6 日（日）に、愛知学院大学名城公園キャンパスにて開催させていただくことになりました。愛知学院大学の主幹は、1968 年の第 10 回大会、1998 年の第 40 回大会に続いて 3 回目になります。会場となる名城公園キャンパスは、名古屋駅からの交通アクセスが良く、名古屋の象徴“名古屋城”と緑豊かな名城公園、そして、新しくオープンした IG アリーナが一望できる好立地です。全国から多くの関係者の皆様にお越しいただき、お会いできることを楽しみにしています。

初めに、皆様にお伝えしなければいけないこととして、今回は、これまでの開催日数とは異なり 2 日間での開催になります。日数は異なりますが、その内容は劣ることなくこれまでと同等の構成を目指しています。

次に、本学術大会のテーマを「われ B2B の橋とならん ～bench to bedside, bedside to bench～」にしました。その主旨は、本学会の役割には、研究を通じて基礎から臨床、臨床から基礎へという循環があり、今後の歯科医学の発展に貢献する場になると考えたからです。さらに、超高齢社会に突入した日本において、今後ますます口腔機能の維持と口腔と全身の健康や疾患との関わり的重要性が増すことでしょう。一方で、十分に解明されていない課題を解き明かすべく、基礎研究を通じた歯科医療の重要性もさらに高まることになるでしょう。本学会の研究者の英知を情報発信する場、そして臨床と基礎研究の架け橋となる場になるように準備をしています。

ロッテ基金特別講演では、金沢大学がん進展制御研究所/金沢大学ナノ生命科学研究所教授の大島正伸先生と京都大学大学院医学研究科分子細胞生理学分野/京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学講座教授の樽野陽幸先生に講師をお願いしました。大島先生は、COX-2 発現誘導に起因した炎症性微小環境形成が、発癌を促進することを明らかにしています。樽野先生は、咳や嚥下を担う喉の感覚細胞を新たに発見されています。また、歯科理工学会等の他団体との共催シンポジウムや各種シンポジウムを企画するとともに、アップデートシンポジウム、一般口演、ポスター発表、そして、ランチオンセミナーも、これまでと同様に公募いたします。

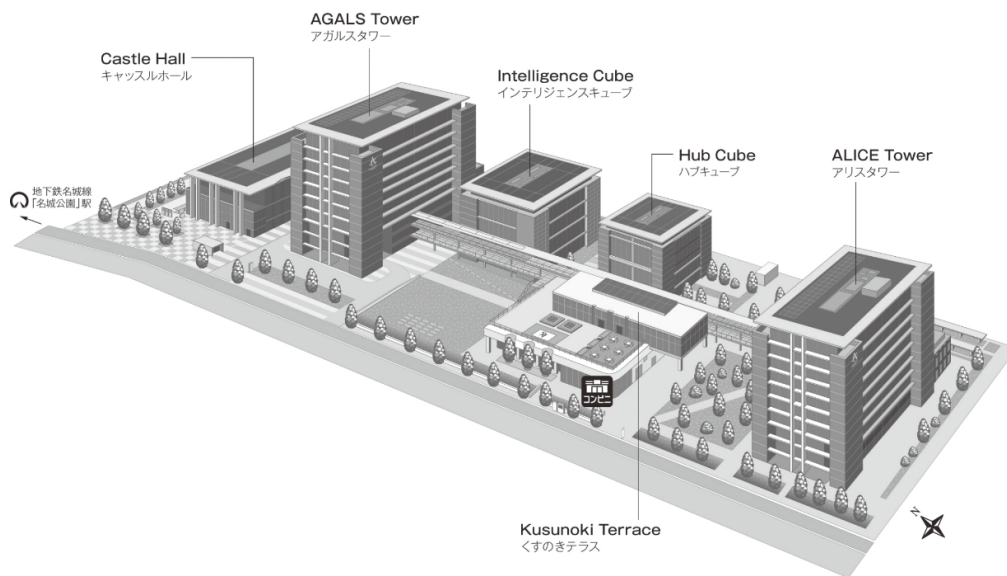
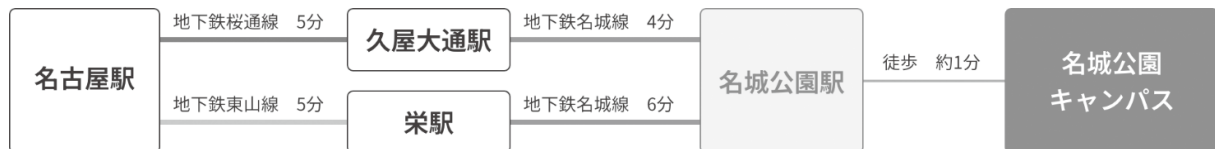
会員の皆様には、臨床の先生方を含め会員以外の研究者もお誘いのうえ本学術大会にご参加いただき、同じ志を持つ研究者たちとの貴重な交流の場としてご活用いただければ幸いです。

秋学期のはじまる 9 月で何かと忙しい時期とは存じますが、日本の真ん中“名古屋の地”で食と文化を楽しみながら、皆様との旧交を温め、活発な討論や情報収集の場になるよう期待しつつ、多数の皆様の演題および参加申込みを、心よりお願い申し上げます。

会場アクセス

●愛知学院大学名城公園キャンパス

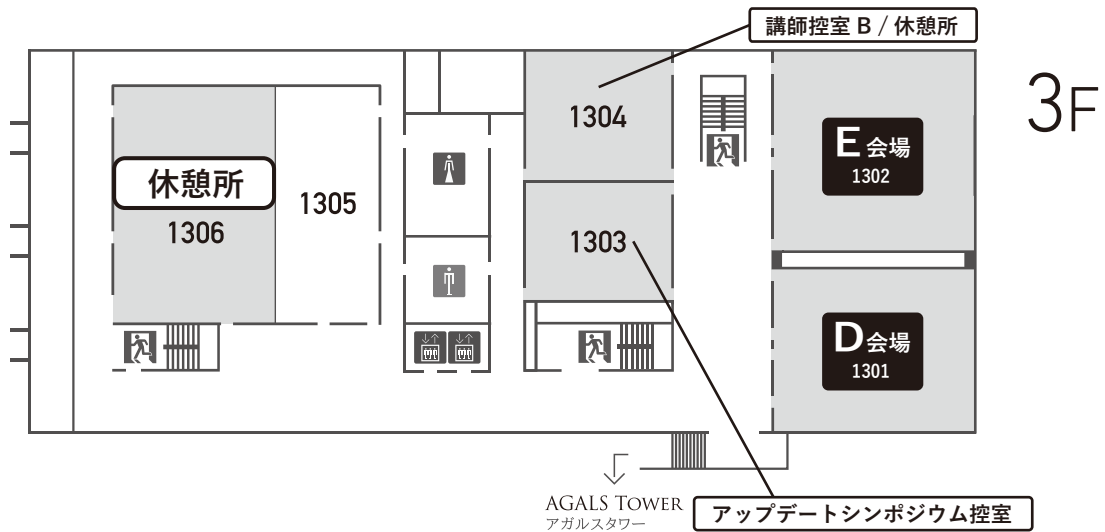
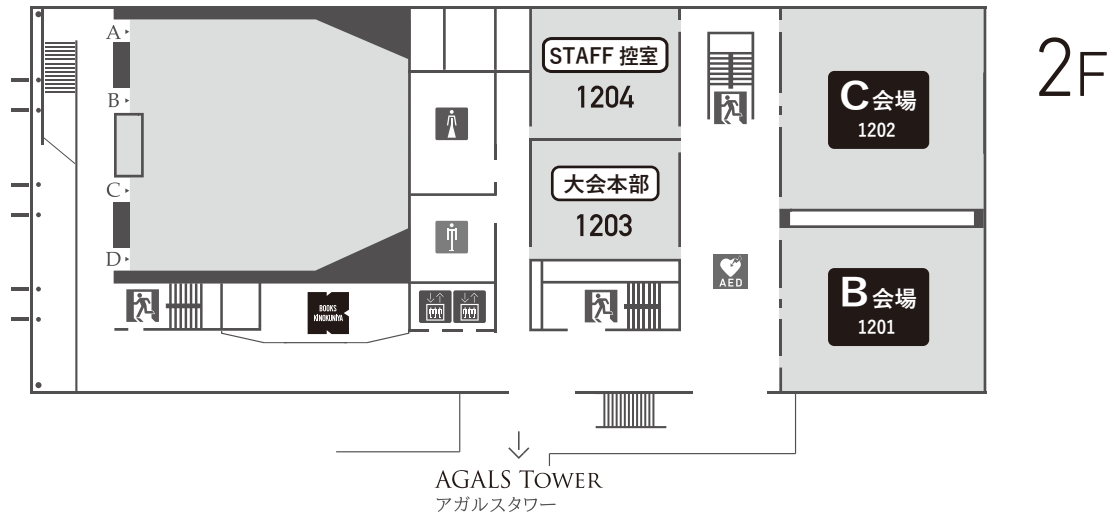
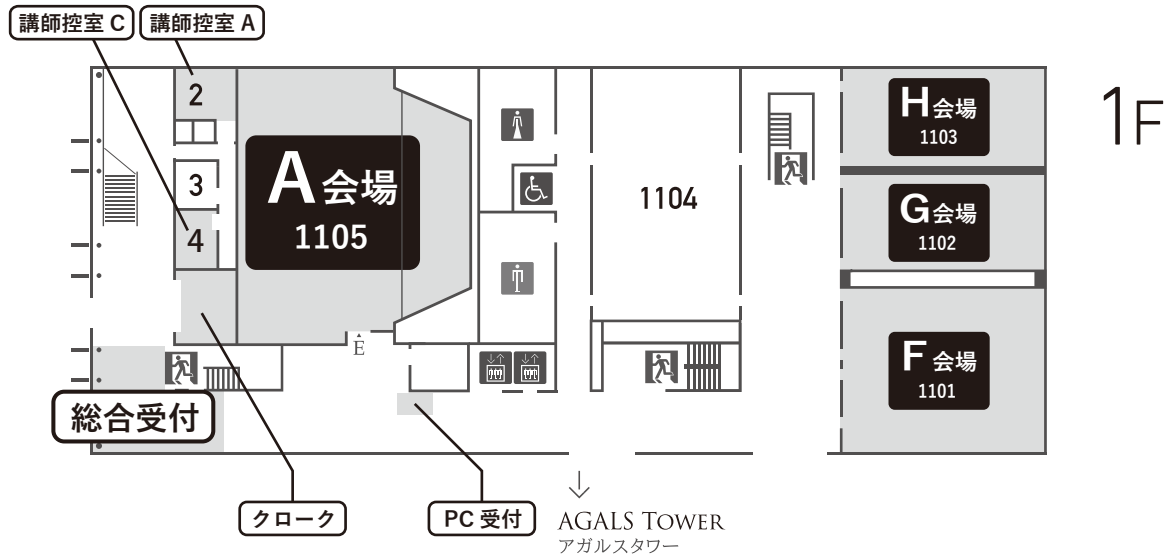
〒462-8739 愛知県名古屋市北区名城3丁目1-1



会場案内

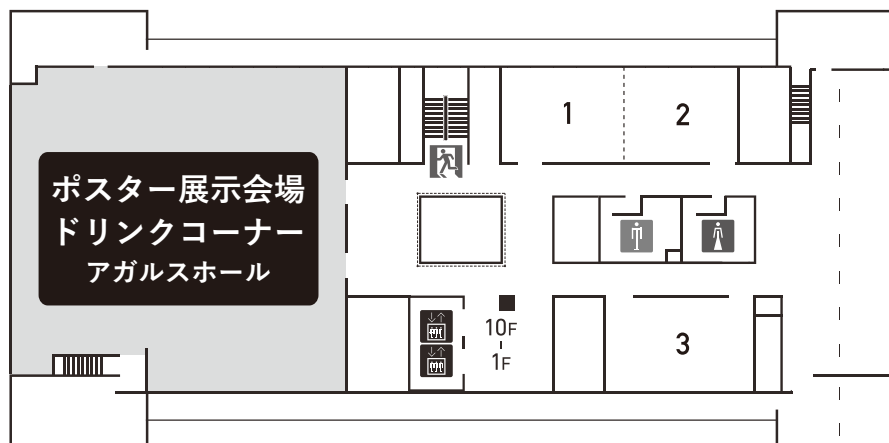
CASTLE HALL

キャッスルホール



AGALS TOWER

アガスタワー



10F

学術大会 日程表〔9月5日(土) 1日目〕

会議場名	A会場	B会場	C会場	D会場	E会場	F会場	G会場	H会場	ポスター会場	企業展示
場所	キャッスルホール1F	キャッスルホール2F	キャッスルホール2F	キャッスルホール3F	キャッスルホール3F	キャッスルホール1F	キャッスルホール1F	キャッスルホール1F	アガルスタワー10F	キャッスルホール1F
室名	1105	1201	1202	1301	1302	1101	1102	1103	アガルスホール	総合受付横
8:30	開会式 8:45~ 8:50~9:10 理事長講演 (CL1) 9:10~10:10 社員総会								8:30~9:00 ポスター貼付	
9:00									9:00~18:00 ポスター展示	9:00~18:00 企業展示
10:00	10:20~11:30 ロッテ基金 特別講演1 (SL1) メイン会場	10:20~11:30 ロッテ基金 特別講演1 (SL1) サテライト会場	10:20~11:30 ロッテ基金 特別講演1 (SL1) サテライト会場							
11:00		11:40~12:40 部門別談話会 (生理)	11:40~12:40 部門別談話会 (微生物)	11:40~12:40 部門別談話会 (解剖・組織・発生)	11:40~12:40 部門別談話会 (生化)	11:40~12:40 部門別談話会 (薬理)	11:40~12:40 部門別談話会 (病理)	11:40~12:40 部門別談話会 (臨床・再医)		
12:00										
13:00		12:55~13:55 モリタ優秀発表賞 審査口演 (生理) MB-1~6	12:55~13:55 モリタ優秀発表賞 審査口演 (微生物) MC-1~6	12:55~13:35 モリタ優秀発表賞 審査口演 (解剖・組織・発生) MD-1~4 13:45~14:25 モリタ優秀発表賞 審査口演 (解剖・組織・発生) MD-5~8	12:55~13:45 モリタ優秀発表賞 審査口演 (生化) ME-1~5 13:55~14:35 モリタ優秀発表賞 審査口演 (生化) ME-6~9	12:55~13:55 モリタ優秀発表賞 審査口演 (薬理) MF-1~6	12:55~13:35 モリタ優秀発表賞 審査口演 (病理) MG-1~4 13:55~14:25 モリタ優秀発表賞 審査口演(臨床・再医) MG-5~7			
14:00		14:05~14:55 モリタ優秀発表賞 審査口演 (生理) MB-7~11	14:05~15:05 モリタ優秀発表賞 審査口演 (微生物) MC-7~12							
15:00										
16:00	15:20~16:50 メインシンポジウム (MS1~4)	15:20~16:50 アップデート シンポジウム 1 (US1-1~4)	15:20~16:50 アップデート シンポジウム 2 (US2-1~4)	15:20~16:10 モリタ優秀発表賞 審査口演 (学部学生) MD-9~13 16:20~17:10 モリタ優秀発表賞 審査口演 (学部学生) MD-14~18	15:20~16:20 モリタ優秀発表賞 審査口演 (留学生) ME-10~15 16:30~17:30 モリタ優秀発表賞 審査口演 (留学生) ME-16~21	15:20~16:50 アップデート シンポジウム 3 (US3-1~3)	15:20~16:10 一般口演1 腫瘍 OG1-1~5 16:20~17:00 一般口演2 微生物1・臨床 OG1-6~9			
17:00	17:00~18:30 日本学術会議 シンポジウム (市民公開講座) (SC1~4)								17:00~17:30 ポスター発表 (奇数) 17:30~18:00 ポスター発表 (偶数)	
18:00										
19:00	懇親会 (名古屋ガーデンパレス) 18:30受付 19:00開始									

学術大会 日程表〔9月6日(日) 2日目〕

会議場名	A会場	B会場	C会場	D会場	E会場	F会場	G会場	H会場	ポスター会場	企業展示
場所	キャッスルホール1F	キャッスルホール2F	キャッスルホール2F	キャッスルホール3F	キャッスルホール3F	キャッスルホール1F	キャッスルホール1F	キャッスルホール1F	アガスタワー10F	キャッスルホール1F
室名	1105	1201	1202	1301	1302	1101	1102	1103	アガルスホール	総合受付横
8:30										
9:00	8:50~10:20 日本歯科理工学会 共催シンポジウム (DM1~3)	8:50~10:20 次世代研究者 シンポジウム (NR1~3)	8:50~10:20 教育講演 (ES1~2)	8:50~10:20 アップデート シンポジウム 4 (US4-1~4) 協賛：味の素、 ゼンショー ホールディングス	8:50~10:20 アップデート シンポジウム 5 (US5-1~5)	8:50~10:20 アップデート シンポジウム 6 (US6-1~5)	8:50~9:40 一般口演3 神経 OG2-1~5		9:00~13:00 ポスター展示	9:00~13:00 企業展示
10:00							9:50~10:20 一般口演4 シグナル伝達 OG2-6~8			
	10:30~11:40 ロッテ基金 特別講演2 (SL2) メイン会場	10:30~11:40 ロッテ基金 特別講演2 (SL2) サテライト会場	10:30~11:40 ロッテ基金 特別講演2 (SL2) サテライト会場							
11:00										
12:00			12:00~13:00 ランチョンセミナー JOB教育講演 (LS1)							
13:00									13:00~13:20 ポスター撤去	
	13:20~13:50 ライオン学術賞 受賞講演 (LP1)	13:20~14:50	13:20~14:50	13:20~14:50	13:20~14:00 一般口演5 微生物2 OE2-1~4	13:20~14:00 一般口演6 唾液・唾液腺 OF2-1~4	13:20~14:00 一般口演7 炎症 OG2-9~12			
14:00	13:50~14:30 学会奨励賞 受賞講演 (JR1~4) 授賞式併催	アップデート シンポジウム 7 (US7-1~4)	アップデート シンポジウム 8 (US8-1~4)	アップデート シンポジウム 9 (US9-1~4)						
					14:10~14:50 一般口演8 免疫 OE2-5~8	14:10~14:50 一般口演9 発生・再生 OF2-5~8	14:10~14:50 一般口演10 骨・軟骨1 OG2-13~16			
15:00		15:00~16:30 アップデート シンポジウム 10 (US10-1~4)	15:00~16:30 先端歯学 国際教育研究 ネットワーク シンポジウム (AD1~4)	15:00~16:30 アップデート シンポジウム 11 (US11-1~4)	15:00~15:50 一般口演11 解剖・歯・歯髄・ 歯周組織 OE2-9~13	15:00~16:00 一般口演12 筋肉 OF2-9~14	15:00~15:40 一般口演13 骨・軟骨2 OG2-17~20			
16:00										
	16:40~ 各種授賞式 閉会式									
17:00										
18:00										
19:00										

＜参加者の皆様へ＞

1. 受付場所

愛知学院大学名城公園キャンパス キャッスルホール 1F

2. 受付時間と当日参加について

1) 受付時間

9月5日（土） 8：15～17：00

9月6日（日） 8：20～15：00

2) 事前参加登録がお済みの方へ

事前参加登録がお済みの方は、当日受付の必要はありません。

キャッスルホール 1F 設置の記名台付近にネームホルダーとプログラム集が置いてありますので、それぞれをお持ちのうえで会場にお入りください。参加章にはご所属先・氏名を記入のうえ、会場内ではネームホルダーに入れた状態で首から下げて必ずご着用ください。ご着用していない場合にはお声がけする可能性がございますので、お含みおきください。

8月13日（木）までに参加費のお支払い確認ができなかった方は、当日参加扱いとさせていただきますので、「当日参加登録受付」にてお手続きください。

3) 当日参加登録の方へ

正会員・非会員：15,000 円，学生会員（大学院生）：8,000 円，学部学生：無料

記名台に備えつけの「当日参加申込書」に必要事項を記入し、当日参加受付にて参加費をお支払いいただき、参加章およびプログラム集をお受け取りください。

参加章には、ご所属先・氏名を記入のうえ、会場内では必ずご着用ください。

お支払いいただきました参加費は理由の如何に関わらず返却できませんのでご了承ください。

※決済方法は現金のみとなります。

3. 日本歯科医師会会員の皆様へ

歯科基礎医学会学術大会は、日本歯科医師会生涯研修事業の「特別研修」として認定されております。単位登録は会場に設置する QR コードを読み込み、ご自身でご登録ください。受付時間終了後は単位登録について対応いたしかねますので、予めご了承くださいますようお願いいたします。

4. 懇親会

日時：2026 年 9 月 5 日（土） 19：00～21：00（予定）

会場：名古屋ガーデンパレス

（〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦3丁目11-13）

会費：正会員・名誉会員・非会員 12,000 円

学生会員（大学院生）・学部学生 8,000 円

※決済方法は現金のみとなります。

5. 部門別談話会について

日時：9月5日（土） 11：40～12：40

会場：生理学	B会場（キャッスルホール2階 1201教室）
微生物学	C会場（キャッスルホール2階 1202教室）
解剖・組織・発生学	D会場（キャッスルホール3階 1301教室）
生化学	E会場（キャッスルホール3階 1302教室）
薬理学	F会場（キャッスルホール1階 1101教室）
病理学	G会場（キャッスルホール1階 1102教室）
臨床・再生医学	H会場（キャッスルホール1階 1103教室）

6. ライオン学術賞，歯科基礎医学会学会奨励賞の受賞講演について

ライオン学術賞の受賞講演は9月6日（日）13：20からA会場にて行います。

歯科基礎医学会学会奨励賞の受賞講演は9月6日（日）13：50からA会場にて行います。

7. ランチョンセミナー

9月6日（日）12：00～13：00にランチョンセミナーを予定しております。

当日の8：15より総合受付にて「ランチョンセミナーチケット」を先着順でお渡しいたします。

8. 企業展示

日時：9月5日（土）9：00～18：00

9月6日（日）9：00～13：00

場所：キャッスルホール 1F 総合受付横

9. 休憩所

日時：9月5日（土）9：00～18：00

9月6日（日）9：00～15：00

場所：キャッスルホール3階 1306教室，1304教室

10. クローク

開設時間：9月5日（土）8：15～18：30

9月6日（日）8：20～17：25

※現金、貴重品、パソコン、壊れ物、傘はお預かりできませんので、予めご了承ください。

※日付をまたいでのお預かりはできませんので、お預けになった当日のクローク終了時間までにお荷物をお引き取りください。お預かり時間内にお引き取りいただけない場合、紛失・盗難があっても責任を負いかねます。

11. 写真・動画撮影

主催者が認めた場合を除いて、会場内での撮影はお断りします。特に講演・ポスター会場内での映写・掲示物の撮影は固くお断りいたします。

12. その他

学内および周辺路上は禁煙となっておりますので、喫煙はご遠慮ください。

貴重品の管理は各自で行っていただき、盗難には十分にご注意ください。

会場内にインターネットおよびWi-Fi設備はございません。

＜座長・発表者の皆様へ（企画講演除く）＞

一般口演（以下、モリタ優秀発表賞審査口演も含む）、ポスター、アップデートシンポジウムの座長・発表者は以下の内容をよく読み、ご準備ください。

1. 座長の皆様へ

一般口演およびアップデートシンポジウムの座長・オーガナイザーの先生方は、到着確認のため、担当セッション開始 45 分前までに総合受付へお越しください。

到着確認後は、担当セッション開始 10 分前までに各会場内の次座長席へお越しください。会場係と進行についてご確認いただき、変更事項等がございましたらお申し付けください。

セッションの進行は座長の先生方に一任しております。円滑な進行にご協力いただき、終了時間を遵守いただきますようお願いいたします。また、発表時間を超過しないよう、適宜ご注意くださいようお願いいたします。

2. アップデートシンポジウム発表者・座長の皆様へ

発表者および座長の皆様には、打ち合わせ等にご利用いただける控室をご用意しております。必要に応じて、下記の指定時間内にご利用ください。

発表者の皆様は、発表開始 45 分前までに PC 受付をお済ませください。

控室の場所および利用可能時間は下記のとおりです。

セッション区分	部屋	時間
全アップデートシンポジウム	1303 教室（相部屋） （キャッスルホール 3F）	9/5（土）10：00～18：00 9/6（日）8：00～15：00

3. 発表者の皆様へ

利益相反の開示

本学術大会では、学会の基本指針ならびに運用指針に基づいて、発表内容に関わる COI を申告していただきます。抄録提出前 1 年間における演題発表に関連する団体との利益相反状態について発表者全員の申告をお願いします。

詳細は、学会ホームページ（<https://www.jaob.jp/about/coi.html>）よりご確認ください。

提示する様式を下記に例示します。口頭発表者はスライドの 2 枚目（タイトルスライドの次）に、ポスター発表者はポスターの右下に提示してください。スライドでは推奨の 16：9 サイズに合わせて作り変えて構いません。

(参考) Japanese Association for Oral Biology Conflict of Interest Author's names: ○○ ○○ The authors declare no conflicts of interest associated with this manuscript	(参考) Japanese Association for Oral Biology Conflict of Interest Author's names: ○○ ○○ The authors declare conflicts of interest associated with this manuscript (1) Leadership Position / Advisory Role: ABC Pharmaceuticals (2) Manuscript Fees: ABC Pharmaceuticals † If "Yes", leave the relevant item(s) and give the name(s) of company / organization concerned. (No need to disclose the amounts.)
利益相反基準に該当しない場合	利益相反基準に該当する場合

利益相反基準に該当する方は、利益相反開示説明書（様式 2）の送付が必要です。学会ホームページ (<https://www.jaob.jp/about/coi.html>) より利益相反開示説明書（様式 2）をダウンロードのうえ、必要事項をご記入、ご捺印いただき、大会 1 週間前までに第 68 回歯科基礎医学会学術大会運営事務局 (jaob68@kokuhoken.jp) までメール添付にてお送りください。

口演（アップデートシンポジウムも含む）

●データ作成について

1. 会場には、Windows 11 および Microsoft 365 PowerPoint を搭載した PC をご用意しております。
2. 発表データは、USB メモリに保存のうえ、PC 受付までご持参ください。発表は、主催者が用意する PC にて行っていただきます。
3. 発表ファイルは Microsoft 365 PowerPoint 形式（拡張子.pptx）にて作成し、文字化け等を防ぐため、Windows 標準搭載フォントをご使用ください。

【日本語】

MS ゴシック、MS P ゴシック、MS 明朝、MS P 明朝

【英語】

Arial, Times New Roman, Century, Century Gothic

上記以外のフォントを使用した場合、文字・段落のずれや文字化け、表示不良等が発生する可能性があります。

4. スライドサイズはワイド画面（16：9）を推奨いたします。
5. 動画および音声の使用は可能です。
6. 提出するファイル名は、「演題番号ー筆頭演者名」としてください。
例：OE2-15-学会太郎.pptx

●データ受付

発表者は、ご登壇セッション開始 45 分前までに PC 受付へお越しいただき、データチェックを完了してください。

※ 2 日目午前にご発表の先生におかれましては、可能なかぎり 1 日目に PC 受付をお済ませください。

※ PC 受付の順番につきましては、口演順等により前後する場合がございますので、予めご了承ください。

●発表について

1. 一般口演は、発表 7 分、質疑応答 3 分（計 10 分）です。発表終了 1 分前に 1 回、発表終了時に 2 回、質疑応答終了時に 3 回ベルを鳴らしてお知らせいたします。
2. 発表者ツールはご利用いただけません。発表に必要な原稿やメモ等は、各自で印刷のうえご持参ください。
3. D～G 会場での発表に際しては、ご自身で演台上のノートパソコンを操作し、フォルダ内のご自身の発表データを選択して投影してください。演者交代時のスライド操作もご自身で行っていただきます。

●モリタ優秀発表賞について

本賞は、「解剖学・組織・発生学」「生理学」「生化学」「薬理学」「微生物学」「病理学」「臨床・再生医学」「留学生」「学部学生」の 9 部門を対象として行われ、それぞれの部門から選出されます。審査は口演発表中に行われ、各部門 4 名の審査委員が、①研究課題・方法が学術的重要性や妥当性を有しているか、②研究課題・方法が独創的であるか、③研究成果に将来性や発展性が認められるかどうか、④プレゼンテーションが優れているかの 4 項目を評価いたします。

受賞が決定した場合には、ご登録のメールアドレス（UMIN で演題登録をした際のもの）宛にご連絡いたしますので、お含みおきください。

ご連絡の際に、授賞式（9 月 6 日（日）16：40～16：50）へのご参加をお願いいたします。

やむを得ずご出席いただけない場合には、可能なかぎり代理の方のご出席をお願いいたします。

●愛知学院創立 150 周年記念賞について

モリタ優秀発表賞応募演題を除いた一般口演を対象に愛知学院創立 150 周年記念賞を選考いたします。受賞演題は 9 月 6 日（日）16：10 に総合受付付近のホワイトボードに掲示いたします。受賞を確認されましたら、授賞式（9 月 6 日（日）16：40～16：50）に可能なかぎりご出席をお願いいたします。なお、ご欠席の場合は、後日、表彰状と副賞を郵送いたしますので、予めご了承ください。

ポスター発表

●貼付・発表・撤去

ポスター発表の方は、下記の時間帯にポスターの貼付・発表・撤去を行ってください。

会場：アガルスホール（アガルスタワー 10F）

貼付時間：9 月 5 日（土）8：30～9：00

ポスター発表時間：9 月 5 日（土）17：00～17：30（奇数番号演題）

9 月 5 日（土）17：30～18：00（偶数番号演題）

撤去時間：9 月 6 日（日）13：00～13：20

●発表言語

演題名は日本語および英語の両方でご準備ください。

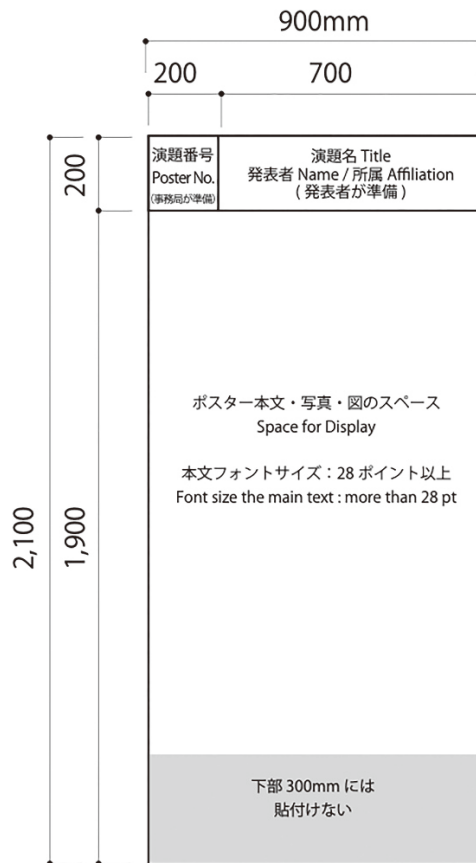
本文は日本語または英語で作成してください。

セッション中の使用言語は日本語または英語とします。

● パネルスペース

縦 210 cm×横 90 cm のポスターボードをご用意いたします。

最上段左側に演題番号札（20 cm×20 cm）が入りますので、この部分は空けて、その横のスペースに演題名（日本語・英語表記）、発表者名、所属、その下に本文を提示してください。



● ポスターの掲示

1. ポスターは、所定の時間内に各演題番号のパネルにお貼りください。貼付に必要な画鋏は会場にて用意しております。使用後は元の場所にお戻しください。
2. 撤去時間を過ぎても掲示されているポスターは、事務局にて撤去・廃棄いたしますのでご了承ください。保管・郵送による返却には応じかねます。
3. ポスター討論の際に着用いただくポスター章は、使用後は会場係まで返却いただきますようお願いいたします。

■ ロッテ基金特別講演 1

SL1 樽野 陽幸（京大 院医 分子細胞生理/京府医大 院医 細胞生理）

「チャネルシナプスが拓く上皮感覚の科学」

座長：豊田 博紀（愛院大 歯 生理）

日時：9月5日（土）10：20～11：30

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

■ ロッテ基金特別講演 2

SL2 大島 正伸（金沢大 がん進展制御研究所/金沢大 ナノ生命科学研究所）

「がん細胞と微小環境の相互作用と転移機構」

座長：濱村 和紀（愛院大 歯 薬理）

日時：9月6日（日）10：30～11：40

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

■ 理事長講演

CL1 大島 勇人（新潟大 院医歯保 硬組織形態）

「歯科基礎医学会の現状と課題，将来に向けての展望」

座長：本田 雅規（愛院大 歯 口腔解剖）

日時：9月5日（土）8：50～9：10

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

■ ライオン学術賞受賞講演

LP1 工藤 保誠（徳大 院医歯薬 口腔生命）

「生命システムを司るタンパク質分解機構から解き明かす口腔癌進展と治療創出」

座長：大島 勇人（新潟大 院医歯保 硬組織形態）

日時：9月6日（日）13：20～13：50

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

■ 歯科基礎医学会学会奨励賞受賞講演

座長：大島 勇人（新潟大 院医歯保 硬組織形態）

日時：9月6日（日）13：50～14：30

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

JR1 「ペリサイトは小胞体ストレスに依存する象牙芽細胞前駆細胞である」

黄地 健仁¹, 安藤 正之¹, 倉島 竜哉¹, 木村 麻記¹, 齋藤 菜月²,
岩崎 亮³, 関矢日向子⁴, 中島 克真⁵, 長谷川稔洋¹, 溝口 利英⁶,
澁川 義幸¹（¹東歯大 生理, ²東歯大 麻酔, ³東歯大 口腔病態外, ⁴東
歯大 保存, ⁵東歯大 歯内, ⁶東歯大 口腔科学研究セ）

JR2 「島皮質 parvalbumin 陽性細胞→錐体細胞シナプス長期増強による口腔顔面痛制御」

小林 理美^{1,2}, 小林 真之¹（¹日大 歯 薬理, ²日大 歯 生物）

JR3 「4-オクチルイタコン酸は抗酸化機構の破綻を介してメラノーマ細胞の増殖を抑制する」

林 慶和¹, 自見英治郎^{1,2}, 安河内（川久保）友世²（¹九大 院歯 口腔
細胞工学, ²九大 院歯 OBT 研究セ）

JR4 「老化血管内皮細胞における SARS-CoV-2 取り込みと炎症応答は BSG/VEGFR2 経路による制御をうける」

桜井 優弥^{1,2}, 樋田 京子¹（¹北大 院歯 血管生物, ²北大 院歯 麻酔）

■ 教育講演

「将来の歯科基礎医学を支える大学院生の実態について」

オーガナイザー：馬場 麻人（徳大 院医歯薬 顎顔面形態）
歯科基礎医学会教育委員会委員

日時：9月6日（日）8：50～10：20

会場：C会場（キャッスルホール 2F 1202）

ES1 「将来の歯科基礎医学を支える大学院生の実態について
—アンケート結果報告と現場からの声—」

馬場 麻人¹，天野 修²，加藤 靖正³，小松澤 均⁴，竹内 弘⁵，槻木 恵一⁶，野中 直子⁷，本田 雅規⁸，吉垣 純子⁹，吉田 明弘¹⁰，吉田 竜介¹¹（¹徳大 院医歯薬 顎顔面形態，²明海大 歯 組織，³奥羽大 歯 口腔生化，⁴広大 院医系科学 細菌，⁵九歯大 口腔応用薬理，⁶神歯大院歯 環境病理，⁷昭医大 歯 口腔解剖，⁸愛院大 歯 口腔解剖，⁹日大 松戸歯 生理，¹⁰松歯大 細菌，¹¹岡大 院医歯薬 口腔生理）

ES2 「DDS-PhD コース1期生，卒後11年目の現在地」

渡邊 毅（徳大 院医歯薬 メディカル AI データサイエンス）

■ メインシンポジウム

「歯科基礎医学から臨床へ —再生医療の社会実装をめぐる課題と展望—」

座長：畠 賢一郎（株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング）
本田 雅規（愛院大 歯 口腔解剖）

日時：9月5日（土）15：20～16：50

会場：A会場（キャッスルホール 1F 1105）

MS1 「ヒト骨発生のモデリングから応用へ」

大庭 伸介（阪大 院歯 口腔解剖1）

MS2 「自己脂肪組織由来多系統前駆細胞の自己移植による歯周組織再生医療の開発」

竹立 匡秀（阪大 院歯 口腔治療）

MS3 「再生医療の“ラストワンマイル”をつなぐ

—歯科再生医療における Bench to Bedside と Bedside to Bench—」

飛田 護邦（順天大 革新的医療技術開発研究セ）

MS4 「再生医療という新しい医療を創るために必要な基盤研究と産学官連携」

畠 賢一郎（株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング）

■ 日本歯科理工学会共催シンポジウム

「歯科材料の安全性評価と再生」

座長：林 達秀（愛院大 歯 理工）

日時：9月6日（日）8：50～10：20

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

DM1 「生体吸収性材料における生物学的安全性評価：ISO 10993-1：2025 の流れと考え方」

坂口 祐亮，山中 克之，平野 恭佑（株式会社ジーシー R&D）

DM2 「産学連携を基盤とした歯科用医療機器の安全性評価と情報公開の意義」

松浦理太郎^{1,2}（¹YAMAKIN 株式会社，²高知大 医 YAMAKIN 次世代歯科医療開発）

DM3 「歯科用研削材・研磨材の再生処理について」

弓山 直輝，堀 弘二（株式会社松風 研究開発部）

■ 日本学術会議シンポジウム（市民公開講座）

「歯科基礎医学研究から社会実装へ」

オーガナイザー：前川 知樹（新潟大 院医歯 高度口腔）

古江 美保（株式会社セルミミック）

日時：9月5日（土）17：00～18：30

会場：A 会場（キャッスルホール 1F 1105）

- SC1 「歯科基礎医学を社会の力に：社会実装を加速させる「技術×ビジネス思考」」
古江 美保（株式会社セルミミック）
- SC2 「歯科臨床の現場から挑むディープテックの創出」
江草 宏（東北大 院歯 分子・再生補綴）
- SC3 「基礎研究の展開と社会への波及」
宿南 知佐（広大 院医系科学 生体分子機能）
- SC4 「歯科研究領域への AMED の貢献を目指して」
浅野 武夫（日本医療研究開発機構（AMED））

■ 次世代研究者シンポジウム

「口腔組織の破壊と再生：基礎研究が切り拓く次世代 歯科医療」

オーガナイザー：清島 保（九大 院歯 口腔病理）
自見英治郎（九大 院歯 OBT 研究セ）

日時：9月6日（日）8：50～10：20

会場：B 会場（キャッスルホール 2F 1201）

- NR1 「口腔領域の疾患を介した自己免疫機構の解明と腸内環境を標的とした新規治療戦略構築」
金子 直樹^{1,2}，森山 雅文¹（¹九大 院歯 口腔顎顔面外科，²九大 院歯 OBT 研究セ）
- NR2 「三叉神経損傷と再生」
佐藤友里恵（新潟大 歯 高度口腔）
- NR3 「臨床を鑑みた口腔組織破壊と機能再生に対する基礎・非臨床・臨床研究」
黒嶋伸一郎（北大 院歯 冠橋義歯補綴）

■ 先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム

「頭蓋顔面形成と再生研究の新たなフロンティア」

オーガナイザー：宿南 知佐（広大 院医系科学 生体分子機能）

自見英治郎（九大 院歯 OBT 研究セ）

日時：9月6日（日）15：00～16：30

会場：C会場（キャッスルホール 2F 1202）

AD1 「エピゲノム解析から紐解く頭蓋顔面形成の分子メカニズム」

波多 賢二（阪大 院歯 生化）

AD2 「疾患特異的ヒト iPS 細胞を用いた頭蓋縫合早期癒合症の病態解明」

井関 祥子，王 漢洋，吉本 由紀（科学大 院医歯 分子発生・口腔組織）

AD3 「*Runx2* ミスセンス変異モデルマウスから読み解く骨・歯形成制御の破綻」

宿南 知佐（広大 院医系科学 生体分子機能）

AD4 「唾液腺の再生研究」

美島 健二（昭医大 歯 口腔病理）

■ ランチョンセミナー（JOB 教育講演）

LS1 常木 雅之（メドメイン株式会社）

「医療 AI の研究開発と実装」

座長：小野堅太郎（九歯大 生理）

日時：9月6日（日）12：00～13：00

会場：C会場（キャッスルホール 2F 1202）

■ アップデートシンポジウム 1

「The Current Reports on Oral/Systemic Microbiome and Microbiota by Promising/Young Challengers」

オーガナイザー：鷺尾 純平（東北大 院歯）

永野 恵司（北医療大 歯）

日時：9月5日（土）15：20～16：50

会場：B会場（キャッスルホール 2F 1201）

US1-1 「Biofluorescence in dentistry : Unveiling biofilm dysbiosis」

Baekil Kim (Dept Prev Dent & Public Oral Health, Yonsei Univ Coll Dent, Republic of Korea)

US1-2 「Biofluorescence analysis in monocultured oral bacteria : Strain-level variation and metabolic pathways of red fluorescence」

Jaewoo Park, Nagano Keiji (Div Microbiol, Health Sci Univ Hokkaido Sch Dent)

US1-3 「Differential effects of the oral microbiome-derived metabolite propionate on normal and oral cancer cells : Potential contribution to anti-cancer effects」

Xu Wenhui ¹, Washio Jumpei ¹, Ezoe Kazuko ¹, Sato Satoko ¹,
Abiko Yuki ¹, Takahashi Nobuhiro ² (¹ Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, ² Tohoku Univ Grad Sch Dent)

US1-4 「Detection and identification of oral bacteria on smartphone touchscreens」

Wakui Anna ^{1,2}, Kato Yuki ¹, Kawachi Miho ^{1,3}, Sano Hiroto ^{1,3},
Abiko Yuki ⁴, Washio Jumpei ⁴, Takahashi Nobuhiro ⁴, Sato Takuichi ¹
(¹ Div Clin Chem, Niigata Univ Grad Sch of Med Dent Health Sci, ² Dep Med Technol, Niigata Univ Health Welfare, ³ Nippon Dent Univ at Niigata, ⁴ Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent)

US1-5 「Effects of sucrose and farnesol on biofilm formation by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*」

Wit Yee Wint¹, Terada-Ito Chika², Koufuchi Ryo¹, Gotouda Hiroya¹,
Ohshima Tomoko³ (¹ Dept Oral Health Science, Tsurumi Univ Sch
Dent Med, ² Dept Oral Med Stomatol, Tsurumi Univ Sch Dent Med ,
³ Dept Oral Microbiol, Tsurumi Univ Sch Dent Med)

■ アップデートシンポジウム 2

「口腔再生医療の“次の一手”を考える—次世代研究者が拓く新たなモダリティの基盤科学と展望—」

オーガナイザー：美島 健二（昭医大 歯 口腔病理）

住田 吉慶（長大 院医歯薬 先進口腔医療開発）

日時：9月5日（土）15：20～16：50

会場：C会場（キャッスルホール 2F 1202）

US2-1 「ヒト iPS 細胞が拓く顎骨再生の実践」

本池 総太¹, 稲田与志子¹, 戸口田淳也², 加治屋幹人³, 池谷 真¹ (¹京大 CiRA 臨床応用研究, ²京大 CiRA 基盤技術研究, ³広大院医系科学 口腔先端治療開発)

US2-2 「オルガノイド・アセンブロイド技術を応用した口腔器官の創生」

田中 準一^{1,2} (¹昭医大 歯 口腔再生, ²昭医大 院歯 口腔病理)

US2-3 「マクロファージによる再生医療モダリティ開発の可能性」

井 隆司, 住田 吉慶（長大 院医歯薬 先進口腔医療開発）

US2-4 「骨内膜幹細胞が担う骨再生ダイナミクスと再生医療への応用展開」

松下 祐樹（長大 院医歯薬 硬組織発生再生）

■ アップデートシンポジウム 3

「骨粗鬆症治療薬の発展と課題」

オーガナイザー：長谷川智香（北大 院歯 硬組織微細構造）

木村-須田廣美（千歳科技大 理工 応用化学生物）

日時：9月5日（土）15：20～16：50

会場：F会場（キャッスルホール 1F 1101）

US3-1 「骨粗鬆症治療薬による骨代謝制御機構—微細構造解析からみた新知見—」

長谷川智香，劉 軒宇，山本知真也，網塚 憲生（北大 院歯 硬組織微細構造）

US3-2 「骨粗鬆症治療薬が口腔顎顔面領域の硬軟組織に与える影響

—基礎研究と臨床研究で明らかになったこと—」

黒嶋伸一郎^{1,2}（¹北大 院歯 冠橋義歯補綴，²長大 院医歯薬 インプラント）

US3-3 「骨粗鬆症治療薬は何を変えているのか？

—振動分光法から見た骨質変化と多様性—」

木村-須田 廣美（千歳科技大 理工 応用化学生物）

■ アップデートシンポジウム 4

「味覚研究の最前線：受容体から神経基盤，臨床・疫学まで」

オーガナイザー：高井 信吾（京府大 院 動物機能）

乾 賢（北大 院歯 口腔生理）

協 賛：味の素株式会社

株式会社ゼンショーホールディングス

日時：9月6日（日）8：50～10：20

会場：D会場（キャッスルホール 3F 1301）

US4-1 「*In silico* 解析による温度感受性 TRPV1 チャンネルのナトリウムイオン透過機構の解明」

永里 侑貴¹, 實松 敬介^{1,2,3}, 川端 由子¹, 高井 信吾¹, 重村 憲徳^{1,3}
(¹九大 院歯 口腔機能解析, ²九大 OBT セ, ³九大 五感応用デバイス)

US4-2 「食の喜びを支える脳内基盤

—嗅結節 hedonic hotspot における味覚・嗅覚連関の可能性—」

村田 航志 (福井大 院医 脳形態機能)

US4-3 「味覚機能と関連する因子について —岩木健康増進プロジェクトの結果から—」

山内 一崇 (弘前大 院医 耳鼻科)

US4-4 「味覚障害に対する新規リハビリテーション手法「味覚想起訓練」の開発と展望」

宮城 翠, 朴 依眞, 周 天天, 鈴木 直輝, 岡崎 達馬, 海老原 覚 (東北大 院医 臨床障害)

■ アップデートシンポジウム 5

「象牙質—歯髄複合体の発生-再生-疼痛機能 axis-decoding がもたらす口腔医学新展開」

オーガナイザー：澁川 義幸 (東歯大 生理)

大島 勇人 (新潟大 院医歯保 硬組織形態)

日時：9月6日 (日) 8:50~10:20

会場：E会場 (キャッスルホール 3F 1302)

US5-1 「象牙質—歯髄複合体の発生-再生-疼痛機能 axis-decoding がもたらす口腔医学新展開—」

澁川 義幸 (東歯大 生理)

US5-2 「象牙質・歯髄複合体の生物学的特性と外的侵襲後の歯髄再生能」

大島 勇人 (新潟大 院医歯保 硬組織形態)

US5-3 「新規石灰化促進候補物質から明らかにされた象牙芽細胞による石灰化促進メカニズム」

木村 麻記¹, 古澤 誉彰², 奥西 勲³, 黄地 健仁¹, 倉島 竜哉¹,
加藤 朋恵³, 黒田 英孝^{1,4}, 杉田 誠⁵, 古澤 成博², 澁川 義幸¹
(¹東歯大 生理, ²東歯大 歯内, ³金印株式会社, ⁴神歯大 院歯 歯科麻酔, ⁵広大 院医系科学 口腔生理)

US5-4 「象牙質再生のための生体模倣アプローチ：糖鎖生物学と光線療法の融合」
山城 隆¹, 犬伏 俊博¹, 大島 勇人² (¹阪大 院歯 矯正, ²新潟大 院
医歯保 硬組織形態)

US5-5 「歯髄幹細胞移植後の象牙質再生と知覚回復
—axis-decoding への臨床的エビデンス—」
中島美砂子 (医療法人健康みらい RD 歯科クリニック)

■ アップデートシンポジウム 6

「多面的解析が解き明かす硬組織の発生・恒常性・疾患発症メカニズム」

オーガナイザー：岡村 裕彦 (岡大 院医歯薬 口腔形態)
井関 祥子 (科学大 院歯 分子発生・口腔組織)
日時：9月6日 (日) 8:50~10:20
会場：F 会場 (キャッスルホール 1F 1101)

US6-1 「破骨細胞分化因子による血管石灰化制御」
塚崎 雅之 (昭医大 口腔生化)

US6-2 「損傷による骨髄ストローマ疲弊が引き起こす再生プログラムの破綻」
松下 祐樹 (長大 院医歯薬 硬組織発生再生)

US6-3 「骨細胞による細胞外小胞形成過程の微細構造学的解明
—クライオ電顕トモグラフィーによる解析の試み—」
池亀 美華¹, 橋本 真奈², 岡村 裕彦¹, 上岡 寛² (¹岡大 院医歯薬
口腔形態, ²岡大 院医歯薬 矯正)

US6-4 「下顎頭軟骨における Wnt 応答性前駆細胞の同定と Foxm1- β -catenin 軸を介した制御機構」
犬伏 俊博¹, 可児廉士郎¹, 谷田悠太郎¹, 宇佐美 悠², 草野慎之介¹,
岩山 智明³, 竹立 匡秀³, 村上 伸也³, 山城 隆¹ (¹阪大 院歯 矯正,
²阪大 院歯 口腔病理, ³阪大 院歯 口腔治療)

US6-5 「軟骨内骨化におけるヘッジホッグシグナルの作動様式の包括的理解に向けて」
大庭 伸介 (阪大 院歯 口腔解剖)

■ アップデートシンポジウム 7

「社会的ストレスで生じる脳内神経回路の改編と口腔顔面機能異常」

オーガナイザー：小林 真之（日大 歯 薬理）

岡本圭一郎（新潟大 院医歯保 口腔生理）

日時：9月6日（日）13：20～14：50

会場：B会場（キャッスルホール 2F 1201）

US7-1 「社会的ストレスによる攻撃行動の昂進に関わる神経メカニズム」

高橋 阿貴^{1,2}，三井鴻志郎²（¹筑波大 人間系，²筑波大 行動神経生物）

US7-2 「心理社会的ストレスが誘発する口腔顔面痛覚過敏の神経基盤の検討」

川崎 詩織，小林 真之（日大 歯 薬理）

US7-3 「ストレス関連痛の理解と制御：顎顔面痛モデルと生活習慣介入からのアプローチ」

岡本圭一郎¹，長谷川真奈^{1,2}，柿原 嘉人³，山村 健介¹（¹新潟大 院医歯保 口腔生理，²新潟大 医歯病 歯総診，³新潟大 院医歯保 歯科薬理）

US7-4 「中枢神経系と心身負荷から捉える歯科心身症の病態基盤」

渡邊 素子（科学大 院医歯 歯科心身）

■ アップデートシンポジウム 8

「感覚研究フロンティア ー 生体情報の新しい読み解きかたー」

オーガナイザー：城戸 瑞穂（佐賀大 医 組織神経解剖）

小野堅太郎（九歯大 生理）

日時：9月6日（日）13：20～14：50

会場：C会場（キャッスルホール 2F 1202）

US8-1 「体性感覚の情報符号化メカニズム」

古田 貴寛 (阪大 院歯 口腔解剖 2)

US8-2 「口腔機械感覚としての食感認知 一齧歯類モデルを用いたアプローチ」

中富 千尋¹, 井口 陽介², 小野堅太郎¹ (¹九歯大 生理, ²九歯大 顎口腔機能矯正)

US8-3 「アレルギー疾患による骨代謝制御と感覚調節」

城戸 瑞穂, 高 瑋琦, 澤田 孟志, 藤 隆之介, 吉本 怜子 (佐賀大 医 組織神経解剖)

US8-4 「感覚システムが制御する感染・免疫・腫瘍ダイナミクス」

丸山 健太 (愛知医大 医 薬理)

■ アップデートシンポジウム 9

「歯科基礎医学で創発する健康科学研究」

オーガナイザー：楠山 譲二 (科学大 院医歯 生体情報継承)

前川 知樹 (新潟大 院医歯保 高度口腔)

日時：9月6日 (日) 13:20~14:50

会場：D 会場 (キャッスルホール 3F 1301)

US9-1 「歯科基礎医学が拓く老化の可逆性：DEL-1 による組織再生と健康寿命の創発」

前川 知樹 (新潟大 院医歯保 高度口腔)

US9-2 「神経-免疫系から考える誤嚥性肺炎の予防・軽減：新たな展開と臨床応用への可能性」

安部 力 (福井大 学術院医 生理)

US9-3 「体内時計からひもとく運動器恒常性と病態制御：概日リズム研究の新展開」

高畑 佳史 (阪大 院歯 ゲノム編集技術開発ユニット)

US9-4 「運動と栄養による胎盤情報伝達系のデザイン」

楠山 譲二 (科学大 院医歯 生体情報継承)

■ アップデートシンポジウム 10

「自律神経系と唾液腺研究の融合 ー 生体情報の受容と機能発現機構の最前線ー」

オーガナイザー：加藤 隆史（阪大 院歯 口腔生理）

佐藤慶太郎（朝日大 歯 薬理）

日時：9月6日（日）15：00～16：30

会場：B会場（キャッスルホール 2F 1201）

US10-1 「口腔・顔面・頭部領域の自律神経性血流調節の特殊性

ー副交感性血流増加を中心にしてー」

石井 久淑, 佐藤 寿哉, 島谷 真梨（北医療大 歯 生理）

US10-2 「重力環境の変化に伴う前庭-自律神経系の可塑性」

安部 力（福井大 学術院医 生理）

US10-3 「マウス唾液腺の導管内に存在する Ascl3-positive ionocyte の特性に関する検討」

内田 仁司^{1,2}（¹Cent Oral Biol Univ Rochester Sch Med, ²長大 院医歯薬 加齢口腔生理）

US10-4 「宇宙月面重力環境下でのストレス関連因子の発現変動」

黄地 健仁¹, 佐藤 涼一², 倉島 竜哉¹, 木村 麻記¹, 澁川 義幸¹

（¹東歯大 生理, ²東歯大 衛生）

■ アップデートシンポジウム 11

「新規モダリティ開発と革新的動物モデルがもたらす 歯科医学のパラダイムシフト」

オーガナイザー：住田 吉慶（長大 院医歯薬 先進口腔医療開発）

足立 哲也（京府医大 院歯 歯科口腔科学）

日時：9月6日（日）15：00～16：30

会場：D会場（キャッスルホール 3F 1301）

- US11-1 「巨核球製剤による骨再生医療：骨リモデリング制御を基盤とした新規モデル
リテイ」
住田 吉慶¹, 長野 敏樹¹, 坂井 詠子¹, Zou ZenGyu¹, Liu ShanShan¹,
Stefan Lucija¹, 広瀬 秀徳², 浅見 麻乃² (¹長大 院医歯薬 先進口腔医
療開発, ²株式会社メガカリオン)
- US11-2 「低ホスファターゼ症の胎児遺伝子治療
ー早期介入がもたらす治療パラダイムシフトー」
高橋 有希 (東歯大 薬理)
- US11-3 「健康長寿モデル “ハダカデバネズミ” の歯科医学への応用」
足立 哲也 (京府医大 院歯 歯科口腔科学)
- US11-4 「歯生え薬による先天性無歯症の治療, フェレット, 先天欠如歯モデルマウ
ス, ビーグルについて」
高橋 克^{1,2} (¹公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 歯科口腔
外科, ²トレジェムバイオファーマ株式会社)

■ 一般演題（口演）

9月5日（土）12：55～13：55 B会場

モリタ優秀発表賞審査口演（生理）・・・・・・座長：加藤 隆史（阪大 院歯 口腔生理）
豊田 博紀（愛院大 歯 生理）

MB-1	ステロイド由来歯痛の病態生理学的解析 ○関矢日向子 ^{1,2} , 黄地 健仁 ² , 倉島 竜哉 ² , 木村 麻記 ² , 村松 敬 ¹ , 澁川 義幸 ² （ ¹ 東歯大 保存, ² 東歯大 生理）
MB-2	医源性神経損傷後の神経腫形成と機械的異痛症に関するタンパク質発現変動の解析 ○西村 光正 ^{1,2} , 黄地 健仁 ² , 倉島 竜哉 ² , 木村 麻記 ² , 篠田 雅路 ³ , 澁川 義幸 ² , 菅原 圭亮 ¹ （ ¹ 東歯大 口腔病態外, ² 東歯大 生理, ³ 日大 歯 生理）
MB-3	アラキドン酸カスケードを介した Piezo1-TRPV1/TRPA1 チャンネル機能連関が象牙質痛の発生と持続をもたらす ○倉島 竜哉 ¹ , 黄地 健仁 ¹ , 木村 麻記 ¹ , 岩澤菜々恵 ^{1,2} , 澁川 義幸 ¹ （ ¹ 東歯大 生理, ² 東歯大 短大）
MB-4	市販薬トコフェロールは TRPM8 を介して口内炎疼痛を抑制する ○吉田 希海 ^{1,2} , 中富 千尋 ¹ , 安田 紘佳 ¹ , 川元 龍夫 ² , 小野堅太郎 ¹ （ ¹ 九歯大 生理, ² 九歯大 顎口腔機能矯正）
MB-5	精油成分リナロールおよびアルファピネンの口内炎に対する嗅覚を介した鎮痛効果 ○飯田 理人 ¹ , 人見 涼露 ² , 岩田 幸一 ² , 溝口 尚子 ¹ , 篠田 雅路 ² , 村本 和世 ¹ （ ¹ 明海大 歯 生理, ² 日大 歯 生理）
MB-6	マウスにおける食品テクスチャー認知評価法の開発 ○井口 陽介 ^{1,2} , 中富 千尋 ¹ , 小野堅太郎 ¹ （ ¹ 九歯大 生理, ² 九歯大 顎口腔機能矯正）

9月5日（土）14：05～14：55 B会場

モリタ優秀発表賞審査口演（生理）・・・・・・座長：澁川 義幸（東歯大 生理）
小野堅太郎（九歯大 歯 生理）

MB-7	顔面部神経障害性疼痛の発症プロセスにおける細胞外マトリックスの関与 ○地挽 智宏 ^{1,2} , 林 良憲 ² , 大場 誠悟 ¹ , 篠田 雅路 ² （ ¹ 昭医大 歯 顎顔面口, ² 日大 歯 生理）
MB-8	根尖性歯周炎における炎症性疼痛に対するマクロファージの関与 ○新井 智美 ¹ , 大原 綱代 ¹ , 篠田 雅路 ² , 武市 収 ¹ （ ¹ 日大 歯 保存 2, ² 日大 歯 生理）
MB-9	閉経後の睡眠時慢性間歇的低酸素に起因する口腔内疼痛に対する低酸素誘導因子（Hypoxia inducible factor-1α）の関与 ○桂 尚 ^{1,2} , 片桐 綾乃 ¹ , 上野 祥夫 ² , 加藤 隆史 ¹ （ ¹ 阪大 院歯 口腔生理, ² 阪大 院歯 口外 2）
MB-10	妊娠期の粉末食摂取は胎盤由来 SOD3 レベルを減少させ仔の肥満リスクを上昇させる ○原田健太郎 ^{1,2} , 成 昌典 ¹ , 嶋谷 拓真 ¹ , 石田 雄之 ² , 小野 卓史 ² , 楠山 譲二 ¹ （ ¹ 科学大 院医歯 生体情報継承, ² 科学大 院医歯 咬合矯正）
MB-11	三叉神経運動核におけるドーパミン動態と咀嚼筋運動ニューロン調節 ○藤井 志帆 ^{1,2} , 壇辻 昌典 ¹ , 中山希世美 ¹ , 望月 文子 ¹ , 笹 清人 ¹ , 嘉手納未季 ² , 中村 史朗 ¹ （ ¹ 昭医大 歯 口腔生理, ² 昭医大 歯 障害者）

9月5日（土）12：55～13：55 C会場

モリタ優秀発表賞審査口演（微生物）・・・・座長：大原 直也（岡大 学術院医歯薬 口腔微生物）
引頭 毅（朝日大 歯 口腔微生物）

MC-1	<i>Fusobacterium nucleatum</i> が口腔扁平上皮癌細胞に与える影響の解析 ○西村 祐真 ^{1,2} , 広瀬雄二郎 ¹ , 森田 祥弘 ² , 森 あり沙 ^{1,2} , 坂東 絢子 ¹ , 大野 誠之 ^{1,3} , 川端 重忠 ^{1,4} （ ¹ 阪大 院歯 口腔細菌, ² 阪大 院歯 口外 2, ³ 阪大 院歯 バイオインフォ, ⁴ 阪大 CiDER）
MC-2	劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関連する急性腎障害におけるミオグロビン-メカリン経路の病態関与と治療標的としての可能性の検討 ○森 あり沙 ¹ , 広瀬雄二郎 ¹ , 坂東 絢子 ¹ , 西村 祐真 ^{1,2} , 大野 誠之 ^{1,3} , 川端 重忠 ^{1,4} （ ¹ 阪大 院歯 口腔細菌, ² 阪大 院歯 口外 2, ³ 阪大 院歯 バイオインフォ, ⁴ 阪大 CiDER）
MC-3	肺炎球菌感染におけるニューモリシン依存的 DAMPs 放出と炎症応答増幅機構の解析 ○遠藤 愛 ^{1,2} , 滝澤 史雄 ^{1,2} , 土門 久哲 ^{1,3} , 平山 悟 ¹ , 寺尾 豊 ^{1,3} （ ¹ 新潟大 院医歯保 微生物, ² 新潟大 院医歯保 歯周診断・再建, ³ 新潟大 院医歯保 高度口腔）
MC-4	肺線維症モデルマウスを用いた細菌性肺炎の病態形成機構の解明 ○石本 由祐 ^{1,2} , 橋本 梨央 ^{1,2} , 工藤 保誠 ³ , 田中 栄二 ² , 住友 倫子 ¹ （ ¹ 徳大 院医歯薬 口腔微生物, ² 徳大 院医歯薬 顎顔面矯正, ³ 徳大 院医歯薬 口腔生命）

MC-5	<i>Actinomyces viscosus</i> 感染モデルを用いた根尖性歯周炎の免疫学的解析 ○高橋 正真 ^{1,2} , 牧浦 知輝 ² , 深町はるか ² , 森崎 弘史 ² , 奈良 麻衣 ^{1,2} , 鈴木 規元 ¹ , 桑田 啓貴 ² (1昭医大 歯 歯 内治療, 2昭医大 歯 口腔微生物)
MC-6	取り下げ

9月5日(土) 14:05~15:05 C会場

モリタ優秀発表賞審査口演(微生物).....座長:吉田 明弘(松歯大 微生物)
長谷川義明(愛院大 歯 微生物)

MC-7	歯周病原細菌 <i>Filifactor alocis</i> はマクロファージのパイロトーシスと血管バリア破綻を誘導する ○Liu Tongxin ^{1,2} , 鶴田 侑万 ³ , 横井 春奈 ¹ , 西岡 貴志 ⁴ , 多田 浩之 ¹ (1東北大 院歯 口腔微生物・免疫, 2科学大 院医歯 卒後研修セ, 3東北大 院歯 小児, 4東北大 院歯 リエゾン)
MC-8	口腔由来 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> の定着特性に関与する表現型および転写制御の多角的解析 ○西濱 早紀 ¹ , 松尾 美樹 ¹ , 柴 秀樹 ² , 小松澤 均 ¹ (1広大 院医系科学 細菌, 2広大 院医系科学 歯髄生物)
MC-9	<i>Porphyromonas gingivalis</i> 由来ジンジパインの脳内移行に伴う神経インスリン受容体シグナル阻害とグルコース代謝不全 ○渡辺 数基, 小笠原康悦(東北大 加齢研 生体防御)
MC-10	Amino acid metabolism of oral <i>Candida albicans</i> and effect on environmental pH ○Mousa Haneen Raafat Fathi ^{1,2} , 安彦 友希 ² , 鷲尾 純平 ² , 佐藤 聡子 ² , 高橋 信博 ³ (1Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, 2Ped Dent Dent Public Health, Fac Dent, Ain Shams Univ, Egypt, 3Tohoku Univ Grad Sch Dent)
MC-11	歯垢染色液色素を用いたバイオフィルムに対する抗菌光線力学療法による殺菌メカニズムの検討 ○吉田 玲羅 ¹ , 吉田 彩佳 ² , 稲葉啓太郎 ³ , 遠山 歳三 ⁴ , 浜田 信城 ⁴ , 吉野 文彦 ⁵ (1神歯大 歯, 2神歯大 歯学教 育, 3神歯大 企画部, 4神歯大 口腔細菌, 5神歯大 歯科薬理)
MC-12	硝酸還元菌制御に着目した健康型口腔細菌叢の形成方法の検討 ○赤津 友基, 藤井 明彦, 惣野 初美(花王(株) ヒューマンヘルスケア研)

9月5日(土) 12:55~13:35 D会場

モリタ優秀発表賞審査口演(解剖・組織・発生)
.....座長:大島 勇人(新潟大 院医歯 硬組織形態)
井関 祥子(科学大 院医歯 分子発生)

MD-1	コウモリ類8種を用いた比較発生学的解析から迫る顔面裂隙形成の多様なメカニズム ○目黒 史也(筑波大 PMC)
MD-2	Single-cell atlas reveals progenitor heterogeneity in TMJ cartilage development ○Tosa Ikue ^{1,2} (1Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci Dept Oral Microbiol, 2Columbia Univ)
MD-3	歯の形成・維持における CXCL12 発現細胞の役割 ○芝原 巧 ¹ , 廣瀬 勝俊 ¹ , 阿部 真土 ² , 宇佐美 悠 ¹ , 大庭 伸介 ² , 豊澤 悟 ¹ (1阪大 院歯 口腔病理, 2阪大 院歯 口腔解剖1)
MD-4	成長期におけるうま味添加減塩飼料が下顎骨形成および味覚感受性に及ぼす影響 ○Yue Chaoyi ^{1,2} , 乾 千珠子 ^{2,3} , 大庭 伸介 ³ , 本田 義知 ² , 前川 賢治 ¹ (1大歯大 歯 欠損歯列補綴咬合, 2大歯大 歯 口腔解剖, 3阪大 院歯 口腔解剖1)

9月5日(土) 13:45~14:25 D会場

モリタ優秀発表賞審査口演(解剖・組織・発生)
.....座長:馬場 麻人(徳大 院医歯薬 顎顔面形態)
後藤 哲哉(鹿大 院医歯 機能形態)

MD-5	歯髄幹細胞培養上清液による神経炎症制御機構の解析 ○古橋沙弥香 ^{1,2} , Montenegro Raudales Jorge Luis ¹ , 鈴木 謙悟 ^{1,2} , 阿部 厚 ² , 本田 雅規 ¹ (1愛院大 歯 口腔解 剖, 2愛院大 歯 口腔内科・病態制御)
MD-6	放射線照射モデルマウス大腿骨の骨障害における組織学的解析 ○中井 悠 ^{1,2} , 原口-北構 真衣 ¹ , 山本知真也 ¹ , 宝満健太郎 ³ , 清水 智弘 ³ , 長谷川智香 ¹ , 宮本 郁也 ² , 網塚 憲生 ¹ (1北大 院歯 硬組織微細構造, 2北大 院歯 口腔診断内科, 3北大 院医 整形外科)
MD-7	ヒアルロン酸分解酵素 TMEM2 の機能異常は血管形成異常と低酸素環境を伴い口蓋裂を誘導する ○シャムマ ヒシャム, 犬伏 俊博, 黒坂 寛, 山城 隆(阪大 院歯 矯正)

MD-8

閉口筋紡錘感覚を受容する小脳皮質-小脳核間の連絡回路の解明

○堤 友美^{1,2}, 佐藤 文彦², 古田 貴寛², 孫 在隣², 橋 吉寿³, 吉田 篤^{2,4} (1)兵庫医大 医 解剖 (神経科学), (2)阪大 院歯 口腔解剖 2, (3)神戸大 医 生理, (4)宝塚医療大 口腔保健)

9月5日(土) 15:20~16:10 D会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (学部学生) 座長: 安達 一典 (明海大 歯 薬理)
篠田 雅路 (日大 歯 生理)

MD-9

骨再生を駆動するマクロファージと血管内皮細胞の時空間ダイナミクス

○齊藤 那有¹, 高島 廉¹, 永田 崇¹, 小堤 涼平², 松下 祐樹¹ (1)長大 院医歯薬 硬組織発生再生, (2)長大 院医歯薬 インプラント)

MD-10

歯根膜細胞における Piezo1 依存的 Ca²⁺シグナルと骨形成関連遺伝子発現の解析

○小久江優希¹, 高橋かおり¹, 赤坂龍之介¹, 佐藤 匡², 中村 卓史¹, 若森 実¹ (1)東北大 院歯 歯科薬理, (2)北大 院歯 口腔機能解剖)

MD-11

pH による TRPM5 を介した歯根膜細胞における Otopetrin チャネル 1,2,3 の選択的制御機構

○加藤 大花¹, 高橋かおり¹, 佐藤 匡², 吉田 卓史³, 中村 卓史¹, 若森 実¹ (1)東北大 院歯 歯科薬理, (2)北大 院歯 口腔機能解剖, (3)帝京平成大 薬)

MD-12

歯周炎局所の酸性環境が歯根膜細胞の炎症性メディエーター, 発痛関連因子発現に及ぼす影響と, 歯根膜細胞の病態シグナル細胞としての可能性

○赤坂龍之介¹, 高橋かおり¹, 小久江優希¹, 佐藤 匡², 中村 卓史¹, 若森 実¹ (1)東北大 院歯 歯科薬理, (2)北大 院歯 口腔機能解剖)

MD-13

島皮質におけるペリニューロナルネットの生後発達と神経障害性疼痛モデルでの増加: 4 波長共焦点画像と Cellpose-SAM による細胞種別発達解析

○矢野 智大, 五十川光映, 中谷 有香, 小林 真之 (日大 歯 薬理)

9月5日(土) 16:20~17:10 D会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (学部学生) 座長: 石崎 明 (岩医大 歯 生化)
山本 将仁 (愛院大 歯 解剖)

MD-14

腫瘍内不均一性に着目した新規口腔扁平上皮癌クローンの単離と解析

○杉山 真央¹, 舟山 紀香^{1,2}, 若森 幹太¹, 杉原真衣子¹, 村上 智彦¹, 廣瀬 勝俊³, 宇佐美 悠³, 常松 貴明⁴, 豊澤 悟³, 波多 賢二¹ (1)阪大 院歯 生化, (2)阪大 院歯 口外, (3)阪大 院歯 口腔病理, (4)徳大 院医歯薬 口腔病理)

MD-15

エビプロフィン (Epf) による大腸上皮細胞の接着維持機構と大腸がん悪性度制御に関する研究

○中島妃奈子, 佐藤 千歳, 季 軒弛, 高橋かおり, 若森 実, 中村 卓史 (東北大 院歯 歯科薬理)

MD-16

口腔癌細胞に対する 4-オクチルイタコン酸の抗腫瘍効果とその分子機構

○南 健斗¹, 佐伯 彩華¹, 林 慶和^{1,2,3}, 吉本 尚平^{3,4}, 平田 雅人³, 自見英治郎^{1,5}, 安河内 (川久保) 友世¹ (1)九大 院歯 OBT 研究セ, (2)福歯大 機能構造, (3)福歯大 口腔医学研究セ, (4)福歯大 病態構造, (5)九大 院歯 口腔細胞工学)

MD-17

RASEF は腸管ムチン恒常性の維持に関与する

○吉津 智樹, 佐藤 啓子, 宗田 美奈, 小野寺貴恵, 門脇 知子 (長大)

MD-18

The type IX secretion system increases the survival rate of *Prevotella intermedia*

○Yonezawa Iori, Okano Tokuju, Suzuki Toshihiko (Dept Bacter Pathogenesis, Sci Tokyo)

9月5日(土) 12:55~13:45 E会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (生化) 座長: 宇田川信之 (松歯大 歯 生化)
加藤 靖正 (奥羽大 歯 口腔生化)

ME-1

Porphyromonas gingivalis 由来ジンジパインによるミクログリアの炎症応答亢進と食能低下における GSK-3β/β-catenin 経路の関与

○藤井 望加, 水野 魁人, 李 智媛 (北大 院歯 生化)

ME-2

PKY2 抑制によるミクログリアの機能とアルツハイマー病病態への影響の検討

○水野 魁人^{1,2}, 中村 光一², 李 智媛¹ (北大 院歯 生化, (2)北大 院歯 小児障害者)

ME-3

ミダゾラムの免疫抑制作用における TSPO の因果的役割の解明

○小鹿山知実¹, 佐藤祐太郎², 小野寺晶子², 間 奈津子², 大野 建州², 渡邊 章¹ (1)東歯大 口腔顎顔面外, (2)東歯大 生化)

ME-4	Nanobody を用いた EGFR 陽性顎下腺癌の光免疫療法：低分子抗体の利点と臨床展望 ○白井 愛 ¹ , 山口 晴香 ² , 森田 貴雄 ² (1日歯大新潟 放射線, 2日歯大新潟 生化)
ME-5	肝脂肪酸合成を制御する新規エビゲノム調節因子としての ID4 の機能解析 ○木下 航志 ^{1,2} , 林 慶和 ^{1,3,4} , 高橋 一郎 ² , 平田 雅人 ⁴ , 自見英治郎 ^{1,5} , 安河内友世 ¹ (1九大 院歯 OBT 研究セ, 2九大 院歯 矯正, 3福歯大 機能構造, 4福歯大 口腔医学研究セ, 5九大 院歯 口腔細胞工学)

9月5日(土) 13:55~14:35 E会場

モリタ優秀発表賞審査口演(生化).....座長:池尾 隆(和歌山県歯科衛生士専門学校)
波多 賢二(阪大 院歯 生化)

ME-6	歯根膜における LepR 陽性骨格幹/前駆細胞の RANKL を介した破骨細胞分化誘導能の解析 ○設楽 沙月 ¹ , 笠原 正貴 ¹ , 溝口 利英 ² (1東歯大 薬理, 2東歯大 口腔科学研究セ)
ME-7	顎骨骨髓における造血幹細胞維持機構と口腔力学環境の関連 ○塩谷 美帆 ¹ , 設楽 沙月 ² , 溝口 利英 ³ (1東歯大 矯正, 2東歯大 薬理, 3東歯大 口腔科学研究セ)
ME-8	活性型および不活性型 FGF23 分泌の単一細胞解析系の確立 ○鳴海由佳子 ^{1,2} , 福田 尚代 ² , 福田 信治 ² , 黒須 洋 ³ , 近藤 久貴 ⁴ , 高橋 美文 ¹ , 佐藤 琢麻 ¹ , 宮澤 健 ¹ , 鈴木 崇弘 ² (1愛院大 歯 矯正, 2愛院大 歯 生化, 3自治医大 分子病態治療研セ 抗加齢, 4愛院大 短大)
ME-9	Metabolome-based identification of sake Lees-derived compounds that modulate osteoclast differentiation ○Castillo Stephanny ^{1,2} , 照沼 美穂 ¹ , 柿原 嘉人 ² (1Niigata Univ Grad Sch Med Dent Sci, Div Oral Biochem, 2Niigata Univ Grad Sch Med Dent Sci, Div Dent Pharmacol)

9月5日(土) 15:20~16:20 E会場

モリタ優秀発表賞審査口演(留学生).....座長:自見英治郎(九大 院歯 OBT 研究セ)
兼松 隆(九大 院歯 口腔機能分子)

ME-10	<i>Porphyromonas gingivalis</i> disrupts intestinal epithelial barrier integrity via junctional damage ○吳 曉沛 ¹ , 平賀 徹 ² , 吉田 明弘 ¹ (1松歯大 細菌, 2松歯大 解剖)
ME-11	Development of a novel plasmid vector adapted for electrotransformation of <i>Actinomyces israelii</i> ○Sheng Yijuan ¹ , Ohara Sakiko ^{1,2} , Tosa Ikue ^{1,3} , Takebe Katsuki ⁴ , Nishiya Yuki ⁵ , Ohara Naoko ⁶ , Ohara Naoya ^{1,3,7} (1Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oral Microbiol, 2Fukuyama City Hosp, Dept Dent Oral Surg, 3Okayama Univ Dent Sch, ARCOCS, 4Hokkaido Univ Fac Grad Sch Dent Med, Div Oral Pathobiol Sci, Microbiol, 5Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oral Maxillofac Recon Surg, 6Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oper Dent, 7Okayama Univ Res Ctr Intest Health Sci)
ME-12	Neprilysin is localized within neurons of the trigeminal mesencephalic nucleus and regulates the deposition of Aβ oligomers both inside and outside the cells ○Si Luna, He Jiaqi, Kuramoto Eriko, Yamanaka Atsushi, Iwai Haruki, Goto Tetsuya (Kagoshima Univ Grad Sch Med Dent Sci Dept Oral Anat Cell Biol)
ME-13	乳酸によるヒストンラクトシル化 H3K18la を介した神経細胞機能の代謝エビゲノム調節機構 ○徐 芸丹, 楠山 譲二(科学大 院医歯 生体情報継承)
ME-14	Lactate promotes adipogenic differentiation via histone lactylation-mediated induction of C/EBPα ○Choisez Arthur, 成 昌奐, 徐 芸丹, 楠山 譲二(科学大 院医歯 生体情報継承)
ME-15	NDRG2 is essential for lactate-induced histone lactylation ○曾 令紫, 成 昌奐, 徐 芸丹, 楠山 譲二(科学大 院医歯 生体情報継承)

9月5日(土) 16:30~17:30 E会場

モリタ優秀発表賞審査口演(留学生)
.....座長:阿部 伸一(東歯大 解剖)
Jorge Luis Montenegro Raudales(愛院大 歯 口腔解剖)

ME-16	Lepr positive bone marrow stromal cells protect Inflammaging and immune-senescence through Wnt secretion ○朱 德超 ¹ , 何 治鋒 ¹ , 岩本 莉奈 ¹ , 石田 昌義 ¹ , 宇田川信之 ² , 小林 泰浩 ¹ (1松歯大 総歯研 硬組織疾患制御再建, 2松歯大 口腔生化)
ME-17	Ybx3 cooperates with p130Cas downstream of c-Src to regulate sealing zone formation and bone resorption in osteoclasts ○李 傲男 ¹ , 高 靖 ¹ , 神園 藍 ¹ , 自見英治郎 ^{1,2} (1九大 院歯 口腔細胞工学, 2九大 院歯 OBT 研究セ)

ME-18	Epicatchin suppresses TNF- α -mediated inflammatory responses via GPER-ERK1/2-GSK3 β -NF- κ B in gingival fibroblasts ○Zhang Yusong ¹ , 佐野 朋美 ¹ , 溝上 顕子 ² , 兼松 隆 ¹ (¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ)
ME-19	Loss of PRIP/PLCL enhances fibrotic response via PI3K-AKT-YAP signaling ○Yuan Meiqun ¹ , 佐野 朋美 ¹ , 溝上 顕子 ² , 兼松 隆 ¹ (¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ)
ME-20	Acute stress enhances masticatory muscle activity and its coupling with cortical and autonomic activity across the sleep-wake cycle in freely moving rats ○Zhu Yiwen, Katagiri Ayano, Kato Takafumi (阪大 院歯 口腔生理)
ME-21	Ran as a candidate gene in enamel development : Insights from single-cell RNA sequencing ○Chen Anyi, 犬伏 俊博, 山城 隆 (阪大 院歯 矯正)

9月5日(土) 12:55~13:55 F 会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (薬理) 座長: 小林 真之 (日大 歯 薬理)
二藤 彰 (鶴大 歯 薬理)

MF-1	骨オルガノイドイメージング系を用いたシステインプロテアーゼ阻害による骨吸収・骨形成カップリング破綻の定量解析 ○小野紗也加 ^{1,2} , 辻 直紀 ^{2,3,4} (¹東大 院医 臨床幹細胞生物, ²東大病院 ティッシュ・エンジニアリング部, ³北大 院歯 薬理, ⁴東大病院 口外)
MF-2	過重力が破骨細胞に及ぼす多様な生物学的影響: 骨代謝と重力の関係解明に向けて ○高橋 夏大 ^{1,2,3} , 藤田 昭彦 ^{1,2,4} , 畔津 佑季 ^{1,2} , 唐川亜希子 ^{1,2} , 高見 正道 ^{1,2} , 茶谷 昌宏 ^{1,2} (¹昭医大 歯 歯科薬理, ²昭医大 薬理科学研, ³昭医大 歯 医科歯科連携, ⁴昭医大 歯 矯正)
MF-3	加齢に伴う耳下腺唾液分泌量の減少とタイトジャンクションタンパクの発現変化 ○松岡 涼太 ^{1,2} , 大野 雄太 ¹ , 乙訓 貴之 ^{1,2} , 長瀬 春奈 ¹ , 森田亜須可 ¹ , 佐藤慶太郎 ¹ (¹朝日大 歯 薬理, ²岐阜医療大 臨床検査)
MF-4	味覚受容体 Tas1r3 を標的とした食餌誘発性肥満の制御 ○吉村 杏奈 ¹ , 松原 琢磨 ² , 東 泉 ¹ , 竹内 弘 ¹ , 古株彰一郎 ² (¹九歯大 口腔応用薬理, ²九歯大 分子情報生化学)
MF-5	Rab44 の欠損は免疫応答と好酸球機能を調節することにより, 卵白アルブミン誘発性のアレルギー性気道炎症を軽減する ○馬渡 遥香 ¹ , 山口 優 ¹ , 門脇 知子 ² , 筑波 隆幸 ¹ (¹長大 院医歯薬 歯科薬理, ²長大 院医歯薬 フロンティア口腔科学)
MF-6	NGF 誘導性神経発達過程の PC12 細胞に対する農薬ロテノンの影響 ○松下 歩夢, 川口 高德, 佐藤 元, 安達 一典 (明海大 歯 薬理)

9月5日(土) 12:55~13:35 G 会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (病理) 座長: 清島 保 (九大 院歯 口腔病理)
美島 健二 (昭医大 歯 口腔病理)

MG-1	糖尿病モデルマウスにおける根尖性歯周炎重症化に関連する Th17/IL-17 軸を介した骨リモデリングのアンカップリング ○宮本 侑果, 江原 道子, 落合 隆永, 永山 元彦 (朝日大 歯 口腔病理)
MG-2	新生仔期胸腺摘出による制御性 T 細胞の異常がもたらすシェーグレン病病態の解析 ○松澤 鎮史 ^{1,2} , 牛尾 綾 ^{1,3} , 大塚 邦紘 ¹ , 常松 貴明 ¹ , 森山 雅文 ² , 石丸 直澄 ^{1,3} (¹徳大 院医歯薬 口腔病理, ²九大 院歯 口腔顎顔面外科, ³科学大 院医歯 口腔病理)
MG-3	シングルセル・空間トランスクリプトーム・TCGA 統合解析による口腔扁平上皮癌 pEMT の包括的プロファイリング ○埴 太有, 工藤 朝雄, 三枝奈津季, 佐藤かおり, 添野 雄一 (日歯大 生命歯 病理)
MG-4	多層のトランスクリプトーム解析による歯髄炎病態制御因子の探索 ○西村 俊輝 ^{1,2} , 埴 太有 ² , 工藤 朝雄 ² , 佐藤かおり ² , 興地 隆史 ¹ , 添野 雄一 ² (¹日歯大 生命歯 保存, ²日歯大 生命歯 病理)

9月5日(土) 13:55~14:25 G 会場

モリタ優秀発表賞審査口演 (臨床・再医) . . 座長: 阪井 丘芳 (阪大 院歯 顎治)
住田 吉慶 (長大 院医歯薬 先進口腔医療開発)

MG-5	AhR リガンド Kynurenine による破骨細胞分化および実験的歯の移動様相への影響解明 ○田口 未紗 ¹ , 井澤 俊 ² , 吉川 友理 ² , 上岡 寛 ² (¹岡大 院医歯薬 矯正, ²岡大 学術院医歯薬 矯正)
-------------	--

MG-6	高尿酸血症治療薬によるエナメル上皮腫の増殖抑制メカニズムの解明 ○井手淳太郎 ^{1,2} , 吉本 尚平 ^{2,3} , 隅 聡子 ^{2,4} , 和田 裕子 ² , 岡 暁子 ^{3,4} , 森田 浩光 ¹ (1福歯大 障害歯, 2福歯大病態構造, 3福歯大 口腔医学研究セ, 4福歯大 小児歯)
MG-7	X連鎖性低リン血症モデル <i>Hyp</i> マウスの成獣個体における歯根・歯周組織の構造異常 ○西澤 千晶 ¹ , 三浦 治郎 ² , 岩山 智明 ³ , 道上 敏美 ¹ , 宮川 和晃 ¹ (1大阪母子医療セ 骨発育, 2阪大 総診, 3阪大院歯 口腔治療)

9月5日(土) 15:20~16:10 G会場

一般口演1(腫瘍)・・・・・・・・・・座長:常松 貴明(徳大 院医歯薬 口腔病理)

OG1-1	口腔上皮性異形成における DKK3 発現はがん化の予測因子である ○片瀬 直樹 ^{1,2} , 永野 健一 ¹ (1長大 院医歯薬 口腔病理, 2愛院大 歯 口腔病理・歯科法医)
OG1-2	長期保存 FFPE 標本を用いた下咽頭癌のプロテオーム解析による頸部リンパ節転移関連分子の探索 ○大崎珠理亜, 吉本 由紀, 井関 祥子(科学大)
OG1-3	lncRNA-RNA 結合タンパク質ネットワークが規定するがん細胞代謝機構 ○眞田 洋平 ^{1,2} , 工藤 保誠 ¹ (1徳大 院医歯薬 口腔生命, 2Johns Hopkins All Children's Hospital)
OG1-4	酸性細胞外 pH 馴化による細胞の可塑性について ○加藤 靖正(奥羽大 歯 口腔機能分子生物)
OG1-5	多発性骨髄腫における CIP2A を介した骨髄微小環境依存的生存シグナル制御機構 ○寺町 順平(岡大 院医歯薬 口腔機能解剖)

9月5日(土) 16:20~17:00 G会場

一般口演2(微生物1・臨床)・・・・・・・・・・座長:高橋 幸裕(日歯大 生命歯 微生物)

OG1-6	MRONJ における HLA 遺伝子と口腔微生物叢の統合解析による病態解明 ○矢原 寛子(日本学術振興会)
OG1-7	<i>Porphyromonas gingivalis</i> の外来 DNA 取込み機構 ○安部 公博 ¹ , 矢原 寛子 ² , 山口 雄大 ¹ , 中尾 龍馬 ¹ (1感染研 細菌I, 2国際医療センター ゲノム医科)
OG1-8	5-aminolevulinic acid induces light-independent growth inhibition of cariogenic bacteria ○Luo Peipei ¹ , Nambu Takayuki ² , Kawamoto Akiyo ³ , Okinaga Toshinori ² , Takahashi Kazuya ³ (1Osaka Dent Univ, Grad Sch Dent (Dept Geriatric Dent), 2Osaka Dent Univ, Dept Microbiol, 3Osaka Dent Univ, Dept Geriatric Dent)
OG1-9	IgA 腎症患者および糖尿病合併 <i>Treponema denticola</i> 感染マウスにおける Msp 抗原応答の検出 ○大西 智和 ¹ , 橋本 雅仁 ² , 永野 恵司 ³ , 邱 辰軒 ³ , 千葉 紀香 ¹ , 松口 徹也 ¹ (1鹿大 院医歯, 2鹿大 院理工, 3北医療大 歯 微生物)

9月6日(日) 13:20~14:00 E会場

一般口演5(微生物2)・・・・・・・・・・座長:永野 恵司(北医療大 歯 微生物)

OE2-1	口腔と腸のマイクロバイオームの独立性に関する研究 ○池田 恵莉 ¹ , 川端 重忠 ^{1,2} (1阪大 院歯 口腔細菌, 2阪大 CiDER)
OE2-2	歯垢細菌由来短鎖脂肪酸による NETosis 様細胞死と関節リウマチ関連分子の放出 ○津田 啓方 ¹ , 堀越 大地 ² (1日大 歯 生化, 2日大 歯 口外2)
OE2-3	Ursolic acid の官能基が抗 <i>Porphyromonas gingivalis</i> 活性に及ぼす影響 ○佐藤祐太郎 ¹ , 石原 和幸 ² (1岡大 院医歯薬 天然物化学, 2東歯大 微生物)
OE2-4	Epstein-Barr ウイルスによる STING 依存的自然免疫応答制御機構の解明 ○渡辺 崇広 ¹ , 岡崎 章悟 ² , 今井 健一 ² (1名大 医 微生物免疫, 2日大 歯 感染免疫)

一般口演 8 (免疫) 座長: 大島 朋子 (鶴大 歯 微生物)

OE2-5	腸-口腔連関による口腔カンジダ症の制御 ○Nagao Jun-ichi ^{1,2} , 加地 英美 ¹ , 岸川 咲吏 ^{1,2} , 豊永 憲司 ^{1,2} , 森 正太郎 ¹ , 岩沼 青葉 ¹ , 國井 貴文 ¹ , 田崎 園子 ¹ , 田中 芳彦 ^{1,2} (福歯大 感染生物, 福歯大 口腔医学研究セ)
OE2-6	歯周病原細菌の産生する短鎖脂肪酸が IRGM1 を介して LPS 誘導 M1 マクロファージの調節に関与する可能性 ○岸本紫央 ¹ , 津田 啓方 ² (1大 歯 口外 1, 2大 歯 生化)
OE2-7	老化マウス脳に分布する T 細胞の脳内局在と多様性 ○西井 慧美 (順天大 医 免疫)
OE2-8	乳歯歯髓由来幹細胞培養上清液が LPS 誘導性炎症応答に及ぼす影響の解析 ○松原 黎 ^{1,2} , 間 奈津子 ² , 佐藤祐太郎 ² , 小野寺晶子 ² , 大野 建州 ² (1東歯大 インプラント, 2東歯大 生化)

一般口演 11 (解剖・歯・歯髓・歯周組織) 座長: 山越 康雄 (鶴大 歯 生化)

OE2-9	マウス切歯と臼歯の空間的トランスクリプトーム解析 ○磯野 加奈 ¹ , 廣瀬 勝俊 ² , 山崎 英俊 ¹ (1三重大 院医 幹細胞発生, 2阪大 院歯 口腔病理)
OE2-10	The role of osteopontin in the dynamics of pulpal macrophages following external injuries in murine molars ○Quispe-Salcedo Angela, 大島 勇人 (Div Anat Cell Biol Hard Tissue, Niigata Univ Grad Sch Med Dent Health Sci)
OE2-11	外エナメル上皮細胞および中間層細胞マーカーとしての <i>Fat2</i> の同定 ○金城聡一郎 ¹ , 田中 栄二 ¹ , 工藤 保誠 ² , 三好 圭子 ³ (1徳大 院医歯薬 矯正, 2徳大 院医歯薬 口腔生命, 3徳大 院医歯薬 歯学教育フロンティア)
OE2-12	Bioactive glass 含有ゼラチンスキャフォールドを用いた歯根端切除面封鎖材料の開発とその基礎的検討 ○鷺尾 絢子, 北村 知昭 (九歯大 保存)
OE2-13	造影 CT 画像における頸部リンパ節の自動抽出および三次元的形態解析 ○小高 研人 ¹ , 大倉建一郎 ² , 小柳 太壺 ² , 佐藤 涼一 ³ , 北村 啓 ⁴ , 笠原 典夫 ⁴ , 塩崎 一成 ⁵ , 石東 穀 ² , 松永 智 ² , 阿部 伸一 ² (1東歯大 放射線, 2東歯大 解剖, 3東歯大 衛生, 4東歯大 組織発生, 5日大松戸歯 解剖)

一般口演 6 (唾液・唾液腺) 座長: 天野 修 (明海大 歯 組織)

OF2-1	ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陽性唾液腺癌に対する小分子抗体を用いた新規光線療法の開発 ○山口 晴香, 森田 貴雄 (日歯大新潟 生化)
OF2-2	リポファジー障害が唾液腺でのリンパ球集積・線維化に及ぼす影響: 部分的上皮間葉転換 (pEMT) の関与 ○四釜 洋介 ¹ , 大塚 邦紘 ² , 吉田 佳世 ¹ , 石丸 直澄 ³ (1長寿セ 口腔疾患研究, 2徳大 院医歯薬 口腔病理, 3科学大 院医歯 口腔病理)
OF2-3	ノルエピネフリン・セロトニントランスポーター阻害薬による口腔乾燥症のメカニズムに関する新たな知見 ○細井 貞則 ¹ , 豊田 達也 ¹ , 白勢 康介 ¹ , 山田 悠輔 ¹ , 姜 卓義 ¹ , 鈴木 武志 ¹ , 吉川 正信 ² , 川口 充 ³ (1東海大 医 麻酔, 2東海大 医 臨床薬理, 3東歯大)
OF2-4	Cdc42 は VAMP ファミリーの転写後制御を介して唾液腺の腺腔側膜形成と分泌顆粒成熟を統合的に制御する ○設楽 彰子 ¹ , 長瀬 春奈 ² , 大野 雄太 ² , 片岡 嗣雄 ³ , 佐藤慶太郎 ² , 柏保 正典 ⁴ (1朝日大 歯 生物, 2朝日大 歯 薬理, 3朝日大 保健医療 救急, 4朝日大 歯 基礎教育)

一般口演 9 (発生・再生) 座長: 原田 英光 (岩医大 解剖 発生生物・再生医学)

OF2-5	損傷後の中枢神経系で瘢痕組織を形成する線維芽細胞の発生源の多様性 ○吉岡 望 ¹ , 大島 勇人 ² , 吉本 由紀 ³ , 井関 祥子 ³ , 藤原 尚樹 ¹ (1岩医大 解剖 機能形態, 2新潟大 院医歯保 硬組織形態, 3科学大 分子発生・口腔組織)
-------	--

OF2-6	結紮誘導歯周炎モデルマウスを用いた口腔一生殖連関の検討 ○林 陽平 ^{1,2} , 塚原 悠太 ^{1,3} , 小栗 瑞希 ¹ , 片桐 さやか ^{1,2} (科学大 院医歯 口腔生命, ² 科学大 国際医工 口腔科学 全身健康, ³ 科学大 院医歯 歯周病)
OF2-7	マウス胎仔の口蓋突起における硬さ測定と上皮・間葉組織の硬さへの関与 ○長坂 新 ¹ , 小野澤 豪 ^{1,2} , 藤井 みゆき ¹ , 坂東 康彦 ¹ , 天野 修 ¹ (明海大 歯 組織, ² 明海大 歯 口腔顎顔面外科)
OF2-8	ラット胚の初期発生段階における頭部神経堤細胞の形成と移動に対するバルブ口酸の影響 ○Imai Hajime ¹ , 鈴木 礼子 ² (奥羽大 歯 口腔解剖, ² 科学大 院医歯 分子発生・口腔組織)

9月6日(日) 15:00~16:00 F会場

一般口演 12 (筋肉) 座長: 中村 史朗 (昭医大 歯 口腔生理)

OF2-9	加齢に伴う舌内筋質の部位特異的变化と筋萎縮機序の解明—高齢者献体を用いた組織学的検討— ○北村 啓 ¹ , 小高 研人 ² , 笠原 典夫 ¹ , 阿部 伸一 ³ , 山本 仁 ¹ (東歯大 組織発生, ² 東歯大 放射線, ³ 東歯大 解剖)
OF2-10	<i>Mitf</i> 遺伝子変異が咬筋の発達過程で microRNA の発現に及ぼす影響 ○成山明具美 ¹ , 大貫 芳樹 ² , 吹田 憲治 ² , 松原 廉 ¹ , 石川美佐緒 ³ , 伊藤 愛子 ⁴ , 松尾 一郎 ⁵ , 早川 佳男 ⁶ , 朝田 芳信 ¹ , 奥村 敏 ² (鶴大 歯 小児, ² 鶴大 歯 生理, ³ 鶴大 歯 口腔解剖, ⁴ 鶴大 歯 矯正, ⁵ 東医大 口外, ⁶ 鶴大 歯 麻酔)
OF2-11	咬合異常による心機能障害に対する Epac 選択的抑制剤 ESI-09 の保護効果 ○安部真理子 ¹ , 大貫 芳樹 ² , 吹田 憲治 ² , 石川美佐緒 ³ , 伊藤 愛子 ¹ , 松尾 一郎 ⁴ , 三ツ林喬央 ² , 松原 廉 ⁵ , 友成 博 ¹ , 奥村 敏 ² (鶴大 歯 矯正, ² 鶴大 歯 生理, ³ 鶴大 歯 解剖, ⁴ 東医大 口腔外科, ⁵ 鶴大 歯 小児歯)
OF2-12	咬合不調和に起因する心機能障害に対する Empagliflozin の心臓保護効果 ○野村 高子 ¹ , 石川美佐緒 ² , 三ツ林喬央 ¹ , 松原 廉 ³ , 安部真理子 ⁴ , 松尾 一郎 ⁵ , 吹田 憲治 ¹ , 大貫 芳樹 ¹ , 奥村 敏 ¹ (鶴大 歯 生理, ² 鶴大 歯 解剖, ³ 鶴大 歯 小児歯, ⁴ 鶴大 歯 矯正, ⁵ 東医大 茨城医療セ 共同研究セ)
OF2-13	咬合不調和による咬筋の組織リモデリングにおける酸化ストレスの影響 ○松原 廉 ¹ , 吹田 憲治 ² , 成山明具美 ¹ , 伊藤 愛子 ³ , 松尾 一郎 ⁴ , 大貫 芳樹 ² , 朝田 芳信 ¹ , 奥村 敏 ² (鶴大 歯 小児歯, ² 鶴大 歯 生理, ³ 鶴大 歯 矯正, ⁴ 東医大 茨城医療セ 口外)
OF2-14	マウスにおける簡便な咬合力測定方法の開発 ○松尾 一郎 ¹ , 大貫 芳樹 ² , 吹田 憲治 ² , 石川美佐緒 ⁴ , 伊藤 愛子 ³ , 関 素子 ³ , 武田 莉 ³ , 野村 高子 ² , 成山明具美 ⁵ , 奥村 敏 ² (東医大 茨城医療セ 共同研究セ, ² 鶴大 歯 生理, ³ 鶴大 歯 矯正, ⁴ 鶴大 歯 解剖, ⁵ 鶴大 歯 小児歯)

9月6日(日) 8:50~9:40 G会場

一般口演 3 (神経) 座長: 豊田 博紀 (愛院大 歯 生理)

OG2-1	大脳皮質の抑制性シナプスで誘発される GABA _B 受容体に依存した長期増強応答 ○山本 清文, 小林 真之 (日大 歯 薬理)
OG2-2	閉口筋に生じる固有感覚が入力する小脳核から視床への投射の特徴 ○吉田 篤 ^{1,2} , 佐藤 文彦 ¹ , 堤 友美 ³ , 橋 吉寿 ⁴ , 大井 優紀 ⁵ , 森田 章子 ² , 孫 在隣 ¹ , 古田 貴寛 ¹ (阪大 院歯 口腔解剖 2, ² 宝塚医療大 口腔保健, ³ 兵庫医大 医 解剖, ⁴ 神戸大 院医 生理, ⁵ 宝塚医療大 鍼灸)
OG2-3	眼窩下神経損傷モデルにおける島皮質出力抑制による疼痛制御 ○小林 理美 ^{1,2} , 藤田 智史 ² , 小林 真之 ¹ (日大 歯 薬理, ² 日大 歯 生物)
OG2-4	生後発達から老化に至るまでにみられる, 視床の樹状突起スパインの形態変化 ○倉本恵梨子 ¹ , 後藤 哲哉 ² (鹿大 院医歯 2 生化, ² 鹿大 院医歯 機能形態)
OG2-5	歯根膜由来 Wnt5a を介した口腔-脳連関機構の解析—行動解析・MRI・NanoTerasu 放射光解析による検討— ○高橋 孝 ¹ , 佐藤 匡 ² , 赤坂龍之介 ¹ , 小久江優希 ¹ , 加藤 大花 ¹ , 吉田 卓史 ³ , 中村 卓史 ¹ , 若森 実 ¹ (東北大 院歯 歯科薬理, ² 北大 院歯 口腔機能解剖, ³ 帝京平成大 薬)

9月6日(日) 9:50~10:20 G会場

一般口演4(シグナル伝達)・・・・・・・・・・座長:春原 正隆(日歯大 生命歯 解剖1)

OG2-6	Intraflagellar transport protein 88 による細胞恒常性制御における YAP と VGLL4 の象牙芽前駆細胞特異的関与 ○河田かずみ ^{1,2} , 青山絵理子 ² , 滝川 正春 ² , 久保田 聡 ^{1,2} (岡大 院医歯薬 口腔生化, ² 岡大 院医歯薬 歯先端研セ)
OG2-7	I型受容体 ALK2 ノックアウトで明らかとなった BMP の新たなシグナル制御機構 ○片桐 岳信(埼玉大 先端研 ゲノム基礎)
OG2-8	咬合異常はレニン-アンジオテンシン系の活性化により, 咬筋のサルコペニアならびにリモデリングを誘導する ○伊藤 愛子 ¹ , 大貫 芳樹 ² , 吹田 憲治 ² , 石川美佐緒 ³ , 松尾 一郎 ⁴ , 安部真理子 ¹ , 関 素子 ¹ , 武田 莉 ¹ , 友成 博 ¹ , 奥村 敏 ² (鶴大 歯 矯正, ² 鶴大 歯 生理, ³ 鶴大 歯 解剖, ⁴ 東医大 茨城医療セ 共同研究セ)

9月6日(日) 13:20~14:00 G会場

一般口演7(炎症)・・・・・・・・・・座長:本田 義知(大歯大 口解)

OG2-9	小胞体ストレスは Toll 様受容体依存的炎症応答を増幅・遷延化する ○村上 智彦 ¹ , 中南 友里 ¹ , 高畑 佳史 ^{1,2} , 波多 賢二 ¹ (阪大 院歯 生化, ² 阪大 院歯 ゲノム編集)
OG2-10	miR-15b-5p によるマクロファージの炎症応答制御と歯周炎における機能的役割 ○佐野 朋美 ¹ , Yuan Meiqun ¹ , 溝上 顕子 ² , 兼松 隆 ¹ (九大 院歯 口腔機能分子, ² 九大 院歯 OBT 研究セ)
OG2-11	線維芽細胞特異的ヘパラン硫酸鎖の欠失は, 線維芽細胞のアポトーシス抑制を通じて創傷治癒を遅延する ○宇佐美 悠 ¹ , Li-Jie Li ^{1,2} , 廣瀬 勝俊 ¹ , 豊澤 悟 ¹ (阪大 院歯 口腔病理, ² 台湾台北医学大 歯学研究科)
OG2-12	ラットにおける気道浮腫再現組織モデル ○山崎 信也 ¹ , 古山 昭 ¹ , 大須賀謙二 ¹ , 佐藤 光 ² , 安部 将太 ² , 川合 宏仁 ² (奥羽大 歯 口腔生理, ² 奥羽大 歯 麻酔)

9月6日(日) 14:10~14:50 G会場

一般口演10(骨・軟骨1)・・・・・・・・・・座長:溝口 利英(東歯大 口腔科学研究セ)

OG2-13	模擬微小重力環境下で培養した骨芽細胞様細胞に対する LED 光の照射が細胞代謝活性に与える影響について ○永谷 理恵 ¹ , 杉田 好彦 ^{2,3} , 平野 光起 ¹ , 川口美須津 ^{1,3} , 田淵 雅子 ^{1,3} , 宮澤 健 ^{1,3} , 前田 初彦 ³ (愛院大 歯 矯正, ² 愛院大 歯 病理, ³ 愛院大 未来口腔医療研セ)
OG2-14	骨粗鬆症における新規治療標的細胞の探索と機能解明 ○神園 藍 ¹ , 李 傲男 ¹ , 自見英治郎 ^{1,2} (九大 院歯 口腔細胞工学, ² 九大 院歯 OBT 研究セ)
OG2-15	自然免疫応答制御分子 STING の骨形成能における新たな機能の解析 ○鈴木 啓(北大 遺制研 分子生体防御)
OG2-16	転写因子 Zic1 は骨芽細胞特異的エンハンサーの活性化を介して骨芽細胞分化を促進する ○若森 幹太 ¹ , 杉原真衣子 ¹ , 高畑 佳史 ² , 村上 智彦 ¹ , 波多 賢二 ¹ (阪大 院歯 生化, ² 阪大 院歯 ゲノム編集)

9月6日(日) 15:00~15:40 G会場

一般口演13(骨・軟骨2)・・・・・・・・・・座長:鈴木 崇弘(愛院大 歯 生化)

OG2-17	糖代謝障害は軟骨細胞の細胞老化と肥大軟骨様変化を引き起こす ○西田 崇 ¹ , 長尾有里香 ^{1,2} , 久保田 聡 ¹ (岡大 院医歯薬 口腔生化, ² 岡大 院医歯薬 口腔再建外科)
OG2-18	CCN3 は半月板欠損変形関節症マウスモデルにおける軟骨変性に必須である ○服部 高子, 久保田 聡(岡大 院医歯薬 口腔生化)
OG2-19	BMP9 による強力な骨分化誘導能は解糖系活性化と乳酸シグナルを介して発揮される ○成 昌典, 楠山 譲二(科学大 院医歯 生体情報継承)

骨芽細胞と骨細胞のビタミン D 受容体 (VDR) は、慢性腎臓病-ミネラル骨代謝病 (CKD-MBD) 前臨床モデルにおいて、高リン血症、炎症、骨代謝回転異常症の進行を抑制する

○中道 裕子^{1,2}, 劉 子洋^{2,3}, 曹 宇航², 堀部 寛治⁴, 何 治鋒¹, 宇田川信之^{1,2,5} (¹松歯大 総歯研, ²松歯大院 歯学独立研究科, ³河北医大, ⁴松歯大 解剖, ⁵松歯大 生化)

■ 一般演題（ポスター）

9月5日（土）9：00～18：00, 9月6日（日）9：00～13：00 ポスター会場

P-1	下顎孔伝達麻酔法における解剖学用語の体系的分析と手技別ランドマークの検討 ○井上 卓俊 ¹ , 山本 徹 ² , 崎山 浩司 ³ (1帝京大 医 解剖, 2新潟大 院医歯保 麻酔, 3明海大 歯 解剖)
P-2	陳旧性肩関節脱臼を呈した解剖体の解析 ○井上 知, 福島美和子, 野中 直子 (昭医大 歯 口腔解剖)
P-3	顎関節におけるコーンビーム CT 由来三次元下顎頭モデルの幾何学的再現性: 献体を用いた Standard Triangulated Language 直接比較による検証 ○杉元 敬弘, 山根 款, 高田 智史, 杉山 千真, 森 圭右, 上村 守 (大歯大 歯 解剖)
P-4	トランスクリプトーム解析に QIAGEN IPA および AI 推論を併用した secondary calciprotein particles による骨格筋分化抑制機序の探索 ○河野 尚平, 内部 健太, 寺山 隆司 (広大 院医系科学 顎顔面解剖)
P-5	遊離前腕皮弁移植術を前提にした前腕及び手の解剖学的構造物のヴァリエーション ○森田 一真, 松永 智, 鈴木佐弥子, 石束 勲, 田中 智人, 楊 天意, 宮本 依利, 関谷 凌, 阿部 伸一 (東歯大 解剖)
P-6	解剖実習環境における微生物汚染の施設間比較と耐性真菌の関与 ○永井 春菜 ^{1,2} , 眞島いづみ ³ , 芹川 雅光 ^{1,4} , 宇佐美晶信 ^{1,4} (1奥羽大 院歯 口腔機能解剖, 2奥羽大 歯 保存, 3奥羽大 歯 口腔病態解析制御, 4奥羽大 歯 生体構造)
P-7	右鎖骨下動脈を最終枝とする動脈起始異常及び非反回下喉頭神経の1例 ○伊藤 太郎 (愛院大 歯)
P-8	ヒト歯髄幹細胞における機械刺激応答チャネル PIEZO1 の血管新生制御への関与 ○折本 愛 ¹ , 中富 千尋 ² , 北村 知昭 ³ , 小野堅太郎 ¹ (1愛知医大 口外, 2九歯大 生理, 3九歯大 保存)
P-9	乳酸および酢酸緩衝ゲル二層法による <i>in vitro</i> 根面齲蝕モデルの開発 ○佐藤 涼一 ¹ , 小高 研人 ² , 杉原 直樹 ¹ (1東歯大 衛生, 2東歯大 放射線)
P-10	TGF- β 依存的に制御される炭酸脱水酵素 12 の成熟期エナメル質形成における役割 ○片岡 怜惟 ¹ , 大熊理紗子 ² , 高野 隼人 ³ , 山本 竜司 ² , 唐木田丈夫 ² , 野々山 駿 ¹ , 長野 孝俊 ¹ , 山越 康雄 ² (1鶴大 歯 歯周病, 2鶴大 歯 生化, 3鶴大 歯 小児歯)
P-11	TNAP 依存的加水分解は, エナメル質における局所的なリン酸生成に寄与する ○戸田 恭果 ¹ , 兒玉 羽矢 ¹ , 大熊理紗子 ² , 山本 竜司 ² , 濱仲 正士 ² , 長野 孝俊 ¹ , 山越 康雄 ² (1鶴大 歯 歯周病, 2鶴大 歯 生化)
P-12	エナメルマトリックスにおける TNAP の遊離機構の検討 ○菊地 開斗 ¹ , 山本 竜司 ² , 大熊理紗子 ² , 兒玉 羽矢 ³ , 今井千賀子 ³ , 山越 康雄 ² (1鶴大 歯 口腔リハビリ, 2鶴大 歯 生化, 3鶴大 歯 歯周病)
P-13	骨細胞における低酸素環境による OPG の上昇と Sclerostin の低下を介する骨形成促進作用 ○富永 知里 ^{1,2,3} , 鍛冶屋 浩 ^{2,3} , 山本 莉子 ^{1,2,3} , 河野 祐里 ^{1,2} , 藤田 亜美 ² (1福歯大 矯正, 2福歯大 細胞生理, 3福歯大 口腔医学研究セ)
P-14	日本人下顎第三大臼歯 CBCT 画像における歯髄・歯根膜評価と年齢との関連 ○落合 朗大 ¹ , 岩脇 淳志 ¹ , 坂 英樹 ^{1,2} (1明海大 歯 歯科法医, 2明海大 歯 歯法医セ)
P-15	ウシ歯根象牙質上で共培養した歯髄幹細胞の分化に対する半導体レーザー照射の影響 ○鎗田 将史 ¹ , 山口 晴香 ² , 三上 正人 ³ , 両角 俊哉 ¹ (1日歯大新潟 保存 1, 2日歯大新潟 生化, 3日歯大新潟 微生物)
P-16	<i>Runx2</i> によるマウス上顎第一大臼歯歯根分岐部および髄床底形成の制御 ○小川 咲希 ^{1,2} , 吉本 由紀 ^{2,3} , 三浦 重徳 ² , 濱田 充子 ⁴ , 緒方 駿 ^{1,2} , 内部 健太 ⁵ , 國松 亮 ¹ , 小守 壽文 ⁶ , 宿南 知佐 ² (1Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Orthod, 2Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Mol Biol Biochem, 3Science Tokyo, Dept Mol Craniofac Embryol Oral Histol, 4Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Oral Oncol, 5Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Calcif Tissue Biol, 6Nagasaki Univ Grad Sch Biomed Sci, Dept Skel Dev Regener Biol)
P-17	FDC-SP を用いたインプラント周囲上皮接着強化に関する研究 ○城戸 勇磨 ¹ , 池崎晶二郎 ² , 新藤 美湖 ¹ , 高満 正宜 ² , 大津 圭史 ² , 加倉 加恵 ¹ , 原田 英光 ² (1福歯大 インプラント, 2岩医大 歯 発生生物)
P-18	低浸透圧刺激による膜伸展は象牙芽細胞内の ATP 濃度を低下する ○藤野 后加 ^{1,2} , 木村 麻記 ¹ , 黄地 健仁 ¹ , 倉島 竜哉 ¹ , 若澤菜々恵 ^{1,3} , 澁川 義幸 ¹ , 山田 雅司 ² (1東歯大 生理, 2東歯大 歯内, 3東歯大 短大)
P-19	ラット臼歯皮下移植後の硬組織形成に関わる幹細胞の局在 ○渋谷 徹 ^{1,2} , 高橋 晶巳 ¹ , 柴田 俊一 ¹ , 入江 一元 ¹ , 建部 廣明 ² (1北医大 歯 解剖, 2北医大 歯 組織)
P-20	Dental pulp response in mature teeth after extra-oral subcutaneous transplantation from mice treated with NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 ○Montenegro Raudales Jorge Luis, Honda Masaki (Aichi-Gakuin Univ Sch Dent)

P-21	小臼歯と大臼歯の形態差を生み出す歯胚成長と咬頭形成の異時性の解析 ○山中 淳之, 田中裕太郎, 後藤 哲哉 (鹿大 院医歯 機能形態)
P-22	ブラジル産グリーンプロボリス抽出液とその成分の歯周病関連細菌への作用の検討 ○古澤なつき ¹ , 上野 恭平 ² , 新谷 耕平 ³ , 池野久美子 ⁴ , 中村源次郎 ⁴ , 大森 俊和 ¹ , 堀田 正人 ⁵ , 川木 晴美 ² (¹ 朝日大 PDI 岐阜歯科診療所, ² 朝日大 歯 口腔生化, ³ 朝日大 歯 理工, ⁴ (株) 秋田屋本店, ⁵ 朝日大)
P-23	FGF2 によるヒト臍帯血管周囲細胞の基質小胞性石灰化促進機構の解析 ○浅田 桜子 ¹ , 大熊理紗子 ² , 唐木田丈夫 ² , 山本 竜司 ² , 野々山 駿 ¹ , 山越 康雄 ² , 長野 孝俊 ¹ (¹ 鶴大 歯 歯周病, ² 鶴大 歯 生化)
P-24	侵襲性歯周炎関連 MMD2 変異における ER-Golgi 恒常性異常の解析 ○吉本 哲也 ¹ , 水野 智仁 ² , 加治屋幹人 ¹ (¹ 広大 口腔先端治療開発, ² 広大 歯周)
P-25	TRPV4 による加齢に伴う歯周組織破壊の抑制 ○吉本 怜子, 澤田 孟志, 高 瑋琦, 城戸 瑞穂 (佐賀大 医 組織神経解剖)
P-26	骨アパタイト-二酸化チタン界面の新組成非晶質有機物層はオッセオインテグレーションを抑制する ○斉藤 まり, 小沼 一雄, 山越 康雄 (鶴大 歯 生化)
P-27	糖尿病環境下における接合上皮および周囲微小環境の構造学的変化 ○池崎晶二郎, 小原 康輔, 大津 圭史, 原田 英光 (岩医大 歯 発生生物)
P-28	歯髄・歯根膜細胞間のリン酸依存性石灰化機構の比較検討 ○松澤 綾美, 小寺 稜, 石川美佐緒 (鶴大 歯 解剖)
P-29	唾液腺血流を標的とした新規口腔乾燥症治療法の開発 ○根津 顕弘, 谷村 明彦 (北医療大 歯 薬理)
P-30	LAMP3 Gly388Arg 変異による肺・唾液腺上皮障害の横断的解析 ○皆木 瞳 ¹ , 阪井 丘芳 ² , 滝川 正春 ¹ , 上岡 寛 ³ (¹ 岡大 学術院医歯薬 歯先端研セ, ² 阪大 院歯 顎治, ³ 岡大 学術院医歯薬 矯正)
P-31	唾液腺由来の細胞外小胞に含まれる口腔粘膜の治癒促進因子の検出 ○加藤 治, 横山 愛, 吉垣 純子 (日大松戸歯 生理)
P-32	中年期マウス顎下腺における細胞増殖能の加齢変化 ○柴垣 皓一, 小川 清美, 菊池憲一郎 (日歯大 生命歯 解剖 2)
P-33	唾液エクソソーム精製過程における細胞外小胞の電子顕微鏡解析 ○今井あかね ^{1,2} , 山口 晴香 ² , 岡 俊哉 ³ , 福井佳代子 ⁴ , 河内 美帆 ⁵ , 辻村麻衣子 ⁵ (¹ 日歯大新潟短大 歯科衛生, ² 日歯大新潟 生化, ³ 日歯大新潟 生物, ⁴ 日歯大新潟 薬理, ⁵ 日歯大新潟 解剖 2)
P-34	傷害後の耳下腺回復期における網羅的遺伝子解析 ○横山 愛, 加藤 治, 吉垣 純子 (日大松戸歯 生理)
P-35	腺房 Cdc42 欠損による外分泌組織喪失下における腺機能解析 ○長瀬 春奈 ¹ , 乙訓 貴之 ^{1,2} , 松岡 涼太 ^{1,2} , 大野 雄太 ¹ , 設楽 彰子 ³ , 柏俣 正典 ⁴ , 佐藤慶太郎 ¹ (¹ 朝日大 歯 薬理, ² 岐阜医療大 臨床検査, ³ 朝日大 歯 生物, ⁴ 朝日大 歯 基礎教育)
P-36	ラット顎下腺・舌下腺切除後の耳下腺筋上皮細胞の経時的変化 ○小野澤 豪 ^{1,2} , 長坂 新 ¹ , 藤井みゆき ¹ , 板東 康彦 ¹ , 天野 修 ¹ (¹ 明海大 歯 組織, ² 明海大 歯 口腔顎顔面外科)
P-37	スクレーリング解析および多様性解析による唾液プロテオーム構造変化の定量化: 喫煙およびうま味刺激の影響 ○古山 昭 ¹ , 大須賀謙二 ¹ , 川合 宏仁 ² , 山崎 信也 ¹ (¹ 奥羽大 歯 口腔生理, ² 奥羽大 歯 麻酔)
P-38	唾液腺分泌顆粒の処理機構に対するメトホルミンの影響 ○藤井みゆき ¹ , 吉垣 純子 ² , 長坂 新 ¹ , 坂東 康彦 ¹ , 小野澤 豪 ³ , 天野 修 ¹ (¹ 明海大 歯 組織, ² 日大松戸歯 生理, ³ 明海大 歯 口腔顎顔面外科)
P-39	舌下腺腺房細胞の振動性 Cl ⁻ 分泌電流に対する STING activator の急性作用 ○岩本 友馬, 酒寄 信幸, 杉田 誠 (広大 院医系科学 口腔生理)
P-40	卵巣摘出歯周炎ラットの損傷機構-エストロゲンの直接作用と禁忌因子の模索 ○千田 寧々 ¹ , 稲葉啓太郎 ² , 浜田 信城 ² , 天野カオリ ¹ (¹ 神歯大 院歯 解剖, ² 神歯大 院歯 口腔細菌)
P-41	老化が耳下腺の副交感性コリン作動性血流増加反応に及ぼす影響と唾液分泌低下との関連性 ○佐藤 寿哉, 島谷 真梨, 石井 久淑 (北医療大 歯 生理)
P-42	胎生期マウス上顎臼歯歯胚における <i>PLOD2</i> および血管内皮細胞マーカー遺伝子の時空間発現解析 ○春原 正隆, 平田 夏子, 鈴木 金吾 (日歯大 生命歯 解剖 1)
P-43	プロスタサイクリン類似体が MC3T3-E1 細胞に与える影響の比較検討 ○汪 子傑 ¹ , 寒川 延子 ² , 井上 博 ² , 合田 征司 ² , 柏木 宏介 ³ (¹ 大歯大 院 有歯, ² 大歯大 生理, ³ 大歯大 有歯)

P-44	CCR3antagonist は骨・歯根吸収抑制能をもった非細胞性外傷治療薬になりうる ○林 勇輝, 井上 唯衣, 名和 弘幸 (愛院大 歯 小児歯)
P-45	マウス胎仔の舌組織内と大血管内腔に分布する一次赤芽球の β H1 グロビンと $\epsilon\gamma$ グロビンの発現解析による一次赤芽球成熟度の比較 ○横山美世子, 鈴木 金吾, 春原 正隆 (日歯大 生命歯 解剖 1)
P-46	MSC-derived spontaneous spheroids suppress the senescence-associated secretory phenotype and promote osteogenesis via NRF2 signaling ○孔 晶晶 ¹ , 朱 德超 ¹ , 李 憲起 ^{1,2,3} (¹ Dept Hard Tissue Res, Grad Sch Oral Med, Matsumoto Dent Uni, ² Dept Oral Maxillofac Surg, Matsumoto Dent Univ, ³ Inst Oral Sci, Matsumoto Dent Univ)
P-47	Crouzon 症候群患者由来歯髄幹細胞における発現変動遺伝子解析 ○鳥居 大祐, 筒井 健夫 (日歯大 生命歯 薬理)
P-48	アカハライモリ下顎再生過程における組織分化マーカーの発現プロファイリング ○藤田 和也, 坪崎 健斗, 埴 太有, 田谷 雄二, 工藤 朝雄, 佐藤かおり, 添野 雄一 (日歯大 生命歯 病理)
P-49	アネキシン A5 はセメント質石灰化を抑制する ○出野 尚, 中島 和久, 二藤 彰 (鶴大 歯 薬理)
P-50	胎生期マウスの口唇および指趾形成過程における <i>Msx1</i> 遺伝子の発現解析 ○中富 満城 ¹ , 楠山 譲二 ² (¹ 産業医大 産業保健 人間情報科学, ² 科学大 院医歯 生体情報継承)
P-51	歯の上皮組織の Transit-amplifying 細胞に発現する遺伝子群の同定と制御機構の解明 ○中島結美子, 山川 允仁, 黒厚子璃佳, 大石 敦之, 和田 奏絵, 岩本 勉 (科学大 院医歯 小児歯・障害者歯)
P-52	低出力超音波パルス刺激による損傷神経再生促進に対する Nerve growth factor の役割 ○百瀬 千裕 ^{1,2} , 人見 涼露 ² , 篠田 雅路 ² (¹ 横浜市大 院医 顎顔面口腔機能制御, ² 日大 歯 生理)
P-53	歯冠周囲粘液線維性過形成症 20 例の臨床病理組織学的検討 ○大野 淳也, 佐野 拓人, 岡田 康男 (日歯大新潟 生命歯 病理)
P-54	Sost 欠損の骨形成促進作用は Opg 欠損によって誘導される皮質骨異化作用を部分的に相殺する ○小出 雅則 ¹ , 山下 照仁 ^{1,2} , 小林 泰浩 ¹ , 中村美どり ^{1,3} , 宇田川信之 ^{1,3} (¹ 松歯大 総歯研, ² 松歯大 化学, ³ 松歯大 生化)
P-55	HDAC3 による顎骨骨髓由来間葉系間質細胞の石灰化能制御機構解明 ○宮田 春香 ¹ , 末廣 史雄 ² (¹ 鹿大 院医歯 顎顔面補綴, ² 鹿大病院 義歯インプラント)
P-56	骨抽出物中に含まれる TGF- β とオステオポンチンの相互作用の検証 ○郡 啓介 ^{1,2} , 山本 竜司 ² , 大熊理紗子 ² , 唐木田丈夫 ² , 白井 麻衣 ¹ , 山越 康雄 ² (¹ 鶴大 歯 口腔リハビリ, ² 鶴大 歯 生化)
P-57	Gb3 合成酵素欠損は骨修復を抑制する ○佐奈 愛梨 ^{1,2} , 長尾 麻由 ¹ , 佐藤 琢麻 ² , 田淵 雅子 ² , 宮澤 健 ² , 濱村 和紀 ¹ (¹ 愛院大 歯 薬理, ² 愛院大 歯 矯正)
P-58	Effective utilization of coral-derived prototype calcium carbonate granules for bone formation in extraction sockets ○Yamaoka Chikako ¹ , Okamura Tomoharu ² , Ikeda Hayato ³ , Okamori Daisuke ¹ , Kubo Hirohito ³ , Tominaga Kazuya ² , Nishiura Aki ¹ (¹ Osaka Dent Univ Dept Orthodont, ² Osaka Dent Univ Dept Oral Pathol, ³ Osaka Dent Univ First Dept Oral Maxillofac Surg)
P-59	<i>Runx2</i> ミスセンス変異マウスにおいて Sost 欠損は頭頂間骨の骨厚を回復させるが縫合部の成長を改善しない ○緒方 駿 ^{1,2} , 伊藤 翔太 ¹ , 國松 亮 ¹ , 小川 咲希 ^{1,2} , 内部 健太 ³ , 宿南 知佐 ² (¹ 広大 院医系科学 矯正, ² 広大 院医系科学 生体分子機能, ³ 広大 院医系科学 顎顔面解剖)
P-60	Biodegradation behavior of motipora digitata-derived prototype bone graft granules of different sizes in extraction sockets ○Kawahara Saki ¹ , Okamura Tomoharu ² , Ikeda Hayato ³ , Yoshida Aya ¹ , Kubo Hirohito ³ , Tominaga Kazuya ² , Nishiura Aki ¹ (¹ Osaka Dent Univ Dept Orthodont, ² Osaka Dent Univ Dept Oral Pathol, ³ Osaka Dent Univ First Dept Oral Maxillofac Surg)
P-61	骨標的型 β -シクロデキストリンリン酸による骨吸収抑制 ○吉川 美弘 ¹ , 津田 進 ² (¹ 大歯大 歯 生化, ² 大歯大 歯 化学)
P-62	マウス脛骨におけるペリサイトーセプトクラスト系統の軟骨膜由来 ○坂東 康彦 ¹ , 長坂 新 ¹ , 藤井みゆき ¹ , 小野澤 豪 ² , 天野 修 ¹ (¹ 明海大 歯 組織, ² 明海大 歯 口腔顎顔面外科)
P-63	Spatiotemporal monitoring of alveolar bone remodeling dynamics during orthodontic tooth movement (OTM) in mice ○Nie Xiuping, Kurosaka Hiroshi, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi (阪大 院歯 矯正)
P-64	矯正学的歯の移動における炎症誘発性好中球による破骨細胞形成制御機構の解明：単一細胞解析による検討 ○大堀 文俊 ¹ , 北浦 英樹 ¹ , 金高 弘恭 ^{1,2} (¹ 東北大 院歯 顎口腔矯正, ² 東北大 院医工 先進歯科医工)
P-65	骨芽細胞コラーゲン恒常性に関わる Rab ファミリーの網羅的探索 ○柿原 嘉人 ¹ , Castillo Stephanny ^{1,2} , 照沼 美穂 ² (¹ 新潟大 院医歯保 歯科薬理, ² 新潟大 院医歯保 口腔生化)

P-66	レチノイン酸シグナルによる軟骨細胞の段階的分化制御 ○内部 健太, 河野 尚平, 寺山 隆司 (広大 院医系科学 顎顔面解剖)
P-67	呼吸鎖複合体 I の阻害は骨芽細胞の石灰化能を強化する ○藤原 恭子 ¹ , 鶴見 春乃 ² , 高橋 富久 ¹ (¹ 日大 歯 解剖 I, ² 日大 歯 矯正)
P-68	献体を用いた茎突舌骨靱帯と第二茎突舌骨筋の解剖組織学的解析 ○高橋 昌己, 柴田 俊一, 渋井 徹, 入江 一元 (北医療大 歯)
P-69	アレルギー炎症による骨減少における ALDH2 の関与 ○余 洋, 高 玮琦, 吉本 怜子, 澤田 孟志, 城戸 瑞穂 (佐賀大 医 組織神経解剖)
P-70	末梢神経損傷による隣接非損傷神経から脊髄後角ニューロンへの収束性侵害受容入力活性化 ○寺山 隆司, 内部 健太, 河野 尚平 (広大 院医系科学 顎顔面解剖)
P-71	脚橋被蓋核刺激時の嚥下反射減弱における巨大細胞網様核の関与 ○押切 由衣 ¹ , 佐藤 義英 ² , 大橋 誠 ¹ (¹ 日歯大新潟 麻酔, ² 日歯大新潟 生理)
P-72	脚橋被蓋核の電気刺激による開口反射の変調 ○池澤 靉輔 ¹ , 佐藤 義英 ² , 両角 俊哉 ¹ (¹ 日歯大新潟 保存 1, ² 日歯大新潟 生理)
P-73	抜歯により誘発される認知能低下作用へのオキシトシン投与効果 ○関 貴良史 ^{1,2} , 鍛冶屋 浩 ^{2,3} , 前芝 宗尚 ¹ , 後藤加寿子 ⁵ , 富永 知里 ⁴ , 都築 尊 ¹ (¹ 福歯大 有床義歯, ² 福歯大 口腔医学研究セ, ³ 福歯大 細胞生理, ⁴ 福歯大 矯正, ⁵ 福医短大 歯科衛生)
P-74	ラット閉口筋筋紡錘感覚を受容する小脳核領域から橋延髄における三叉神経運動ニューロンおよびその運動前ニューロンへの投射 ○佐藤 文彦 ¹ , 堤 友美 ^{1,2} , 古田 貴寛 ¹ , 孫 在隣 ¹ , 大井 優紀 ³ , 天野 真衣 ⁴ , 森田 章子 ⁵ , 加藤 隆史 ⁶ , 橘 吉寿 ⁷ , 吉田 篤 ^{1,5} (¹ 阪大 院歯 系統・神経解剖, ² 兵庫医大 医 解剖 (神経), ³ 宝塚医療大 保健 鍼灸, ⁴ 宝塚医療大 保健 理学療法, ⁵ 宝塚医療大 保健 口腔保健, ⁶ 阪大 院歯 生理, ⁷ 神戸大 院医 生理)
P-75	NGF 分化 PC12 細胞におけるロテノン誘発性神経突起・ミトコンドリア障害に対する植物由来芳香族化合物の保護効果 ○川口 高徳 ¹ , Acra Alejandro ² , 松下 歩夢 ¹ , 佐藤 元 ¹ , 坂上 宏 ² , 安達 一典 ¹ (¹ 明海大 歯 薬理, ² 明海大 歯 M-RIO)
P-76	遅発性パーキンソン病モデルマウスに表出する腸管運動障害メカニズムの探索 ○佐藤 元, 川口 高徳, 松下 歩夢, 安達 一典 (明海大 歯 薬理)
P-77	離乳後マウスの咀嚼機能発達を解析するためのシステム開発 ○山本 祐士 ¹ , 倉本恵梨子 ² , 金丸 祐也 ³ , 後藤 哲哉 ⁴ , 山座 治義 ¹ (¹ 鹿大 院医歯 小児歯, ² 鹿大 院医歯 2 生 化, ³ 鹿大 歯 歯, ⁴ 鹿大 院医歯 機能形態)
P-78	ECM 嗜好性を標的とした口腔癌浸潤機序の解析 ○工藤 朝雄, 埴 太宥, 佐藤かおり, 田谷 雄二, 添野 雄一 (日歯大 生命歯 病理)
P-79	<i>In vivo</i> セレクション法を用いた高骨浸潤性口腔癌細胞の樹立と解析 ○Funayama Norika ^{1,2} , 若森 幹太 ¹ , 杉原真衣子 ¹ , 村上 智彦 ¹ , 常松 貴明 ³ , 波多 賢二 ¹ (¹ 阪大 院歯 生 化, ² 阪大 院歯 口外 2, ³ 徳大 院医歯薬 口腔病理)
P-80	口腔扁平上皮癌における液-液相分離を介した RBM39 と YAP/TAZ 凝集体による転写制御機構の解明と新規治療法への展開 ○小林 幸奈 ¹ , 加治屋幹人 ² , 安藤 俊範 ¹ (¹ 広大 院医系科学 口腔顎顔面病理病態, ² 広大 病院 口腔検査・先端治療)
P-81	マウス刺激脾細胞のインターフェロン γ 産生能におよぼす 10T1/2 の抑制効果は栄養状態によって改変される ○神谷 真子 ¹ , 梅村 直己 ² , 上野 恭平 ² , 村松 泰徳 ³ , 川木 晴美 ² , 近藤 信夫 ⁴ (¹ 朝日大 保 救急, ² 朝日大 歯 口腔生 化, ³ 朝日大 歯 口外, ⁴ 朝日大 歯 化学)
P-82	CD44 バリエーションによる上皮間葉移行制御機構の解明 ○池内 美優, 北尾 洋之 (福歯大 口腔医学研究セ)
P-83	HERS 細胞の EMT/MET 可塑性に着目した歯原性腫瘍発生機序の解析 ○原田 英光, 池崎晶二郎, 小原 康輔, 大津 圭史 (岩医大 歯 発生生物)
P-84	全ゲノム倍化を経由するがんの不均一性獲得の分子機構 ○新開 穂波, 北尾 洋之 (福歯大 口腔医学研究セ)
P-85	NF- κ B p65 deamidation at N139 promotes malignant progression and bone destruction in oral squamous cell carcinoma ○Tu Yiran ¹ , Katagiri Takenobu ² , Jimi Eijiro ^{1,3} (¹ Kyushu Univ Fac Dent Sci, Lab Mol Cell Biochem, ² Saitama Med Univ Adv Res Cent, Div Biomed Sci, ³ Kyushu Univ Fac Dent Sci, OBT Res Cent)
P-86	抗癌剤投与は抜歯部マクロファージの階層構造を変化させる ○黒嶋伸一郎 ^{1,2} , 長谷川智香 ³ (¹ 北大 院歯 冠橋義歯補綴, ² 長大 院医歯薬 インプラント, ³ 北大 院歯 硬組織微細構造)
P-87	マウス薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) モデルにおける骨治癒不全と全身免疫応答の解析 ○梅村 直己, 上野 恭平, 川木 晴美 (朝日大 歯 口腔生 化)

P-88	メカニカルストレスが歯肉上皮細胞の pro-IL-1 β 発現におよぼす影響 ○Li Chengwei, 井上 博, 合田 征司, 寒川 延子 (大歯大 生理)
P-89	LTA がヒト歯髄線維芽細胞様細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響 ○Hou Yuxi ¹ , 井上 博 ² , 寒川 延子 ² , 合田 征司 ² , 柏木 宏介 ¹ (大歯大 有歯, 大歯大 生理)
P-90	<i>P. gingivalis</i> LPS impairs inflammation-associated macrophage phagocytosis under low A β conditions ○Fang Xinbei ¹ , 武 洲 ^{1,2} , 桂 淑格 ^{1,3} , 佐野 朋美 ¹ , 兼松 隆 ¹ (九大 院歯 口腔機能分子, 九大 院歯 OBT 研究セ, 九大 院歯 口腔顎顔面外科)
P-91	<i>P. gingivalis</i> LPS promotes neurotoxic microglial polarization in an Amyloid- β Exposure Environment through NF- κ B activation and mitochondrial dysfunction ○桂 淑格 ¹ , 武 洲 ^{2,3} , 佐野 朋美 ² , 兼松 隆 ² (九大 院歯 口腔顎顔面外科, 九大 院歯 口腔機能分子, 九大 院歯 OBT 研究セ)
P-92	TNF- α 刺激によるセメント芽細胞の炎症応答および MAPK 経路の関与 ○Liu Daoyi ¹ , 井上 博 ² , 根本 英二 ³ , 山田 聡 ³ , 合田 征司 ² , 本田 義知 ¹ (大歯大 解剖, 大歯大 生理, 東北大 歯内歯周)
P-93	IL-34 欠損レポーターマウスを用いた歯周組織炎症における IL-34 の役割の解析 ○堀部 寛治 ¹ , 西田 大輔 ¹ , 中道 裕子 ² , 平賀 徹 ¹ (松歯大 解剖, 松歯大 総歯研)
P-94	カフェイン酸フェネチルエステル (CAPE) による刺激脾細胞の Th2 サイトカイン群制御と IL-2 の役割 ○ラハマン シファ ¹ , 鶴田はねみ ¹ , 神谷 真子 ² , 池野久美子 ³ , 中村源次郎 ³ , 川木 晴美 ⁴ , 奥山 克史 ¹ , 近藤 信夫 ⁵ (朝日大 歯 保存・歯冠修復, 朝日大 保健医療 化学, 秋田屋本店 研究開発部, 朝日大 歯 口腔生化, 朝日大 歯 化学)
P-95	<i>Candida</i> 属真菌による多様な免疫背景を有するマウス脾細胞における IL-18 および PD-L1 産生の誘導 ○玉井利代子, 山家 尚仁, 清浦 有祐 (奥羽大 歯 口腔病態解析制御)
P-96	可溶性タンパク質抗原に対する水酸アパタイトのアジュバント効果 ○瀧澤 智美, 齋藤 真規, 泉福 英信 (日大松戸歯 感染免疫)
P-97	腸内細菌叢 dysbiosis に伴う Treg 機能異常を介した口腔扁平苔癬の病態形成 ○横溝 志保 ¹ , 金子 直樹 ^{2,3} , 森山 雅文 ³ , 川野真太郎 ¹ (九大 院歯 顎顔面腫瘍制御, 九大 院歯 OBT 研究セ, 九大 院歯 口腔顎顔面外科)
P-98	<i>Candida auris</i> による播種性真菌感染症におけるサイトカインの役割 ○森 正太郎 ¹ , 豊永 憲司 ^{1,2} , 永尾 潤一 ^{1,2} , 岸川 咲吏 ^{1,2} , 岩沼 青葉 ¹ , 國井 貴文 ¹ , 田中 芳彦 ^{1,2} (福歯大 感染生物, 福歯大 口腔医学セ)
P-99	ミュータンス連鎖球菌によって誘導されるう蝕における自然免疫の役割 ○岩沼 青葉 ¹ , 豊永 憲司 ^{1,3} , 永尾 潤一 ^{1,3} , 岸川 咲吏 ^{1,3} , 森 正太郎 ¹ , 國井 貴文 ¹ , 岡 暁子 ^{2,3} , 田中 芳彦 ^{1,3} (福歯大 感染生物, 福歯大 小児歯, 福歯大 口腔医学研究セ)
P-100	細菌性リポペプチドの細胞内認識は caspase-4/5 依存的 non-canonical インフラマソーム経路を活性化する ○堂前 英資, 森 大気, 花岡麻里子, 引頭 毅 (朝日大 歯 口腔微生物)
P-101	敗血症起因グラム陰性菌由来 LPS のヒト caspase-4 活性化能における菌種差の解析 ○花岡麻里子, 堂前 英資, 森 大気, 引頭 毅 (朝日大 歯 口腔微生物)
P-102	プロバイオティクスの腸管投与による歯周病の抑制効果 ○國井 貴文 ^{1,2} , 永尾 潤一 ^{1,3} , 岸川 咲吏 ^{1,3} , 豊永 憲司 ^{1,3} , 森 正太郎 ¹ , 岩沼 青葉 ¹ , 吉永 泰周 ^{2,3} , 田中 芳彦 ^{1,3} (福歯大 感染生物, 福歯大 歯周, 福歯大 口腔医学研究セ)
P-103	病原真菌カンジダに対する特異的な免疫応答を誘導する抗原の特定 ○有働 優香 ^{1,2} , 浦崎 奈緒 ^{1,2} , 西原 理央 ^{1,2} , 永尾 潤一 ^{2,3} , 田中 芳彦 ^{2,3} (福歯大 リサーチスチューデント, 福歯大 感染生物, 福歯大 口腔医学セ)
P-104	新興真菌 <i>Candida auris</i> 血流感染における免疫受容体シグナル関連分子の機能解析 ○豊永 憲司 ^{1,2} , 岸川 咲吏 ^{1,2} , 永尾 潤一 ^{1,2} , 岩沼 青葉 ¹ , 森 正太郎 ¹ , 田崎 園子 ¹ , 國井 貴文 ¹ , 田中 芳彦 ^{1,2} (福歯大 感染生物, 福歯大 口腔医学研究セ)
P-105	マスト細胞における骨代謝関連分子の役割の解析 ○千葉 紀香, 大西 智和, 松口 徹也 (鹿大 院医歯 口腔生化)
P-106	大規模コホートデータに基づく生理的口臭に関する舌苔細菌叢の特徴解析：ネットワーク内で中心性の高い菌の探索と生理的口臭の機序検討 ○藤井 秀駿 ¹ , 田村 好弘 ² , 小林 恒 ² (小林製薬 (株), 弘前大 院医 歯科口腔外科)
P-107	<i>Streptococcus gordonii</i> を活用したプロバイオティクスの開発に向けた基礎研究 ○林田 尚斗 ¹ , 金淵 英莉 ² , 田代有美子 ² , 堀江 哲郎 ¹ , 内川真由美 ³ , 田中とも子 ¹ (日歯大 歯 衛生, 日歯大 歯 微生物, 日歯大 歯 小児歯)
P-108	感染部位依存的に発現する肺炎球菌タンパク質の解析 ○平山 悟 ¹ , 磯野 俊仁 ¹ , 土門 久哲 ^{1,2} , 寺尾 豊 ^{1,2} (新潟大 院医歯保 微生物, 新潟大 院医歯保 高度口腔)
P-109	ウシラクトフェリンは JAK/STAT 経路を介して抗ウイルス作用を部分的に阻害する ○小林美智代 ¹ , 前田 豊信 ² , 遊佐 淳子 ³ , 加藤 靖正 ² (奥羽大 歯 口腔衛生, 奥羽大 歯 口腔生化, 奥羽大 歯 口腔病理)

P-110	<i>Prevotella intermedia</i> 前刺激による IL-1 β 産生および NLRP3 インフラマソーム活性化の抑制 ○笠井満知子 ¹ , 武部 克希 ¹ , 内藤真理子 ² , 長谷部 晃 ¹ (¹ 北大 院歯 微生物, ² 長大 院医歯薬 微生物)
P-111	年齢と唾液細菌叢の関連および <i>Porphyromonas gingivalis</i> を含む歯周病関連細菌の存在比率の特徴 ○山 和馬 ¹ , 南木 悠 ² , 堤 康太 ¹ , 近澤 貴士 ¹ , 牧 利一 ¹ , 工藤 宏史 ² (¹ ライオン (株) 研究技術セ, ² (株) サイキンソー)
P-112	S-PRG フィラーの口腔微生物に対する抗菌効果と臨床応用の可能性について ○田村 宗明 ^{1,2} , 今井 健一 ^{1,2} (¹ 日大 歯 感染免疫, ² 日大 総歯研 生体防御)
P-113	<i>Porphyromonas gingivalis</i> 由来細胞外膜小胞の肝移行とクッパー細胞活性化による MASH 発症機序の検討 ○吉田 賀弥 ¹ , 大塚 邦紘 ² , 廣島 佑香 ³ , 尾崎 和美 ¹ (¹ 徳大 口腔保健支援, ² 徳大 口腔病理, ³ 徳大 口腔微生物)
P-114	グリチルリチン酸ジカリウムのディスバイオーシス抑制を介した口臭関連物質の産生抑制 ○小原 幹太 ¹ , 富山 潔 ² , 山 和馬 ¹ , 堤 康太 ¹ , 近澤 貴士 ¹ , 牧 利一 ¹ , 向井 義晴 ² (¹ ライオン (株) 研究技術セ, ² 神歯大 歯 保存修復)
P-115	希少糖による <i>Streptococcus mutans</i> の増殖およびう蝕関連因子への影響 ○竹本 瑞季 ¹ , 飯島 重樹 ¹ , 三上 正人 ² (¹ 日歯大新潟 矯正, ² 日歯大新潟 微生物)
P-116	Alterations in Hepatic Drug-Metabolizing Responses Induced by Periodontal Pathogenic Bacteria ○Miura Toshitaka, Ishikawa Taichi (Iwate Med Univ Sch Div Mol Microbiol)
P-117	歯周病原細菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> と <i>Chlamydia pneumoniae</i> の共感染がオートファジー動態に与える影響の検討 ○加藤 綾香 ^{1,2} , 内記 良一 ² , 長谷川義明 ² , 名和 弘幸 ¹ (¹ 愛院大 歯 小児歯, ² 愛院大 歯 微生物)
P-118	Nutritional stunting is linked to reduced oral microbiome stability and reconfigured microbial networks in children : A pilot intervention study ○Widyarman Armelia Sari ¹ , Sumardy Ma Swiluva Sigalovada Swilly ^{1,2} , 桑田 啓貴 ³ (¹ Tzu Chi School, Jakarta, Indonesia, ² トリサクティ大 歯, ³ 昭医大 歯)
P-119	Growth-Inhibitory effects of specific IgY against fusobacterium nucleatum and Its application to a five-species oral biofilm model ○Sin Tszhei ^{1,2,3} (¹ 大歯大, ² Graduate School of Dentistry (Department of Removable Prosthodontics and Occlusion), Osaka Dental University, ³ Department of Microbiology, Osaka Dental University, ⁴ Department of Removable Prosthodontics and Occlusion, Osaka Dental University)
P-120	<i>Porphyromonas gingivalis</i> による歯肉細胞の剥離作用に対するストレプトリシンが及ぼす影響の解析 ○広瀬雄二郎 ¹ , 坂東 絢子 ¹ , 田村 レネ ^{1,2} , 森 あり沙 ^{1,3} , 西村 祐真 ^{1,3} , 大野 誠之 ^{1,4} , 川端 重忠 ^{1,5} (¹ 阪大 院歯 口腔細菌, ² 阪大 院歯 クラウンブリッジ, ³ 阪大 院歯 口外2, ⁴ 阪大 院歯 バイオインフォ, ⁵ 阪大 CiDER)
P-121	<i>Prevotella intermedia</i> の DNase はバイオフィルムと NET 形成を阻害する ○哲翁 ふみ, 佐々木祐子, 雪竹 英治, 内藤真理子 (長大 院医歯薬 口腔病原微生物)
P-122	Effects of probiotics water kefir consumption on systemic health in Indonesian women : A controlled pilot study ○Sumardy Ma Swiluva Sigalovada Swilly ^{1,2} , Widyarman Armelia Sari ^{1,2} , 桑田 啓貴 ³ (¹ Tzu Chi School, Jakarta, Indonesia, ² トリサクティ大 歯, ³ 昭医大 歯)
P-123	<i>Fusobacterium nucleatum</i> 由来外膜小胞によるミクログリア神経炎症反応に対するオレイン酸の抑制効果 ○Huang Zhexi, 南部 隆之, 円山 由郷, 瀧川 博樹, 沖永 敏則 (大歯大 微生物)
P-124	メディカルハーブ抽出液の口腔細菌に対する抗菌作用およびマクロファージ炎症応答制御能の解析 ○沖田 楓, 川野 亜希 (神常大 口保)
P-125	パンコマイシン曝露下における肺炎球菌の転写応答の解析 ○坂東 絢子 ¹ , 広瀬雄二郎 ¹ , 田村 レネ ^{1,2} , 森 あり沙 ^{1,3} , 西村 祐真 ^{1,3} , 池田 恵莉 ¹ , 大野 誠之 ^{1,4} , 川端 重忠 ^{1,5} (¹ 阪大 院歯 口腔細菌, ² 阪大 院歯 クラウンブリッジ, ³ 阪大 院歯 口外2, ⁴ 阪大 院歯 バイオインフォ, ⁵ 阪大 CiDER)
P-126	歯周病原細菌 <i>Capnocytophaga ochracea</i> における ECF シグマ因子 Coch_0230 の変異株作製と性状解析 ○菊池有一郎, 国分 栄仁, 米澤 英雄 (東歯大 微生物)
P-127	硝酸塩による口腔 <i>Rothia</i> 属の増殖促進メカニズム～代謝の観点から～ ○柴田 怜 ^{1,2} , 鷲尾 純平 ¹ , 江副 和子 ¹ , 安彦 友希 ¹ , 佐藤 聡子 ¹ , 金高 弘恭 ² , 高橋 信博 ³ (¹ 東北大 院歯 口腔生化, ² 東北大 院歯 顎口腔矯正, ³ 東北大 院歯)
P-128	義歯装着高齢者における口腔内カンジダ属真菌の分布と病原性 ○西村 尚弘 ^{1,2} , 池田 恵莉 ¹ , 広瀬雄二郎 ¹ , 東 孝太郎 ² , 川端 重忠 ^{1,3} (¹ 阪大 院歯 口腔細菌, ² 阪大 院歯 義歯・高齢, ³ 阪大 感染症総合教育研究拠点)
P-129	インフルエンザに合併する肺炎球菌性肺炎の病態増悪機構における GP96 の役割 ○橋本 梨央 ^{1,2} , 高原 悠樹 ^{3,4} , 赤松由佳子 ^{3,5} , 石本 由祐 ^{1,2} , 田中 栄二 ² , 川端 重忠 ³ , 住友 倫子 ¹ (¹ 徳大 院医歯薬 口腔微生物, ² 徳大 院医歯薬 顎顔面矯正, ³ 阪大 院歯 口腔細菌, ⁴ 阪大 院歯 クラウンブリッジ, ⁵ 阪大 歯病障害歯)
P-130	歯周病原細菌感染は脳に神経免疫学的変化を引き起こす ○岸川 咲史 ¹ , 永尾 潤一 ^{1,2} , 豊永 憲司 ^{1,2} , 岩沼 青葉 ¹ , 國井 貴文 ¹ , 森 正太郎 ¹ , 田崎 園子 ¹ , 田中 芳彦 ^{1,2} (¹ 福歯大 感染生物, ² 福歯大 口腔医学研究セ)

P-131	アユ冷水病由来 <i>Flavobacterium oncorhynchi</i> の病原関連性状解析 ○佐藤 啓子¹, 近藤 好夫¹, 吉津 智樹¹, 内藤真理子¹, 佐藤 主税^{2,3}, 門脇 知子¹ (¹長大, ²産総研, ³日大)
P-132	<i>Candida albicans</i> のペプチド毒素カンジダリシンのアミロイド様線維形成性の解析 ○森 大気, 花岡麻里子, 堂前 英資, 引頭 毅 (朝日大 歯 口腔微生物)
P-133	Inhibitory effect of former <i>Lactobacillus</i> species on the growth of <i>Candida albicans</i> ○Pareson Thanaporn^{1,2}, Mousa Haneen Raafat Fathi^{1,3}, 安彦 友希¹, 鷺尾 純平¹, 高橋 信博⁴ (¹Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, ²Div Ped Dent, Dept Orthod Ped Dent, Fac Dent, Chiang Mai Univ, ³Ped Dent Dent Public Health Dept, Fac Dent, Ain Shams Univ, ⁴Tohoku Univ Grad Sch Dent)
P-134	口腔バイオフィルム構成細菌の表面抗原と凝集機構について ○水野 有梨^{1,2}, 森崎 弘史², 深町はるか², 牧浦 知輝², 桑田 啓貴² (¹昭医大 歯 保存修復, ²昭医大 歯 口腔微生物)
P-135	微小重力環境下における口腔細菌の増殖動態およびタンパク質発現変化の解析 ○花井 亮丞^{1,2}, 廣畑 誠人², 杉田 好彦³, 佐藤 琢麻¹, 前田 初彦⁴, 長谷川義明², 宮澤 健¹ (¹愛院大 歯 矯正, ²愛院大 歯 微生物, ³愛院大 歯 口腔病理・歯科法医, ⁴愛院大 未来口腔医療研セ)
P-136	<i>Streptococcus mitis</i> が保有する ABC トランスポーターの機能の探索 ○倉茂 遙佳^{1,2}, 松本 愛理¹, 大貝 悠一¹, 中田 匡宣¹ (¹鹿大 院医歯 口腔微生物, ²鹿大 院医歯 歯周病)
P-137	<i>Streptococcus sobrinus</i> における two-component system を介したバシトラシン耐性獲得機構の解析 ○有田 拓矢^{1,2}, 松尾 美樹¹, 西濱 早紀¹, 柴 秀樹², 小松澤 均¹ (¹広大 院医系科学 細菌, ²広大 院医系科学 歯髄生物)
P-138	歯周病原菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> の <i>lolA</i> および <i>lolB</i> 単独欠損株を用いた <i>LolA</i> 様および <i>LolB</i> 様タンパク質の機能解析 ○廣畑 誠人, 内記 良一, 大石 明広, 西川 清, 長谷川義明 (愛院大 歯 微生物)
P-139	Classification of tongue microbiota composition based on absolute abundance data using the 16S rRNA gene amplification analysis with spike-in DNA ○Wu Dong, Ma Jiale, Kageyama Shinya, Asakawa Mikari, Takeshita Toru (九大 院歯 口腔予防)
P-140	<i>Streptococcus mutans</i> における RNA 抽出効率向上を目的とした抽出条件の検討 ○浅見 瑠璃, 佐藤 卓也, 崎山 浩司 (明海大 歯 解剖)
P-141	フルクトースは口腔 <i>Veillonella</i> の代謝ネットワークを再編成する ○眞島いづみ¹, 中澤 太², 村田 清志³ (¹奥羽大 歯 口腔病態解析制御, ²インドネシア大 歯 口腔生物, ³奥羽大 薬 天然資源)
P-142	高速切削器具使用時における飛沫拡散に対する口腔外バキュームの効果 ○齋藤 真規¹, 鈴木 到², 泉福 英信¹ (¹日大松戸歯 感染免疫, ²日大松戸歯 衛生)
P-143	ヒト正常気道上皮-肺線維芽細胞共培養モデルにおける肺炎球菌感染に対する気道上皮組織応答の解析 ○赤松由佳子¹, 住友 倫子², 高原 悠樹³, 広瀬雄二郎⁴, 山口 雅也⁵, 中田 匡宣⁶, 秋山 茂久¹, 川端 重忠^{4,7} (¹阪大 歯病障害歯, ²徳大 院医歯薬 口腔微生物, ³阪大 院歯 クラウンブリッジ, ⁴阪大 院歯 口腔細菌, ⁵医薬健康栄研・細菌情報, ⁶鹿大 院医歯 口腔微生物, ⁷阪大 感染症総合教育研究拠点)
P-144	真菌バイオフィルムに対する阻害効果を示す組成物の検証 ○浦崎 奈緒^{1,2}, 永尾 潤^{2,3}, 岸川 咲吏^{2,3}, 豊永 憲司^{2,3}, 田中 芳彦^{2,3} (¹福歯大 リサーチスチューデント, ²福歯大 感染生物, ³福歯大 口腔医学セ)
P-145	Clinical <i>Streptococcus mutans</i> isolates from stroke patients : Biofilm formation, acidogenicity and gtf gene expression profiling ○Wang Xuji¹, 西濱 早紀¹, 松尾 美樹¹, 柴 秀樹², 小松澤 均¹ (¹Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Bacteriol, ²Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Biol Endod)
P-146	薬剤耐性カンジダ真菌に対する抗真菌薬の感受性の評価 ○西原 理央^{1,2}, 浦崎 奈緒^{1,2}, 有働 優香^{1,2}, 永尾 潤^{2,3}, 豊永 憲司^{2,3}, 田中 芳彦^{2,3} (¹福歯大 リサーチスチューデント, ²福歯大 感染生物, ³福歯大 口腔医学セ)
P-147	舌苔の <i>Porphyromonasasteri</i> の細菌量と3歳時点のう蝕発症 ○袴田 美昇, 影山 伸哉, 朝川美加李, 竹下 徹 (九大 院歯 口腔予防)
P-148	The role of extracellular Ca²⁺ influx via TRPC3 in PGE2 production induced by <i>Pg</i> infection ○中山 真彰¹, Cao Jialu¹, 土佐 郁恵^{1,2}, 内藤真理子³, 大原 直也^{1,4} (¹岡大 院医歯薬 口腔微生物, ²岡大 歯先端研セ, ³長大 院医歯薬 微生物, ⁴岡大 院医歯薬 腸健康科学研セ)
P-149	Quantification of tongue fungal loads in older adults using a multiplex qPCR approach and its association with health status ○馬 佳楽, 影山 伸哉, 朝川美加李, 竹下 徹 (九大 院歯 口腔予防)
P-150	波長 222 nm 紫外線の <i>Candida albicans</i> に対する殺菌効果について ○桑原 紀子¹, 網野 雄太², 齋藤 真規³, 竹内 麗理¹, 平塚 浩一¹ (¹日大松戸歯 生化, ²日大松戸歯 インプラント, ³日大松戸歯 感染免疫)
P-151	Characterization and antimicrobial evaluation of bacteriophage targeting oral multidrug-resistant <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ○Song Bingxin^{1,2}, Matsuo Miki^{1,3}, Nishihama Saki¹, Shiba Hideki², Komatsuzawa Hitoshi^{1,3} (¹Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Bacteriol, ²Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Biol Endod, ³Hiroshima Univ, Proj Res Ctr Oral Infect Dis)

P-152	口腔内細菌 <i>Actinomyces viscosus</i> 感染が乾癬様皮膚炎に及ぼす影響 ○小長谷美月 ¹ , 桑田 啓貴 ¹ , 森崎 弘史 ¹ , 深町はるか ¹ , 牧浦 知輝 ¹ , 鈴木 規元 ² , 奈良 麻衣 ¹ (¹ 昭医大 歯 口腔微生物, ² 昭医大 歯 歯内治療)
P-153	ENaC-dependent taste responses but limited behavioral impact on sodium ascorbate intake in ODS rats ○Yasuo Toshiaki, Takahashi Shinpei, Iwata Shusuke, Sako Noritaka (Dept Oral Physiol, Asahi Univ Sch Dent)
P-154	Stimulus repetition by artificial sweetener increases expression of a biosynthesizing enzyme of endocannabinoid in mouse taste buds ○岩田 周介 ¹ , 安尾 敏明 ¹ , 高橋 慎平 ¹ , 安松 啓子 ² , 裕 哲崇 ¹ , ニノ宮裕三 ³ (¹ 朝日大 歯 口腔生理, ² 東歯大 短大, 歯科衛生, ³ モネル化学感覚研)
P-155	コーヒーと増粘剤との混合によるラット鼓索神経応答の増強は、刺激物質の濃度に依存するか？ ○酒井 純 ¹ , 前田知馨代 ³ , 大塩 茉奈 ¹ , 高橋 慎平 ² , 岩田 周介 ² , 安尾 敏明 ² , 諏訪部 武 ⁴ , 谷口 裕重 ¹ , 裕 哲崇 ² (¹ 朝日大 歯 摂食嚥下リハビリ, ² 朝日大 歯 口腔生理, ³ 朝日大 歯 障害者歯科, ⁴ 朝日大 歯 口腔解剖)
P-156	味覚検査を用いた幼小児の味覚感度とその特徴 ○藤山 理恵 ¹ , 小林 真之 ² (¹ 長大 院医歯薬 総歯臨教, ² 日大 歯 薬理)
P-157	食事性亜鉛欠乏性動物の ZnCl ₂ 刺激に対する視索上核における神経応答解析 ○河野 彰代 ^{1,2} , 乾 千珠子 ^{2,3} , 大庭 伸介 ² , 脇坂 聡 ² (¹ 大手前短大 歯科衛生, ² 阪大 院歯 口腔解剖 1, ³ 大歯大 口解)
P-158	マウスを用いた口腔内および足底部の温度感受性の評価 ○湯川 未郷 ¹ , 佐藤 元 ² , 須田 直人 ¹ , 安達 一典 ² (¹ 明海大 歯 矯正, ² 明海大 歯 薬理)
P-159	Class C オープン受容体 GPRC5C の組織発現プロファイルと代謝制御機能の解析 ○高井 信吾 ¹ , 川端 由子 ² , 實松 敬介 ^{2,3,4} , 兼松 隆 ⁵ , 自見英治郎 ^{4,6} , 重村 憲徳 ^{1,3} (¹ 京府大 院 生命環境科学, ² 九大 院歯 口腔機能解析, ³ 九大 五感応用デバイス研究開発セ, ⁴ 九大 院歯 OBT 研究セ, ⁵ 九大 院歯 口腔機能分子, ⁶ 九大 院歯 口腔細胞工学)
P-160	NOD1/2 シグナルに対するマクロライド系薬の作用解析 ○土門 久哲 ^{1,2} , 齋藤 瑠郁 ^{1,3} , 平山 悟 ¹ , 寺尾 豊 ^{1,2} (¹ 新潟大 院医歯保 微生物, ² 新潟大 院医歯保 高度口腔, ³ 新潟大 院医歯保 う蝕)
P-161	歯肉上皮細胞における機械刺激下での Laminin-332 を介したインテグリンシグナルへの影響 ○Fu Yi ¹ , 柏木 宏介 ¹ , 寒川 延子 ² , 井上 博 ² , 合田 征司 ² (¹ 大歯大 有歯, ² 大歯大 生理)
P-162	口腔扁平上皮癌細胞における WNT10B の β-カテンンを介した細胞増殖, 細胞周期制御 ○Chiba Tadashige ¹ , Takazawa Kento ² , Saiki Keitarou ¹ (¹ 日歯大 生命歯 生化, ² 日歯大 生命歯 口外)
P-163	顔面に対して温度刺激を行ったときに応答する脳領域・顔面領域に対する温度刺激時の大脳皮質応答領域の検索 ○竹内 颯 ^{1,2} , 大熊理紗子 ² , 小林 理美 ¹ , 藤田 智史 ¹ (¹ 日大 歯 生物, ² 日大 歯 矯正)
P-164	乳がん細胞の異種移植マウスモデルを用いた VIPR2 選択的アンタゴニストペプチド KS-133 の抗腫瘍効果 ○糸田川朔徳 ^{1,2} , 上原 輝 ^{1,2} , 浅野 智志 ¹ , 吾郷由希夫 ¹ (¹ 広大 院医系科学 細胞分子薬理, ² 広大 院医系科学 口腔腫瘍制御)
P-165	黄連湯による Interleukin-1β 刺激ヒト口腔ケラチノサイトにおける Prostaglandin E2 産生抑制作用 ○松原 陽佑 ((株) ツムラ ツムラ漢方研究所)
P-166	4 本鎖 DNA 特異的結合分子による癌細胞代謝変動 ○牧平 七海 ¹ , 福田 晃 ¹ , 東 泉 ² , 竹内 弘 ² (¹ 九歯大 顎顔面外科, ² 九歯大 口腔応用薬理)
P-167	Ridge Preservation を応用した矯正の歯牙移動の促進の可能性 ○松永 智 ¹ , 石束 叡 ¹ , 笠原 典夫 ² , 森田 一真 ¹ , 阿部 伸一 ¹ (¹ 東歯大 解剖, ² 東歯大 組織・発生)
P-168	50%中毒量を算出のためのシミュレーター作成を目的としたリドカインによるけいれん発現までの時間を推定する統計モデルの作成 ○荒 敏昭, 喜多村洋幸 (松歯大 歯 薬理)
P-169	ヒト頭蓋骨における日本語名称の変遷について ○矢倉 富子 ¹ , 野中 直子 ² , 島田 和幸 ¹ (¹ 東医大, ² 昭医大 歯)
P-170	青森県黒石市小学生児童における肩の高さの左右差と口周りの習慣・態癖の関連性 ○梅木 桃花 ¹ , 佐藤 啓志 ¹ , 林 魁一 ¹ , 森下 聡 ^{1,2} , 徳田 糸代 ^{2,3} , 横山慎太郎 ^{2,4} , 田中 吏 ⁵ , 村下 公一 ⁶ , 三上 達也 ^{2,7} , 小林 恒 ⁸ (¹ ライオン (株) 研究技術セ, ² 弘前大 院医 先制医療, ³ 弘前医療福祉大 保健, ⁴ 岡大ヘルスシステム統合科学 未病科学, ⁵ 弘前大 Well-being 社会実装, ⁶ 弘前大 健康未来イノベーション研, ⁷ 弘前大院医 健康未来イノベーションセ, ⁸ 弘前大 院医 歯科口腔外科)
P-171	青森県黒石市小学生児童における叢生と生活習慣・態癖の縦断的関連性 ○佐藤 啓志 ¹ , 林 魁一 ¹ , 森下 聡 ^{1,2} , 徳田 糸代 ^{2,3} , 横山慎太郎 ^{2,4} , 田中 吏 ⁵ , 牧 利一 ¹ , 村下 公一 ⁶ , 三上 達也 ⁷ , 小林 恒 ⁸ (¹ ライオン (株) 研究技術セ, ² 弘前大 院医 先制医療, ³ 弘前医療福祉大 保健, ⁴ 岡大ヘルスシステム統合科学 未病科学, ⁵ 弘前大 Well-being 社会実装, ⁶ 弘前大 健康未来イノベーション研, ⁷ 弘前大院医 健康未来イノベーションセ, ⁸ 弘前大 院医 歯科口腔外科)
P-172	人体解剖学実習における生成 AI 学習支援システムを活用した自己学習支援 ○吉川 雅朗 ¹ , 角 陽一 ¹ , 中井真理子 ² , 戸田 伊紀 ¹ , 上村 守 ¹ (¹ 大歯大 解剖, ² 大歯大 法医)

P-173	DNA 損傷応答と細胞周期の制御を繋ぐ ETAA1 の分子機能解析 ○金 大京^{1,2}, 藤兼 亮輔^{1,3}, 日高 真純^{1,3} (¹福歯大 分子機能, ²福歯大 矯正, ³福歯大 口腔医学研究セ)
P-174	上皮ケラチノサイトにおける SOX4 結合特性の網羅的解析 ○長岡 良礼¹, 神田 恭佑^{1,2}, 武田 佳奈³, 八田 光世¹ (¹福歯大 分子機能, ²福歯大 冠橋義歯, ³福歯大 矯正)

索引

下線は座長

A

Abiko Yuki	US1-3
	US1-4
Acra Alejandro	P-75
Asakawa Mikari	P-139

B

Baekil Kim	US1-1
------------	-------

C

Cao Jialu	P-148
Castillo Stephanny	ME-9
	P-65
Chen Anyi	ME-21
Chiba Tadashige	P-162
Choisez Arthur	ME-14

E

Ezoe Kazuko	US1-3
-------------	-------

F

Fang Xinbei	P-90
Fu Yi	P-161
Funayama Norika	P-79

G

Goto Tetsuya	ME-12
Gotouda Hiroya	US1-5

H

He Jiaqi	ME-12
Honda Masaki	P-20
Hou Yuxi	P-89
Huang Zhexi	P-123

I

Ikeda Hayato	P-58
	P-60

Imai Hajime	OF2-8
Inubushi Toshihiro	P-63
Ishikawa Taichi	P-116
Iwai Haruki	ME-12
Iwata Shusuke	P-153

J

Jaewoo Park	US1-2
Jimi Eijiro	P-85
Jorge Luis Montenegro Raudales	<u>ME-16~21</u>

K

Kageyama Shinya	P-139
Katagiri Ayano	ME-20
Katagiri Takenobu	P-85
Kato Takafumi	ME-20
Kato Yuki	US1-4
Kawachi Miho	US1-4
Kawahara Saki	P-60
Kawamoto Akiyo	OG1-8
Komatsuzawa Hitoshi	P-151
Koufuchi Ryo	US1-5
Kubo Hirohito	P-58
	P-60
Kuramoto Eriko	ME-12
Kurosaka Hiroshi	P-63

L

Li-Jie Li	OG2-11
Li Chengwei	P-88
Liu ShanShan	US11-1
Liu Daoyi	P-92
Liu Tongxin	MC-7
Luo Peipei	OG1-8

M

Ma Jiale	P-139
Matsuo Miki	P-151
Miura Toshitaka	P-116
Montenegro Raudales Jorge Luis	MD-5
	P-20
Mousa Haneen Raafat Fathi	MC-10

P-133

P-122

Suzuki Toshihiko MD-18

N

Nagano Keiji	<u>US1-1~4</u>
	US1-2
Nagao Jun-ichi	OE2-5
Nambu Takayuki	OG1-8
Nie Xiuping	P-63
Nishihama Saki	P-151
Nishiura Aki	P-58
	P-60
Nishiya Yuki	ME-11

O

Ohara Naoko	ME-11
Ohara Naoya	ME-11
Ohara Sakiko	ME-11
Ohshima Tomoko	US1-5
Okano Tokuju	MD-18
Okamori Daisuke	P-58
Okamura Tomoharu	P-58
	P-60
Okinaga Toshinori	OG1-8

P

Pareson Thanaporn	P-133
-------------------	-------

Q

Quispe-Salcedo Angela	OE2-10
-----------------------	--------

S

Saiki Keitarou	P-162
Sako Noritaka	P-153
Sano Hiroto	US1-4
Sato Satoko	US1-3
Sato Takuichi	US1-4
Sheng Yijuan	ME-11
Shiba Hideki	P-151
Si Luna	ME-12
Sin Tszhei	P-119
Song Bingxin	P-151
Stefan Lucija	US11-1
Sumardy Ma Swiluva	Sigalovada
Swilly	P-118

T

Takahashi Nobuhiro	US1-3
	US1-4
Takahashi Kazuya	OG1-8
Takahashi Shinpei	P-153
Takazawa Kento	P-162
Takebe Katsuki	ME-11
Takeshita Toru	P-139
Terada-Ito Chika	US1-5
Tominaga Kazuya	P-58
	P-60
Tosa Ikue	MD-2
	ME-11
Tu Yiran	P-85

W

Wakui Anna	US1-4
Wang Xuji	P-145
Washio Jumpei	<u>US1-1~4</u>
	US1-3
	US1-4
Widyarman Armelia Sari	P-118
	P-122
Wit Yee Wint	US1-5
Wu Dong	P-139

X

Xu Wenhui	US1-3
-----------	-------

Y

Yamanaka Atsushi	ME-12
Yamaoka Chikako	P-58
Yamashiro Takashi	P-63
Yasuo Toshiaki	P-153
Yonezawa Iori	MD-18
Yoshida Aya	P-60
Yuan Meiqun	ME-19
	OG2-10
Yue Chaoyi	MD-4

Z	Zhang Yusong	ME-18	安部真理子	OF2-11	石崎 明	MD-14~18	P-112
	Zhu Yiwen	ME-20		OF2-12	石田 昌義	ME-16	今井千賀子 P-12
	Zou ZenGyu	US11-1	天野 修	OG2-8	石田 雄之	MB-10	入江 一元 P-19
				ES1	石束 叡	OE2-13	P-68
あ				OF2-1~4		P-5	岩崎 亮 JR1
				OF2-7		P-167	岩澤菜々恵 MB-3
	間 奈津子	ME-3		P-36	石原 和幸	OE2-3	P-18
		OE2-8	天野カオリ	P-38	石丸 直澄	MG-2	岩田 幸一 MB-5
青山絵理子	OG2-6		天野 真衣	P-62		OF2-2	岩田 周介 P-154
赤坂龍之介	MD-10		網塚 憲生	P-40	石本 由祐	MC-4	P-155
	MD-12			P-74		P-129	岩沼 青葉 OE2-5
	OG2-5	網野 雄太		US3-1	井関 祥子	AD2	P-98
赤津 友基	MC-12	新井 智美		MD-6		US6-1~5	P-99
赤松由佳子	P-129	荒 敏昭		P-150		MD-1~4	P-102
	P-143	有田 拓矢		P-168		OF2-5	P-104
秋山 茂久	P-143	安藤 俊範		P-137	五十川光映	OG1-2	P-130
吾郷由希夫	P-164	安藤 正之		P-80	磯野 加奈	MD-13	岩本 勉 P-51
朝川美加李	P-147			JR1	磯野 俊仁	OE2-9	岩本 友馬 P-39
	P-149				井 隆司	P-108	岩本 莉奈 ME-16
浅田 桜子	P-23				井手淳太郎	US2-3	岩山 智明 US6-4
朝田 芳信	OF2-10	飯島 重樹	い		出野 尚	MG-6	岩脇 淳志 MG-7
	OF2-13	飯田 理人		P-115	伊藤 愛子	P-49	岩脇 淳志 P-14
浅野 智志	P-164	井口 陽介		MB-5		OF2-10	引頭 毅 MC-1~6
浅野 武夫	SC4			US8-2		OF2-11	P-100
浅見 麻乃	US11-1	池内 美優		MB-6		OF2-13	P-101
浅見 瑠璃	P-140	池尾 隆		P-82		OF2-14	P-132
畔津 佑季	MF-2	池亀 美華		ME-6~9	伊藤 翔太	OG2-8	
安達 一典	MD-9~13	池崎晶二郎		US6-3	伊藤 太郎	P-59	
	MF-6			P-17	糸田川朔徳	P-7	
	P-75			P-27	稲田与志子	P-164	上野 恭平 P-22
	P-76	池澤 叡輔		P-83	稲葉啓太郎	US2-1	P-81
足立 哲也	P-158	池田 恵莉		P-72		MC-11	P-87
	US11-1~4			P-72	乾 賢	P-40	上野 祥夫 MB-9
	US11-3			OE2-1	乾 千珠子	US4-1~4	上原 輝 P-164
安彦 友希	MC-10	池野久美子		P-125		MD-4	上村 守 P-3
	P-127			P-128	犬伏 俊博	P-157	P-172
	P-133	池谷 真		P-22		US5-4	宇佐美晶信 P-6
阿部 厚	MD-5	井澤 俊		P-94		US6-4	宇佐美 悠 US6-4
安部 公博	OG1-7	石井 久淑		US2-1		MD-7	MD-3
安部 将太	OG2-12			MG-5	井上 知	ME-21	MD-14
阿部 伸一	ME-16~21	李 智媛		US10-1	井上 卓俊	P-2	OG2-11
	OE2-13			P-41	井上 博	P-1	牛尾 綾 MG-2
	OF2-9	石川美佐緒		ME-1		P-43	宇田川信之 ME-1~5
	P-5			ME-2		P-88	ME-16
	P-167			OF2-10		P-89	OG2-20
安部 力	US9-2			OF2-11		P-92	P-54
	US10-2			OF2-12		P-161	内川真由美 P-107
阿部 真土	MD-3			OF2-14	井上 唯衣	P-44	内田 仁司 US10-3
				OG2-8	今井あかね	P-33	内部 健太 P-4
				P-28	今井 健一	OE2-4	P-16

	P-59		US5-2	緒方 駿	P-16		P-83
	P-66		US5-4		P-59	折本 愛	P-8
	P-70		<u>MD-1~4</u>	岡田 康男	P-53		
有働 優香	P-103		OE2-10	岡村 裕彦	<u>US6-1~5</u>		
	P-146		OF2-5		US6-3		
梅木 桃花	P-170	大島 正伸	SL2	岡本圭一郎	<u>US7-1~4</u>	高 靖	ME-17
梅村 直己	P-81	大須賀謙二	OG2-12		US7-3	柿原 嘉人	US7-3
	P-87		P-37	小鹿山知実	ME-3		ME-9
浦崎 奈緒	P-103	大塚 邦紘	MG-2	小川 清美	P-32		P-65
	P-144		OF2-2	小川 咲希	P-16	加倉 加恵	P-17
	P-146		P-113		P-59	影山 伸哉	P-147
		大津 圭史	P-17	沖田 楓	P-124		P-149
			P-27	興地 隆史	MG-4	笠井満知子	P-110
			P-83	沖永 敏則	P-123	笠原 典夫	OE2-13
江草 宏	SC2	大西 智和	OG1-9	奥西 勲	US5-3		OF2-9
江副 和子	P-127		P-105	奥村 敏	OF2-10		P-167
江原 道子	MG-1	大貫 芳樹	OF2-10		OF2-11	笠原 正貴	ME-6
海老原 覚	US4-4		OF2-11		OF2-12	加地 英美	OE2-5
遠藤 愛	MC-3		OF2-12		OF2-13	柏俣 正典	OF2-4
			OF2-13		OF2-14		P-35
			OF2-14		OG2-8	鍛冶屋 浩	P-13
			OG2-8	奥山 克史	P-94		P-73
王 漢洋	AD2	大野 淳也	P-53	小栗 瑞希	OF2-6	加治屋幹人	US2-1
汪 子傑	P-43	大野 建州	ME-3	尾崎 和美	P-113		P-24
黄地 健仁	JR1		OE2-8	押切 由衣	P-71		P-80
	US5-3	大野 誠之	MC-1	小高 研人	OE2-13	可児廉士郎	US6-4
	US10-4		MC-2		OF2-9	柏木 宏介	P-43
	MB-1		P-120		P-9		P-89
	MB-2		P-125	落合 朗大	P-14		P-161
	MB-3	大野 雄太	MF-3	落合 隆永	MG-1	片岡 嗣雄	OF2-4
	P-18		OF2-4	乙訓 貴之	MF-3	片岡 伶惟	P-10
大石 明広	P-138		P-35		P-35	片桐 綾乃	MB-9
大石 敦之	P-51	大橋 誠	P-71	小沼 一雄	P-26	片桐 さやか	OF2-6
大井 優紀	OG2-2	大庭 伸介	MS1	小野堅太郎	<u>US8-1~4</u>	片桐 岳信	OG2-7
	P-74		US6-5		US8-2	片瀬 直樹	OG1-1
大貝 悠一	P-136		MD-3		MB-4	何 治鋒	ME-16
大熊理紗子	P-10		MD-4		MB-6		OG2-20
	P-11		P-157		<u>MB-7~11</u>	桂 尚	MB-9
	P-12	大場 誠悟	MB-7		P-8	嘉手納未季	MB-11
	P-23	大原 絹代	MB-8	小野紗也加	MF-1	加藤 綾香	P-117
	P-56	大原 直也	<u>MC-1~6</u>	小野澤 豪	OF2-7	加藤 治	P-31
	P-163		P-148		P-36		P-34
大倉建一郎	OE2-13	大堀 文俊	P-64		P-38	加藤 隆史	<u>US10-1~4</u>
大崎珠理亜	OG1-2	大森 俊和	P-22		P-62		<u>MB-1~6</u>
大塩 茉奈	P-155	岡 暁子	MG-6	小野 卓史	MB-10		MB-9
大島 朋子	<u>OE2-5~8</u>		P-99	小野寺晶子	ME-3		P-74
大島 勇人	CL1	岡崎 章悟	OE2-4		OE2-8	加藤 朋恵	US5-3
	<u>LP1</u>	岡崎 達馬	US4-4	小野寺貴恵	MD-17	加藤 大花	MD-11
	<u>JR1~4</u>	小笠原康悦	MC-9	小原 幹太	P-114		OG2-5
	<u>US5-1~5</u>	岡 俊哉	P-33	小原 康輔	P-27	加藤 靖正	ES1

か

門脇 知子	<u>ME-1~5</u>	P-120	清島 保	<u>NR1~3</u>	P-86
	OG1-4	P-125		<u>MG-1~4</u>	黒須 洋 ME-8
	P-109	P-128	金城聡一郎	OE2-11	黒田 英孝 US5-3
	MD-17	P-129			桑田 啓貴 MC-5
	MF-5	P-143			P-118
	P-131	川端 由子 US4-1	<		P-122
金淵 英莉	P-107	P-159		草野慎之介 US6-4	P-134
金子 直樹	NR1	川元 龍夫 MB-4		楠山 譲二 <u>US9-1~4</u>	P-152
	P-97	神田 恭佑 P-174		US9-4	桑原 紀子 P-150
金高 弘恭	P-64	姜 卓義 OF2-3		MB-10	
	P-127			ME-13	
兼松 隆	<u>ME-10~15</u>			ME-14	け
	ME-18	き		ME-15	桂 淑格 P-90
	ME-19			OG2-19	P-91
	OG2-10			P-50	
	P-90		工藤 朝雄	MG-3	こ
	P-91			MG-4	
	P-159			P-48	
金丸 祐也	P-77			P-78	
上岡 寛	US6-3		工藤 宏史	P-111	
	MG-5		工藤 保誠	LP1	P-25
	P-30			MC-4	P-69
神園 藍	ME-17			OG1-3	孔 晶晶 P-46
	OG2-14	岸本紫央里		OE2-11	合田 征司 P-43
神谷 真子	P-81	北浦 英樹	國井 貴文	OE2-5	P-88
	P-94	北尾 洋之		P-98	P-89
唐川亜希子	MF-2			P-99	P-92
唐木田丈夫	P-10	北村 啓		P-102	P-161
	P-23			P-104	河野 尚平 P-4
	P-56	北村 知昭		P-130	P-66
川合 宏仁	OG2-12		國松 亮	P-16	P-70
	P-37	喜多村洋幸		P-59	河野 祐里 P-13
川木 晴美	P-22	城戸 瑞穂	久保田 聡	OG2-6	郡 啓介 P-56
	P-81			OG2-17	古株彰一郎 MF-4
	P-87			OG2-18	呉 暁沛 ME-10
	P-94		倉茂 遥佳	P-136	小久江優希 MD-10
川口 高德	MF-6	城戸 勇磨	倉島 竜哉	JR1	MD-12
	P-75	木下 航志		US5-3	OG2-5
	P-76	金 大京		US10-4	国分 栄仁 P-126
川口美須津	OG2-13	木村 - 須田 廣美		MB-1	兒玉 羽矢 P-11
川口 充	OF2-3			MB-2	P-12
川崎 詩織	US7-2			MB-3	小堤 涼平 MD-9
河田かずみ	OG2-6	木村 麻記		P-18	小寺 稜 P-28
河内 美帆	P-33		倉本恵梨子	OG2-4	後藤加寿子 P-73
川野 亜希	P-124			P-77	後藤 哲哉 <u>MD-5~8</u>
河野 彰代	P-157		黒石 智誠	MC-6	OG2-4
川野真太郎	P-97		黒厚子璃佳	P-51	P-21
川端 重忠	MC-1		黒坂 寛	MD-7	P-77
	MC-2		黒嶋伸一郎	NR3	小長谷美月 P-152
	OE2-1	清浦 有祐		US3-2	小林 理美 JR2
					OG2-3

小林 真之	P-163		P-155	佐野 朋美	ME-18		P-18
	JR2	佐々木祐子	P-121		ME-19	島田 和幸	P-169
	<u>US7-1~4</u>	笹 清人	MB-11		OG2-10	島谷 真梨	US10-1
	US7-2	佐藤かおり	MG-3		P-90		P-41
	MD-13		MG-4		P-91	嶋谷 拓真	MB-10
	<u>MF-1~6</u>		P-48	佐野 拓人	P-53	自見英治郎	JR3
	OG2-1		P-78	澤田 孟志	US8-3		<u>NR1~3</u>
	OG2-3	佐藤 啓子	MD-17		P-25		<u>AD1~4</u>
	P-156		P-131		P-69		MD-16
小林美智代	P-109	佐藤 啓志	P-170				ME-5
小林 泰浩	ME-16		P-171				<u>ME-10~15</u>
	P-54	佐藤慶太郎	<u>US10-1~4</u>				ME-17
小林 幸奈	P-80		MF-3	塩崎 一成	OE2-13		OG2-14
小林 恒	P-106		OF2-4	塩谷 美帆	ME-7		P-159
	P-170		P-35	歯科基礎医学会教育委員会		清水 智弘	MD-6
	P-171	佐藤 聡子	MC-10	委員	<u>ES1~2</u>	シャムマヒシャム	
小松澤 均	ES1		P-127	四釜 洋介	OF2-2		MD-7
	MC-8	佐藤 琢麻	ME-8	重村 憲徳	US4-1	周 天天	US4-4
	P-137		P-57		P-159	宿南 知佐	SC3
	P-145		P-135	季 軒弛	MD-15		<u>AD1~4</u>
小守 壽文	P-16	佐藤 卓也	P-140	設楽 彰子	OF2-4		AD3
小柳 太壺	OE2-13	佐藤 匡	MD-10		P-35		P-16
近藤 信夫	P-81		MD-11	設楽 沙月	ME-6		P-59
	P-94		MD-12		ME-7	朱 徳超	ME-16
近藤 久貴	ME-8		OG2-5	篠田 雅路	MB-2		P-46
近藤 好夫	P-131	佐藤 主税	P-131		MB-5	徐 芸丹	ME-13
		佐藤 千歳	MD-15		MB-7		ME-14
		佐藤 寿哉	US10-1		MB-8		ME-15
			P-41		<u>MD-9~13</u>	白井 愛	ME-4
			MF-6		P-52	白井 麻衣	P-56
三枝奈津季	MG-3	佐藤 元	P-75	柴垣 皓一	P-32	白勢 康介	OF2-3
齋藤 菜月	JR1		P-76	柴田 俊一	P-19	新開 穂波	P-84
齊藤 那有	MD-9		P-158		P-68	新谷 耕平	P-22
齋藤 真規	P-96		OG2-12	柴田 怜	P-127	新藤 美湖	P-17
	P-142	佐藤 光	MD-8	芝原 巧	MD-3		
	P-150	佐藤 文彦	OG2-2	柴 秀樹	MC-8		
齊藤 まり	P-26		P-74		P-137		
齋藤 瑠郁	P-160		ME-3		P-145	吹田 憲治	OF2-10
佐伯 彩華	MD-16	佐藤祐太郎	OE2-3	地挽 智宏	MB-7		OF2-11
坂井 詠子	US11-1		OE2-8	洪井 徹	P-19		OF2-12
酒井 純	P-155		NR2		P-68		OF2-13
阪井 丘芳	<u>MG-5~7</u>	佐藤友里恵	P-71	瀧川 義幸	JR1		OF2-14
	P-30	佐藤 義英	P-72		<u>US5-1~5</u>		OG2-8
坂上 宏	P-75		US10-4		US5-1	末廣 史雄	P-55
坂口 祐亮	DM1	佐藤 涼一	OE2-13		US5-3	菅原 圭亮	MB-2
坂 英樹	P-14		P-9		US10-4	杉田 誠	US5-3
酒寄 信幸	P-39		P-57		MB-1		P-39
崎山 浩司	P-1	佐奈 愛梨	OG1-3		MB-2	杉田 好彦	OG2-13
	P-140	眞田 洋平	US4-1		MB-3		P-135
桜井 優弥	JR4	實松 敬介	P-159		<u>MB-7~11</u>	杉原 直樹	P-9
畚 哲崇	P-154						

杉原真衣子	MD-14 OG2-16 P-79	そ	曹 宇航	OG2-20	高畑 佳史	US9-3 OG2-9 OG2-16	P-98 P-99 P-102
杉元 敬弘	P-3		寒川 延子	P-43	高原 悠樹	P-129	P-103
杉山 千真	P-3			P-88		P-143	P-104
杉山 真央	MD-14			P-89	高満 正宜	P-17	P-130
鈴木 到	P-142			P-161	高見 正道	MF-2	P-144
鈴木 金吾	P-42	惣野 初美	MC-12		瀧川 博樹	P-123	P-146
	P-45	曾 令紫	ME-15		滝川 正春	OG2-6	谷口 裕重 P-155
鈴木 謙梧	MD-5	添野 雄一	MG-3			P-30	谷田悠太郎 US6-4
鈴木佐弥子	P-5		MG-4		瀧澤 智美	P-96	谷村 明彦 P-29
鈴木 崇弘	ME-8 <u>OG2-17~20</u>		P-48		滝澤 史雄	MC-3	田渕 雅子 OG2-13
			P-78		田口 未紗	MG-5	P-57
鈴木 武志	OF2-3	孫 在隣	MD-8		武市 収	MB-8	玉井利代子 P-95
鈴木 直輝	US4-4		OG2-2		竹内 颯	P-163	田村 宗明 P-112
鈴木 規元	MC-5 P-152	成 昌奥	MB-10		竹内 弘	ES1	田村 好拡 P-106
			ME-14			MF-4	田村 レネ P-120
鈴木 啓	OG2-15		ME-15			P-166	P-125
鈴木 礼子	OF2-8		OG2-19		竹内 麗理	P-150	田谷 雄二 P-48
須田 直人	P-158				竹下 徹	P-147	P-78
砂田 咲子	MC-6					P-149	樽野 陽幸 SL1
春原 正隆	<u>OG2-6~8</u> P-42	た			武田 佳奈	P-174	壇辻 昌典 MB-11
					竹立 匡秀	US6-4 MS2	
	P-45		高井 信吾	<u>US4-1~4</u>			
隅 聡子	MG-6			US4-1	武田 莉	OF2-14	ち
住田 吉慶	<u>US2-1~4</u> US2-3	高島 廉	MD-9	P-159		OG2-8	
	<u>US11-1~4</u>	高田 智史	P-3		武 洲	P-90	邱 辰軒 OG1-9
	US11-1	高野 隼人	P-10			P-91	近澤 貴士 P-111
	<u>MG-5~7</u>	高橋 阿貴	US7-1		武部 克希	P-110	P-114
住友 倫子	MC-4	高橋 有希	US11-2		建部 廣明	P-19	千田 寧々 P-40
	P-129	高橋 一郎	ME-5		竹本 瑞季	P-115	千葉 紀香 OG1-9
	P-143	高橋かおり	MD-10		田崎 園子	OE2-5	P-105
			MD-11			P-104	茶谷 昌宏 MF-2
角 陽一	P-172		MD-12			P-130	
諏訪部 武	P-155		MD-15		田代有美子	P-107	つ
			OG2-5		多田 浩之	MC-6	
			US11-4			MC-7	
		高橋 克	MC-5		橘 吉寿	MD-8	塚崎 雅之 US6-1
関 貴良史	P-73	高橋 正真	P-154			OG2-2	塚原 悠太 OF2-6
関 素子	OF2-14 OG2-8	高橋 慎平	P-155			P-74	槻木 恵一 ES1
			P-67		田中 栄二	MC-4	筑波 隆幸 MF-5
関矢日向子	JR1 MB-1	高橋 富久	MF-2			OE2-11	辻 直紀 MF-1
		高橋 夏大	MC-10			P-129	辻村麻衣子 P-33
関谷 凌	P-5	高橋 信博	P-127		田中 準一	US2-2	津田 進 P-61
芹川 雅光	P-6		P-133		田中 吏	P-170	津田 啓方 OE2-2
泉福 英信	P-96 P-142	高橋 昌己	P-68			P-171	
		高橋 晶巳	P-19		田中とも子	P-107	筒井 健夫 P-47
		高橋 美文	ME-8		田中 智人	P-5	都築 尊 P-73
		高橋 幸裕	<u>OG1-6~9</u>		田中裕太郎	P-21	堤 康太 P-111
					田中 芳彦	OE2-5	P-114
							堤 友美 MD-8
							OG2-2

	P-74	豊田 博紀	<u>SL1</u>	永田 崇	MD-9	西澤 千晶	MG-7
常木 雅之	LS1		<u>MB-1~6</u>	中田 匡宣	P-136	西田 大輔	P-93
常松 貴明	MD-14		<u>OG2-1~5</u>		P-143	西田 崇	OG2-17
	MG-2	豊永 憲司	OE2-5	中富 千尋	US8-2	西濱 早紀	MC-8
	<u>OG1-1~5</u>		P-98		MB-4		P-137
	P-79		P-99		MB-6		P-145
坪崎 健斗	P-48		P-102		P-8	西原 理央	P-103
鶴田はねみ	P-94		P-104	中富 満城	P-50		P-146
鶴田 侑万	MC-7		P-130	永野 恵司	OG1-9	西村 光正	MB-2
鶴見 春乃	P-67		P-144		<u>OG2-1~4</u>	西村 俊輝	MG-4
			P-146	永野 健一	OG1-1	西村 尚弘	P-128
		鳥居 大祐	P-47	長野 孝俊	P-10	西村 祐真	MC-1
					P-11		MC-2
					P-23		P-120
哲翁 ふみ	P-121			長野 敏樹	US11-1		P-125
寺尾 豊	MC-3			中道 裕子	OG2-20	二ノ宮裕三	P-154
	P-108	内記 良一	P-117		P-93	二藤 彰	<u>MF-1~6</u>
	P-160		P-138				P-49
寺町 順平	OG1-5	内藤真理子	P-110	中南 友里	OG2-9		
寺山 隆司	P-4		P-121	中村源次郎	P-22		
	P-66		P-131		P-94		
	P-70		P-148	中村 光一	ME-2		
照沼 美穂	ME-9	永井 春菜	P-6	中村 史朗	MB-11	根津 顕弘	P-29
	P-65	中井真理子	P-172		<u>OF2-9~14</u>	根本 英二	P-92
		中井 悠	MD-6	中村 卓史	MD-10		
		長岡 良礼	P-174		MD-11		
		永尾 潤一	P-98		MD-12		
			P-99		MD-15		
			P-102		OG2-5		
堂前 英資	P-100		P-103	中村美どり	P-54	野中 直子	ES1
	P-101		P-104	中山希世美	MB-11		P-2
	P-132		P-130	中山 真彰	P-148		P-169
藤 隆之介	US8-3		P-144	永山 元彦	MG-1	野々山 駿	P-10
遠山 歳三	MC-11		P-146	中谷 有香	MD-13		P-23
徳田 糸代	P-170		P-57	永谷 理恵	OG2-13	野村 高子	OF2-12
	P-171	長尾 麻由	OG2-17	奈良 麻衣	MC-5		OF2-14
戸口田淳也	US2-1	長尾有里香	OG1-7		P-152		
土佐 郁恵	P-148	中尾 龍馬	OF2-7	成山明具美	OF2-10	袴田 美昇	P-147
戸田 伊紀	P-172	長坂 新	P-36		OF2-13	朴 依真	US4-4
戸田 恭果	P-11		P-38		OF2-14	橋本 雅仁	OG1-9
飛田 護邦	MS3		P-62	鳴海由佳子	ME-8	橋本 真奈	US6-3
富永 知里	P-13		US4-1	名和 弘幸	P-44	橋本 梨央	MC-4
	P-73	永里 侑貴	P-141		P-117		P-129
富山 潔	P-114	中澤 太	P-49	南部 隆之	P-123	長谷川稔洋	JR1
友成 博	OF2-11	中島 和久	JR1	南木 悠	P-111	長谷川智香	<u>US3-1~3</u>
	OG2-8	中島 克真	MD-15				US3-1
土門 久哲	MC-3	中島妃奈子	US5-5				MD-6
	P-108	中島美砂子	P-51				P-86
	P-160	中島結美子	MF-3				US7-3
豊澤 悟	MD-3	長瀬 春奈	OF2-4	西井 慧美	OE2-7	長谷川真奈	<u>MC-7~12</u>
	MD-14		P-35	西岡 貴志	MC-7	長谷川義明	
	OG2-11			西川 清	P-138		P-117
豊田 達也	OF2-3						

	P-135		P-125	福田 尚代	ME-8		
	P-138	坂東 康彦	OF2-7	藤井 明彦	MC-12		ま
長谷部 晃	P-110		P-36	藤井 志帆	MB-11	前川 賢治	MD-4
畠 賢一郎	<u>MS4</u>		P-38	藤井 秀駿	P-106	前川 知樹	<u>SC1~4</u>
波多 賢二	AD1		P-62	藤井 望加	ME-1		<u>US9-1~4</u>
	MD-14			藤井みゆき	OF2-7		US9-1
	<u>ME-6~9</u>				P-36	前芝 宗尚	P-73
	OG2-9	ひ			P-38	前田知馨代	P-155
	OG2-16	東 孝太郎	P-128		P-62	前田 豊信	P-109
	P-79	東 泉	MF-4	藤兼 亮輔	P-173	前田 初彦	OG2-13
八田 光世	P-174		P-166	藤田 昭彦	MF-2		P-135
服部 高子	OG2-18	日高 真純	P-173	藤田 和也	P-48	牧浦 知輝	MC-5
花井 亮丞	P-135	樋田 京子	JR4	藤田 智史	OG2-3		P-134
花岡麻里子	P-100	人見 涼露	MB-5		P-163		P-152
	P-101		P-52	藤田 亜美	P-13	牧平 七海	P-166
	P-132	平賀 徹	ME-10	藤野 后加	P-18	牧 利一	P-111
埴 太宥	MG-3		P-93	藤山 理恵	P-156		P-114
	MG-4	平田 夏子	P-42	藤原 恭子	P-67		P-171
	P-48	平田 雅人	MD-16	藤原 尚樹	OF2-5	眞島いづみ	P-6
	P-78		ME-5	舟山 紀香	MD-14		P-141
馬場 麻人	<u>ES1~2</u>	平塚 浩一	P-150	古江 美保	<u>SC1~4</u>	馬 佳楽	P-149
	ES1	平野 恭祐	DM1		SC1	松浦理太郎	DM2
	<u>MD-5~8</u>	平野 光起	OG2-13	古澤なつき	P-22	松尾 一朗	OF2-10
濱田 充子	P-16	平山 悟	MC-3	古澤 成博	US5-3		OF2-11
浜田 信城	MC-11		P-108	古澤 誉彰	US5-3		OF2-12
	P-40		P-160	古田 貴寛	US8-1		OF2-13
濱仲 正士	P-11	廣島 佑香	P-113		MD-8		OF2-14
濱村 和紀	<u>SL2</u>	廣瀬 勝俊	MD-3		OG2-2		OG2-8
	P-57		MD-14		P-74	松岡 涼太	MF-3
早川 佳男	OF2-10		OE2-9	古橋沙弥香	MD-5		P-35
林 魁一	P-170		OG2-11	古山 昭	OG2-12	松尾 美樹	MC-8
	P-171	広瀬 秀徳	US11-1		P-37		P-137
林 達秀	<u>DM1~3</u>	広瀬雄二郎	MC-1				P-145
林 勇輝	P-44		MC-2			松口 徹也	OG1-9
林 陽平	OF2-6		P-120	ほ			P-105
林 慶和	JR3		P-125	宝満健太郎	MD-6	松澤 綾美	P-28
	MD-16		P-128	細井 貞則	OF2-3	松澤 鎮史	MG-2
	ME-5		P-143	堀田 正人	P-22	松下 歩夢	MF-6
林 良憲	MB-7	廣畑 誠人	P-135	堀江 哲郎	P-107		P-75
林田 尚斗	P-107		P-138	堀 弘二	DM3		P-76
原口-北構 真衣				堀越 大地	OE2-2	松下 祐樹	MD-9
	MD-6			堀部 寛治	OG2-20		US2-4
原田健太郎	MB-10				P-93		US6-2
原田 英光	<u>OF2-5~8</u>	深町はるか	MC-5	本田 雅規	<u>CL1</u>	松永 智	OE2-13
	P-17		P-134		ES1		P-5
	P-27		P-152		MD-5		P-167
	P-83	福井佳代子	P-33	本田 義知	MD-4	松原 琢磨	MF-4
坂東 絢子	MC-1	福島美和子	P-2		<u>OG2-9~12</u>	松原 陽佑	P-165
	MC-2	福田 信治	ME-8		P-92	松原 黎	OE2-8
	P-120	福田 晃	P-166			松原 廉	OF2-10

	OF2-11				森田 貴雄	ME-4		ME-21
	OF2-12		む			OF2-1	山田 聡	P-92
	OF2-13	向井 義晴	P-114		森田 浩光	MG-6	山田 雅司	P-18
松本 愛理	P-136	宗田 美奈	MD-17		森田 祥弘	MC-1	山田 悠輔	OF2-3
丸山 健太	US8-4	村上 伸也	US6-4		森山 雅文	MG-2	山中 淳之	P-21
円山 由郷	P-123	村上 智彦	MD-14			P-97	山中 克之	DM1
馬渡 遥香	MF-5		OG2-9		両角 俊哉	P-15	山根 款	P-3
			OG2-16			P-72	山村 健介	US7-3
			P-79				山本 清文	OG2-1
み		村下 公一	P-170		や		山本 徹	P-1
			P-171				山本知真也	US3-1
三浦 重徳	P-16				矢倉 富子	P-169		MD-6
三浦 治郎	MG-7	村田 清志	P-141		安尾 敏明	P-154	山本 仁	OF2-9
三上 達也	P-170	村田 航志	US4-2			P-155	山本 将仁	<u>MD-14~18</u>
	P-171	村松 敬	MB-1		安河内（川久保）友世	JR3	山本 祐士	P-77
三上 正人	P-15	村松 泰徳	P-81				山本 竜司	P-10
	P-115	村本 和世	MB-5			MD-16		P-11
美島 健二	AD4				安河内友世	ME-5		P-12
	<u>US2-1~4</u>		め		安田 紘佳	MB-4		P-23
	<u>MG-1~4</u>				安松 啓子	P-154		P-56
水野 魁人	ME-1	目黒 史也	MD-1		矢野 智大	MD-13	鎗田 将史	P-15
	ME-2				矢原 寛子	OG1-6	山家 尚仁	P-95
水野 智仁	P-24		も			OG1-7		
水野 有梨	P-134				山内 一崇	US4-3		
溝上 顕子	ME-18	望月 文子	MB-11		山 和馬	P-111		
	ME-19	本池 総太	US2-1			P-114		
	OG2-10	百瀬 千裕	P-52		山川 允仁	P-51	湯川 未郷	P-158
溝口 利英	JR1	森 あり沙	MC-1		山木 莉子	P-13	雪竹 英治	P-121
	ME-6		MC-2		山口 雄大	OG1-7	遊佐 淳子	P-109
	ME-7		P-120		山口 晴香	ME-4	弓山 直輝	DM3
	<u>OG2-13~16</u>		P-125			OF2-1		
溝口 尚子	MB-5	森 圭右	P-3			P-15	よ	
道上 敏美	MG-7	森崎 弘史	MC-5			P-33	楊 天意	P-5
三井鴻志郎	US7-1		P-134		山口 雅也	P-143	横井 春奈	MC-7
三ツ林喬央	OF2-11		P-152		山口 優	MF-5	横溝 志保	P-97
	OF2-12	森下 聡	P-170		山越 康雄	<u>OE2-9~13</u>	横山慎太郎	P-170
皆木 瞳	P-30		P-171			P-10		P-171
南 健斗	MD-16	森 正太郎	OE2-5			P-11	横山美世子	P-45
宮川 和晃	MG-7		P-98			P-12	横山 愛	P-31
宮城 翠	US4-4		P-99			P-23		P-34
宮澤 健	ME-8		P-102			P-26	吉岡 望	OF2-5
	OG2-13		P-104			P-56	吉垣 純子	ES1
	P-57		P-130		山崎 信也	OG2-12		P-31
	P-135	森田 章子	OG2-2			P-37		P-34
宮田 春香	P-55		P-74		山崎 英俊	OE2-9		P-38
宮本 郁也	MD-6	森田亜須可	MF-3		山座 治義	P-77	吉川 雅朗	P-172
宮本 依利	P-5	森 大気	P-100		山下 照仁	P-54	吉川 正信	OF2-3
宮本 侑果	MG-1		P-101		山城 隆	US5-4	吉川 友理	MG-5
三好 圭子	OE2-11		P-132			US6-4	吉川 美弘	P-61
		森田 一真	P-5			MD-7	吉田 明弘	ES1
			P-167					

	<u>MC-7~12</u>	吉本 尚平	MD-16				脇坂 聡	P-157
	ME-10		MG-6		り		鷺尾 絢子	OE2-12
吉田 篤	MD-8	吉本 哲也	P-24	李 傲男	ME-17		鷺尾 純平	MC-10
	OG2-2	吉本 由紀	AD2		OG2-14			P-127
	P-74		OG1-2	李 憲起	P-46			P-133
吉田 彩佳	MC-11		OF2-5	劉 軒宇	US3-1	和田 奏絵		P-51
吉田 賀弥	P-113		P-16	劉 子洋	OG2-20	渡邊 章		ME-3
吉田 佳世	OF2-2	吉本 怜子	US8-3			渡辺 数基		MC-9
吉田 卓史	MD-11		P-25		わ	渡辺 崇広		OE2-4
	OG2-5		P-69			渡邊 毅		ES2
吉田 希海	MB-4	米澤 英雄	P-126	若森 幹太	MD-14	渡邊 素子		US7-4
吉田 竜介	ES1	余 洋	P-69		OG2-16	和田 裕子		MG-6
吉田 玲羅	MC-11				P-79			
吉津 智樹	MD-17			若森 実	MD-10			
	P-131				MD-11			
吉永 泰周	P-102	ら			MD-12			
吉野 文彦	MC-11	ラハマンシィファ			MD-15			
吉村 杏奈	MF-4		P-94		OG2-5			

協賛企業・団体一覧

第68回歯科基礎医学会学術大会の開催にあたり、皆様より多数のご協力を賜りました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

第68回歯科基礎医学会学術大会

大会長 本田 雅規

準備委員長 濱村 和紀

特別協賛

愛知学院大学
ライオン株式会社

株式会社モリタ
株式会社ロッテ

ランチョンセミナー

JOB 編集委員会

協賛・ご寄付

愛知学院大学歯学部同窓会
エンパワーヘルスケア株式会社

麻布デンタルアカデミー
和田精密歯研株式会社

企業展示

株式会社インターメディカル
株式会社シエン社
株式会社プレサンス

ウェルネオシュガー株式会社
株式会社東京ミライズ
株式会社モリタ

広告

教育産業株式会社
株式会社菅原製作所

株式会社ジーシー
株式会社モリタ

ホームページ広告

株式会社ジーシー

ソルベントム合同会社

アップデートシンポジウム協賛

味の素株式会社

株式会社ゼンショーホールディングス

物品提供

医歯薬出版株式会社

(五十音順・2026年8月31日現在)



JAOb JAPANESE ASSOCIATION FOR
ORAL BIOLOGY since 1958

ロッテ基金特別講演 (SL1 ~ 2)

理事長講演 (CL1)

ライオン学術賞受賞講演 (LP1)

歯科基礎医学会学会奨励賞受賞講演 (JR1 ~ 4)

教育講演 (ES1 ~ 2)

メインシンポジウム (MS1 ~ 4)

日本歯科理工学会共催シンポジウム (DM1 ~ 3)

日本学術会議シンポジウム (SC1 ~ 4)

次世代研究者シンポジウム (NR1 ~ 3)

先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム (AD1 ~ 4)

ランチョンセミナー (LS1)

アップデートシンポジウム (US1 ~ US11)

一般演題 (口演)

一般演題 (ポスター)

ロツテ基金特別講演 1

SL1 チャネルシナプスが拓く上皮感覚の科学

○樽野 陽幸^{1,2}

¹京大 院医 分子細胞生理, ²京府医大 院医 細胞生理



神経伝達は神経系の働きに不可欠であり、シナプス前部で起こるシナプス小胞の Ca^{2+} 依存性開口分泌による神経伝達物質の放出によって行われると理解されてきた。しかし、味覚受容を司る上皮感覚細胞である味細胞はシナプス小胞をもたないにもかかわらず求心性神経に情報伝達できることが古くから認識されていた。本講演では、近年明らかとなった味細胞のもつ特殊なシナプス機構について紹介したい。このシナプスでは、電位依存性イオンチャネルの大きなイオン透過ポアが、活動電位依存性の神経伝達物質の放出経路として機能する。このメカニズムはこれまで知られてきた小胞性のシナプスに対して“チャネルシナプス”と呼ばれる。形態学的にチャネルシナプスは神経伝達物質放出チャネルが局在するシナプス前膜に近接するミトコンドリアや小胞体によって特徴づけられる。さらに最近の研究により、喉に希少に存在する感覚上皮細胞が迷走神経との間にチャネルシナプスを形成することで、咳や嚥下などの気道防御反射を担うことが明らかとなった。

第2の化学シナプスともいえるチャネルシナプスの生命機能が様々な臓器で明らかとなり、その普遍的重要性に注目が集まりつつある。チャネルシナプスをめぐるこれまでの研究の経緯と最新の知見について紹介する。

〈ご略歴〉

- 2007 年 京都府立医科大学医学部医学科卒業
- 2008 年 日本学術振興会特別研究員
- 2010 年 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程修了
- 2010 年 博士研究員、ペンシルバニア大学医学部
- 2013 年 京都府立医科大学大学院医学研究科助教
- 2014 年 京都府立医科大学大学院医学研究科講師
- 2018 年 科学技術振興機構さきがけ研究員
- 2018 年 京都府立医科大学大学院医学研究科教授（現在に至る）
- 2026 年 京都大学大学院医学研究科教授（現在に至る）

ロツテ基金特別講演 2

SL2 がん細胞と微小環境の相互作用と転移機構

○大島 正伸^{1,2}

¹金沢大 がん進展制御研究所, ²金沢大 ナノ生命科学研究所



がん組織のゲノム解析により、正常細胞にがん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異が蓄積することで、がんが発生し、次第に悪性形質を獲得することが明らかになってきた。この概念は「多段階発がん説」として知られ、ダーウィン進化論に類似したメカニズムで説明される。一方で、転移したがんに特異的な遺伝子変異は同定されておらず、転移機構は遺伝子変異だけでは説明できない。そこで我々は、ヒト大腸がんや胃がんで認められる遺伝子変異の組み合わせをマウスに導入し、発生した腫瘍からオルガノイドを樹立して、がん転移機構の研究を進めてきた。転移性を獲得した悪性大腸がんオルガノイドをマウス脾臓に移植すると、がん細胞は門脈を介して肝臓に到達し、周囲の肝星細胞（HSCs）を活性化する。その結果、周囲に「転移ニッチ」と呼ばれる特殊な微小環境が形成される。さらに、 $TGF\beta$ シグナルを遮断して転移ニッチ形成を抑制すると転移巣を形成できなくなることから、転移巣形成には、がん細胞の悪性化形質だけでなく、宿主反応による微小環境形成が極めて重要であると考えられる。さらに、胃がんモデルを用いた研究により、転移ニッチ形成には、がん細胞が産生する Wnt リガンドに依存した微小環境での Wnt シグナル活性化が重要であることも明らかになってきた。転移がんは有効な治療法が限られる難治病態である。しかし、がん細胞と微小環境の相互作用による転移機構の理解が進むことで、将来的には微小環境を標的とした新たな治療戦略の開発が期待される。

〈ご略歴〉

- 1986 年 北海道大学獣医学部卒業
- 1988 年 中外製薬株式会社探索研究所研究員
- 1992 年 万有製薬株式会社つくば研究所研究員
- 1995 年 獣医学博士（北海道大学）取得
- 1997 年 Merck Research Laboratories（MRL）研究員
- 2000 年 京都大学大学院医学研究科遺伝薬理学教室助教授
- 2005 年 金沢大学がん進展制御研究所腫瘍遺伝学研究分野教授
- 2013 年 金沢大学がん進展制御研究所所長
- 2016 年 金沢大学ナノ生命科学研究所（WPI Nano-LSI）教授（併任）
- 2025 年 一般社団法人日本癌学会理事長

理事長講演

CL1 歯科基礎医学会の現状と課題、将来に向けての展望

○大島 勇人

新潟大 院医歯保 硬組織形態

歯科基礎医学会は 1959 年に創立された歴史ある学会であり、歯科医療の「根底のメカニズム」を解き明かす非常に重要な学問分野である解剖学、組織発生学、生理学、生化学、薬理学、微生物学、病理学、臨床・再生医学の異なる分野から構成されている点が大きな特徴である。異なる学問分野の研究者が同時期に同じ場所に集まる学術大会は、参加した研究者に大きな刺激を与え、研究の大きな進展や共同研究の活性化を促進してきた。本学会は 65 年以上にわたり、オーラルバイオサイエンス研究の発展に大きく貢献し、さらに若手研究者の登竜門として多くの人材育成の場として機能してきた。本学会の機関誌 Journal of Oral Biosciences も Dentistry, Oral Surgery & Medicine 分野において国際誌としての存在感を示している。私たちは、将来に向けて学会を発展させていく使命がある。しかしながら、基礎研究から「社会実装（実用化）」への高い壁、「歯学単独」に閉じがちな研究環境、研究人材の不足とキャリアパスの課題が現状の問題点である。口腔マイクロバイオーーム（細菌叢）の解明と全身疾患との制御、健康長寿を支える「口腔機能低下」のメカニズム解明、早期口腔癌の診断・治療法の確立、歯科組織再生と次世代バイオマテリアルの開発などが重要課題となる。歯科基礎医学は今、「社会にどう貢献するか」という大きな転換点に立っている。日本が世界に先駆けて突入した超高齢社会において、「口腔の健康が健康寿命を延ばす」という科学的エビデンスを世界に発信することが、この学問が担う最大の使命であり展望である。他学会や臨床分野との連携等、従来の枠組みを打破して豊かな未来を築くというビジョンを持ち、29 大学歯学部・歯科大学の基礎分野が一丸となって、オーラルバイオサイエンスの発展のために必要なミッション（使命・役割・存在意義）、バリュー（価値観）、ビジョン（到達点）を考え、会員の皆様と共有したい。

本講演では、歯科基礎医学会の現状と課題、将来に向けての展望について述べる。

ライオン学術賞受賞講演

LP1 生命システムを司るタンパク質分解機構から解き明かす口腔癌進展と治療創出

○工藤 保誠

徳大 院医歯薬 口腔生命

幹細胞は自己複製能と分化能を併せ持つ特殊な細胞であり、その運命決定機構の解明は発生生物学、再生医療、癌研究における重要課題である。近年、ユビキチン-プロテアソーム系によるタンパク質分解が単なる不要タンパク質の除去ではなく、細胞状態や運命決定を制御する分子スイッチとして機能することが明らかになりつつある。本講演では、我々がこれまで取り組んできたユビキチン依存的タンパク質分解による幹細胞運命制御機構の研究成果について紹介する。我々は、細胞周期制御因子の分解機構の解析を基盤として、SCFユビキチンリガーゼ群やAPC/C複合体による基質タンパク質の時空間的制御機構を明らかにしてきた。さらに、多能性幹細胞においてAPC/C^{Cdh1}活性が低く抑制されることで、染色体パッセンジャー複合体（CPC）の構成因子であるAurora-BおよびBorealinが安定化し、未分化状態の維持に必須であることを見出した。また、SCF^{FBXO15}による代謝制御機構を介した多能性維持機構を明らかにし、タンパク質分解と細胞代謝が連携して幹細胞状態を支えることを示した。さらに近年、腸上皮幹細胞特異的E3ユビキチンリガーゼRNF32がNF- κ Bシグナルを制御し、組織恒常性維持に重要な役割を担うことを明らかにした。この発見は、タンパク質分解機構が細胞内プログラムのみならず、炎症シグナルや組織微小環境応答を介して幹細胞運命を制御することを示すものである。

本講演では、細胞周期研究から幹細胞研究へと発展したこれまでの研究成果を総括し、タンパク質分解が幹細胞運命を規定する共通基盤であるという視点から、再生医療や疾患制御への応用可能性について展望したい。

歯科基礎医学会学会奨励賞受賞講演

JR1 ペリサイトは小胞体ストレスに依存する象牙芽細胞前駆細胞である

○黄地 健仁¹, 安藤 正之¹, 倉島 竜哉¹, 木村 麻記¹, 齋藤 菜月², 岩崎 亮³,
関矢日向子⁴, 中島 克真⁵, 長谷川稔洋¹, 溝口 利英⁶, 澁川 義幸¹

¹東歯大 生理, ²東歯大 麻酔, ³東歯大 口腔病態外, ⁴東歯大 保存, ⁵東歯大 歯内, ⁶東歯大 口腔科学研究セ

歯の延命は、食事やコミュニケーションに不可欠な口腔機能の維持・向上に直結し、口腔の健康は人々の QOL 向上のみならず、経済社会の発展にも寄与する。病的な歯質破壊が進行する前に、歯髄細胞の自律制御による健康象牙質の再生メカニズムを明らかにできれば、予防的観点から歯の長期保存と口腔機能の維持が可能となる。

本研究では、歯髄血管周囲のペリサイトが象牙芽細胞前駆細胞であり、機械感受性および象牙質形成能を有する Piezo1 陽性象牙芽細胞へ分化することを明らかにした。重度の象牙質損傷後の象牙芽細胞死をモデルとした遺伝的象牙芽細胞枯渇マウスでは、NG2 陽性ペリサイトが細胞稠密層に集積・増殖し、Glia 細胞由来細胞に先行して象牙芽細胞へ分化した。また、ER ストレスセンサータンパク質である ATF6a に着目した結果、NG2 および ATF6a 陽性細胞が象牙芽細胞層に認められた。象牙芽細胞再生後、歯の切削による象牙質露出面に冷水刺激を加えたところ、歯痛を伴う疼痛行動を示した。細胞外 Ca^{2+} 存在下で、ER ストレス誘導剤として知られる SERCA 阻害剤タブシガルジンを用いると、象牙芽細胞系細胞株 (OLCs) において細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度が上昇した。この上昇は Piezo1 阻害剤によって有意に抑制され、SERCA 阻害による ER ストレスが、象牙芽細胞前駆細胞における Piezo1 誘発応答を増強することが示された。NG2 陽性細胞とその子孫細胞を可視化した遺伝子改変マウスを用いて、マウス下顎臼歯で象牙質に及ぶ損傷を加えたところ、非損傷群と比較し、石灰化前線で NG2 陽性細胞が局所的な石灰化を駆動していることが明らかになった。OLCs を用いた石灰化誘導実験では、NG2 と ATF6a の遺伝子抑制により石灰化が抑制された。

以上より、ER ストレスセンサータンパク質 ATF6a は、NG2 陽性ペリサイトから、感覚受容および象牙質形成機能を有する Piezo1 陽性象牙芽細胞への分化を調整することが明らかとなった。

JR2 島皮質 parvalbumin 陽性細胞→錐体細胞シナプス長期増強による口腔顔面痛制御

○小林 理美^{1,2}, 小林 真之¹

¹日大 歯 薬理, ²日大 歯 生物

島皮質は痛覚などの感覚情報のみならず、前頭前野や体性感覚野、扁桃体などと密な連絡線維を持ち、痛みの脳内ネットワークの中でも感覚情報と情動を統合するハブとして重要な役割を担っている。我々は、口腔顔面領域の神経障害性疼痛モデルでは、島皮質局所神経回路における興奮性シナプス伝達の増大と抑制性シナプス伝達の減弱によって、過興奮が生じていることを明らかにしてきた。また、島皮質から三叉神経脊髄路核尾側亜核ならびに腕傍核への下行性投射は口腔顔面痛の増強することを見いだした。これらの知見は、島皮質の出力を制御することで口腔顔面領域の疼痛を抑制できる可能性を示している。

そこで本研究では、興奮性出力細胞である錐体細胞を強力に抑制している parvalbumin 陽性細胞 (PV 細胞) に着目し、島皮質の PV 細胞のみを活性化することによって島皮質の出力を抑制すれば口腔顔面痛を制御できるか検証した。実験では、PV-Cre 遺伝子改変ラットを用いて、Cre-loxP システムで非選択的陽イオンチャネルであるチャンネルロドプシン 2 を島皮質 PV 細胞特異的に発現させた。ラットの右頬に赤外線レーザーの侵害熱刺激を行い、痛み関連行動を測定した結果、PV 細胞→錐体細胞シナプスに長期増強を起こすことによって、PV 細胞活性化により痛み関連行動を顕著に抑制することができた。これらの結果は、島皮質の PV 細胞からの入力を高めることが口腔顔面痛の制御に寄与することを示している。将来的には、島皮質の活動制御による口腔顔面痛に対する治療法開発につなげたいと考えている。

JR3 4-オクチルイタコン酸は抗酸化機構の破綻を介してメラノーマ細胞の増殖を抑制する

○林 慶和¹, 自見英治郎^{1,2}, 安河内（川久保）友世²

¹九大 院歯 口腔細胞工学, ²九大 院歯 OBT 研究セ

イタコン酸 (Itaconate : IA) は、クエン酸回路の cis-アコニット酸からアコニット酸脱炭酸酵素により産生される免疫代謝産物であり、炎症応答の制御に関与する。一方、がん細胞における IA およびその誘導体である 4-オクチルイタコン酸 (4-OI) の作用については十分に明らかにされておらず、IA と 4-OI の生理活性の違いについても不明な点が多い。そこで本研究では、メラノーマ細胞における IA および 4-OI の作用を比較検討し、抗腫瘍効果とその分子機構を明らかにすることを目的とした。

マウスメラノーマ細胞株 (B16) およびヒトメラノーマ細胞株 (G361, COLO679) に IA または 4-OI を添加し、細胞増殖能を評価した。その結果、4-OI はメラノーマ細胞に対して顕著な増殖抑制効果を示した一方、IA では明らかな増殖抑制効果は認められなかった。RNA-seq 解析では、4-OI 添加によりグルタチオン代謝関連遺伝子群の発現変動が認められた。実際、4-OI は細胞内グルタチオン濃度を低下させ、活性酸素種 (ROS) の細胞内蓄積を誘導した。また、4-OI はミトコンドリア呼吸能を低下させるとともに、DNA 損傷マーカーである γ -H2AX レベルの増加および細胞老化マーカーである SA- β -ガラクトシダーゼ陽性細胞の増加を引き起こした。さらに、B16 担がんマウスに 4-OI を腹腔内投与したところ、腫瘍増殖は抑制され、腫瘍組織においても γ -H2AX レベルの増加が認められた。

以上より、4-OI はメラノーマ細胞のグルタチオン代謝を障害し、抗酸化機構の破綻を介して酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、DNA 損傷および細胞老化を誘導することで、顕著な細胞増殖抑制作用を発揮することが示された。本研究は、IA と 4-OI の生理活性の違いを示すと同時に、4-OI を基盤とした新たながん治療戦略の可能性を提示するものである。

JR4 老化血管内皮細胞における SARS-CoV-2 取り込みと炎症応答は BSG/VEGFR2 経路による制御をうける

○桜井 優弥^{1,2}, 樋田 京子¹

¹北大 院歯 血管生物, ²北大 院歯 麻酔

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は微小血栓などの血管内皮機能障害を特徴とし、高齢者で重症化しやすい。原因ウイルス SARS-CoV-2 は主に ACE2 受容体を介して感染するが、血管内皮細胞 (EC) の ACE2 発現は極めて低く、血管障害の機序は未解明であった。我々は以前に、SARS-CoV-2 重症化モデルマウスを解析するなかで、若齢マウスに比較して、加齢マウス肺 EC ではウイルスが高レベルに検出され、さらに炎症応答が亢進していることを報告した (Tsumita T, et al. Aging Cell, 2024.)。そこで本研究は加齢による影響をさらに検討するため、細胞老化に着目し、老化 EC におけるウイルス取り込みの分子機序解明を目的とした。

初代培養ヒト EC を用いた解析において、やはり ACE2 発現は認められない一方で、老化 EC ではウイルスが多く検出された。ウイルス取り込みはエンドサイトーシスに依存していることが観察され、老化によるウイルスエンドサイトーシス能の増強が炎症応答遺伝子の発現亢進を引き起こし、血管内皮機能障害につながることを示唆された。その機序について解析を進めると、老化 EC で発現が亢進する Basigin (BSG) の関与が示唆され、BSG の発現抑制により、老化 EC のウイルス誘導性炎症性応答が減弱した。BSG は VEGF-VEGFR2 を介してエンドサイトーシスを亢進する可能性が考えられ、実際に VEGF シグナル阻害実験によって老化 EC のウイルス取り込みは抑制された。以上から、老化 EC では BSG 発現上昇に伴い VEGF-VEGFR2 シグナルが増強され、エンドサイトーシスによるウイルス取り込みが亢進し、NF- κ B 経路を介した過剰な炎症応答が誘導されることが示唆された。

本研究は、高齢者の重症化機序の一因として細胞老化によるウイルス取り込み増加と炎症応答の関与を明らかにし、老化 EC を標的とした新たな治療戦略開発に寄与するものである。

教育講演

ES1 将来の歯科基礎医学を支える大学院生の実態について —アンケート結果報告と現場からの声—

○馬場 麻人¹, 天野 修², 加藤 靖正³, 小松澤 均⁴, 竹内 弘⁵, 槻木 恵一⁶,
野中 直子⁷, 本田 雅規⁸, 吉垣 純子⁹, 吉田 明弘¹⁰, 吉田 竜介¹¹

¹徳大 院医歯薬 顎顔面形態, ²明海大 歯 組織, ³奥羽大 歯 口腔生化, ⁴広大 院医系科学 細菌, ⁵九歯大 口腔応用薬理, ⁶神歯大 院歯 環境病理, ⁷昭医大 歯 口腔解剖, ⁸愛大院 歯 口腔解剖, ⁹日大松戸歯 生理, ¹⁰松歯大 細菌, ¹¹岡大 院医歯薬 口腔生理

昨今, 各大学において教員を採用するにあたり物理的に人材がいないという声を聞くことが多くなっている。演者は平成元年に大学院（解剖系）に入学しているが, 当時所属した研究室では, 自前の院生が留学生を含めて4人ほどおり, また臨床の講座から多くの院生が研究室に来て活動していた。そしてそのような状況では学位取得後に必ずしも教員のポジションを得られるわけではなかった。その後, 大学院大学制度への移行のなかで, 大学院生は増えたが, やがて文科省からの交付金の減少とともに大学教員の定員が削減され, 段々と大学に残ろうとする人材が減ってきていると感じられるようになっていく。このような背景の中, 歯科基礎医学会教育委員会では, 将来的にこの大学教員になる人材, すなわち大学院生の人数, 活動状況がどのようになっているのかを, 令和8年3月から4月にかけてアンケート調査を行うことで明確にすることとした。

結果（令和8年5月7日現在）, 26機関から回答を得た。歯科基礎7分野については各分野18研究室程度の回答を得たので, 各大学の大学院制度, 各分野での大学院生数, 大学院生の研究時間等, アンケート結果を紹介し, そこから見えるものについて考察したい。また各会員の先生方からは大学院教育, その後のキャリアパスについても非常に興味深い意見を頂戴しているのので, 併せてこちらも紹介する。さらに教育委員会のメンバーで今回の調査に協力いただいた先生方にもご登壇いただき, 所属大学や各学問分野での現状について報告をいただき, フロアの先生方とディスカッションをし, 考察を深めることができれば, 幸いである。

ES2 DDS-PhD コース1期生, 卒後11年目の現在地

○渡邊 毅

徳大 院医歯薬 メディカル AI データサイエンス

東京医科歯科大学（現東京科学大学）には DDS-PhD コースというものがあります。歯学部4年生修了後に大学院で研究を行い, 論文を国際誌に発表した後に歯学部5年生に戻り, 歯科臨床を学ぶというものです。私が, DDS-PhD コースを選択し, 歯学部を卒業してから10年が経ちました。大学院在学中は生化学の研究をしておりましたが, 論文が書き終わらないままに歯学部に戻りました。そのような状況の中, 新しい同期とともに臨床の実習が始まります。歯科の臨床や技工についての知識が抜けており, なかなか大変でした。だいたい年下の同期たちに助けられながら, なんとか実習を乗り越え無事に卒業することができました。DDS-PhD コースの利点の一つは大学院進学前と進学後の, 2倍の同期と友達になれることかもしれません。卒業後は, 歯科臨床と臨床研究に携わる機会をいただき, 徳島大学に来てからは疫学研究を行っております。様々な場所で, 多くの皆様に助けられながら, 分野や専門を変えつつ楽しく研究生活を続けることができております。最近では, 周囲の学部学生の皆さんと一緒に研究, 論文執筆をすることを楽しみとしております。DDS-PhD コースのことを, 自信をもって学生さんにお勧めできるかというところではありますが, 少なくとも, 卒後11年目の今, 研究を通して楽しい生活を送れているということは積極的に発信していきたいと考えております。

ここでは, 自身の DDS-PhD コースでの経験や, 今までの研究, そして現在取り組んでいる学生さんとの研究を紹介させていただきます。大学での研究や教育のあり方について, 会場の先生方と一緒に考える機会となりましたら幸いです。

メインシンポジウム

歯科基礎医学から臨床へ —再生医療の社会実装をめぐる課題と展望—

座長：畠 賢一郎 株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング
本田 雅規 愛院大 歯 口腔解剖

【要旨】 歯科基礎医学の重要な目標の一つは、研究によって確立された基盤技術を医療として社会実装することである。歯科医療は日進月歩で進展しており、それを支える基礎医学の発展はきわめて重要である。一方で、基礎医学の成果を臨床へと円滑に橋渡しするには、考慮すべき課題が存在する。すなわち、基礎研究の社会実装に至る確固たる道筋が確立されているのか、基礎研究者の医療実装への意識や臨床側の基礎研究に対する理解は十分であるのか、といった点である。

再生医療は、生きた細胞や PRP など生体由来の因子を用いる医療であり、その成立には基礎研究の知見が不可欠である。さらに、アンメットメディカルニーズに応える新たな医療分野としてさまざまな期待が寄せられている。基礎医学との密接な連携がより求められる。

本シンポジウムでは、歯科領域における再生医療を題材とし、歯科基礎医学の成果をいかに社会実装へと結びつけるか、そのために求められる方策について議論する。基礎研究の深化の重要性を再認識するとともに、その成果を医療実装へと導くための視点や課題を共有し、今後の発展に資する示唆を得ることを目的とする。

MS1 ヒト骨発生のモデリングから応用へ

○大庭 伸介

阪大 院歯 口腔解剖 1

我々はこれまで、マウス骨格系細胞を用いたゲノムワイド解析と並行して、ヒト骨発生過程の理解を目的としたヒト多能性幹細胞（human pluripotent stem cell：hPSC）による骨発生モデリングに取り組んできた（Kanke K, et al. Stem Cell Reports, 2014；Zujur D, et al. Sci Adv, 2017）。近年、我々はhPSCから発生過程を模倣しながら軟骨内骨化を再現する手法を開発した（Tani S, et al. Cell Rep, 2023）。本法ではまず、発生学的に重要な4つのシグナル経路（Wnt, BMP, TGF- β , Hedgehog）を5種類の低分子化合物により段階的に制御することで、ゼノフリー条件下において、hPSCから沿軸中胚葉～体節を経由し、骨格前駆細胞である椎板細胞を5日間で効率的に誘導する。そして、このhPSC由来椎板細胞を免疫不全マウス腎被膜下へ移植することで、胎児期の軟骨内骨化を模倣した構造体が形成される。シングルセルRNAシーケンス解析の結果、本構造体はヒト由来骨格系細胞とマウス由来血管・血球系細胞から構成されることが明らかとなった。さらに、クロマチンアクセシビリティと遺伝子発現を単一細胞レベルで同時解析可能な単一細胞多層解析を適用することで、ヒト骨発生における遺伝子制御ネットワークの予測を行っている。本講演では、hPSCを用いた骨発生モデリング法の開発と単一細胞多層解析によるヒト骨発生制御機構の解析について紹介する。さらに、本手法がヒト骨発生メカニズムの理解のみならず、骨・軟骨疾患の病態再現や創薬・再生医療研究へどのように応用可能であるかについて議論したい。

MS2 自己脂肪組織由来多系統前駆細胞の自己移植による歯周組織再生医療の開発

○竹立 匡秀

阪大 院歯 口腔治療

重度歯周病に対する新規歯周組織再生療法の確立を目的として、我々は脂肪組織由来多系統前駆細胞（Adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cell：ADMPC）の自己移植による歯周組織再生療法の研究開発を推進してきた。まず、ビーグル犬実験的歯周病モデルを用いた非臨床研究において、ADMPC移植が歯周組織の再生を誘導することを報告した。そしてこの研究成果を基盤として、ヒトを対象とした臨床研究を実施し、本治療法の安全性および有効性の検証を行った。その結果、細胞移植に起因する重篤な有害事象は認められず、本治療法の高い安全性が確認された。また、移植を実施した全症例において、プロービングポケット深さの減少、臨床的アタッチメントレベルの獲得、さらには歯槽骨再生が認められ、ADMPC移植による歯周組織再生療法の有効性が示された。これらの成果は、従来治療では十分な回復が困難であった重度歯周組織欠損に対して、新たな再生医療戦略となる可能性を示すものである。一方で、臨床研究を遂行する過程において、実用化および社会実装に向けた複数の課題も明らかとなった。具体的には、重度歯周組織欠損に対する三次元的な欠損量・再生量の客観的評価法の確立、再生効果を最大限に引き出す至適足場材の選定、細胞加工施設と医療機関間における検体輸送体制の整備、さらに企業との連携を含めた製造・供給体制の構築などが挙げられる。我々はこれらの課題を解決し、先進医療Bとして新たな臨床研究を実施している。本講演では、ADMPC移植による歯周組織再生療法のこれまでの研究成果と最新の開発状況について紹介するとともに、実用化に向けた課題や今後の展望について情報共有し、歯周組織再生医療の将来像について議論したい。

MS3 再生医療の“ラストワンマイル”をつなぐ —歯科再生医療における Bench to Bedside と Bedside to Bench—

○飛田 護邦

順天大 革新的医療技術開発研究セ

近年、再生医療研究は急速に進展し、歯科領域においても幹細胞、生体材料、組織工学技術を活用した新たな治療法の開発が進められている。一方で、優れた基礎研究成果であっても、必ずしも臨床実装に結び付くとは限らず、その間には細胞品質評価、製造体制、安全性評価、倫理、制度設計など、多くの“ラストワンマイル”の課題が存在する。

特に再生医療は、単に技術シーズを臨床へ展開するのみならず、臨床現場で得られた知見や課題を再び基礎研究へ還元する「Bedside to Bench」の循環が極めて重要である。歯科領域は、比較的小規模組織を対象とし、機能評価や組織再建効果を観察しやすい特徴を有しており、再生医療の実装モデルとして高い可能性を持つ。

本講演では、再生医療等安全性確保法下における歯科再生医療の現状と課題を概説するとともに、細胞品質評価、臨床研究体制、認定再生医療等委員会、データ収集基盤など、社会実装を支える基盤整備の重要性について紹介する。また、基礎研究者、臨床医、企業、規制当局がどのように連携し、再生医療の“ラストワンマイル”を越えていくべきかについて、実践例を交えながら考察したい。

MS4 再生医療という新しい医療を創るために必要な基盤研究と産学官連携

○畠 賢一郎

株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング

歯科領域は、再生医療に適した分野として注目されてきた。これは、対象疾患の多くが自然治癒に乏しく、機能回復のために積極的な医療介入が求められるためである。さらに口腔領域では、比較的少量の組織再生が大きな臨床効果につながるという特徴がある。例えば歯槽骨では、体幹骨とは異なり、わずかな再生で治療目的が達成される場合が多い。これまでも、PRPや細胞を用いた歯槽骨再生技術が、歯周病やインプラント治療に応用されてきた。

現在、国内では25品目におよぶ再生医療等製品が承認されており、再生医療等安全性確保法のもとで実臨床も広く展開されている。一般に、再生医療の技術シーズは臨床に近い医療者の発想に基づき、日常診療の課題を起点として創出されることが多い。しかし、その社会実装には、安全性・有効性の担保に加え、安定供給を可能とする一連の細胞培養技術（製造・品質管理技術）の確立および当該医療全体を適切に評価する科学的基盤の整備が不可欠である。

演者らは1999年に自家細胞を用いた再生医療の社会実装を目指して起業し、これまでに5つの再生医療等製品の製造販売承認を取得してきた。その過程で、医療機関、企業、行政の連携が極めて重要であることを実感している。

本講演では、技術シーズの創出から社会実装に至るプロセスについて、産学官連携の観点から概説する。基礎研究の成果を技術シーズとして医療応用へと展開する重要性に加え、それらを適切に評価・一般化し社会に届けるための科学の役割についても論じる。本発表が、日々新たな研究に取り組む研究者にとって、その成果をいかに社会に還元するかを考える一助となれば幸いである。

日本歯科理工学会共催シンポジウム

DM1 生体吸収性材料における生物学的安全性評価：ISO 10993-1：2025 の流れと考え方

○坂口 祐亮, 山中 克之, 平野 恭佑

株式会社ジーシー R&D

医療機器の安全性は、品質および有効性と並ぶ最も基本的な要求事項であり、臨床で使用されるすべての医療機器において担保されるべき重要な要素である。生体内吸収性の体内埋め込み型医療機器は、不具合が生じた場合のリスクの大きさから、最も高リスクであるクラスⅣの高度管理医療機器に該当し、その評価には高い科学的合理性と体系性が求められる。

医療機器の生物学的安全性評価に関する国際規格である ISO 10993-1 は、2018 版から 2025 版へと改正され、リスクマネジメントの国際規格である ISO 14971 に基づく考え方との整合性および連携が強化された。最新版の規格では、生体適合性試験の実施そのものを目的とする評価から、医療機器が有する生物学的リスクを科学的根拠に基づいて特定・評価し、適切に管理することを主眼とした評価フレームへと大きく転換している。具体的には、評価の起点として材料組成、添加材、製造工程、残留不純物、さらには生体内における分解挙動や分解生成物を含む物理化学的特性評価が重視されるようになった。加えて、既存文献や類似材料に関する知見を活用することで、生物学的リスクを体系的に特定・評価し、そのうえでリスクコントロールの妥当性を検討することが求められている。これらの検討を踏まえ、必要性が認められた場合にのみ、生物学的安全性試験を選択・実施するという、段階的かつ合理的な評価プロセスが明確化された。

本発表では、生体内吸収性の材料を参考に、ISO 10993-1：2025 に基づく生物学的安全性評価の全体的な流れと考え方について概説する。

DM2 産学連携を基盤とした歯科用医療機器の安全性評価と情報公開の意義

○松浦理太郎^{1,2}

¹YAMAKIN 株式会社, ²高知大 医 YAMAKIN 次世代歯科医療開発

歯科用医療機器の生物学的安全性は、ISO 10993 などの国際規格に基づき厳格に評価される。しかしながら、科学的なエビデンスによる「安全」の立証と、臨床現場における「安心」の醸成は必ずしも同義ではない。製品の生物学的安全性の評価プロセスやその結果が公開されることは稀であることから、歯科医療従事者や患者への、より充実した情報提供のあり方が一つの課題となっている。本発表では、高知大学医学部内に設置した共同研究講座を拠点として実施してきた様々な試験評価と、積極的な情報公開に関する当社の取り組みを紹介する。

当社は、2003 年より高知大学医学部内で、開発品の生物学的安全性に関する共同研究を開始した。現在では同学部の「YAMAKIN 次世代歯科医療開発講座」内に「生体科学安全研究室」を設置し、材料の生体親和性に関する基礎研究を実施している。ここで得られた知見は、レポートや専門書として体系化し、啓発と情報共有を目的に広く公開している。

さらに、評価の質とスピードを両立させるため、自社内に高度な分析機能を備えた専用の生体分析棟を 2027 年末の竣工に向け計画している。自社評価における客観性の維持を最優先とし、本施設では将来的な GLP（優良試験所規範）の取得を見据え、データの信頼性と再現性を厳格に担保する組織体制の構築を進めている。

これらの取り組みを通して、単なる規制対応に留まらない、メーカーがエビデンスに基づいた「安全」をユーザーの「安心」へと繋げるために担うべき責任と、信頼構築のあり方を考察したい。

DM3 歯科用研削材・研磨材の再生処理について

○弓山 直輝, 堀 弘二

株式会社松風 研究開発部

歯科診療において「削る」「磨く」処置は日常的に行われており、う蝕の除去や咬合調整など、その対象は歯質、セラミックス、レジン、金属など多岐にわたる。これらの処置に用いられる研削材・研磨材には、単回使用後に廃棄されるものと複数回使用されるものが存在し、当社製品の多くは後者に分類される。

複数回使用される医療機器は、口腔内での使用後に研削片、血液および細菌等により汚染され、感染症伝播のリスクを有する。そのため、洗浄・消毒・滅菌等の再生処理を適切に実施し、感染リスクを確実に取り除いたうえで次回使用に供する必要がある。再生処理の方法は、対象医療機器の形状、材質、表面性状などを考慮して設計する必要があり、全ての医療機器メーカーは、適切な再生処理手順を設定し、その情報を使用者に提供することが責務である。

近年、欧州医療機器規則（Medical Device Regulation：MDR）においては、ISO 17664 シリーズに準拠した再生処理手順の確立およびその妥当性を証明することが要求されている。当社はこれらの要求事項に適合した再生処理手順を確立し、関連する検証を製品ごとに実施している。さらに、欧州の規制要求事項は将来的に日本にも波及する可能性があり、既に医科の領域では体制の構築が進んでいる。

本報告では、欧州における再生処理に関する規制・要求事項の概要と当社の取り組みを紹介するとともに、今後想定される日本の歯科業界における再生処理に関連する対応について概説する。

日本学術会議シンポジウム（市民公開講座）

SC1 歯科基礎医学を社会の力に：社会実装を加速させる「技術×ビジネス思考」

○古江 美保

株式会社セルミミック

歯学領域において様々な世界的な基礎研究が行われている。一方で、その成果が実用化・社会実装に至る事例は限定的である。近年、研究成果として社会実装が求められるようになってきている一方で、公的研究費獲得の難化や大学院生の減少など、課題がある。

バイオ・バイオテクノロジー分野においては「優れた技術＝成功するビジネス」と考えがちだが、大学知財の活用率は低く、「技術移転のパラドックス」として知られており、技術力（Technology）だけでは社会価値は最大化されない。価値（Value）は、技術、市場適合性（Market Fit）、ビジネスモデル（Business Model）の掛け合わせ（ $\text{Value} = f(\text{T} \times \text{M} \times \text{B})$ ）によって生じる。

この乖離を埋める実践的ツールとして、近年、「デザイン思考」が活用されるようになってきている。人間中心のアプローチにより「誰のために、何の課題を解決するのか」を問い直し、共感・定義・アイデア創出・プロトタイプ・テストの反復を通じて実装の解像度を上げる手法である。また、「ビジネスモデル・キャンパス」を研究戦略に応用することで、研究材料や手法を「キーマンソース」として、論文発表を「チャンネル」として再定義し、社会との接点を論理的に構築でき、学生とも明確に共有できる。社会実装を見据えた研究設計は、結果的に研究費獲得における「出口戦略」の明確化に直結する。

歯科医師としてハンディキャップデンティストリーに関わり、iPS研究者として国際研究を推進し、大手企業でのグローバル事業開発、そして起業という多角的なキャリアを経験し、得た知見に基づき、歯科基礎医学が「社会の力」として持続的に発展するため、研究成果を社会の価値へと変換するための「技術×ビジネス思考」の重要性を提唱する。

SC2 歯科臨床の現場から挑むディープテックの創出

○江草 宏

東北大 院歯 分子・再生補綴

いつの時代も、科学者は生活や社会に大きな変革をもたらす発見を夢見て研究に取り組む。米国インプラント学会は2010年のコンセンサス会議において、「近い将来、幹細胞技術やナノテクノロジーはインプラント治療に確かなインパクトを与えるであろう」と提言した。それから15年以上が経過した現在、この予測は、先端的な科学研究に基づく「ディープテック」に後押しされながらの中しつづある。ディープテックとは、事業化・社会実装を実現できれば、国や世界全体が直面する経済社会課題の解決など、社会に多大なインパクトを与えられる潜在力を持った技術を指す。ディープテックの中でも医療分野は社会実装に長期間を要するため、研究成果と実用化のギャップを埋める「GAPファンド」の整備が急速に進んでいる。同ファンドの支援による技術移転や知財運用の好循環は、外部資金の獲得と研究への還元を円滑にする。これにより、基礎研究によって得られる知の価値を社会実装・産業化へとつなげる「知の価値創造エコシステム」が形成され、次世代技術の事業化がさらに促進されると期待される。しかしながら、従来の我が国の歯科医学環境においては、スタートアップ事業や知財戦略について体系的に学ぶ機会が乏しかった。そのため、研究によって優れた知見を得たとしても、それをどのように事業化・社会実装すべきか、具体的な術を持たないのが現状と言わざるを得ない。本講演では、演者らの研究室で進行している複数のGAPファンド事業における取り組みを紹介し、歯科臨床の現場からディープテックを創出するプロセスにおける困難さと、それを乗り越える中で見いだされる学術的・社会的な核心的価値について論じたい。

SC3 基礎研究の展開と社会への波及

○宿南 知佐

広大 院医系科学 生体分子機能

基礎研究は直ちに臨床応用に結びつくとは限らないが、長期的には医療の基盤を形成し社会に大きな価値をもたらす。これまで、軟骨の血管侵入障壁や軟骨由来の増殖分化因子の研究に関わる中で、生理活性分子の同定がそのまま創薬に直結するわけではなく、基礎的知見を医療応用へと展開することの難しさを実感してきた。近年のタンパク質創薬の成功例の多くは、抗体医薬に代表される、特定の細胞内シグナルを標的とした治療によるものである。こうした治療戦略の多くは、疾患メカニズムの理解と標的分子の妥当性評価を支える基礎研究の上に成り立っている。遺伝子改変マウスや培養細胞を用いた基礎研究により生命現象理解は大きく進展しているが、得られた知見をヒトへ外挿できるかという点には依然として課題が残る。これに対して、ヒト iPS 細胞や患者由来試料の活用が進められ、動物実験規制が厳しい欧州では、オルガノイドモデルの開発が加速している。再生医療は有望なアプローチである一方、安全性・有効性・コストの観点から解決すべき問題は多い。こうした背景のもと、組織再生にとどまらず、分子メカニズムの理解に基づく未病段階での介入という新たな方向性が求められつつある。しかし、これらが社会実装されるまでにはまだ長い道のりが残されている。その実現には、教育として若年期から医療リテラシーを身につけることが重要であり、医療と研究を橋渡しできる立場にある研究者の貢献が期待される。社会へ貢献する基礎研究を支える研究資金には、ボトムアップ型とトップダウン型研究支援があり、それぞれの特性を生かした相補的な活用が不可欠である。本シンポジウムでは、これらを踏まえ、基礎研究の展開とその社会への波及について考察する。

SC4 歯科研究領域への AMED の貢献を目指して

○浅野 武夫

日本医療研究開発機構 (AMED)

AMED は 2025～2029 年度の 5 年間を対象として決定された医療分野研究開発推進計画に基づき、創設以来いわば第三期目の活動に入っている。創設以来、健康・医療戦略推進本部が作成する医療分野研究開発推進計画に基づき、医療分野の研究開発を基礎から実用化まで一貫して推進するための環境整備、ならびに研究成果の社会実装に向けた支援を総合的に行ってきた。その中で、この第三期に入る直前に政府側での創薬に係る議論の盛り上がりも受け、創薬のみならず、他のモダリティも含めて「実用化」に向けての課題解決に向けて体制整備を行い、今日を迎えている。

歯科領域への支援という観点では、直接的な領域支援は残念ながら用意はされていないのが現状である。しかし、歯科の疾患が他の疾患を誘引しているケースと捉えることが可能であれば、病態解明等の重要な要素としての研究開発計画に盛り込むことが可能となり、医科の研究者との連携を行うことで、多くの疾患領域研究事業への応募も可能である。また、直接的に歯科を議論の起点とするならば、疾患領域に捕らわれない臨床研究への支援事業、あるいはメディカルアーツの中での手技開発への支援等も用意されている。

本講演では、歯科領域の支援について一見手薄に見える AMED の事業設計からの応募の Tips について紹介し、歯科領域の医療開発に対して、これまで以上の支援に繋がる一助になればと考える。

次世代研究者シンポジウム

NR1 口腔領域の疾患を介した自己免疫機構の解明と腸内環境を標的とした新規治療戦略構築

○金子 直樹^{1,2}, 森山 雅文¹

¹九大 院歯 口腔顎顔面外科, ²九大 院歯 OBT 研究セ

自己の組織に対する免疫応答（自己免疫）の破綻は、自己抗体産生を特徴とするさまざまな疾患の病態形成に深く関与している。我々はこれまで、歯科疾患をモデルとして自己抗体を産生する B 細胞の実体解明に取り組んできた。その結果、病態下では健常者に認められない非典型的 B 細胞サブセットが増加し、リンパ組織内の濾胞外経路を介して活性化され、高い自己抗体産生能を示すことを明らかにした。また、頭頸部扁平上皮癌においてもこれらの B 細胞が腫瘍特異的抗体を産生し、腫瘍免疫制御に寄与することを示した。口腔領域は体表に近く検体採取が容易であり、自己免疫機構の解明に適したモデルを提供する。

こうした基礎研究の過程で、我々は「腸内環境と口腔免疫」の機能的連関という新たな視点に着目した。腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）による短鎖脂肪酸（SCFAs）産生菌の減少が制御性 T 細胞（Treg）の機能破綻を招き、慢性炎症を持続させる可能性がある。先行研究では口腔扁平苔癬患者において dysbiosis と Treg 機能低下の関連が初めて示され、腸内環境と口腔局所免疫の機能的連関が明らかとなった（Mucosal Immunology, 2025）。さらにこの知見をシェーグレン病に展開し、イヌリン介入による腸内細菌叢改善と Treg 機能回復が口腔症状を改善しうるかを検証する多施設共同ランダム化比較試験のプロトコール作成に取り組んでいる。本発表では、基礎から臨床にいたる一連の成果を報告する。

NR2 三叉神経損傷と再生

○佐藤友里恵

新潟大 歯 高度口腔

歯科臨床の偶発症の一つに三叉神経の損傷があるが、その発生件数は増加傾向にある。末梢神経は中枢神経と異なり高い再生能を有しており、そのメカニズムや医療応用に関する研究が長年続けられてきた。

損傷された神経軸索では、細胞体から切り離された末梢側は順行性に変性・崩壊する。このプロセスはワーラー変性と呼ばれ、神経細胞体からの栄養供給が断たれた軸索が自律的に断片化する、能動的プロセスである。軸索変性因子 SARM1（sterile alpha and toll/interleukin receptor motif-containing protein1）はこのプログラムの中心的実行因子であり、神経障害を契機に活性化され、軸索構造の維持に必須である補酵素の NAD を分解し、軸索を崩壊へと導く。

末梢神経と中枢神経における損傷後の軸索再生の差の一部は、神経系を構成するグリア細胞の差異に起因する。末梢神経系のグリア細胞であるシュワン細胞は、末梢神経再生で主要な役割を果たす。損傷末梢側で軸索損傷を感知したシュワン細胞が Notch シグナルや c-Jun のリン酸化などを介して脱分化し、「修復型」と呼ばれる特殊な表現型へと変化する。この修復型シュワン細胞は、断片化した軸索やミエリンの残骸を貪食し、マクロファージを損傷部へリクルートする。さらに、ビュングナー帯と呼ばれる再生軸索の物理的な足場を形成し、様々な栄養因子を放出して軸索の再成長をサポートする。

これまで長期間にわたり、末梢神経再生研究はシュワン細胞の動態に主眼がおかれていたが、近年の研究で多種多様な細胞が末梢神経の再生に寄与していることが明らかになってきた。本講演では、末梢神経の変性と再生に関わる多種細胞の挙動について、我々の研究成果も含め述べる。また、損傷した末梢神経の再生治療法の研究と開発に向けた最新の取り組みについても紹介したい。

NR3 臨床を鑑みた口腔組織破壊と機能再生に対する基礎・非臨床・臨床研究

○黒嶋伸一郎

北大 院歯 冠橋義歯補綴

薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）は、2003年にビスホスホネート製剤使用患者で初めて報告がなされた口腔顎顔面領域に惹起される、硬軟組織の破壊を特徴とする難治性疾患である。MRONJの病態形成機構は現在でも不明であり、確定的な治療法や予防法は存在していないこと、ならびに口腔関連QOLを低下させることなどに起因して、臨床現場では大きな混乱が続いている。一方、デンタルインプラント治療は、歯や歯列の欠損を回復し、審美性と機能性に加え、患者の口腔関連QOLを大きく向上させることができる予知性の高い補綴歯科治療術式のひとつであり、近年世界中でデンタルインプラント治療を希望する患者が増加している。デンタルインプラント治療は口腔組織を再生する治療術式ではないものの、審美性や機能性を再生することが可能な実現性の高い治療である。

そのような中で演者らは、口腔硬軟組織の破壊をもたらすMRONJと、口腔機能再生をもたらすデンタルインプラント治療に着目し、MRONJの病態形成機構解明研究と治療法・予防法開発研究に加え、骨関連細胞が構築する骨質と荷重の観点から、インプラントを介した荷重が骨質に与える影響の解明や骨質制御機構解明研究を先駆的に展開している。

本講演では、臨床を主軸に行っている演者が、臨床から生まれた疑問を基礎研究、非臨床研究、臨床研究などを通して明らかにできたこと、ならびに、研究成果の一部を臨床に還元してきたことについてご紹介させていただきたいと思う。

先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム

AD1 エピゲノム解析から紐解く頭蓋顔面形成の分子メカニズム

○波多 賢二

阪大 院歯 生化

頭蓋顔面の緻密な形態形成は、骨芽細胞による膜性骨化と軟骨細胞による軟骨内骨化という複雑かつ厳密に制御された生物学的プロセスによって成立している。これらの骨格系細胞における分化や機能の異常は、RUNX2 遺伝子の変異を原因とする鎖骨頭蓋異形成症をはじめ、様々な顎顔面領域の先天性骨格形成異常を惹起する。したがって、骨芽細胞および軟骨細胞の分化・制御機構を分子レベルで紐解くことは、頭蓋顔面骨格形成の根本的な理解と、その破綻に起因する遺伝性疾患の病態解明において極めて重要である。

骨芽細胞による骨形成は、分化段階に応じた特異的な遺伝子発現ネットワークによって制御されている。これまでの骨格形成メカニズムに関する研究は、細胞外の成長・増殖因子を起点とし、そこから下流へと伝達されるシグナル因子を追究するアプローチが主流であった。しかし近年、次世代シーケンサーを用いたエピゲノム解析技術の発展に伴い、網羅的な遺伝子発現情報から転写制御の上流へと遡って解析を進めることが可能となっている。

我々の研究グループは、軟骨細胞および骨芽細胞を用いたゲノムワイド解析を精力的に展開し、骨格形成のエピゲノム機構を明らかにしてきた。特に最近では、転写因子 Zic1 がエピジェネティックな制御を介して骨芽細胞分化の運命決定と、それに続く頭蓋形成に重要であることを見いだしている。

本シンポジウムでは、我々が取り組むエピジェネティックな研究アプローチを基軸とした最新の骨格形成メカニズムの知見を紹介する。本発表を通じ、遺伝子発現制御の観点から頭蓋顔面形成の分子メカニズムについての議論を深め、顎顔面領域における再生研究の新たなフロンティアを切り拓く一助となれば幸いである。

AD2 疾患特異的ヒト iPS 細胞を用いた頭蓋縫合早期癒合症の病態解明

○井関 祥子, 王 漢洋, 吉本 由紀

科学大 院医歯 分子発生・口腔組織

頭蓋縫合早期癒合症 (CS) は頭蓋縫合の早期骨性閉鎖と定義され、脳の成長が阻害されて頭蓋内圧の上昇などの重篤な神経障害を生じる。2,000 ~ 3,000 人に 1 人の割合で発症し、症候群性が約 20% で非症候群性が 80% の割合である。症候群性 CS では原因となる複数の遺伝子がすでに同定されてモデルマウスの樹立も進んでいるが、非症候群性 CS の原因は多因子疾患と考えられ、解析が進んでいない。また、治療法は外科的骨切除のみで、術後の再癒合への対応も検討事項である。我々は、患者由来細胞を用いた病態解明の解析系の確立を目指している。これまでに 70 症例以上の外科的処置の際に採取した不要な骨片から、初代頭蓋骨由来細胞を分離した。分離した細胞の石灰化を誘導したところ、非症候群性矢状縫合 CS 患者由来の細胞は、矢状縫合以外の CS 患者や非 CS 患者由来の細胞と比較して、高い石灰化能を示した。そこで、非症候群性矢状縫合 CS 患者細胞に着目し、遺伝子発現を RNA-seq によって非 CS 患者細胞と比較したところ、この CS 患者細胞における特徴的な発現変動遺伝子群が同定されている。

一方で、患者由来細胞は、元の骨片の採取部位や大きさの不均一性から縫合癒合とは関係なく性質の差がある可能性や、癒合過程を経た部位に由来する細胞であることから癒合の分子機構を調べるには不適切である可能性が考えられる。よって、山中 4 因子の遺伝子を組み込んだエピソーマルベクターを導入し、背景を均一化した患者由来 iPS 細胞を樹立して解析することを計画した。この患者由来 iPS 細胞から、間葉系前駆細胞を経て骨芽細胞に分化誘導する培養法を確立し、*in vitro* ヒト疾患モデルとして、縫合癒合過程のメカニズムの解明を試みる。これらの解析により、縫合癒合を引き起こす新たな要因を同定し、疾患の予防や治療、再発の防止に役立つ知見を得ることを目指している。

AD3 *Runx2* ミスセンス変異モデルマウスから読み解く骨・歯形成制御の破綻

○宿南 知佐

広大 院医系科学 生体分子機能

鎖骨頭蓋異形成症 (CCD) の原因遺伝子である Runt-related transcription factor 2 (*RUNX2*) は、DNA 結合及びヘテロ二量体形成を担う 128 アミノ酸残基からなる Runt homology domain (RHD) を有する転写因子をコードする。CCD では、鎖骨及び頭蓋縫合の形成異常に加え、乳歯の晩期残存、永久歯の萌出遅延、多発性過剰歯などが認められ、これらは *RUNX2* ハプロ不全に起因する。*Runx2*^{+/-}マウスにおいても同様の骨格異常が観察されるが、歯の表現型は軽度の萌出遅延にとどまる。*Runx2*^{-/-}マウスでは膜性骨形成が消失し、*Runx2* が骨芽細胞分化に必須の転写因子であることが示されている。CCD では RHD に点変異が高頻度に報告されており、Arg から Gln に変化するミスセンス変異は、広島大学病院の患者においても同定され、歯の萌出遅延や多発性過剰歯を随伴していた。我々は、ミスセンス変異による病態メカニズムを解析するために、Platinum TALENs 及び一本鎖オリゴヌクレオチドを用いてヒト *Runx2* の p.R225Q 変異に相当する p.R232Q 変異を有するマウスの系統を確立した。*Runx2*^{R232Q/R232Q}マウスでは、ミスセンス変異蛋白質が低レベルで発現していたものの、*Runx2*^{-/-}マウスと同様に膜性骨化が消失していた。*Runx2*^{R232Q/+}マウスでは、CCD 患者に特徴的な骨格異常が認められたが、多発性過剰歯は観察されなかった。しかしながら、上顎第一大臼歯の三根分岐部に小型の歯根様構造が形成されることを見だし、この新たな表現型は *Runx2*^{+/-}マウスにおいても観察されることを確認した。

本講演では、p.R232Q 変異を有する CCD 疾患モデルマウスの確立と複数根分岐における *Runx2* の新たな役割について紹介する。

AD4 唾液腺の再生研究

○美島 健二

昭医大 歯 口腔病理

シェーグレン症候群や頭頸部癌の放射線治療後にみられる唾液分泌障害では、人工唾液の利用や唾液分泌促進薬の服用などが対応として挙げられる。しかしながら、これらの対応が必ずしも奏功しない唾液腺実質組織の障害が著しい症例においては、失われた腺組織を新たに構築する再生医療の応用が期待される。唾液腺障害に対する再生医療の現状としては、国外のグループが骨髄や脂肪由来の間葉系間質細胞を用いた臨床試験を実施しており、乾燥感の改善など軽度ながら症状の改善を報告している。加えて、我が国初の試みとして、長崎大学の住田らが自己末梢血単核球由来の M2 マクロファージ様細胞を用いた臨床試験の実施を報告し、その治療効果が期待される。一方、より直接的な唾液腺実質組織再生の試みとして、ごく最近、Coppe らにより患者自身の顎下腺より単離・培養した唾液腺幹細胞を用いた臨床試験に関する報告がなされ注目されている。しかしながら、唾液分泌障害に対する根本的治療法として期待されるが、移植細胞の採取における外科的侵襲などの問題が残されたままである。このような背景の中で、我々は多能性幹細胞 (ES/iPS 細胞) を用いた唾液腺再生研究に着目し、オルガノイド作製技術を応用することにより、マウス ES 細胞ならびにヒト iPS 細胞から三次元的立体構造を有する機能性唾液腺の作出に成功した。さらに、作出した唾液腺オルガノイドは、免疫不全マウスの耳下腺との置換が可能であることが確認され、極めて生体内の唾液腺組織に類似した構造体であることが確認されている。加えて、最近の試みとして、唾液腺オルガノイドの移植方法にも新たに検討を加え、温度感受性培養皿で作製した唾液腺細胞シートが、免疫不全マウスの顎下腺に移植後に生着していることを確認している。

本発表では、唾液腺再生医療の現状について概説し、唾液腺オルガノイド研究を含めた今後の展望についても触れたい。

ランチョンセミナー（JOB 教育講演）

LS1 医療 AI の研究開発と実装

○常木 雅之

メドメイン株式会社

人工知能（AI）は大量のデータから規則性を学習し、予測や判定を行う技術であり、画像認識、自然言語処理、予測解析など多様な領域で急速に発展し、医療分野においても診断支援、業務効率化、医療の質の均てん化を目的とした研究開発と社会実装が進められている。医療 AI の具体例として、われわれが研究開発を進めてきた病理画像解析を取り上げたい。分類型 AI は、胃・大腸生検などのデジタル病理画像を腫瘍、非腫瘍、組織型などのカテゴリーに振り分ける手法で、スクリーニングや見落とし防止、診断の均てん化に役立つ。一方、セグメンテーション型 AI は、病変や細胞の位置を画素・細胞単位で抽出する技術であり、腫瘍領域の可視化や免疫染色標本での Ki-67 陽性細胞率の定量化などを可能にする。これらの研究成果は、病理医の判断を置き換えるのではなく、客観性と再現性を高める補助技術として有用であり、社会実装に向けては、多施設データによる外部検証、品質管理、説明可能性、既存ワークフローとの整合が必要不可欠である。さらに、医療 AI を実臨床で使うには、プログラム医療機器としての承認と保険適用が別段階であることを踏まえ、臨床的有用性、医療経済性、運用体制を示す視点が重要である。基礎研究の成果を臨床価値へ転換するには、データ整備、倫理的配慮、規制対応を一体として設計しなければならない。医療 AI は単なる技術開発にとどまらず、臨床現場のニーズ、規制、持続可能なビジネスモデルを統合して初めて実装可能となる。

アップデートシンポジウム 1

US1-1 Biofluorescence in dentistry: Unveiling biofilm dysbiosis

○Baekil Kim

Dept Prev Dent & Public Oral Health, Yonsei Univ Coll Dent, Republic of Korea

The oral cavity is often said to be a window into overall health. It has long been widely known that the oral cavity is an organ that can be easily viewed from the outside and is the starting point of the digestive system, so it has a significant impact on overall health. However, this existing common sense can now be observed scientifically and closely through the lens of the microbiome.

Recently, rapidly developing gut microbiome studies have identified relationships with various organs. There is an increasing number of studies reporting the relationship with cancer, including the brain-gut axis, gut-liver axis, and gut-lung axis. However, research to determine the relationship between the oral microbiome and various systemic diseases is still at a basic stage compared to gut microbiome studies. Current oral microbiome research focuses on identifying the presence and distribution of individual microorganisms themselves. However, this approach not only makes it difficult to interpret the massively collected big data but also has limitations in predicting pathological changes in the oral microbiome.

A higher concept than the microbiome is a biofilm, which is an ecological community formed by various individual microorganisms. Biofilms mature over time and become more pathogenic with an imbalance in the microbial community, a condition called dysbiosis. Although it is not easy to determine the dysbiosis state of a biofilm, various attempts have been made to identify dental diseases through biofluorescence changes in the oral microbiome. Numerous studies have reported a strong correlation between biofilm pathogenicity and its red biofluorescence. The origin of the red fluorescence in biofilms is believed to be porphyrin, present within the bacteria. However, efforts are now needed to utilize the biofluorescence of oral biofilm as a predictive indicator of various systemic diseases as well as oral disease detection. This lecture aims to introduce various studies that detect the biofluorescence of the oral microbiome to identify the dysbiosis state of the microbiome and predict oral diseases.

US1-2 Biofluorescence analysis in monocultured oral bacteria: Strain-level variation and metabolic pathways of red fluorescence

○Jaewoo Park, Nagano Keiji

Div Microbiol, Health Sci Univ Hokkaido Sch Dent

【Objectives】 Red fluorescence (~630 nm) emitted by oral microorganisms under 405 nm excitation is used clinically for dental biofilm visualization. Although it is associated with pathogenic species, strain-level variation and its molecular basis remain unclear. This study investigated fluorescence diversity and porphyrin metabolic pathways in oral microorganisms.

【Materials and Methods】 13 species of oral microorganisms were analyzed. Cells cultured to the early stationary phase were washed with PBS, adjusted to OD600 = 10, and dispensed into 96-well black plates. Fluorescence spectra under 405 nm excitation were measured using a spectrofluorometer. Genes involved in synthesis of red fluorescent compounds, including coproporphyrin III and protoporphyrin IX, were analyzed using KEGG and homology searches.

【Results】 In the Red Complex, *Porphyromonas gingivalis* (10 strains) and *Tannerella forsythia* (1 strain) showed little or no fluorescence, whereas *Treponema denticola* (4 strains) showed strong fluorescence. In the Orange Complex, *Fusobacterium nucleatum* (12 strains) exhibited marked inter-strain variability. In contrast, *Prevotella intermedia* (12 strains), *P. nigrescens* (14 strains), and *P. melaninogenica* (4 strains) showed red fluorescence in most strains. No species possessed a complete canonical porphyrin pathway in KEGG, although candidate alternative enzymes were partially identified.

【Conclusion】 Red fluorescence varied markedly among oral microorganisms, even within species. Some species might require metabolites from coexisting organisms to exhibit red fluorescence *in vivo*.

US1-3 Differential effects of the oral microbiome-derived metabolite propionate on normal and oral cancer cells: Potential contribution to anti-cancer effects

○Xu Wenhui¹, Washio Jumpei¹, Ezoe Kazuko¹, Sato Satoko¹, Abiko Yuki¹, Takahashi Nobuhiro²

¹Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, ²Tohoku Univ Grad Sch Dent

In recent years, attention has been paid to interactions between the oral microbiome and oral host cells. Although the mechanisms underlying these interactions are not yet fully understood, metabolites derived from the oral microbiome are considered potential contributing factors.

This study focused on propionate, a major oral microbiome-derived metabolite. Propionate is primarily produced through lactate metabolism by indigenous oral bacteria, particularly *Veillonella* spp. and relatively abundant in the oral cavity. While *Veillonella* spp. have been suggested to correlate negatively with the staging of oral squamous cell carcinoma (OSCC), the underlying mechanisms remain unclear. Therefore, this study aimed to elucidate whether and how propionate affects normal epithelial cells (HaCaT) and OSCC cells (HSC-3).

When cultured with propionate under both aerobic and hypoxic conditions, the growth of both HaCaT and HSC-3 cells was inhibited. Notably, this inhibitory effect occurred earlier and at lower concentrations in HSC-3 cells, especially under hypoxic conditions. Furthermore, while glucose metabolic activity in HaCaT cells was only slightly inhibited by propionate, that in HSC-3 cells was markedly inhibited, suggesting that this differential modulation of glucose metabolism may contribute to its growth-inhibitory effects.

In conclusion, propionate produced by oral bacteria may preferentially inhibit the proliferation of OSCC cells, especially under hypoxic conditions that resemble the tumor microenvironment, potentially contributing to its anti-cancer activity.

US1-4 Detection and identification of oral bacteria on smartphone touchscreens

○Wakui Anna^{1,2}, Kato Yuki¹, Kawachi Miho^{1,3}, Sano Hiroto^{1,3}, Abiko Yuki⁴, Washio Jumpei⁴, Takahashi Nobuhiro⁴, Sato Takuichi¹

¹Div Clin Chem, Niigata Univ Grad Sch of Med Dent Health Sci, ²Dep Med Technol, Niigata Univ Health Welfare, ³Nippon Dent Univ at Niigata, ⁴Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent

[Objectives] This study aimed to characterize the bacterial communities on smartphone touchscreens and finger skin, and to assess the presence of putative oral bacteria on these surfaces.

[Methods] After obtaining informed consent, smartphone touchscreen surfaces and the skin of all five fingers were swabbed with sterile cotton swabs from nine healthy subjects. Samples were suspended and inoculated onto CDC Anaerobe Blood Agar plates, and incubated under anaerobic and aerobic conditions at 37°C. Bacterial species were identified by 16S rRNA gene sequencing.

[Results] $(3.7 \pm 8.3) \times 10^2$ and $(2.5 \pm 5.1) \times 10^2$ CFU/mL of bacteria were recovered from the surfaces of smartphones after anaerobic and aerobic incubations, respectively. *Cutibacterium* (65.5%), *Streptococcus* (13.3%), *Staphylococcus* (8.9%) and *Corynebacterium* (7.4%) were predominantly recovered from the smartphones after anaerobic incubation. The bacterial concentrations recovered from the skin of the five fingers were $(3.3 \pm 4.7) \times 10^3$ and $(6.5 \pm 9.5) \times 10^2$ after anaerobic and aerobic incubations, respectively. After anaerobic incubation, *Cutibacterium* (74.1%) and *Staphylococcus* (22.8%) were predominantly recovered from the skin of the five fingers.

[Conclusions] Although bacterial loads on smartphone touchscreens were low, diverse bacteria including putative oral streptococci were detected, suggesting that smartphones and finger skin may serve as potential reservoirs for interpersonal transfer of oral bacteria.

Supported by Sasaki Environment Technology Foundation and the KAKENHI (23K16405, 24K02721 and 25K20686) from the JSPS, Tokyo, Japan

US1-5 Effects of sucrose and farnesol on biofilm formation by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*

○Wit Yee Wint¹, Terada-Ito Chika², Koufuchi Ryo¹, Gotouda Hiroya¹, Ohshima Tomoko³

¹Dept Oral Health Science, Tsurumi Univ Sch Dent Med, ²Dept Oral Med Stomatol, Tsurumi Univ Sch Dent Med, ³ Dept Oral Microbiol, Tsurumi Univ Sch Dent Med

This study investigates the impact of sucrose and farnesol on biofilm formation by oral pathogens *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) and *Candida albicans* (*C. albicans*), including their synergistic interactions. Using Cell Index (CI) measurements, we monitored biofilm formation dynamics. *S. mutans* exhibited rising CI values in Brain Heart Infusion (BHI) medium, peaking at 10 hours, while sucrose addition reduced CI values. For *C. albicans* yeast cells, sucrose concentrations above 0.5% enhanced CI values, peaking at 2 hours. Mixed cultures of *S. mutans* and *C. albicans* yeast cells showed significantly higher CI values with sucrose, suggesting a synergistic biofilm formation effect between these two microorganisms. Farnesol consistently suppressed *C. albicans* yeast cells biofilm formation, even in the presence of sucrose, with higher farnesol concentrations yielding greater inhibition. Sucrose did not enhance biofilm formation in *C. albicans* hyphal cells, while farnesol significantly reduced biofilm formation across all concentrations. These findings elucidate the complex roles of sucrose and farnesol in biofilm formation by *S. mutans* and *C. albicans*, emphasizing farnesol's potential as an effective biofilm inhibitor in oral health applications and highlight key factors influencing mixed microbial biofilm formation in the oral environment.

アップデートシンポジウム 2

US2-1 ヒト iPS 細胞が拓く顎骨再生の実践

○本池 総太¹, 稲田与志子¹, 戸口田淳也², 加治屋幹人³, 池谷 真¹

¹京大 CiRA 臨床応用研究, ²京大 CiRA 基盤技術研究, ³広大院医系科学 口腔先端治療開発

顎骨は顎骨骨髓炎や歯周炎・咬合力の過負荷・腫瘍といった多様な要因によって不可逆的な組織喪失を生じやすく、広範囲に及ぶ破壊は致命的な摂食障害に直結する。それにも関わらず、大規模欠損に対する有効な再生治療法は未だ確立していない。現状での理想的な治療法は自家骨移植とされるが、骨採取の侵襲や供給量の限界といった課題がある。そこで私たちは、自家骨移植に代わる新たな治療戦略として、iPS 細胞から顎骨の発生過程を模倣することで、生体外ヒト顎骨モデルとなる「顎骨オルガノイド」を開発した (Motoike S, et al, *Nat Biomed Eng*, 2025)。

発生学的に顎骨は胎生期の頭部神経堤細胞 (Neural crest cell, NCC) 由来第一咽頭弓 (1st pharyngeal arch, PA1) 外胚葉性間葉 (PA1 ectomesenchyme, PA1-EM) に由来する。私たちは、ヒト iPS 細胞からゼノフリーかつ高効率に NCC を誘導し、次いで Endothelin-1 含有培地を用いた振盪培養によって、下顎原基の PA1-EM (Mandibular PA1-EM, mdEM) へと分化させる系を樹立した。骨分化誘導培地で培養した mdEM は、石灰化骨基質・周囲を取り囲む骨芽細胞・内部でネットワークを形成する骨細胞から構築される顎骨オルガノイドを形成した。顎骨オルガノイドを免疫不全マウス顎骨欠損モデルへ移植したところ効果的な骨再生が確認された。さらに、顎骨オルガノイドは血管侵入を伴いながらホスト骨組織と移行的に融合しており、骨内部ではドナー由来とホスト由来の骨細胞がネットワークを形成し、協調的に骨形成を担う像が観察された。

本発表では、顎骨オルガノイドの誘導方法と再生治療への応用可能性に加え、現在取り組んでいる次世代顎骨オルガノイドの創成について、最新の知見を交えて議論したい。

US2-2 オルガノイド・アセンブロイド技術を応用した口腔器官の創生

○田中 準一^{1,2}

¹昭医大 歯 口腔再生, ²昭医大 院歯 口腔病理

口腔には歯、唾液腺、味蕾などの器官が適切に配置され、摂食システムを担っている。これらの口腔関連器官は全て胎生期の口腔上皮と間葉組織の上皮間葉相互作用により発生する。我々の研究グループはこれまで、上皮間葉相互作用を再現することでマウス ES 細胞およびヒト iPS 細胞から三次元的な組織構築を模倣した唾液腺オルガノイドを誘導できることを報告してきた (Nat Commun, 2018, Nat Cell Biol, 2022)。ヒト iPS 細胞から誘導した唾液腺オルガノイドは腺房細胞、導管細胞、筋上皮細胞が極性を持って配列し胎生期唾液腺を高度に模倣した性質を持っており、免疫不全マウスの耳下腺切除部への同所移植では機能的な唾液腺として生着した。

一方で、我々の開発した唾液腺オルガノイド誘導法では誘導過程に目的外細胞を多く含むため、唾液腺オルガノイド部分の純化には外科的単離操作が必要であり、再生医療開発における課題となっていた。そこで唾液腺の母組織である口腔上皮の高効率な分化誘導の開発に取り組んだ。レポーターヒト iPS 細胞を用いたスクリーニングの結果、SHH シグナルが口腔上皮への分化に重要であることを見だし、二次元培養条件でヒト iPS 細胞から約 90% の効率で口腔上皮細胞を分化誘導できることが明らかになった (Stem Cell Reports, 2026)。この口腔上皮細胞を用いて三次元培養によって口腔上皮スフェアを作出し、唾液腺への分化誘導を行った。分化誘導の結果、口腔上皮スフェアを介した誘導方法ではオルガノイドの全体がブランチング構造を伴う唾液腺オルガノイドへと分化した。これらの結果は、ヒト iPS 細胞から誘導した口腔上皮が唾液腺への分化能を伴う機能的な胎生期口腔上皮であることを示す結果であった。さらに現在では異なるオルガノイドとオルガノイドを接着させるアセンブロイド技術を用いて、唾液腺のみならず他の口腔関連器官への誘導が可能か否かを検証している。

ヒト iPS 細胞由来の胎生期口腔上皮を基軸として口腔関連器官の発生を再現することで、ヒト口腔発生メカニズムを包括的に理解できる可能性が考えられる。

US2-3 マクロファージによる再生医療モダリティ開発の可能性

○井 隆司, 住田 吉慶

長大 院医歯薬 先進口腔医療開発

マクロファージ (M ϕ) は主として①貪食による病原体の排除, ②抗原提示, ③炎症の調整, ④恒常性の維持や組織修復などに機能する様々なサブタイプが存在する。我々はこれまでに galectin3⁺/CCR2⁻の M ϕ を主体とした E-MNC (Effective-Mononuclear Cell: 高機能単核細胞群) による新規細胞治療法を開発し, 頭頸部癌患者の放射線治療後やシェーグレン病 (SjD) の唾液腺障害に対する基礎・臨床研究に取り組んできた。この M ϕ は末梢血単核球を 5 種類の因子を添加した培養により誘導され, 抗炎症性 (M2 様) に働き, 貪食処理機能の役割に重要な STAB1, Mafk/Msr1, CD206 を強く発現する細胞群である。そして基礎研究における E-MNC 治療の良好な成果を基盤にヒト E-MNC の非臨床安全性試験を経て, E-MNC のヒト初回投与 (First-in-Human) 臨床試験に発展させた (jRCTb070190057)。放射線性唾液腺萎縮症患者 (5 例) を対象とし自己 E-MNC を顎下腺内へ局所投与したが, 全例において安全性が確認され 4 例に唾液流出量の回復等の有効性が認められた。現在は医師主導治験に移行している。

一方海外では, 自己 M ϕ を用いた細胞治療が肝硬変患者に応用されており, 第 2 相試験が実施されている (ISRCTN10368050)。CD14⁺単球を M-CSF により誘導した M ϕ であるが, マトリックスメタロプロテアーゼにより線維組織を分解し, 抗炎症性の因子や肝再生を促す因子を産生することが報告されている。

本発表では, これら骨髓単球由来 M ϕ を用いた治療開発だけでなく, 胎生期卵黄嚢に由来し組織恒常性維持/再生に機能する組織 M ϕ の特性や SjD における治療標的の転換戦略 (唾液腺→所属リンパ節) への M ϕ の応用等に関して, 私共が取り組んでいる再生医療モダリティ開発の展望についても紹介したい。

US2-4 骨内膜幹細胞が担う骨再生ダイナミクスと再生医療への応用展開

○松下 祐樹

長大 院医歯薬 硬組織発生再生

骨には成長ステージに応じた時空間特異的な骨格幹・前駆細胞が存在し, 特に骨再生過程では多様な幹細胞や前駆細胞が骨の修復・再生に貢献していることが明らかとなっている。近年われわれは小児・成長期長管骨の骨内膜に特異的に存在し, Fgfr3 を強発現する骨格幹細胞 (骨内膜幹細胞) を同定し, 骨格形成や再生に大きく貢献することを明らかにした。将来的な再生医療応用を見据え, *Fgfr3-creER; R26R^{tdTomato}* マウスを用いて赤色蛍光標識された Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞を単離し, シングルクローンを樹立した。さらに, 下流の Gas1 を発現する骨格系前駆細胞由来クローンと比較したところ, Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞由来クローンの 15-20% は 8 世代以上の継代に成功し, Gas1 陽性細胞由来クローンと比較しても高い幹細胞能を維持していた。さらに Fgfr3 陽性クローンの初代と 8 世代目を比較したところ, その表現型および幹細胞性は維持されており, 培養後も細胞特性は安定していることが示唆された。この Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞の生体応用可能性を検証するため, 同細胞から細胞シートを作製し, 免疫不全マウス脛骨骨折部位に移植し, 損傷治癒経過における Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞の動態を系譜追跡した。その結果, 移植した Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞は宿主の細胞とともに損傷部位の骨格系細胞へと分化し, 骨折治癒に大きく貢献することが明らかとなった。本発表では, 口腔再生医療の次の一手を考えるうえでの新たな選択肢として, Fgfr3 陽性骨内膜幹細胞の応用可能性を提案する。

アップデートシンポジウム 3

US3-1 骨粗鬆症治療薬による骨代謝制御機構 —微細構造解析からみた新知見—

○長谷川智香, 劉 軒宇, 山本知真也, 網塚 憲生

北大 院歯 硬組織微細構造

骨粗鬆症は、骨代謝を維持する骨の細胞群や全身性ホルモン等の不調和により生じる代謝性骨疾患であり、本疾患で生じる骨量減少および骨質低下に対して、様々な作用機序を有する治療薬が用いられる。骨粗鬆症治療薬の多くは骨リモデリングの制御を介して骨量を維持するが、近年では、モデリングによる骨形成（modeling-based bone formation）を促進し骨量増加作用を有する薬剤も見られ、骨粗鬆症の程度や患者背景に応じた薬剤選択が行われている。これらの薬剤は、いずれも十分な骨量増加作用を有し骨折予防に有効である一方、抗 RANKL 抗体製剤投与中止後のリバウンド現象や、副甲状腺ホルモン製剤の長期・高用量投与による皮質骨多孔化、さらには、ビスホスホネート製剤や抗 RANKL 抗体製剤に関連した顎骨壊死などの有害事象が報告されており、各薬剤の作用機序に対する理解が重要である。また、近年では、糖尿病や慢性腎臓病など様々な全身疾患を併発した骨粗鬆症（続発性骨粗鬆症）患者も増加しており、これら全身疾患やその治療薬による骨代謝への影響も考慮する必要がある。本シンポジウムでは、各種の骨粗鬆症治療薬が骨の細胞群に及ぼす影響に着目し、我々の微細構造学的解析から得られた知見を紹介する。

US3-2 骨粗鬆症治療薬が口腔顎顔面領域の硬軟組織に与える影響 —基礎研究と臨床研究で明らかになったこと—

○黒嶋伸一郎^{1,2}

¹北大 院歯 冠橋義歯補綴, ²長大 院医歯薬 インプラント

骨粗鬆症治療薬は世界中で使用される極めて有用な薬剤であるが、一部の骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート製剤とデノスマブ）使用患者において、侵襲的歯科治療により薬剤関連顎骨壊死（Medication-related Osteonecrosis of the Jaw : MRONJ）が惹起されることが報告されている。一方、歯科インプラント治療は歯や歯列の欠損を回復して審美性や口腔機能を向上させる予知性の高い治療法であるが、わが国をはじめ、各国で歯科インプラント治療希望患者が急増している。

そのような中で演者の研究グループは、骨粗鬆症治療薬のひとつである副甲状腺ホルモン（PTH）製剤に着目し、PTH 製剤の間歇的投与が MRONJ に与える影響や、歯科インプラント周囲硬軟組織に与える影響に関する基礎的・臨床的研究を先駆的に展開している。一方、PTH 製剤の投与経路は原則として皮下投与であるが、歯科領域では皮下投与が困難であることから、PTH 製剤の適応拡大を目指して、浸潤麻酔と同じような口腔粘膜下投与が MRONJ やインプラント周囲硬軟組織に与える影響について検索を行っている。その結果、PTH 製剤の皮下投与は、硬軟組織治癒を促進することでラット MRONJ 様病変を治癒・緩解すること、また、臨床研究でも、PTH 製剤の皮下投与が MRONJ のステージ 2 患者群を治癒することが明らかになった。さらに、PTH 製剤の皮下投与（全身的投与）と口腔粘膜下投与（局所的投与）は、インプラント周囲硬軟組織の治癒を促進し、骨質向上に寄与することも証明してきた。

本講演では、現在行っている PTH 製剤に関する基礎的研究をご紹介するとともに、骨粗鬆症治療薬のひとつである PTH 製剤が口腔顎顔面領域の硬軟組織に与える影響について明らかにしてきた科学的情報をご提供する。本講演が皆さんにとって、新しい基礎的・臨床的研究のヒントになれば幸いである。

US3-3 骨粗鬆症治療薬は何を変えているのか？ —振動分光法から見た骨質変化と多様性—

○木村-須田 廣美

千歳科技大 理工 応用化学生物

骨粗鬆症が明確に定義され、「骨質は骨密度とともに骨強度を規定する要因である」と位置付けられてから四半世紀が経過した。この間に多様な骨粗鬆症治療薬が開発され、その薬効は主に骨密度の変化により評価されてきた。一方、振動分光法を用いた骨質評価も発展し、赤外分光法およびラマン分光法は、分子レベルで骨を解析し、ミネラル成分とコラーゲン分子を同時に評価できる手法として注目されている。特にイメージング法は、ミネラル/マトリックス比、骨アパタイトの結晶化度や成熟度、炭酸塩/リン酸塩比、コラーゲン線維配向性およびアパタイト結晶配向性などの骨質因子の分布を網羅的かつ空間的に評価できる。各骨質因子は、骨粗鬆症に至る基礎疾患やその進行度によって異なり、骨強度が改善した骨においても一様ではなく、多様性を示す。我々は主にイメージング法を用いて、種々の骨粗鬆症モデルにおける骨質解析を行ってきた。卵巣摘出ラットにおけるリセドロネート、アレンドロネートおよびミノドロネートと活性型ビタミン D3 製剤の単独ならびに併用投与では、薬剤の種類や投与条件および骨部位により骨密度および骨質に多様な変化を認めた。慢性腎臓病モデルラットでは、アレンドロネートおよびテリパラチド投与により石灰化度の改善を認めたが、テリパラチドは皮質骨におけるコラーゲン線維配向性を向上させた。さらに骨折モデルでは、テリパラチドとビタミン K あるいはワルファリンの併用により、骨折治癒過程における骨質変化が異なることを示した。以上より、骨粗鬆症治療薬は骨密度のみならず骨質を多面的に変化させ、その変化は薬剤の種類や投与条件、基礎疾患に依存して多様であることが示唆される。本シンポジウムでは、振動分光法により明らかにした骨質の分子レベルでの変化とその多様性について示すとともに、骨粗鬆症治療における骨質評価の意義と今後の課題について考察する。

アップデートシンポジウム 4

US4-1 *In silico* 解析による温度感受性 TRPV1 チャネルのナトリウムイオン透過機構の解明○永里 侑貴¹, 實松 敬介^{1,2,3}, 川端 由子¹, 高井 信吾¹, 重村 憲徳^{1,3}¹九大 院歯 口腔機能解析, ²九大 OBT セ, ³九大 五感応用デバイス

温度感受性 TRPV1 チャネルは、カプサイシンをはじめとする多様な化合物や酸、熱刺激といった様々な刺激により活性化され、非選択的にカチオンを透過させる。これまで分子の動きを予測可能な分子動力学 (MD) シミュレーションにより、TRPV1 の陽イオン透過メカニズムが検証されてきた。一方で、計算負荷の大きさや立体構造解析において末端欠失変異体が利用されてきたことから、より生理学的な環境下における完全長 TRPV1 での検証は十分になされていない。本研究では、全長に近いヒト TRPV1 をモデリングし、 -100 mV の膜電位条件下で MD シミュレーションを実施した。MD トrajジェクトリーの解析より、透過イベント中、ナトリウムイオンはチャネル細孔内の選択性フィルターにある 2 つの結合部位ならびに疎水性ゲート直前の 1 つの結合部位と一過性に相互作用し、細胞内側へと移動した。また、平均力ポテンシャル解析の結果から、ゲート直前結合部位のナトリウムイオンの細胞内側への透過過程において疎水性ゲート領域にエネルギー障壁が存在しており、選択性フィルターにおける後続のナトリウムイオンの存在が当該エネルギー障壁を低下させることが示された。これらの結果から、結合部位間のナトリウムイオンの相互作用が透過を促進することが示唆された。さらに、ゲート直前結合部位の Asn-677 変異体を用いた MD シミュレーションでは、透過イベントの減少を観察した。相互作用解析を実施した結果、配位水分子を介したナトリウムイオンと Asn-677 の相互作用が効率的な透過に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上のことから、ヒト TRPV1 におけるナトリウムイオンの透過において、選択性フィルターにおけるナトリウムイオンの充填および Asn-677 との相互作用の重要性が示唆された。

US4-2 食の喜びを支える脳内基盤

—嗅結節 hedonic hotspot における味覚・嗅覚連関の可能性—

○村田 航志

福井大 院医 脳形態機能

食事は単なるエネルギー摂取ではなく、生活の質 (QOL) を支える重要な体験である。この「食の喜び」の神経科学的理解は、味覚を起点として大きく進展してきた。味覚反応試験 (taste reactivity test) は、スクロースなどの呈味物質に対する動物の定型的な口腔顔面反応を快・不快の客観指標として捉える手法である。これを用いて Berridge らは、報酬の動機づけ成分である「wanting」と快情動成分である「liking」が脳内で分離可能であることを示し、側坐核や腹側淡蒼球などの限局した領域が「liking」を制御する hedonic hotspot として概念化された。

一方で、日常感じるおいしさには嗅覚も寄与する。咀嚼中に後鼻孔経路で嗅粘膜に到達する匂いは、脳内で味覚と統合され風味感覚を生じさせる。実際、嗅覚障害患者では食の喜びが著しく損なわれ、QOL 低下や抑うつとの関連が報告されている。しかし、嗅覚関連脳領域が味覚の快情動とどう連関するかは未解明のまま残されてきた。

演者はこれまで、嗅球から直接入力を受ける腹側線条体である嗅結節 (olfactory tubercle) が、前内側ドメインで食物関連匂いへの誘引行動を、外側ドメインで危険関連匂いへの忌避行動を担うことを示してきた。本発表ではこれらを概観したうえで、ラット嗅結節への行動薬理学実験による成果を紹介する。前内側ドメインは、 μ -オピオイド・オレキシン・GABA_A 作動薬いずれによってもスクロースへの「liking」反応を増幅する hedonic hotspot であり、一方で前外側ドメインでは μ -オピオイド作動薬が「liking」反応を抑制した。本知見は、嗅覚入力を受ける線条体構造が味覚の快情動をも増幅しうることを示し、嗅結節を味覚・嗅覚連関の結節点として再定義する可能性を提示する。また、本発表では、嗅覚障害・口腔機能低下における食の QOL 低下機構との接点についても議論したい。

US4-3 味覚機能と関連する因子について —岩木健康増進プロジェクトの結果から—

○山内 一崇

弘前大 院医 耳鼻科

COVID-19 の流行により、医療従事者以外からも味覚障害や嗅覚障害に関心が高まった。それに伴い味覚機能について研究が進み、現在様々な因子や疾患との関連が報告されている。特に亜鉛欠乏と味覚障害との関係については広く普及しており、実際に当科外来を受診する味覚障害患者は、既に近医で亜鉛補充療法を行われてから受診する場合も少なくない。しかし、味覚障害患者についての報告と比較し、健常人の味覚機能についての報告は多くないのが現状である。弘前大学では 2005 年度より青森県弘前市岩木地区の成人を対象とした大規模疫学調査（岩木健康増進プロジェクト）を行っている。本健診において、2019 年度より弘前大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座、九州大学大学院歯学研究院、ハウス食品グループ本社株式会社、弘前大学農学生命科学部の 4 施設協力の下で味覚機能検査に取り組んできた。当科でも解析データを用いて、これまでに一般地域住民における味覚機能低下者の割合や性差、味覚機能と血清亜鉛値、認知機能や抑うつ状態との関連などについて報告している。また、味覚機能と嗅覚機能の間には「風味」としての関係だけでなく、基本味の中でも塩味と嗅覚機能との間に強い関連があり、嗅覚検査が塩味の認知閾値上昇の早期発見につながることも報告した。味覚機能の低下は自覚症状に乏しい場合が多いことも解析により明らかとなっており、健診における味覚検査は味覚障害を発見するのみにとどまらず、潜んでいる疾患に気づくためのツールとなることも期待されている。本発表では、これまでに岩木健康増進プロジェクトのデータ解析によって得られた、味覚機能に影響を及ぼす因子を中心に紹介したい。

US4-4 味覚障害に対する新規リハビリテーション手法「味覚想起訓練」の開発と展望

○宮城 翠, 朴 依真, 周 天天, 鈴木 直輝, 岡崎 達馬, 海老原 寛

東北大 院医 臨床障害

超高齢社会を迎えた本邦において嚥下障害や誤嚥性肺炎への対策は急務である。我々は普段リハビリテーション科医師として嚥下障害を有する多くの高齢者に携わっている。摂食嚥下は先行期、口腔期、咽頭期、食道期に分けられるが、月単位で集中的にリハビリテーションを実施する回復期リハビリテーション病棟で目にする多くは、先行期の問題である。「味がしない・何を食べているかわからない」このような主訴の患者に対しては、効果的なリハビリテーションを実施するのは一苦勞である。高齢者ではこのような先行期の問題から低栄養に陥り、サルコペニアを引き起こす現状がある。

このような背景から、我々は味の記憶を想起させる目的で味覚想起訓練を開発した。この訓練は従来味覚の定量評価に用いられていた濾紙ディスク法に基づき、基本 4 味（甘味、塩味、酸味、苦味）の味覚認知閾値の前後の濃度の味覚を記憶させ、4 味間での照合を繰り返す内容となっている。若年健常成人を対象にこの訓練を 3 日間実施したところ、4 味の味覚認知閾値が改善される結果が得られた。更に、甘味・うま味の同一味質の異なる物質においても味覚想起訓練を行ったところ、弁別能が鋭敏となった。また、臨床応用として味覚障害を主訴とした高齢うつ病味患者に対し、味覚想起訓練を実施したところ、味覚認知閾値の改善と 8 週間の効果の持続が認められている。

これらの結果から味覚想起訓練は呈味物質による化学受容器の刺激に端を発した眼窩前頭皮質に至る視床皮質経路の賦活化や、情動に関与する腹側前脳経路の刺激を介して、微妙な味の差異やそれに伴う記憶・情動の想起を促す可能性が示唆された。

現在、これらの知見を高齢者に拡大すべく、症例の集積をおこなっている。味覚想起訓練が現行の治療で改善がみられなかった味覚障害に対する新しいアプローチとなる可能性があり、本シンポジウムで議論させて頂きたい。

アップデートシンポジウム 5

US5-1 象牙質-歯髄複合体の発生-再生-疼痛機能 axis-decoding がもたらす口腔医学新展開—

○澁川 義幸

東歯大 生理

最近、国内外では象牙質-歯髄複合体をめぐる多くの新たな知見が生まれ、急速に蓄積されている。特に、象牙芽細胞に発現する Piezo1 チャンネルが、象牙芽細胞の発生・増殖・再生・疼痛発現に一貫して正の制御をもたらす一方、象牙質形成を負に制御することが明らかとなってきた。このことは、象牙芽細胞の多彩な機能が、細胞に発現する一つの細胞膜タンパク質を中心に制御されることを示しているだけでなく、その細胞機能を一貫して制御する細胞内外シグナル、あるいは象牙芽細胞機能制御の orchestrator が存在するであろうことを示している。

そこで本シンポジウムでは、歯科・口腔医学で最も重要な解剖学的構造である「象牙質-歯髄複合体」の「発生-再生-疼痛機能 軸 (axis)」を中心に討論し、その構造機能連関から臨床医学応用への口腔医学研究展開について、その将来的展望と道筋を考えたい。討論結果から「象牙質-歯髄複合体」の特異な機能制御系を明らかに (decoding) していく。

US5-2 象牙質・歯髄複合体の生物学的特性と外的侵襲後の歯髄再生能

○大島 勇人

新潟大 院医歯保 硬組織形態

再生医工学の根幹を成す「Biomimetics (生体模倣)」は、生体の精緻な構造や機能を模倣し、工学・医療分野へ応用する学問領域である。組織再生に不可欠な「再生の三要素 (細胞, 足場, 生理活性物質)」も、本来、生体が有する発生学的原則に基づいている。

本講演では、個体発生および組織修復機構から得られた知見を歯科再生医療へ還元することを目指し、歯の切削や再植・移植等の動物モデルを用いた損傷後の歯髄治癒過程における分子メカニズムを概説する。特に、歯の外的侵襲後の歯髄幹細胞・前駆細胞、マクロファージ、樹状細胞、および細胞外マトリックス (ECM) 間の動的な相互作用に着目し、以下の知見を紹介する。

1. 細胞ニッチと治癒カスケード：歯髄における幹細胞ニッチは「象牙芽細胞下層」「歯髄中央部」「根尖部歯髄」の3箇所には局在すると想定される。侵襲の程度や部位に応じて、これら異なるニッチを起点とした細胞間相互作用のカスケードが惹起されることが明らかとなった。
2. 血行回復の重要性：損傷後の迅速な血行回復が、治癒の成否および最終的な治癒パターンを決定する最重要因子であることを立証した。
3. 修復象牙質・デンチンブリッジ形成における Osteopontin (OPN) の役割：歯の損傷モデルを用いた解析により、OPN 欠損下では象牙芽細胞様細胞が I 型コラーゲンを適切に分泌できず、修復象牙質形成が不全となることを確認した。また、直接覆髄モデルにおいても、OPN の欠如は象牙芽細胞様細胞への分化およびデンチンブリッジ形成を著しく阻害した。

本講演では、歯の外的侵襲後における歯髄治癒過程の解析から得られた具体的な知見を提示し、これらを次世代の歯科再生医療へいかに応用すべきか、研究の現状と今後の展望について総括する。

US5-3 新規石灰化促進候補物質から明らかにされた象牙芽細胞による石灰化促進メカニズム

○木村 麻記¹, 古澤 譽彰², 奥西 勲³, 黄地 健仁¹, 倉島 竜哉¹, 加藤 朋恵³,
黒田 英孝^{1,4}, 杉田 誠⁵, 古澤 成博², 澁川 義幸¹

¹東歯大 生理, ²東歯大 歯内, ³金印株式会社, ⁴神歯大 院歯 歯科麻酔, ⁵広大院医系
科学 口腔生理

水酸化カルシウム製剤などの高 pH 製剤は、象牙芽細胞の transient receptor potential ankyrin subfamily member 1 (TRPA1) チャネルを活性化することで象牙質形成を促進することが示唆されている。本研究は、わさびに含まれる成分であり TRPA1 チャネルを活性化する 6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate (6-MSITC) とその類似化合物の象牙質形成に対する影響とその調節メカニズムについて検討した。6-MSITC と 6-methylsulfonylhexyl isothiocyanate はヒト培養象牙芽細胞 (HOB 細胞) による石灰化を促進した。6-MSITC はその培地 pH を増加した。6-MSITC による石灰化は炭酸脱水酵素 (CA), 細胞膜 Ca^{2+} -ATPase (PMCA), または solute carrier family 4 (SLC4A) 阻害薬で抑制されたが, Na^{+} - Ca^{2+} 交換体 (NCX) 阻害薬では抑制されなかった。HOB 細胞の免疫蛍光染色では SLC4A1-4, SLC4A8-9, CA I, CA II の発現が見られた。Gramicidin-perforated パッチクランプ記録において、保持電位 -70 mV で -100 から +100 mV の voltage ramp 刺激により誘発した外向き電流は 6-MSITC の投与で増加した。6-MSITC 誘発性外向き電流は CA 阻害薬, Na^{+} - H^{+} 交換体 (NHE) 阻害薬, または NCX 阻害薬で抑制されたが, SLC4A 阻害薬では抑制されなかった。Wistar rat の第一臼歯で、6-MSITC の投与は象牙質形成、コラーゲン形成、カルシウム沈着を増加した。Real-time RT-PCR で、6-MSITC は SLC4A1, SLC4A2, CA II の mRNA 発現を増加した。したがって、象牙芽細胞において 6-MSITC は SLC4As-NHE-NCX-PMCA 軸によって反応性象牙質形成を促進することが示唆された。

US5-4 象牙質再生のための生体模倣アプローチ：糖鎖生物学と光線療法の融合

○山城 隆¹, 犬伏 俊博¹, 大島 勇人²

¹阪大 院歯 矯正, ²新潟大 院医歯保 硬組織形態

歯髄保存および修復象牙質の再生は、歯科保存療法における最重要課題の一つである。修復象牙質の形成には、歯髄細胞から象牙芽細胞への分化誘導が不可欠であり、われわれはその制御機構として古典的 Wnt シグナルの活性化が中心的な役割を担うことを明らかにしてきた。

とりわけ、細胞膜表面のヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) の硫酸化修飾が Wnt リガンドとの親和性を調節し、シグナル活性を制御する点に着目している。これまでに、内因性の脱硫酸化酵素 Sulf1 がヘパラン硫酸の 6-O 硫酸基を選択的に脱硫酸化することで、Wnt リガンドと Frizzled 受容体との結合が促進され、 β -カテニン経路を介した象牙芽細胞分化が誘導されることを報告してきた。したがって、こうした象牙芽細胞表面の糖鎖修飾機構を生体模倣 (bio-mimicking) したアプローチは、新たな修復象牙質形成促進法として極めて有効であると考えている。

一方、近年注目されている光線療法において、光照射と光感受性物質により生じる一重項酸素は、殺菌作用のみならず多様な生物学的活性を有することが報告されている。現在われわれは、この一重項酸素による「光制御型糖鎖修飾」を介して象牙芽細胞分化を人為的に誘導し、修復象牙質の形成を促進する新たな試みを行っている。本シンポジウムでは、これら一連の取り組みと、次世代の歯髄再生療法への展望について概説する。

US5-5 歯髄幹細胞移植後の象牙質再生と知覚回復 —axis-decoding への臨床的エビデンス—

○中島美砂子

医療法人健康みらい RD 歯科クリニック

「発生-再生-疼痛機能 axis」の臨床的解釈において、鍵となるのは、再生歯髄が象牙質形成能と神経性知覚をどこまで回復しうるかという問いである。歯髄・象牙質複合体は、神経堤由来間葉と歯原性上皮の相互作用を基盤に発生し、象牙芽細胞による基質産生、血管網による栄養供給、三叉神経終末による知覚・調節機能の三者が統合されて機能的に成立する。したがって歯髄再生治療の到達点は、組織学的な空間充填ではなく、この三者統合の再現にある。

我々は自家歯髄幹細胞（DPSCs）移植による歯髄再生治療を根完成永久歯に適用し、その臨床的到達度を歯髄生活反応・画像所見・硬組織形成の三軸で評価してきた。根尖性歯周炎や大臼歯を含む症例群において、移植後の電気歯髄診断および冷温刺激診断の陽性化、MRI での歯髄様高信号回復、CBCT での根尖病変消失と根管壁硬組織添加を確認しており、安全性上の懸念は認められていない。さらに脱灰象牙質基質（DDM）を歯冠側足場として併用した症例では、DDM 充填部位に局限した被蓋象牙質様硬組織の形成を得ており、DDM が象牙質再生の空間的鋳型として機能する可能性を示した。

本発表では、これらの臨床所見から「神経再疎通」について現時点で何が示唆され、何が未確定であるかを整理したい。電気歯髄診断の早期陽性化は根管内への何らかの神経線維到達を窺わせるが、それが侵害受容機構としてどの程度機能的に成熟したものは、現行の臨床的評価法の枠内では明確な結論を導きがたい。本シンポジウムで他演者から提示される発生期の神経-血管共進入機構や疼痛機能の基礎知見は、こうした臨床所見の生物学的意味づけを深めるうえで重要な手がかりとなりうる。現在までに 200 例を超える移植実績のなかで蓄積されつつある知覚機能データをもとに、再生歯髄における神経機能回復の現況と今後検討すべき課題を共有したい。

アップデートシンポジウム 6

US6-1 破骨細胞分化因子による血管石灰化制御

○塚崎 雅之

昭医大 口腔生化

血管石灰化は生命予後の増悪因子として重要であるが、その分子メカニズムの理解は不十分であり、有効な予防法・治療法はいまだ確立されていない。1998年、OPG欠損マウスが骨粗鬆症と血管石灰化を同時に発症することが報告され、骨から溶出したミネラルが血管に蓄積するという「カルシウムシフト説」が血管石灰化の一つの病因として提唱された。我々は、ヒト血管石灰化病変の空間オミクス解析、OPGコンディショナル欠損モデルの解析、細胞株を用いた分子メカニズム研究、さらにビスフォスフォネートおよびデノスマブの血管への影響を検討した後ろ向きコホート研究を組み合わせた統合的解析により、「カルシウムシフト説」の再考を促す分子メカニズムの知見を得た。本講演では、血管石灰化の新たな理解について紹介する。

US6-2 損傷による骨髄ストローマ疲弊が引き起こす再生プログラムの破綻

○松下 祐樹

長大 院医歯薬 硬組織発生再生

高齢に伴う骨粗鬆症やそれに起因する骨折は、寝たきりや健康寿命の短縮を引き起こし、社会的・医療的課題である。成体骨折治癒過程では骨膜細胞や骨髄間質細胞が骨芽細胞に分化し、骨の修復・再生に貢献している。このうち骨髄間質細胞について、骨髄損傷後には、 $Cxcl12^{+}Lepr^{+}$ 間質細胞が速やかに骨芽細胞へ分化することが知られているが、損傷治癒後にこれらの間質細胞が維持されるかどうかは明らかになっていない。本研究では、繰り返される骨髄損傷によって、骨形成能の低下、脂肪細胞分化への偏位、骨髄ニッチ破綻を特徴とするstromal exhaustionを誘導することを明らかにした。 $Lepr^{cre}; R26R^{tdTomato}$ マウスを用い、13週齢での単回損傷と、9週齢および13週齢での反復損傷を比較したところ、単回損傷では著明な仮骨形成と骨芽細胞の新生が認められたのに対し、反復損傷では骨芽細胞の減少とともに、脂肪細胞の増加が認められた。さらに、損傷後の $Lepr^{+}$ 間質細胞およびその系譜細胞に対するsingle-cell RNA-seq解析により、反復損傷後には脂肪細胞分化関連遺伝子、ストレス応答遺伝子、慢性炎症関連分子の発現上昇と、canonical Wnt/ β -cateninシグナル分子の発現低下が認められ、 $Lepr^{cre^{+}}$ 細胞における β -catenin欠損により、単回損傷後であっても骨形成を抑制し、脂肪細胞分化および細胞老化を促進することが明らかとなった。反復する骨髄損傷がstromal exhaustionを引き起こし、骨形成低下と骨髄脂肪化をもたらすこと、さらにWnt/ β -cateninシグナルがこの間質細胞機能の維持に重要であることが示された。これらの成果は、損なわれた骨髄間質機能の再活性化を通じて骨再生を制御する、新たな治療概念の確立につながることを期待される。

US6-3 骨細胞による細胞外小胞形成過程の微細構造学的解明 —クライオ電顕トモグラフィーによる解析の試み—

○池亀 美華¹, 橋本 真奈², 岡村 裕彦¹, 上岡 寛²

¹岡大 院医歯薬 口腔形態, ²岡大 院医歯薬 矯正

骨細胞は、骨芽細胞、破骨細胞の活性を調節することにより、骨代謝調節の中心的役割を担っている。近年、その調節機構について、骨細胞から分泌される細胞外小胞（EV）が重要な役割を果たしている可能性が報告されている。しかし、EV 形成に関与する細胞内経路（エンドソーム系・膜出芽など）や細胞のどの部位から EV が形成されるのかといった形成機序に関する基本的情報は不明である。また、従来の透過型電子顕微鏡では、細胞の固定、脱水、樹脂包埋などの行程における収縮、変形などの侵襲を避けられず、また EV など浮遊している構造体は失われる可能性が高い。一方、生きた細胞を瞬間凍結して観察するクライオ電顕では、細胞の形状が保たれるだけでなく、細胞周囲の EV も凍結され氷の中に保持される。そこで我々は、骨細胞の細胞突起での EV 形成を微細構造学的に解析するため、クライオ電顕トモグラフィーによる観察を行った。骨細胞をニワトリ胚頭蓋骨から分離して金グリッド上で 1 日培養し、Vitrobot により急速凍結してクライオ電子顕微鏡（Krios G4）で観察した。撮影データは解析ソフト（Dragonfly, Amira）を用いて三次元構築した。その結果、骨細胞の突起には多くの微細な分枝が認められ、突起の周囲や先端付近に多数の EV が確認された。突起の先端部分がくびれかけて EV を形成していると考えられる像も認められた。突起内部にはアクチン線維束と考えられる線条構造が認められた。EV の外形は正円形を呈し、細胞膜上に小さなスパイク状の構造を認めることもあった。以上の結果から、クライオ電顕観察では細胞の微細な構造や細胞周囲の EV が維持されることが確認され、さらに骨細胞の突起から EV が出芽によって形成される可能性が示唆された。今後さらにデータ数を増やし、EV 形成過程の解明をすすめる予定である。

US6-4 下顎頭軟骨における Wnt 応答性前駆細胞の同定と Foxm1- β -catenin 軸を介した制御機構

○犬伏 俊博¹, 可児廉士郎¹, 谷田悠太郎¹, 宇佐美 悠², 草野慎之介¹, 岩山 智明³,
竹立 匡秀³, 村上 伸也³, 山城 隆¹

¹阪大 院歯 矯正, ²阪大 院歯 口腔病理, ³阪大 院歯 口腔治療

下顎頭軟骨の出生後成長には、線維軟骨の増殖と軟骨細胞産生の協調的制御が必要であるが、その制御を担う細胞集団については十分に解明されていない。本研究では、出生後の下顎頭軟骨成長に寄与する Wnt 応答性線維軟骨前駆細胞集団を同定した。Wnt レポーターマウス、誘導型系譜追跡法、ならびにシングルセル RNA シークエンス解析を用いることで、線維軟骨層に局在する Wnt 高活性の前駆細胞様クラスターを同定した。さらに、Axin2 系譜細胞は線維軟骨内で水平方向に増殖するとともに、成熟軟骨層へ垂直方向に軟骨細胞を供給することが明らかとなり、下顎頭軟骨成長における双方向性の成長制御機構が示唆された。一方、Axin2 系譜細胞において β -catenin を欠失させると、線維軟骨層の著しい減少と早期の軟骨細胞分化が認められたのに対し、 β -catenin の恒常活性化では増殖促進を伴わずに組織構造の破綻を生じた。さらに、Foxm1 が線維軟骨層に高発現する Wnt 関連増殖因子であることを新たに同定し、Foxm1 の欠失は β -catenin 欠失と協調して下顎頭成長を障害した。また、 β -catenin 欠失は TGF- β -Smad シグナルを活性化し、軟骨細胞分化を促進した。以上の結果より、Wnt 応答性線維軟骨前駆細胞は、Foxm1 を介した増殖維持と TGF- β 依存的軟骨分化抑制を統合することで、顎関節発生期における下顎頭軟骨の出生後成長を制御することが示唆された。

US6-5 軟骨内骨化におけるヘッジホッグシグナルの作動様式の包括的理解に向けて

○大庭 伸介

阪大 院歯 口腔解剖

我々は、骨・軟骨発生における遺伝子制御プログラムの解明を目指し、次世代シーケンサーを用いたゲノムワイド解析を駆使することで、骨・軟骨発生のマスター転写因子である Sox9, Sp7, Runx2 の作動様式を明らかにしてきた (Cell Rep 12 : 229-43, 2015 ; Development 143 : 3012-23, 2016 ; Dev Cell 37 : 238-53, 2016 ; Cell Rep 40 : 111315, 2022)。近年は、軟骨内骨化において骨芽細胞への運命決定と軟骨細胞の分化・増殖を協調的に制御するヘッジホッグシグナルに着目し、リガンドであるインディアンヘッジホッグ (Indian hedgehog : Ihh) の発現制御機構ならびに下流転写因子 Gli の作動様式の解明に取り組んでいる。Ihh の発現制御機構については、マウス初代軟骨細胞を用いたエピゲノム解析により、Ihh 遺伝子上流に存在する複数の遠位エンハンサー候補領域を同定した。さらに、*in vitro* および *in vivo* レポーターアッセイによりこれらのエンハンサー活性を検証するとともに、各エンハンサーに作用する転写因子群の同定を進めている。一方、Gli の作動様式については、胎生 13.5 日齢マウス前肢を用いたクロマチン免疫沈降シーケンス解析により、Gli2 および Gli3 のゲノムワイド結合領域を同定した。現在、骨発生過程における活性型 Gli および抑制型 Gli の遺伝子制御ネットワークと、その機能的意義の解明を進めている。本発表では、これら一連の解析結果を紹介するとともに、軟骨内骨化過程における Ihh-Gli シグナルの作動様式の包括的理解に向けた展望について議論したい。

アップデートシンポジウム 7

US7-1 社会的ストレスによる攻撃行動の昂進に関わる神経メカニズム

○高橋 阿貴^{1,2}, 三井鴻志郎²

¹筑波大 人間系, ²筑波大 行動神経生物

幼少期ストレス経験が攻撃性の昂進に関わることは、ヒトを含め多くの種において観察されている。雄マウスにおいても、離乳直後から仲間から離して個別飼育されると攻撃性が昂進し、通常とは異なる攻撃行動を示すようになる。例えば、威嚇と攻撃のバランスが崩れ直接的な攻撃のみが増加したり、雌に対しても攻撃を示すなど、攻撃行動が異常になる。このような異常な攻撃行動に関わる神経回路として、本研究室では外側視床下部（LH）から背側縫線核（DRN）へ投射するニューロンが関与することを見いだした。c-Fos 発現解析から LH-DRN 投射は雄マウスの攻撃行動中に活性化することが示されたことから、光遺伝学的手法を用いて LH-DRN 投射の操作を行った。その結果、この投射の活性化は雄マウスの威嚇行動などには全く影響を与えない一方、噛みつき攻撃のみが増加し、その強度も昂進することが示された。一方、LH-DRN 投射を抑制化すると、噛みつき攻撃のみが減少し、威嚇行動には影響がなかった。さらに、マウスは LH-DRN 投射を活性化される場所を避けることが示されたことから、この回路は不快状態を誘発することが示唆された。免疫組織化学染色法を用いて DRN に投射する LH ニューロンの細胞種を調べたところ、主な細胞集団は抑制性ニューロンであり（64.9%）、一部オレキシン産生ニューロン（23.6%）も投射していた。そして、その情報を受け取る DRN ニューロンの多くは非セロトニン作動性ニューロンであった。以上の結果から、LH-DRN 投射が過活動になることで、不快情動が生じ、攻撃行動が異常になることが示された。今後、社会的ストレスがこの回路にどのような可塑的变化を生じさせるかを解析していくことで、幼少期ストレスによる攻撃昂進メカニズムを明らかにする。

US7-2 心理社会的ストレスが誘発する口腔顔面痛覚過敏の神経基盤の検討

○川崎 詩織, 小林 真之

日大 歯 薬理

痛覚変調性疼痛は心理社会的ストレスの影響を受けて遷延化しやすく、疼痛感受性やストレス応答には性差が存在し、女性で高い罹患率を示すことが知られている。口腔顔面領域の慢性疼痛も同様の疫学的特徴を有することから、両者には共通する神経機構の関与が示唆されるが、その詳細な神経基盤は未だ十分に解明されていない。

本研究では、雌性 VGAT-Venus ラットに社会的敗北ストレス（social defeat stress：SDS）を負荷し、抑うつ様行動および口腔顔面領域の疼痛関連行動を評価するとともに、中脳水道周囲灰白質腹外側（ventrolateral periaqueductal gray：vIPAG）に着目してシナプス機能変化を検討した。SDS 負荷群の一部では抑うつ様行動が認められ、口ひげ部への機械刺激に対する痛覚過敏を呈した。さらに電気生理学的解析の結果、vIPAG において興奮性ニューロンでは mEPSC 頻度の低下、抑制性ニューロンでは mEPSC 振幅の増大が認められ、シナプス入力のリ編成が示唆された。また、三叉神経脊髄路核尾側亜核においても機械刺激応答の亢進が観察された。

以上より、心理社会的ストレスは雌性ラットにおいて抑うつ様行動と口腔顔面痛覚過敏を併発させ、その背景には vIPAG におけるシナプス機能変調および三叉神経系における侵害受容情報処理の増強が関与する可能性が示唆された。本シンポジウムでは、これらの知見を紹介しながら、女性におけるストレスと疼痛の相互作用ならびに痛覚変調性疼痛の神経基盤について議論したい。

US7-3 ストレス関連痛の理解と制御：顎顔面痛モデルと生活習慣介入からのアプローチ

○岡本圭一郎¹, 長谷川真奈^{1,2}, 柿原 嘉人³, 山村 健介¹

¹新潟大 院医歯保 口腔生理, ²新潟大 医歯病 歯総診, ³新潟大 院医歯保 歯科薬理

現代人にとってストレスの回避は困難である。そしてストレスは顎顔面痛など慢性痛を増大させる因子である。私たちはこれまでストレスが誘発する顎顔面痛の機序解明とその制御法の検討を目的として、心理身体的および心理社会的ストレスモデルを用いた基礎的検討を行ってきた。本発表ではその概要を交え顎顔面痛の管理法の解明におけるストレスモデルの有用性という観点から総括する。

強制水泳ストレス（FST）モデルおよび社会的敗北ストレス（SDS）モデルを用い、顎顔面部の痛みおよび不安様行動を評価するとともに、下行性疼痛抑制系（大縫線核、三叉神経脊髄路核尾側亜核など）に関連する下部脳幹の神経応答を c-Fos や FosB などのマーカーを指標に免疫組織化学的に解析した。その結果、両ストレスモデルにおいて侵害応答および神経応答の増大が認められた。一方、SDS 処置モデルではストレス耐性を示す個体が存在した。次に、生活習慣介入として我が国の伝統食である米発酵食品の摂取およびトレッドミル運動の影響を検討したところ、FST または SDS ストレスにより増強された侵害応答および不安行動は軽減し、脳内マーカーの発現変化も改善した。

FST モデルは作成が簡便である反面、ヒトのストレス状態との乖離が課題である。また SDS モデルについても、顎顔面痛を対象とした研究は近年増加しているものの、他のストレスモデルと比較して十分とはいえず、ストレス処置の日数など負荷条件の最適化が必要である。しかしながら、これらのモデルにおいて生活習慣の介入がストレス痛を抑制したことから、本研究系は、ストレスによる侵害応答の増強とその制御を同一系で評価可能であり、ストレス痛に対するプレクリニカルな治療戦略の評価系として有用である。すなわち歯科的な慢性痛の臨床への応用や社会的負担の軽減に資する橋渡し研究系として意義を有すると考える。

US7-4 中枢神経系と心身負荷から捉える歯科心身症の病態基盤

○渡邊 素子

科学大 院医歯 歯科心身

歯科心身症は、愁訴に相応する器質的異常所見が認められず、通常の歯科処置では改善しがたい頭頸部領域の歯科的症状の総称である。舌痛症や非定型歯痛/顔面痛、咬合異常感、口腔セネストパチー（口腔異常感症）などが代表的であり、これらは時に併存して多彩で複雑な臨床像を呈する。

歯科心身症の病態は未解明な部分があるものの、中枢神経系との関連が指摘されている。これまでに我々は、脳血流 SPECT を用いた脳画像研究を行い、側頭および高等領域における脳血流左右差が口腔内症状に関連している可能性を見いだしてきた。さらに MRI を用いた研究からは、末梢と中枢とを中継する Root Entry Zone における三叉神経の微小構造変化や、複数の脳領域での神経構造変化と身体症状による負荷や疼痛の破局的思考との関連が本症の病態に寄与している可能性が示唆されている。

また、歯科心身症では不安や抑うつ、睡眠などとの関連が指摘されている。一方で、大きな社会的環境変化や心身のストレス負荷をもたらしたであろう、コロナ禍前後の受診動向変化に着目した臨床的観察研究からは、舌痛症患者におけるストレス対処能力の高さ（coping well）も示唆されている。我々は、歯科心身症における多彩な口腔内症状だけでなく、食事や会話、仕事、対人など社会生活活動における支障度を含めた評価方法を構築しており、これらの評価項目と睡眠や生活の質、抑うつなど様々な心理社会的要因が、中枢神経系を巻き込んだ歯科心身症にどのように関連しているのか検討を重ねてきた。

本シンポジウムでは歯科心身症における中枢神経系のメカニズムについて臨床的立場から紹介し、心理社会的ストレスとの関連についても議論を深めたい。

アップデートシンポジウム 8

US8-1 体性感覚の情報符号化メカニズム

○古田 貴寛

阪大 院歯 口腔解剖 2

体性感覚には触覚、痛覚、温度感覚に加え、筋紡錘や腱器官による固有感覚が含まれる。近年、体性感覚情報が認知へと至るメカニズムについて研究が進展しているが、視覚系や聴覚系と比較すると、その理解はなお限定的である。特に、末梢で受容された機械刺激がどのように神経活動へ変換され、中枢へ伝達されるのかという「触覚の入口」の仕組みについては未解明な点が多い。

我々は、末梢から中枢に至る体性感覚システムの包括的理解を目指し、げっ歯類のヒゲ毛包系をモデルとして研究を進めている。げっ歯類のヒゲ毛包には多数かつ多様な機械受容器終末が存在し、ヒゲに加わる機械刺激はここで神経活動へ変換され、一次求心性線維を介して脳幹三叉神経核へ伝達される。我々は、人工ヒゲ刺激と軸索内記録を組み合わせ、さらに記録した単一軸索を形態学的に再構築することで、各機械受容器の反応特性と形態学的特徴との対応関係を単一軸索レベルで解析した。その結果、機械受容器ごとに異なる応答特性が存在することを明らかにした。

さらに、人工的ヒゲ運動を組み合わせた解析により、能動的触覚受容時の反応特性を検討した。その結果、ある特定の機械受容器タイプは、自発的なヒゲ運動によって生じた振動刺激には応答せず、対象物との接触時のみ選択的に活動することを見いだした。この選択性には、受容器が毛包内の回転中心近傍にリング状に配置され、コラーゲンに富む特殊構造内に埋め込まれているという形態学的特徴が関与すると結論づけた。

本発表では、これら末梢機械受容器の機能的・形態学的特徴に加え、一次求心性線維が脳幹三叉神経核へ形成する入力様式についての最新の解析結果も報告する。

US8-2 口腔機械感覚としての食感認知

—齧歯類モデルを用いたアプローチ—

○中富 千尋¹, 井口 陽介², 小野堅太郎¹

¹九歯大 生理, ²九歯大 顎口腔機能矯正

食品の「もちもち」「シャキシャキ」「ざらざら」などといった食感は、食嗜好性や咀嚼・嚥下といった摂食行動に大きく関与する重要な感覚情報である。しかし、味覚や嗅覚と比較すると、口腔内で食感を受容し、中枢神経系で処理する機構については未解明な点が多い。近年、PIEZO2をはじめとする機械受容チャネルの研究進展により、口腔粘膜や歯根膜に存在する機械感覚受容機構への関心が高まっているが、これらが実際の食感認知にどのように関与するかは十分に明らかではない。その一因として、実験動物において食感知覚を定量的に評価可能な実験系が不足していることが挙げられる。

我々はこれまでに、ラットを用いて粘性、粒子性、硬さ・弾力性といった食感要素を評価可能な行動実験系を構築してきた。条件付け嫌悪学習および嗜好試験を用いることで、ラットが極めて微細な食感差を識別可能であることを示している。例えば、ラットは約 3.6 mPa・s 程度の低粘度や、直径約 1.5 μm のセルロース粒子差、さらには 2% と 3% 寒天ゲルの硬さ・弾力性の違いを識別可能であった。さらに、マウスを用いた評価系においては、ラットとマウスで異なる摂食行動・認知特性がみられることが分かってきた。これらの種差は、舌乳頭構造や咀嚼運動の種差に由来する機械刺激入力の違いを反映している可能性がある。

本研究で確立した行動評価系は、食感認知研究を分子・神経回路レベルへ展開する基盤となる。今後は、遺伝子改変動物や神経活動操作技術を組み合わせることで、口腔機械感覚を担う受容分子および神経回路の解明を目指している。本シンポジウムでは、齧歯類モデルを用いた食感認知研究の現状と、口腔機械感覚研究への新たな展開について紹介する。

US8-3 アレルギー疾患による骨代謝制御と感覚調節

○城戸 瑞穂, 高 玮琦, 澤田 孟志, 藤 隆之介, 吉本 怜子

佐賀大 医 組織神経解剖

喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患患者は国内外を問わず増加し、炎症やそれらに伴う皮膚や気道の過敏性がもたらす生活の質の低下は、社会的・経済的な大きな損失をもたらす。その解決が求められている。私たちは、アレルギー疾患患者では、健康な皮膚では気にならない微細な力学的刺激に対して、過敏に応答することに着目し、喘息モデルマウスの顔面皮膚の機械的感覚過敏が惹起されることを明らかにした (Cao, et al, 2023)。そして、顔面皮膚に分布する神経の数が増加すること、機械的感覚過敏行動には、transient receptor potential channel vanilloid 1 (TRPV1) が関わっていた。喘息モデルマウスの三叉神経節の細胞体では TRPV1 の発現細胞の増加やマクロファージや satellite glia の活性化とともに、satellite glia のアクチン線維の断裂が認められた。

アレルギー疾患患者では、骨折の頻度が高いことも知られている。このアレルギー疾患患者に認められる骨の脆弱化はステロイド治療による続発性骨粗鬆症と捉えられてきた。私たちは、アレルギー疾患そのものが骨代謝を修飾していると考え、喘息モデルマウスの長管骨を観察した。すると、喘息モデルマウスでは、溶媒投与マウスよりも骨が少ないことを見いだした (Gao, et al, 2025)。喘息モデルでは、骨髄中の好酸球は増多し、骨芽細胞数の低下と破骨細胞数の増加が認められた。さらに喘息モデルでは力覚センサーである Piezo チャネルの発現が低下しており、骨表面の骨芽細胞における小胞体の Piezo1 およびゴルジ体の Piezo2 が減少していた。さらに、Piezo1 の刺激により喘息惹起による骨減少が抑制された。以上より、アレルギー疾患にみられる骨減少はステロイドの介入なしで起こりうることを、Piezo1 や Piezo2 の活性化が骨の維持に寄与する可能性があると考えられる。アレルギー疾患は感覚過敏と骨脆弱性をもたらす全身的な病態であること、メカノセンサーチャネルの調節が新たな治療標的として期待される。

US8-4 感覚システムが制御する感染・免疫・腫瘍ダイナミクス

○丸山 健太

愛知医大 医 薬理

我々は、真菌感染によって惹起される炎症および骨破壊が、痛覚神経によって抑制されていることを見いだした (Maruyama et al, Cell Rep 2017)。さらに、痛覚神経および皮膚上皮に真菌受容体が発現していることを明らかにし、両者が協調して真菌感染に伴う不快情動を誘発する分子機構を解明した (Maruyama, et al, iScience 2018)。加えて、腸上皮に発現する機械刺激受容体が、腸炎や骨代謝、さらには大腸癌の進展を制御するという新たな側面を提示してきた (Sugisawa, et al, Cell 2020, Kondo, et al, Cell Rep 2026)。最近では、痛覚神経が液性因子を介してミクログリアの活性化を抑制することで敗血症死を防ぐことを見い出すとともに (Sugisawa, et al, Cell Rep 2022)、痛覚神経が免疫細胞の調律を介して創傷治癒を促進させる細胞であることを報告した (Lu, et al, Nature 2024)。これら一連の成果は、感覚系が骨免疫系をはじめとする多様な生体システムと密接に相互作用し、全身の恒常性を統合的に制御していることを示すものである。すなわち、感覚系を起点とした新たな生体制御原理の存在を示唆するものであり、我々はこれを「感覚免疫学」とも呼ぶべき学際領域として提唱している (Maruyama, et al, FEBS J 2021, Kondo, et al, Eur J Cell Biol 2024)。本講演では、感染・免疫・腫瘍という生命現象の根幹において、感覚システムがいかにその動態を再編成し、全身制御を担っているのか、その分子基盤と新たな統合原理について論じる。

アップデートシンポジウム 9

US9-1 歯科基礎医学が拓く老化の可逆性：DEL-1 による組織再生と健康寿命の創発

○前川 知樹

新潟大 院医歯保 高度口腔

老化に伴う組織の柔軟性および修復再生能力の低下は、感染症や外傷に対する脆弱性を招き、諸疾患の発症基盤となる。しかし、これら老化に伴う再生・修復機構の破綻メカニズムは未だ詳らかではない。我々は、加齢に伴い発現が減衰する因子「DEL-1」に着目し、その生体内作用機序の解明および、老化制御薬としての展開を目指している。

DEL-1 は若齢期の組織に高発現し、ストレスや外傷に対して強力な抵抗性を付与する。一方、その発現は加齢とともに減少し、それに呼応して老化細胞の蓄積と組織修復の柔軟性が喪失する。我々はこれまでに、老齢のマウスおよびサルにおいて、口腔組織をはじめ神経系、骨髄、皮膚、肺、腸管での DEL-1 発現が極端に減少していることを明らかにしてきた。重要な点は、この過程が可逆的であり、DEL-1 を再発現させることで正常な修復再生機能が回復することである。すなわち、DEL-1 は生体に備わった天然のセノリティック（老化細胞除去）因子として機能しており、そのメカニズムの応用は、骨粗鬆症を含む加齢性疾患の革新的な予防・治療戦略に繋がると期待される。

現在、歯科領域における健康科学の最重要課題は、口腔機能低下が全身の虚弱を招くオーラルフレイルの連鎖を断つことにある。本シンポジウムでは、DEL-1 を標的とした創薬の現状を紹介したい。例えば、腎機能を標的とした DEL-1 誘導薬は、加齢に伴う腎機能減弱の回復のみならず、骨・ミネラル代謝異常に対する新規治療薬としての可能性を秘めている。また、既存薬のドラッグ・リポジショニングによる局所骨再生療法や、高発現を示す神経系疾患への応用展開も進んでいる。

DEL-1 を軸としたフレイル治療薬の展開は、局所疾患の理解を越え、全身の健康寿命を延伸する「創発的健康科学」の基盤となる。本発表では、トランスレーショナルリサーチや DDS の開発を通じ、歯科から発信する次世代老年医学のビジョンを共有したい。

US9-2 神経-免疫系から考える誤嚥性肺炎の予防・軽減：新たな展開と臨床応用への可能性

○安部 力

福井大 学術院医 生理

自律神経系（ANS）は「炎症反射」を介して免疫恒常性を維持している。ANS は求心性線維により末梢の情報を感知し、過剰な炎症を抑制することから、非薬物的な臨床管理の標的として期待されている。迷走神経求心性線維は免疫信号を延髄吻側腹外側部（RVLM）の C1 アドレナリン作動性ニューロンへ伝達する。これらのニューロンは、副交感神経、交感神経および視床下部-下垂体-副腎系（HPA 軸）を統合するハブとして機能する。我々の研究では、C1 ニューロンの光遺伝学的刺激が、急性肺損傷および腎損傷モデルにおいて炎症と組織損傷を著しく軽減することを示した。この保護作用は、脾臓および副腎の交感神経活性化を介しており、脾臓 CD4 T 細胞上の $\beta 2$ アドレナリン受容体シグナルが重要であることを明らかにしてきた。この、中枢を介する免疫系の制御は、嚥下障害を伴う高齢者の誤嚥性肺炎予防において応用できる可能性が考えられる。従来の口腔ケアは、アドヒアランスの低下や加齢に伴う生理学的変化により効果が限定的な場合があるが、自律神経系を介する免疫制御は実行可能な補助的選択肢となり得る。現在、この抗炎症反射を直接かつ実用的に活性化するため、経皮的電気刺激などの非侵襲的ツールの開発が進められている。将来的に、自律神経を介する免疫制御の包括的理解は、誤嚥関連の合併症リスクが高い集団に対し、炎症を軽減するための低侵襲かつ薬物に頼らない介入の基盤となる可能性が考えられる。

US9-3 体内時計からひもとく運動器恒常性と病態制御：概日リズム研究の新展開

○高畑 佳史

阪大 院歯 ゲノム編集技術開発ユニット

概日時計は、睡眠・覚醒や代謝のみならず、炎症応答、組織恒常性、再生、加齢関連変化に至るまで、生体機能を時間軸の中で統合する基本機構である。近年、中枢時計と末梢時計の連関、さらには各組織に固有の時計機構の存在が明らかとなり、運動器領域においても、骨・軟骨・関節・筋の恒常性維持や病態形成に概日リズムが深く関与することが明らかになりつつある。一方、運動器研究と概日時計研究はこれまで必ずしも十分に融合しておらず、分子機構から個体病態までを一貫して議論する場は限られていた。

本シンポジウムでは、「体内時計からひもとく運動器恒常性と病態」を共通軸として、骨代謝、軟骨・関節恒常性、炎症、加齢、再生など多様な視点から概日リズム研究の新展開を議論する。特に、時計遺伝子ネットワーク、末梢組織特異の時計機構、時間依存的病態感受性、さらには時間治療学的介入の可能性に着目し、基礎医学的理解の深化と将来的な臨床応用の接点を探ることを目的とする。概日時計研究と運動器科学の融合により、新たな病態理解と治療戦略の創出に向けた学際的議論の場としたい。

US9-4 運動と栄養による胎盤情報伝達系のデザイン

○楠山 譲二

科学大 院医歯 生体情報継承

ヒト疫学研究および動物モデル研究によって、妊婦の肥満や生活習慣が子の成人期の慢性疾患発症リスクに強く影響することが分かっている。この概念はDOHaD仮説と称され、肥満症や2型糖尿病はその代表的疾患である。DOHaDの影響は、子が通常的生活習慣を送った場合でも覆すことが困難であり、重大な健康格差の原因となる。そのため親から子への肥満・糖尿病の負の連鎖を食い止めるためには、世代間の発症リスク伝播を解消する実践的手段を講じることが必要である。我々は運動が健康にもたらす多面的な有益性に着目し、妊娠期の運動が母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを明らかにした。また母親の妊娠期運動による子の糖代謝向上は主として肝臓が担っていることを突き止め、胎児期の肝芽細胞におけるDNA脱メチル化とヒストン修飾の誘導によるエピジェネティクス変化が、肝臓における糖代謝遺伝子の発現を上昇させ、肝臓の糖代謝能が上昇していることがわかった。更に母体の運動情報がどのように子に伝達されているのかを明らかにするために、網羅的な遺伝子・プロテオミクス解析と遺伝子改変マウスを用いた解析を行い、運動によって胎盤細胞から分泌される運動惹起性の生理活性物質（プラセントカイン）であるSuperoxide dismutase 3 (SOD3)が運動情報伝達因子であることを同定した。ヒト妊婦コホートを用いた解析でも、身体活動量が高いほど血清及び胎盤におけるSOD3レベルは高値を示していた。最近の胎盤特異的遺伝子改変マウスによって、胎盤におけるSOD3発現機構には、食事由来ビタミンDの補給と運動によるビタミンD受容体の発現上昇が密接に関与していることがわかった。すなわち、食事と運動のバランスを取ることが妊婦の健康のみならず、将来の子の健康に有益であることが示唆された。本講演では、妊娠期の肥満や運動といった生活習慣が子に及ぼす影響とメカニズムについて、最新の知見について紹介したい。

アップデートシンポジウム 10

US10-1 口腔・顔面・頭部領域の自律神経性血流調節の特殊性 —副交感性血流増加を中心にして—

○石井 久淑, 佐藤 寿哉, 島谷 真梨

北医療大 歯 生理

口腔・顔面・頭部領域の自律神経反応（血管反応，腺分泌及び発汗等）は摂食行動や体温調節を中心とする同領域の機能維持の基盤として重要であり，これら反応の乱れは諸種の機能障害（咀嚼筋痛，顎関節症，ドライマウスや頭痛等）にしばしば認められる症候であることが知られている．したがって，口腔・顔面・頭部領域の自律神経反応はこれら機能障害の病因や病態に密接に関わることが示唆されるが，両者の関係性については未だ不明な点が多く残されている．

これまでの我々の口腔・顔面・頭部領域の自律神経性血流調節に関する研究は同領域に特有な副交感性血管拡張反応（血流増加）の存在を顔面皮膚，口腔粘膜，咀嚼筋，唾液腺及び脳血管等について明らかにしており，同領域における自律神経性血流調節の特殊性とそれらの諸器官の機能維持における重要性を示唆している．また，ストレス（交感神経緊張），慢性疼痛や加齢等に伴う副交感性血流増加の機能的変化は，口腔・顔面・頭部領域の血流・機能障害の誘因の一つであることが推測されている．

本発表では，副交感性血流増加を中心にして，口腔・顔面・頭部領域における自律神経性血流調節の1) 応答特性，2) 活性化に関わる末梢及び中枢性神経機構及び3) 抑圧に関わるメカニズムについて述べるとともに，これらの生理的役割と血流・機能障害との関連性について考察してみたい．

US10-2 重力環境の変化に伴う前庭-自律神経系の可塑性

○安部 力

福井大 学術院医 生理

ヒトを含む地球上の生物は，1 G という一定の重力下で進化し，その生理機能を最適化させてきた．しかし，宇宙探査の進展により，微小重力や部分重力といった非定常な重力環境に長期間曝露される時代が現実のものとなっている．こうした重力環境の変化は，骨格筋の萎縮のみならず，前庭-自律神経系の機能に多大な影響を及ぼす．宇宙飛行士が地球帰還直後に呈する起立性低血圧は，その背景に前庭入力の変容に伴う自律神経調節の可塑的变化が深く関与していると考えられている．通常，地上で臥位から立位へ移行する際，重力による静水圧勾配の変化で血液が下肢へ移動し，心拍出量が低下する．これに対し，生体は圧受容器反射に加え，内耳前庭器に入力される加速度情報（重力方向の変化）をトリガーとして循環調節を行う．具体的には，重力変化を感知した前庭系が交感神経活動を即座に亢進させ，血圧低下を未然に防ぐ「前庭-交感神経反射」が惹起される．この反射は，動作に先んじて循環系を準備させる「フィードフォワード制御機構」として機能し，起立性低血圧の予防に寄与している．本シンポジウムでは，こうした前庭系による能動的な循環調節メカニズムを紹介するとともに，宇宙飛行や長期臥床による重力負荷の減弱が，前庭系の感受性や神経回路の可塑性に及ぼす影響について概説する．さらに，これら機能低下に対する新たな介入策として，前庭電気刺激（GVS）を用いた神経リハビリテーション技術の可能性についても議論したい．GVSによるアプローチは，宇宙飛行士の重力適応支援のみならず，地上の高齢者や長期臥床患者における起立性調節障害の改善，さらには廃用症候群に対する新たな治療戦略としての応用が期待される．

US10-3 マウス唾液腺の導管内に存在する Ascl3-positive ionocyte の特性に関する検討

○内田 仁司^{1,2}

¹Cent Oral Biol Univ Rochester Sch Med, ²長大 院医歯薬 加齢口腔生理

唾液は1日で0.5~1.5 l分泌されるといわれており、その量には昼間に増加し、夜間に減少する日内変動が認められる。唾液を分泌する唾液腺は主に「腺房」および「導管系」によって構成される。腺房で生成された唾液（原唾液）は導管内を通過する際にイオンの分泌・再吸収を受けて口腔に分泌される。導管系の細胞は、神経支配を受ける扇状細胞、カルシウム動員細胞、栄養因子産生細胞などを含む不均一な細胞集団から構成されているが、これらの中には機能的な役割が十分に明らかとなっていないものも多く存在する。本研究では、これらのうち helix-loop-helix 転写因子である achaete scute-like 3 (Ascl3) を特異的に発現する細胞 (Ascl3⁺細胞) について、その特性を解析した。その結果、Ascl3⁺細胞を除去した (Ascl3 ablation) マウスでは、野生型と比較して唾液の分泌量は変化しなかったが、唾液 pH が有意に低下した。組織学的な解析から Ascl3⁺細胞は唾液の pH 維持に重要な因子やイオンの輸送・分泌に関与するタンパク質が発現しており、また、直接神経支配をうける可能性を見出した。さらに、神経刺激がない状態のベースの細胞内 Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) レベルは高く、一部の Ascl3⁺細胞では [Ca²⁺]_i の自発的な増減の繰り返しを示した。しかしながら、神経刺激に対しては他の細胞とは逆に [Ca²⁺]_i が低下した。以上のことから、本研究において Ascl3⁺細胞は独特な [Ca²⁺]_i の動態を示し、唾液のイオン組成を調節する ionocyte として振舞う可能性が示唆された。

US10-4 宇宙月面重力環境下でのストレス関連因子の発現変動

○黄地 健仁¹, 佐藤 涼一², 倉島 竜哉¹, 木村 麻記¹, 澁川 義幸¹

¹東歯大 生理, ²東歯大 衛生

唾液分泌に関わる唾液腺は、交感神経系と副交感神経系により緻密に制御されるが、宇宙環境下での唾液腺の遺伝子発現変動や唾液分泌制御機構に関する知見はまだ乏しいのが現状である。我々は、野生型マウスを地上 (1g) 下および遠心機能付き飼育装置を用いて実際に宇宙月面重力環境 (1/6g) 下で1カ月弱飼育されたマウスの顎下腺組織の mRNA 発現解析を行った。マイクロアレイ解析では漿液性唾液に関わる有機成分であるアミラーゼをコードする *Amyl* が 1/6g で著しく発現上昇した。一方水分分泌に関わる *Aqp5* は高い発現レベルであったが、明らかな変動は見られなかった。唾液の分泌には多くの ATP が必要である。GSEA の結果では、酸化的リン酸化および ATP 合成に伴うイオン交換に関わる mRNA 群が 1g に比べて 1/6g で発現上昇していることが明らかになった。

また、bulk RNA-seq により、免疫グロブリン重鎖定常領域 *a* をコードする *Igha* や、多量体 IgA の結合鎖をコードする *Jchain* など、IgA 関連遺伝子の発現が月面重力で著しく低下した。さらに、上皮細胞を通過して唾液中へ IgA を輸送する上で重要な役割を果たす多量体免疫グロブリン受容体 (*pIgr*) の発現も低下した。アミラーゼの高値や IgA の低値はストレスの指標としても知られる。

以上の結果は、重力環境遷移が唾液分泌機能の質的変調を誘発することを示し、宇宙環境下での唾液分泌の恒常性維持やストレス制御に、複数の遺伝子が関与している可能性が示唆された。

本シンポジウムでは、宇宙での月面重力環境という特異な環境下での唾液腺応答に関する新知見を紹介し、自律神経系と唾液腺機能の双方の視点から議論したい。

アップデートシンポジウム 11

US11-1 巨核球製剤による骨再生医療：骨リモデリング制御を基盤とした新規モダリティ

○住田 吉慶¹, 長野 敏樹¹, 坂井 詠子¹, Zou ZenGyu¹, Liu ShanShan¹, Stefan Lucija¹, 広瀬 秀徳², 浅見 麻乃²

¹長大 院医歯薬 先進口腔医療開発, ²株式会社メガカリオン

歯科領域において血小板製剤は再生医療に広く応用されてきたが、その産生細胞である巨核球 (megakaryocyte; MK) が骨代謝を制御する能動的な役割を担うことが近年明らかになりつつある。さらに、iPS 細胞由来血小板の臨床応用に向けた治験も進展しており、巨核球系細胞の再生医療への応用について可能性が注目されている。一方で、巨核球は主に骨髓に局在し末梢血中にはほとんど存在しないため、自家細胞としての利用が容易ではない。そのため、iPS 細胞由来巨核球 (iPSC-derived megakaryocyte; iMK) は有望な細胞供給源になり得る。われわれは、特に血小板産生前の成熟早期段階 (多倍体化進行中) にある iMK (early-maturing iMK: EM-iMK) に着目し、骨再生における機能的意義を検討してきた。in vitro において EM-iMK は骨髓由来間葉系間質細胞 (BM-MSC) の増殖および骨芽細胞分化を促進し、その分化誘導には細胞間接着が関与することが示唆された。また、EM-iMK は分泌因子を介して破骨前駆細胞の分化や T 細胞活性化を抑制した。さらにラット頭蓋骨欠損モデルにおいて、EM-iMK を播種した OCP/コラーゲンの移植では顕著な骨形成促進効果を示した。移植後早期に実施したシングルセル RNA シーケンス解析では、間質細胞および血管内皮細胞集団において IGF1, TGF- β , BMP/SMAD 関連シグナルの活性化が認められ、EM-iMK が骨再生初期における微小環境制御に関与する可能性が示唆された。近年、巨核球は connexin43 依存性ギャップ結合やトンネルナノチューブ (TNT) などを介してミトコンドリアを細胞間で移送し、受容細胞の代謝機能や分化能を回復させることが報告されている。本研究で観察された BM-MSC 活性化や免疫制御においても、このような細胞間オルガネラ移送機構が関与している可能性が考えられる。以上より、iMK は骨芽系、破骨系、血管系、免疫系細胞との相互作用を通じて骨再生微小環境を統合的に調節する可能性を有する。本発表では、巨核球の骨代謝制御機能に基づく新たな細胞医薬として、iMK を用いた骨再生・骨疾患治療の可能性をご紹介します。

US11-2 低ホスファターゼ症の胎児遺伝子治療
—早期介入がもたらす治療パラダイムシフト—

○高橋 有希

東歯大 薬理

低ホスファターゼ症 (HPP) は、組織非特異的アルカリホスファターゼ (TNSALP) 遺伝子の変異により硬組織の石灰化不全やビタミン B6 依存性痙攣を主徴とする重篤な遺伝性疾患である。特に本邦で頻度の高い周産期重症型では、胎生期から進行する骨格形成不全により、出生直後から致死的な呼吸不全を呈するなど、生命予後は極めて不良である。現在、酵素補充療法が標準治療として確立しているが、治療開始が出生後のため、胎生期に生じた肺の低形成や骨格変形を完全に回復させることは困難な症例もある。また、頻回投与の侵襲性や異所性石灰化といった副作用の懸念もあり、早期かつ根治的な「新規モダリティ」の創出が切望されている。

こうした課題を解決する革新的アプローチとして、安全性に優れた筋肉組織に標的を絞り、筋肉特異的プロモーター制御下で酵素を安定供給するアデノ随伴ウイルスベクターを用いた胎児遺伝子治療の構築を試みたので紹介したい。胎児期は血液脳関門や硬組織が未成熟であり、治療酵素が中枢神経系や骨組織へ効率的に移行しやすい「治療の窓」が存在する。この時期の介入は、血中 TNSALP 活性の過剰上昇を抑えつつ、痙攣抑制や硬組織形成不全の劇的な改善を可能とする。本テーマが提示する胎児遺伝子治療は、従来の「病態が進行した出生後治療」から「病態が確立する前の胎生期治療介入」へと、HPP 治療のパラダイムを大きく転換させる可能性を持つ。本セッションでは、HPP モデルマウスから得られた知見を基に、歯科・骨代謝領域における胎児遺伝子治療の展望について論じたい。

US11-3 健康長寿モデル“ハダカデバネズミ”の歯科医学への応用

○足立 哲也

京府医大 院医 歯科口腔科学

最大寿命が約 40 年のハダカデバネズミは、加齢に伴う組織や臓器の機能低下がほとんど見られない超長寿齧歯類である。この顕著な老化耐性の分子機構を解明することは、老化を制御し健康寿命を延伸する上で極めて重要である。その耐性には細胞外基質 (ECM) の特殊性が関与するが、構成要素である高分子量ヒアルロン酸などの生体内における動態は不明であり、機構解明の律速段階となっている。従来法では分子の変性が避けられず、ECM 本来の姿を捉えることが困難だった。そこで、分子構造を非破壊で可視化できる分光解析 (ラマン・赤外分光) と AI を融合させ、ハダカデバネズミ ECM 構成分子 (糖鎖・脂質・水和水・アパタイト等) の質的特性と空間情報の同時分析を行った。

日常的な物理的・化学的負荷に長期間耐えうるハダカデバネズミの ECM に対してこの独自解析手法を適用し、分光解析による分子レベルの構造特性と、マクロな物性 (硬度・耐酸性) のデータを取得し、得られた多次元データを AI を用いて統合的に解析することで、分子構造とマクロな機能を直接結びつけ、皮膚や顎関節 ECM における老化耐性および物理・化学的耐久性を規定する分子メカニズムの解明を行った。

本講演では、健康長寿モデルであるハダカデバネズミの歯科医学への応用について討論する。

参考文献

- 1: Adachi T, et al. Spectroscopic Analysis of the Extracellular Matrix in Naked Mole-Rat Temporomandibular Joints. Gels. 2025. 11 (6): 414. doi: 10.3390/gels11060414.
- 2: Adachi T, et al. Spectroscopic Analysis of the Extracellular Matrix Hierarchical Structure in Naked Mole-Rat Skin. Gels. 2026. 12 (4), 303. <https://doi.org/10.3390/gels12040303>

US11-4 歯生え薬による先天性無歯症の治療, フェレット, 先天欠如歯モデルマウス, ビーグルについて

○高橋 克^{1,2}

¹公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 歯科口腔外科, ²トレジェムバイオファーマ株式会社

6 本以上の先天欠如歯を認める先天性無歯症は、人口の約 0.1% に発現する遺伝性疾患である。これまでに原因遺伝子として、*EDA1* や *WNT10A* などが同定されている。本症患者は、成長期において咀嚼機能の不全からオーラルフレイルの状態に陥りやすく、適切な栄養確保や顎骨の成長、さらには精神的発達にも悪影響を及ぼす。現在、成人後のインプラントや義歯以外の根本的な治療法は存在しない。歯の成長を抑制する分子 USAG-1 を標的とした分子標的薬「TRG035」の開発経緯と、その有効性および臨床展開を報告する。我々は、先天性無歯症モデルマウス (*EDAKO* マウスおよび *Wnt10AKO* マウス) を用い、ヒト化抗 USAG-1 抗体 (TRG035) の投与実験を行った。その結果、BMP および Wnt シグナルの拮抗作用を解除することで、本来消失するはずの歯堤や歯胚のを成長させ、欠如歯を回復できることを明らかにした。さらに、臨床応用への橋渡しとして、先天欠如歯を有するビーグル犬においても同様の有効性を確認した。ヒトと同じく乳歯と永久歯の二生歯性を有するフェレットを用いた実験である。永久歯の次に形成される「第 3 生歯」の再生誘導に成功したことは、先天性無歯症患者への永久歯再生のみならず、将来的な成人向けの「第 3 の歯」への応用可能性を示唆する重要な成果である。世界初の「歯生え薬」の社会実装に向けた試みとして、ヒト化抗 USAG-1 抗体 TRG035 の第 I 相試験 (PI) が 2024 年 9 月に投与を完了した。現在は、先天性無歯症患者の欠如永久歯に対する有効性を検証する第 II 相試験 (PII) の準備を加速させている。本薬は、従来の補綴治療に代わる革新的な選択肢となり、患者の QOL を根本から改善する可能性を秘めている。今後、基礎研究での知見を基盤とし、小児から成人まで幅広い適応を目指した臨床開発を継続する。

MB-1 ステロイド由来歯痛の病態生理学的解析

○関矢日向子^{1,2}, 黄地 健仁², 倉島 竜哉², 木村 麻記², 村松 敬¹, 澁川 義幸²

¹東歯大 保存, ²東歯大 生理

ステロイド服用患者では象牙質知覚過敏様症状（以下、ステロイド由来歯痛）が生じることが報告されているが、その実態を認識している医師・歯科医師は少ない。ステロイド由来歯痛は象牙質露出のない歯への冷刺激および温刺激により誘発される痛みを特徴とし、ステロイド薬の減量または中止により軽減・消失することが知られているが、その発生機序は未だ明らかではない。本研究では、グルココルチコイド投与によるステロイド由来歯痛モデルマウスを作製し、疼痛行動解析、組織学的解析および遺伝子発現解析を行うことで、その発生機序の解明を目的とした（承認番号：240303, 250303, 260303）。

実験にはC57BL/6マウス（n=71）を使用した。実験群には100 μ g/ml デキサメタゾンを、対照群にはカルボキシメチルセルロース溶液を21日間連続で0.2 ml ずつ腹腔内投与した。疼痛行動解析のためには、下顎前歯部への冷水刺激時の疼痛行動を評価した。組織学的解析のためには、マウスの屠殺・固定・脱灰後に凍結切片を作製し、H-E染色および免疫蛍光染色を行った。また、遺伝子発現の網羅的解析のためには、投薬終了後に歯髄組織を採取しバルクRNAシーケンス解析を行った。

疼痛行動解析では、21日目における実験群の疼痛スコアは、対照群と比較して有意に高値を示した（ $p<0.05$ ）。組織学的には対照群の歯髄において炎症を示唆する所見は認められなかったが、実験群では拡張した毛細血管内が赤血球で満たされていることが確認された。免疫蛍光染色では、象牙芽細胞および歯髄内に存在する血管内皮のグルココルチコイド受容体が免疫陽性を示した。さらに、バルクRNAシーケンス解析では、赤血球・ヘモグロビン関連遺伝子、ATP合成関連遺伝子、ならびに特定の炭酸脱水素酵素関連遺伝子の発現上昇が認められた。以上より、ステロイド由来歯痛は歯髄循環障害に起因する疼痛であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-2 医源性神経損傷後の神経腫形成と機械的異痛症に関与するタンパク質発現変動の解析

○西村 光正^{1,2}, 黄地 健仁², 倉島 竜哉², 木村 麻記², 篠田 雅路³, 澁川 義幸²,
菅原 圭亮¹

¹東歯大 口腔病態外, ²東歯大 生理, ³日大 歯 生理

【背景・目的】医源性損傷で生じる外傷性神経腫は、抜歯などの歯科治療後に発生し得る合併症であり、難治性疼痛や機械的異痛症の原因となる。病理組織学的には、神経軸索を含む神経束の無秩序な増殖と周囲線維性組織による圧迫を特徴とするが、分子基盤は十分に解明されていない。近年、機械感受性イオンチャネルであるPiezo1/Piezo2が触覚および痛覚伝達に関与することが報告されている。本研究では、抜歯後に発生した外傷性神経腫の病理標本およびラット下歯槽神経損傷モデルを用いて、Piezoチャネルの発現と機械的異痛症との関連を検討した。

【方法】智歯抜歯後に神経麻痺を呈し、神経修復術後に病理組織学的に外傷性神経腫と診断された患者検体を対象とした。患者を機械的異痛症の有無により分類し、Piezo1/Piezo2の発現を免疫染色により解析した。臨床評価指標であるMedical Research Council Scale（MRCs）と比較し、分子発現と臨床症状との関連を検討した（東京歯科大学倫理審査承認番号：1081）。臨床検体で得られた候補分子を検証するため、ラット下歯槽神経損傷モデルを作製した。損傷後の三叉神経節、神経損傷部、下唇におけるPiezoチャネルの発現変化を免疫組織学的に評価し、各組織でRNA-seq解析を行った（実験動物承認番号：250301）。

【結果】臨床検体において、機械的異痛症を有する群ではPiezo1/Piezo2の発現が有意に増加していた。また、Piezoチャネルの発現レベルはMRCsと関連する傾向を示した。ラット下歯槽神経損傷モデルにおいても、損傷後の末梢部位でPiezoチャネルの発現増加が認められ、ヒト臨床検体の所見と一致した。RNA-seq解析の結果、下唇では神経修復に関与するmyelinationやaxon guidanceに関連するmRNA群の発現変動を認めた。

【考察】本研究では、外傷性神経腫におけるPiezoチャネルの発現増加は、異常な神経再生や神経終末の過剰な機械感受性の亢進を反映している可能性が示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-3 アラキドン酸カスケードを介した Piezo1-TRPV1/TRPA1 チャネル機能連関が象牙質痛の発生と持続をもたらす

○倉島 竜哉¹, 黄地 健仁¹, 木村 麻記¹, 岩澤菜々恵^{1,2}, 澁川 義幸¹

¹東歯大 生理, ²東歯大 短大

象牙芽細胞への直接機械刺激は、機械感受性イオンチャネルである Piezo1 チャネル (Piezo1) および transient receptor potential (TRP) チャネルの活性化による細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 増加を誘発する一方、ATP 透過性イオンチャネルである Pannexin-1 チャネル (PANX1) の活性化を介した細胞外への ATP 放出を誘発する。本研究は、象牙芽細胞に発現するこれらのイオンチャネル間の機能連関と本細胞機能への関与を明らかにすることを目的とした。実験にはラットおよび象牙芽細胞の Piezo1 をノックアウトしたマウス (Piezo1-cKO マウス) を用いた。ラット切歯から急性単離した象牙芽細胞への直接機械刺激は、Piezo1 活性化による一過性の最初期成分、TRPV4・A1 活性化による速い成分、TRPV1 活性化による持続性成分で構成される $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加を示した。アラキドン酸カスケードの律速酵素である細胞内ホスホリパーゼ A2 (cPLA2) とシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害薬は、直接機械刺激による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加を完全に抑制した。ラットの露出した象牙質への冷水刺激は疼痛行動を誘発した。TRPV1 阻害薬と COX 阻害薬の静脈内投与はこの疼痛行動を抑制したが、TRPV4 阻害薬は有意な抑制効果を示さなかった。Piezo1-cKO マウスは表現型の現れないマウスと比較して、露出象牙質への冷水刺激による疼痛行動が抑制された。Piezo1 活性化は象牙質石灰化レベルを低下したが、PANX1 阻害薬の投与はこの低下を抑制した。以上の結果は、アラキドン酸カスケードを介した Piezo1-TRPV1/TRPA1 チャネル機能連関が象牙質痛の発生と持続をもたらすことおよび Piezo1 活性化に続く PANX1 活性化が象牙質形成を抑制することを示した。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-4 市販薬トコフェロールは TRPM8 を介して口内炎疼痛を抑制する

○吉田 希海^{1,2}, 中富 千尋¹, 安田 紘佳¹, 川元 龍夫², 小野堅太郎¹

¹九歯大 生理, ²九歯大 顎口腔機能矯正

がん治療に伴う口内炎は強烈な痛みを引き起こし、がん治療の中断の原因となることがある。これまでの研究により口内炎疼痛に TRPV1 が関与することが明らかとなっている。最近、この疼痛上行路が TRPM8 活性による中枢介在ニューロンにより抑制されることが報告された。本研究では、市販薬成分の中から TRPM8 活性を有する成分を探索し、ラット口内炎モデルにおける疼痛抑制作用を検討した。15 種の候補成分は TRPM8, TRPV1 および TRPA1 発現細胞に対する FLIPR 法にてスクリーニング評価された。TRPM8 活性化を示した成分は、インビボ実験にて TRPV1 作動薬カプサイシンと混合され、ラット口腔内滴下によるラビング行動 (疼痛関連行動) から評価された。最終候補は 5-FU 投与口内炎モデルに口腔内塗布され、疼痛関連行動への影響を評価された。FLIPR 法においてトコフェロール、ソルビトール、デキサメタゾンおよびトリウムシノロンは TRPM8 活性を示したが、侵害受容体 TRPV1/TRPA1 に対する作用は認められなかった。市販薬濃度において、トコフェロールとソルビトールはカプサイシン誘発ラビング行動を有意に抑制したが、デキサメタゾンとトリウムシノロンは抑制を示さなかった。TRPM8 阻害薬はトコフェロールの抑制作用を消失させたが、ソルビトールの作用には影響しなかった。口内炎モデルにおいて、トコフェロール塗布は自発ラビング行動を有意に抑制し、その効果は TRPM8 阻害薬により消失した。以上の結果より、トコフェロールは TRPM8 上行路を活性化し、TRPV1 依存性疼痛を抑制することが示唆された。本研究は、市販薬で既に使用されるトコフェロールが、がん患者の口内炎疼痛緩和に有効である可能性を示している。

【利益相反】利益相反状態にあります。

MB-5 精油成分リナロールおよびアルファピネンの口内炎に対する嗅覚を介した鎮痛効果

○飯田 理人¹, 人見 涼露², 岩田 幸一², 溝口 尚子¹, 篠田 雅路², 村本 和世¹

¹明海大 歯 生理, ²日大 歯 生理

近年、精油成分の効果に関する報告が増えている。特にリナロールは、嗅覚系を介して鎮痛効果を発揮することが報告されているが、そのメカニズムは十分には解明されていない。その他の精油成分についても同様である。本研究では、精油成分が嗅覚経路を介してもたらす効果の一端を解明することを目的とした。口内炎（OUM）モデルは、ラット下顎口腔前庭に50%酢酸を浸した濾紙を30秒間貼付して作製した。アクリルボックス内で十分に気化させた1%濃度のリナロール、バニリン、およびアルファピネン各1mlにラットを曝露した。ラビング時間は曝露20分後に評価した。さらに、カンデュレーションにより嗅球へ2%リドカインを投与し、またオレキシン1受容体（OX1R）拮抗薬を青斑核（LC）へ投与した後にリナロールへ曝露し、ラビング時間を測定した。また、リナロール曝露後の運動機能はRota-Rodテストで、精油成分に対する嗜好性はY迷路で評価した。さらに、三叉神経脊髄路尾側亜核（Vc）およびLCのニューロンにおけるc-Fos発現を免疫組織化学的に解析した。OUMモデルでは、雄雌ともにラビング時間の延長が認められた。これは、リナロール曝露により運動機能に影響を与えることなく抑制された。アルファピネンでもリナロールと同様の抑制がみられたが、バニリン曝露では弱い抑制傾向にとどまった。各精油成分に対する明らかな嗜好性は認められなかった。リナロール曝露による鎮痛効果は、嗅球へのリドカイン投与およびLCへのOX1R拮抗薬投与によって抑制された。リナロール曝露により、Vcのc-Fos陽性細胞数は減少し、LCでは増加した。これらの結果から、リナロール曝露はLCを介した下行性疼痛抑制系を活性化し、Vcにおける侵害受容ニューロン活動を抑制することで、OUM誘発疼痛に対して鎮痛効果を示すことが示唆された。また嗅覚を介した鎮痛効果の有無や程度は精油成分ごとの特性を反映することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-6 マウスにおける食品テクスチャー認知評価法の開発

○井口 陽介^{1,2}, 中富 千尋¹, 小野堅太郎¹

¹九歯大 生理, ²九歯大 顎口腔機能矯正

【目的】摂食嚥下の過程では、咀嚼の調節や食塊の嚥下開始の判断において食品の物理的性質（テクスチャー）の認知が重要である。しかし、その神経メカニズムは未解明である。これまで我々はラットにおいて粘性・粒子性・硬弾性とといった物性の識別能力を評価できる動物実験系を確立した。本研究では、遺伝子改変動物を用いた受容体レベルでの解析を見据え、マウスにおけるテクスチャー認知評価を目的とした。

【方法】実験には8週齢雄性C57BL/6Jclマウスを用いた。粘性認知試験は0.1~3.0%の低・高粘度カルボキシメチルセルロース溶液（CMC-L/H）と水の二瓶選択試験、0.1%および1% CMC-Hを条件刺激（Conditioned stimulus: CS）、0.3 M LiCl（腹腔内投与）を無条件刺激（Unconditioned stimulus: US）とした嫌悪学習試験を行った。硬弾性認知試験は、3%および5%寒天ゲルをCSとした嫌悪学習試験を行った。粒子性認知試験は、グルコース嗜好性を利用した嗜好学習試験を用い、1.6%の $\phi 170\ \mu\text{m}$, $20\ \mu\text{m}$ 微結晶セルロース溶液とその濾液を用い評価した。

【結果および考察】粘性認知評価では生得的忌避は認めず、嫌悪学習試験では3回の条件づけにより1% CMC-Hへの嫌悪学習が成立し、0.1% CMC-Hでは成立しなかった。これは、マウスが水と1% CMC-Hは識別可能だが、0.1% CMC-Hは識別できないことを示唆している。硬弾性認知については、LiCl群で5%寒天の嗜好比低下がみられたが、総摂取量も低下していたため、嗜好比の低下が学習を反映したかは明確でない。一方、対照群では試験の反復に伴い5%寒天の嗜好比が上昇しており、安全学習が成立した可能性が示唆された。粒子性認知評価では $\phi 170\ \mu\text{m}$ と $\phi 20\ \mu\text{m}$ の差に加え、 $\phi 1.5\ \mu\text{m}$ 微細粒子の識別が可能と示唆された。

【結論】以上より、マウスでは粘性、硬弾性、粒子性の認知評価が可能と示唆された。今後は遺伝子改変マウスを用い受容体分子解析により、その生理メカニズムの解明を目指す。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-7 顔面部神経障害性疼痛の発症プロセスにおける細胞外マトリックスの関与○地挽 智宏^{1,2}, 林 良憲², 大場 誠悟¹, 篠田 雅路²¹昭医大 歯 顎顔面口, ²日大 歯 生理

口腔顔面領域の神経障害性疼痛に、三叉神経節（TG）内の非ニューロン群の機能変調が関与することが知られているが、その詳細は不明である。本研究では、口腔顔面領域の神経障害性疼痛に対する細胞外マトリックス構成分子である Tenascin-C（TNC）による非ニューロン群の機能変調の役割を解明することを目的とした。マウス眼窩下神経損傷群を IONI 群とし、眼窩下神経の割出のみを行った群を sham 群とした。口髭部への von Frey フィラメントによる機械刺激に対する頭部引っ込み閾値（HWT）を測定した後、TG を摘出し、TG 内マクロファージの動態を解析した。また TG 内への TNC、マクロファージ除去剤または IL-1 β 受容体阻害薬投与による HWT 変化を評価した。IONI 後 5 日目に HWT 低下が認められ、TG 内 TNC 量を測定したところ sham 群と比較して有意に増加しており、その局在はマクロファージであった。正常マウス TG への TNC 投与により、HWT 低下とともに TG 内マクロファージ数が増加した。その増加様式は内在性マクロファージの増殖によるものであり、循環血中からの動員は認められなかった。TG 内マクロファージ除去剤投与後、TNC を投与すると HWT が低下した。TNC 投与後の TG 内マクロファージでは IL-1 β の発現が認められ、IL-1 β 受容体阻害薬の投与により HWT 低下が抑制された。さらに、損傷 TG ニューロンにおけるガレクチン-3 の発現が確認され、その受容体阻害薬の TG 内投与により IONI 後の HWT 低下およびマクロファージでの TNC 産生が抑制された。以上の結果より、眼窩下神経損傷後に損傷ニューロンから分泌されたガレクチン-3 がマクロファージに作用して TNC を産生させ、TNC により活性化したマクロファージから放出される IL-1 β が口髭部の機械アロディニア発症に寄与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-8 根尖性歯周炎における炎症性疼痛に対するマクロファージの関与○新井 智美¹, 大原 絹代¹, 篠田 雅路², 武市 収¹¹日大 歯 保存 2, ²日大 歯 生理

炎症部位へ集積する炎症性細胞から放出される各種炎症性メディエーターは、一次ニューロンの興奮性を増強させ、炎症性疼痛を惹起することが知られている。炎症性細胞の一つであるマクロファージは各種炎症性メディエーターを放出することが報告されている。本研究では、根尖性歯周炎モデルラットを用いて本疾患により惹起される根尖部炎症性疼痛に対する局所炎症部位へ集積するマクロファージの役割を検討した。深麻酔下にて、SD 系雄性ラットの左側下顎第一臼歯（M1）近心頬側咬頭を露髄し、さらに 30 番の K ファイルを用いて根尖孔を破壊した群を Apical Lesion 群（AL 群）、エナメル質一層のみを削除した群を Sham 群とした。露髄処置後 7 日目まで、M1 咬合面へ漸増的に機械刺激を加え、逃避反射閾値（MHWRT）を経日的に測定した。露髄処置後 3 日目、根尖部にマクロファージ除去剤（LCCA）または Interlukin-6（IL-6）中和抗体投与し、経日的に MHWRT を測定した。また、根尖部におけるマクロファージの動態を免疫組織化学的に解析した。Sham 群と比較して AL 群では露髄処置後 5 日目まで有意に MHWRT が低下した。また露髄後 3 日目、AL 群においてマクロファージの発現量が有意に増加した。AL 群において、LCCA および IL-6 中和抗体投与により MHWRT 低下が有意に抑制された。以上の結果より、根尖性歯周炎により根尖部に集積したマクロファージから放出される IL-6 が、根尖性歯周炎に伴う根尖部炎症性疼痛の発症に関与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MB-9 閉経後の睡眠時慢性間歇的低酸素に起因する口腔内疼痛に対する低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor-1 α) の関与

○桂 尚^{1,2}, 片桐 綾乃¹, 上野 祥夫², 加藤 隆史¹

¹阪大 院歯 口腔生理, ²阪大 院歯 口外 2

睡眠時に繰り返される低酸素を特徴とする閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea, OSA) は、口腔顔面痛発症のリスクファクターとなる。一般に OSA は男性で罹患率が高いが、女性では閉経後にその罹患率が急増する。また、舌痛症も閉経後の女性において罹患率が高く、OSA の罹患率が増加する時期と一致する。そこで本研究では、低酸素環境における末梢神経系での低酸素誘導因子 (Hypoxia inducible factor-1 α : HIF-1 α) の作用が、末梢・中枢感作をもたらす、器質的変化を伴わない口腔内疼痛を惹起すると仮説を立てた。卵巣摘出ラットの睡眠時間帯に慢性間歇的低酸素 (Chronic intermittent hypoxia, CIH) を負荷した。口腔内疼痛は、カプサイシン溶液を用いた二瓶選択法により評価した。免疫組織学染色法を用いて、1. 三叉神経節 (Trigeminal ganglion, TG) における Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) および HIF-1 α 陽性細胞、2. 三叉神経脊髄路核尾側亜核 (The trigeminal subnucleus caudalis, Vc) における TRPV1 陽性神経終末および phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (pERK) 陽性細胞、3. TG から入力を受ける脳領域での Δ FosB 陽性細胞を解析した。HIF-1 α 阻害剤 (FM19G11) の TG への局所投与は、CIH に起因する口腔内疼痛を抑制した。さらに、CIH による TG での TRPV1 陽性細胞、Vc への TRPV1 陽性線維の入力と pERK 陽性細胞、TG からの入力を受ける脳領域での Δ FosB 陽性細胞の増加も、FM19G11 投与により抑制された。一方、CIH により TG で HIF-1 α は発現が増加したが、FM19G11 投与による発現抑制は認められなかった。したがって、FM19G11 局所投与は TG での HIF-1 α の転写促進機能を抑制することで、TRPV1 発現を抑制したと考えられる。また、TRPV1 陽性線維を介した中枢への侵害情報入力を減少させることで中枢感作も抑制し、CIH に起因する口腔内疼痛を緩和したことが示唆された。**【利益相反】** 利益相反状態にはありません。

MB-10 妊娠期の粉末食摂取は胎盤由来 SOD3 レベルを減少させ仔の肥満リスクを上昇させる

○原田健太郎^{1,2}, 成 昌典¹, 嶋谷 拓真¹, 石田 雄之², 小野 卓史², 楠山 譲二¹

¹科学大 院医歯 生体情報継承, ²科学大 院医歯 咬合矯正

妊娠期は特定の食品への嗜好性が変化することがよく知られている。胎児期や生後早期の栄養や環境要因が将来の疾病リスクに影響するとされる DOHaD 仮説において、妊娠期の母体栄養の影響は多く報告されてきた。しかし妊娠期の食事内容において、摂取する食物の硬さやテクスチャー、その摂取様式の変化に伴う咀嚼や顎運動の多寡が、胎児へ情報として伝達されるのかは着目されてこなかった。そこで C57BL/6 マウスに妊娠 10.5~17.5 日まで、全く同じ栄養組成の (1) 通常のペレット餌 (直径: 13.5 mm, 長径: 約 23.5 mm), (2) クラッシュ餌 (破碎したペレット餌を試験ふるいで短径: 1.0 mm 以上, 長径: 2.36 mm 以下とした顆粒), (3) パウダー餌 (粒径: 0.2~0.3 mm) を与え、母体と胎児の血清、胎盤、胎児肝臓を採取し、母体から胎盤を介した仔への情報伝達の流れを解析した。通常餌の場合と比較して、クラッシュ餌とパウダー餌は、妊娠時の母体体重増加、血糖値、咬筋の萎縮マーカーに影響を及ぼさなかった。パウダー餌群では、母体血、臍帯血、胎盤において、胎児肝臓のエピゲノム改変による糖代謝遺伝子向上効果のあるプラセントカインである SOD3 レベルが有意に減少した。更にパウダー餌群では、16.5 日の胎児肝臓における糖代謝遺伝子群の発現レベルが低下し、これらの遺伝子群のプロモーター部位における DNA 脱メチル化レベルも同様に低下していた。一方、クラッシュ餌群ではパウダー餌摂取群のような変化は認められなかった。このように妊娠期にパウダー餌を摂取すると、胎盤からの SOD3 発現が低下し、胎児肝臓における適切なエピゲノム情報の確立が妨げられることで、糖代謝能の低い肝臓をもった子が生まれる可能性が示唆された。妊娠期間中のパウダー餌の摂取は母体の生理代謝や咬筋の状態に著しい変化をもたらさないことから、パウダー餌摂取時の母体生活習慣情報の変化が胎盤へ SOD3 発現を調節するシグナルを伝達していると予想される。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

MB-11 三叉神経運動核におけるドーパミン動態と咀嚼筋運動ニューロン調節

○藤井 志帆^{1,2}, 壇辻 昌典¹, 中山希世美¹, 望月 文子¹, 笹 清人¹, 嘉手納未季²,
中村 史朗¹

¹昭医大 歯 口腔生理, ²昭医大 歯 障害者

神経伝達物質の一つであるドーパミンは、運動制御に重要な役割を担い、大脳基底核を介した顎運動制御への関与が報告されている。一方、脳幹の三叉神経運動核（MoV）にもドーパミン受容体が存在することから、ドーパミンが咀嚼筋運動ニューロンに直接作用する可能性が示唆されているが、その詳細な機序は不明である。そこで本研究では、咬筋運動ニューロン（MMN）に対するドーパミンの作用を電気生理学的に解析するとともに、高速スキャンサイクリックボルタンメトリー（FSCV）を用いて顎運動時の MoV 内ドーパミン動態を評価した。生後 8-14 日齢 Wistar ラット（n=74）の咬筋に逆行性蛍光トレーサーを注入して MMN を標識し、脳幹スライス標本にてホールセルパッチクランプ記録を行った。その結果、ドーパミン投与後に発火頻度が増加し、D1 様受容体アゴニスト投与は同様の効果を示した。一方 D2 様受容体アゴニスト投与では変化を認めなかった。また 5-hydroxytryptamine と NMDA の同時投与で誘発したリズムカルなバースト発火では、ドーパミン投与によりバーストの持続時間が延長した。次に、C57BL/6J マウス（10-16 週齢, n=8）の MoV にカーボンファイバー微小電極を刺入し、頭部固定下で FSCV を用いて脳内ドーパミン濃度変化を測定した。その結果、咀嚼時および飲水時に MoV 内ドーパミン濃度の上昇が認められた。一方、島皮質に Channelrhodopsin-2 を発現させ、光刺激によりリズムカルな顎運動を誘発した場合には、顕著なドーパミン変化は認められなかった。以上よりドーパミンは D1 受容体を介して MMN の興奮性を増強し、咀嚼リズムを調節する可能性が示唆された。また MoV 内のドーパミン動態は単なる皮質由来の顎運動出力ではなく、摂食に伴う感覚入力や行動状態と関連する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-1 *Fusobacterium nucleatum* が口腔扁平上皮癌細胞に与える影響の解析

○西村 祐真^{1,2}, 広瀬雄二郎¹, 森田 祥弘², 森 あり沙^{1,2}, 坂東 絢子¹, 大野 誠之^{1,3},
川端 重忠^{1,4}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 院歯 口外 2, ³阪大 院歯 バイオインフォ,
⁴阪大 CiDER

近年, 多くのがん種において腫瘍細菌叢が存在することが明らかとなり, がんの進展に関与する可能性が注目されている. 特に大腸癌の腫瘍細菌叢において, 歯周病の患部から高頻度に分離される *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) の検出頻度が高いことが報告されている. 以降, *F. nucleatum* が大腸癌の増殖, リンパ節転移, 免疫回避, 化学療法抵抗性といった病態形成に関与することが報告されてきた. 一方で細菌が多く常在する口腔に生じる口腔癌においても, 腫瘍部では正常口腔粘膜と異なる細菌叢に変化していることが知られ, これまでに細菌叢解析によって腫瘍部に *F. nucleatum* が豊富に存在することが報告されている. しかし, *F. nucleatum* が口腔癌細胞に与える影響とそのメカニズムについては不明な点が多い. そこで本研究では *F. nucleatum* が口腔癌細胞の増殖能および遊走能に与える影響を分化度の異なる 2 種類の口腔癌細胞株を用いて *in vitro* にて評価した.

ヒト口腔扁平上皮癌由来の細胞株として, 舌を原発とする低分化型扁平上皮癌由来である V-SAS と, 歯肉を原発とする高分化型扁平上皮癌由来である Sa3 を用いた. それぞれの口腔扁平上皮癌細胞株について *F. nucleatum* 株 (JCM8532) と共培養し, 口腔癌細胞の増殖能を CCK-8 assay で, 遊走能を wound healing assay で評価した. その結果, *F. nucleatum* との共培養により V-SAS では増殖能が促進されたが, Sa3 では増殖能に影響が認められなかった. 一方で, V-SAS と Sa3 に共通して, *F. nucleatum* と 24 時間共培養した口腔癌細胞では共培養しなかった群と比較して遊走能が促進された.

以上から *F. nucleatum* の存在が口腔癌細胞の増殖能に与える影響は細胞株によって異なる一方で, 口腔癌細胞の遊走能については共通して促進することが示唆された.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

MC-2 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関連する急性腎障害におけるミオグロビン-メカリン経路の病態関与と治療標的としての可能性の検討

○森 あり沙¹, 広瀬雄二郎¹, 坂東 絢子¹, 西村 祐真^{1,2}, 大野 誠之^{1,3}, 川端 重忠^{1,4}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 院歯 口外 2, ³阪大 院歯 バイオインフォ,
⁴阪大 CiDER

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は, 主たる起因菌を化膿レンサ球菌とする致死率の高い感染症であり, 壊死性筋膜炎を伴うことがある. STSS は急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) を高頻度に合併し, 重要な予後規定因子として知られているが, その発症機序は十分に解明されていない. 一方で, 救急救命の現場においては, 筋肉組織の融解に伴い血中に遊離するミオグロビンは腎近位尿管に傷害性を有することが知られている. そこで本研究では, 壊死性筋膜炎マウスモデルを用い, STSS に伴う AKI において, 筋肉の組織破壊により血中に遊離するミオグロビンの腎障害への関与および治療標的としての可能性を検討した. 本研究において, 壊死性筋膜炎マウスモデルでは感染 24 時間後に血中ミオグロビン濃度および BUN の上昇を認めるとともに, 近位尿管においてミオグロビン沈着と近位尿管傷害マーカーである KIM-1 発現が確認された. ミオグロビンは近位尿管に発現する受容体メカリンを介した取り込みが報告されている. そこで, 次にミオグロビン-メカリン経路を標的とした治療介入の有効性を検討した. その結果, PCG 単独投与群と比較して PCG とシラスタチンの併用投与群においては感染後 24 時間および 72 時間で BUN が有意に低下した. さらに, 感染 24 時間後には, PCG 単独投与群と比較して PCG とシラスタチン併用投与群において, メカリン陽性近位尿管細胞へのミオグロビン取り込みおよび KIM-1 発現の低下が認められた. 以上より, STSS に伴う AKI にはミオグロビン依存的な近位尿管傷害が関与し, ミオグロビン-メカリン経路が腎保護における新たな治療標的となる可能性が示された.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

MC-3 肺炎球菌感染におけるニューモリシン依存的 DAMPs 放出と炎症応答増幅機構の解析

○遠藤 愛^{1,2}, 滝澤 史雄^{1,2}, 土門 久哲^{1,3}, 平山 悟¹, 寺尾 豊^{1,3}

¹新潟大 院医歯保 微生物, ²新潟大 院医歯保 歯周診断・再建, ³新潟大 院医歯保 高度口腔

【背景】肺炎は日本における主要な死因の一つであり、その重症化機序の解明が求められている。これまでの研究で、肺炎球菌感染マウスの気管支肺胞洗浄液 (BALF) についてプロテオーム解析を行い、宿主応答を解析した。その結果、感染に伴い増加する宿主タンパク質として、High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) や S100A9 等のダメージ関連分子パターン (DAMPs) を同定した。DAMPs は細胞傷害や炎症刺激により細胞外へ放出され、炎症応答を誘導する分子群である。そこで本研究では、肺炎球菌の膜孔形成毒素ニューモリシン (Ply) が好中球を傷害し、放出された DAMPs が過剰な炎症応答を誘導し、病態を増悪化させるとの仮説を立て、検証の解析を行った。

【方法】肺炎球菌感染マウスの肺組織切片を作製し、HE 染色および抗 HMGB1・抗 S100A9 の免疫蛍光染色を行った。BALF 中の HMGB1 については、Western blotting (WB) により解析した。続いて、ヒト好中球に Ply を添加し、培養上清中の HMGB1 の有無を WB で確認した。さらに、RAW264.7 細胞に組換え HMGB1 を添加し、培養上清中の TNF- α 濃度を ELISA にて測定した。

【結果】感染マウスの肺組織では、顕著な組織傷害像および多形核白血球浸潤が観察され、HMGB1 および S100A9 も確認された。そして、感染群の BALF からは、WB によって HMGB1 が検出された。また、Ply を添加した好中球の培養上清からも、HMGB1 が検出された。次に、RAW264.7 細胞へ HMGB1 を添加したところ、非添加群と比較して有意に高い TNF- α 産生を認めた。

【結論】肺炎球菌は Ply により好中球を傷害し、HMGB1 等の DAMPs を漏出させて TNF- α 産生を促すことで、炎症を増悪化させる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-4 肺線維症モデルマウスを用いた細菌性肺炎の病態形成機構の解明

○石本 由祐^{1,2}, 橋本 梨央^{1,2}, 工藤 保誠³, 田中 栄二², 住友 倫子¹

¹徳大 院医歯薬 口腔微生物, ²徳大 院医歯薬 顎顔面矯正, ³徳大 院医歯薬 口腔生命

高齢化が進行するわが国では、肺炎は主要な死因であり、肺炎の重症化には慢性肺疾患などの基礎疾患が深く関与している。先行研究において、インフルエンザウイルス感染後の気道上皮表層で異所性に発現する GP96 が細菌性肺炎の増悪因子となることを報告した。また、ヒト気管支肺炎の病理検体を用いた空間トランスクリプトーム解析の結果、GP96 の高発現や免疫細胞の集積が認められた領域では、炎症関連遺伝子の発現亢進が認められた一方、細菌クリアランスに重要なケモカインの発現は顕著に低下していた。さらに、線維芽細胞の活性化やコラーゲン産生等の創傷治癒経路が活性化し、気道線維化と肺炎の病態形成の関連が示唆された。本研究では、肺線維症モデルマウスを用い、気道線維化が肺炎球菌性肺炎の病態形成に及ぼす影響を検証した。ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに、肺炎球菌 (D39 株、莢膜血清型 2 型) を経鼻感染させた。線維化気道組織では、非線維化組織と比較して、細菌の下気道への伝播と定着が促進され、著明な炎症細胞の浸潤を伴う組織傷害が認められた。一方で、感染局所における強い炎症応答にもかかわらず、BALF 中の炎症関連サイトカインおよびケモカイン量は減少していた。また、感染肺組織の免疫組織化学染色による解析では、線維化組織で GP96 の発現が著明に増加した一方で、肺炎球菌感染に伴う MPO 陽性好中球と CD68 陽性マクロファージの遊走は著しく阻害された。以上の結果より、線維化肺組織では GP96 の発現亢進を伴う局所環境の変化により、肺炎球菌の定着が促進される一方、感染局所への好中球およびマクロファージの適切な集積が障害される可能性が示された。気道線維化に伴う微小環境の変容が、細菌性肺炎の重症化と病態形成に重要な臓器環境の形成に寄与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-5 *Actinomyces viscosus* 感染モデルを用いた根尖性歯周炎の免疫学的解析

○高橋 正真^{1,2}, 牧浦 知輝², 深町はるか², 森崎 弘史², 奈良 麻衣^{1,2}, 鈴木 規元¹, 桑田 啓貴²

¹昭医大 歯 歯内治療, ²昭医大 歯 口腔微生物

【背景・目的】根尖性歯周炎（Periapical Lesion：PL）は、う蝕や外傷に伴う歯髄の細菌感染を起点とする骨吸収性炎症疾患である。PLの進行には多様な細菌によるバイオフィルム形成が関与し、幅広い細菌群が重要な役割を担う。*Actinomyces* 属は慢性根尖性歯周炎における持続感染に関与すると考えられている。*A. viscosus* は根尖病変から分離され、歯表面への高い付着性を有するため、根管治療後の感染持続や再発への関与が示唆されている。しかし、本菌による病態形成機序や免疫応答については不明な点が多い。本研究では、*Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*) 局所感染マウスモデルを構築し、骨吸収および炎症性サイトカイン発現を指標として根尖部の免疫応答を解析することを目的とした。

【方法】マウス下顎第一臼歯を露髄・抜髄後、*A. viscosus* 培養液を窩洞内に滴下し、コンボジットレジンにて封鎖することで根尖性歯周炎モデルを作製した（PL_Avis）。感染後 7, 14, 21 日に試料を回収し、 μ CT による骨吸収評価、細菌培養による感染確認、および qPCR による炎症性サイトカイン発現解析を行った。細菌培養には感染歯抜去後に抜歯窩を PBS で洗浄・回収した洗浄液を嫌気培養に供し、qPCR 解析には根尖周囲骨組織から抽出した RNA を用いた。比較には露髄後に窩洞を解放した群（PL_Open）および未処置群（PL_Cont）を用いた。

【結果および考察】PL_Avis 群では 7, 14, 21 日において μ CT で根尖部骨吸収像を認めた。抜歯窩 PBS 洗浄液の細菌培養により *A. viscosus* が 70% 以上の検出率で確認され、本菌の根尖周囲への優勢な定着・持続が示唆された。qPCR 解析では PL_Cont 群と比較して IL-1 β , IL-17A, IL-6 の発現が有意に増加した。PL_Open 群では有意差を認めなかった。以上より、*A. viscosus* 感染は IL-1 β や IL-6 を介した自然免疫応答の活性化を通じて Th17 系免疫応答を誘導する可能性が示され、本モデルは菌特異的免疫応答解析に有用であると考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-6 取り下げ

MC-7 歯周病原細菌 *Filifactor alocis* はマクロファージのパイロトーシスと血管バリア破綻を誘導する

○Liu Tongxin^{1,2}, 鶴田 侑万³, 横井 春奈¹, 西岡 貴志⁴, 多田 浩之¹

¹東北大 院歯 口腔微生物・免疫, ²科学大 院医歯 卒後研修セ, ³東北大 院歯 小児,
⁴東北大 院歯 リエゾン

【緒言】新興の歯周病原細菌 *Filifactor alocis* (*F. alocis*) は、重度歯周炎で高頻度に検出される一方、病態形成の役割は不明な点が多い。本研究は、*F. alocis* がマクロファージに炎症性細胞死のパイロトーシスを誘導するかを検証し、さらにマクロファージから放出される細胞死産物が血管内皮バリアの修復過程に及ぼす影響を評価した。

【材料と方法】ヒトマクロファージ様細胞 (THP-1 macrophages) を *F. alocis* 生菌で刺激し、IL-1 β 産生量を ELISA 法、細胞膜ポアを介するパイロトーシスについて細胞溶解液の切断型 gasdermin D (cleaved GSDMD) 発現を western blotting 法にて解析した。そのシグナル経路について、caspase 阻害剤による検討を行った。血管バリア機能は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) 単層培養による創傷モデルを作製し、*F. alocis* 刺激マクロファージ培養上清を添加して、創傷治癒過程を経時的に観察した。

【結果】*F. alocis* 刺激により、マクロファージから多量の IL-1 β 放出と cleaved GSDMD が顕著に検出され、*F. alocis* はパイロトーシスを誘導することが証明された。同反応は、pan-caspase、caspase-1/-4 インヒビターで有意に抑制され、本経路は caspase-1/-4 依存的であることが示された。そして、*F. alocis* 刺激マクロファージの培養上清は、HUVEC の創傷閉鎖を著明に遅延させた。

【考察】*F. alocis* はヒトマクロファージの caspase-1/-4 および GSDMD 依存的パイロトーシスを誘導し、IL-1 β を放出させることを明らかにした。このパイロトーシス誘導は血管内皮の創傷治癒を阻害したことから、*F. alocis* は歯周炎のみならず、血管バリア破壊を介した全身疾患の増悪に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-8 口腔由来 *Stenotrophomonas maltophilia* の定着特性に関与する表現型および転写制御の多角的解析

○西濱 早紀¹, 松尾 美樹¹, 柴 秀樹², 小松澤 均¹

¹廣大 院医系科学 細菌, ²廣大 院医系科学 歯髄生物

カルバペネム系抗菌薬に自然耐性を持つ *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) は院内感染における重篤な菌血症や呼吸器感染症を引き起こし、その死亡率は時に 50% を超えることが報告されている。本菌は多様な環境に適応するが、特に口腔由来株が宿主内に定着し重篤な感染症へ移行するプロセスには不明な点が多い。そこで本研究では口腔由来株の多角的な性状解析を通じて、口腔における生存や定着に関連する因子の解明を目的とした。実験ではヒト口腔由来 30 株および対照の血液由来 20 株の全ゲノムデータを比較し、バイオフィーム形成能、各種凝集能、運動能、および表面電位を測定した。また特徴的な数株を選定し、走査電子顕微鏡 (SEM) 観察と RNA-seq による比較トランスクリプトーム解析を実施した。コアゲノムに基づく系統樹解析や Accessory gene の比較からは、分離源による明確なクラスター形成や遺伝子の偏りは認められなかった。一方表現型解析では、口腔由来株が血液由来株に比して唾液凝集能、共凝集能、および運動能が有意に強く、細胞表面の陰性電荷が強い傾向が認められた。さらに表現型の相関解析ではバイオフィーム形成能と運動能の間に負の相関など複数の相関関係が確認され、バイオフィーム形成能などの特定の表現型は本菌の遺伝的系統と有意に関連していることが示された。SEM 観察および遺伝子発現解析では、鞭毛関連遺伝子の発現や外膜透過・分泌経路の複合的な転写調節が、口腔株に特徴的な表現型に密接に関連している可能性が示された。本研究は口腔由来 *S. maltophilia* の病原特性をゲノム・表現型・形態・転写レベルから包括的に検証した初の報告である。口腔株にみられた特徴的な表現型は本菌の環境適応や定着能の高さに関与していると考えられ、誤嚥や血流移行に伴う全身感染リスクを制御する上での重要な知見となる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-9 *Porphyromonas gingivalis* 由来ジンジパインの脳内移行に伴う神経インスリン受容体シグナル阻害とグルコース代謝不全

○渡辺 数基, 小笠原康悦

東北大 加齢研 生体防御

【目的】歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) と認知症の関連が注目されている。疫学的には両者の相関が示唆されているが、Pg 構成因子が脳内へ移行し、神経細胞のインスリンシグナルや代謝動態に及ぼす直接的な影響については不明な点が多い。本研究では、Pg が記憶形成障害を誘発する分子メカニズムを、個体および細胞レベルの両面から解明することを目的とした。

【方法】C57BL/6N マウス及び db/db マウスに Pg を腹腔内投与し、海馬における機能変化を RNA-seq, ウェスタンブロット法 (WB), および免疫沈降法 (IP) を用いて解析した。in vitro ではヒト由来神経細胞株を用い、Pg 構成因子添加によるインスリンシグナルおよびグルコース取り込み能への影響を評価した。また、ジンジパイン (RgpB) 添加による即時早期遺伝子 (IEG) の発現変動についても検討した。

【結果】Pg 投与マウスの海馬において、*Egr2* や *Bdnf* 等の IEG の発現が有意に低下した。IP-WB の結果、海馬において RgpB が検出された。RNA-seq 解析では、インスリンシグナル阻害の指標となる *Lcn 2* の劇的な上昇に加え、*Hspa5* や *Xbp1* 等の小胞体ストレス応答因子の発現低下という特異的な変動が認められた。in vitro においても、Pg 構成因子の添加により、グルコース取り込み能の低下が確認された。また、背景疾患を有する db/db マウスにおいて Pg の投与は認知機能悪化をきたすことがわかった。

【考察・結論】脳内へ移行した Pg 構成因子が神経細胞のインスリンシグナルを阻害し、エネルギー代謝不全と IEG の発現低下を誘発することで、記憶形成能を減退させることが示唆された。細胞保護に必要な小胞体ストレス応答をも抑制する点は Pg による病態の特異性と考えられ、「代謝恒常性の維持機構」が基礎疾患下で増悪することは、臨床的にも極めて重要な知見である。本研究は、歯周病を背景とした認知症予防における新たな治療標的の提示に寄与するものと考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-10 Amino acid metabolism of oral *Candida albicans* and effect on environmental pH

○Mousa Haneen Raafat Fathi^{1,2}, 安彦 友希², 鷲尾 純平², 佐藤 聡子², 高橋 信博³

¹Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, ²Ped Dent Dent Public Health, Fac Dent, Ain Shams Univ, Egypt, ³Tohoku Univ Grad Sch Dent

【Objective】*Candida albicans* is believed to play a role in the progression of dental caries, and its acidogenicity and aciduranc have been previously demonstrated. However, this cariogenic potential likely depends on the availability of carbohydrates. Therefore, to understand the full picture, we investigated *Candida's* acid-neutralization potential through amino acid metabolism.

【Results】*C. albicans* (JCM1537^T) could grow utilizing 10 mM aspartate or glutamate in the absence of carbohydrates, raising environmental pH from 5.0 to 5.9, and 5.7 respectively (Yeast Nitrogen Base medium, 37°C). The same medium containing 1% (w/v) glucose instead of amino acids lead to a faster growth and a pH drop from 5.0 to 3.9. In the presence of both glucose and amino acids, growth remained fast, while pH was almost unchanged. Moreover, acid titration at a constant pH of 5.5 confirmed that *C. albicans* could produce base from aspartate and glutamate. Subsequent HPLC analysis revealed trace amounts of formate production and acetate consumption, but these did not appear to correspond to base production. The addition of 0.1 mg/mL TTFA (complex II inhibitor) completely inhibited base production, suggesting that oxidative phosphorylation is involved in amino acid metabolism.

【Conclusion】*C. albicans'* amino acid metabolism could contribute to neutralization of acidic products, potentially including those produced by other microorganisms within oral biofilms. Therefore, it is essential to study *Candida's* metabolism comprehensively considering the full context, to understand its role in oral health.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-11 歯垢染色液色素を用いたバイオフィルムに対する抗菌光線力学療法による殺菌メカニズムの検討

○吉田 玲羅¹, 吉田 彩佳², 稲葉啓太郎³, 遠山 歳三⁴, 浜田 信城⁴, 吉野 文彦⁵

¹神歯大 歯, ²神歯大 歯学教育, ³神歯大 企画部, ⁴神歯大 口腔細菌, ⁵神歯大 歯科薬理

【目的】歯周病原細菌である *P. gingivalis* は強固なバイオフィルムを形成し、これが従来の抗菌剤に対する抵抗性を高める要因となっている。我々はこれまで液体培地中の *P. gingivalis* に対する抗菌光線力学療法 (aPDT) の有効性を報告してきたが、本研究では臨床で用いられる歯垢染色液の主成分であるローズベンガル (RB) と青色光を用いた aPDT の、バイオフィルムに対する殺菌効果とその詳細なメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】電子スピン共鳴 (ESR) 法を用い、RB および Protoporphyrin IX (PpIX) への青色光 (449.36 nm) 照射により生成される活性酸素種を特定した。殺菌効果の評価には、*P. gingivalis* バイオフィルムに RB を添加し青色光を照射後、Colony Forming Unit (CFU) を算出した。さらに、走査型電子顕微鏡 (SEM) を用いて aPDT 処理後の菌体形態の変化を詳細に観察した。

【結果】ESR 測定により、青色光照射下の RB および PpIX から有意な一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の産生を確認した。バイオフィルムに対する検討では、青色光単独照射においても内在性 PpIX の励起による増殖抑制が認められたが、RB 添加と光照射 (100 J) の併用は、単独照射と比較して有意に強い殺菌効果を示した。SEM 観察では、併用群において菌体表面の構造破壊および菌体同士の凝集の抑制が顕著に認められた。

【考察】本研究の結果、外因性の RB と *P. gingivalis* 内在性の PpIX が青色光により相乗的に作用し、産生された $^1\text{O}_2$ が菌体表面に深刻な酸化ストレスを与えることで、バイオフィルム内の *P. gingivalis* を効果的に殺菌することが示唆された。SEM での形態変化はこのメカニズムを裏付けるものである。本法は薬剤耐性菌にも有効な新規治療戦略として、臨床応用への展開が期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MC-12 硝酸還元菌制御に着目した健康型口腔細菌叢の形成方法の検討

○赤津 友基, 藤井 明彦, 惣野 初美

花王 (株) ヒューマンヘルスケア研

【目的】歯周病の発症・進行には口腔細菌叢の dysbiosis が関与し、健康維持に関わる細菌群の制御は重要な予防アプローチとなる。しかし、健康な口腔細菌叢の特徴に関する知見は蓄積されつつある一方で、その形成を促す制御技術は十分に確立されていない。我々はこれまでに、軽度歯周病の歯肉縁下で硝酸還元菌が減少し、歯周組織が良好な高齢者では硝酸還元菌に富む細菌叢が形成されていることを報告した。これらの知見を踏まえ、本研究では、硝酸還元菌を標的とした健康型口腔細菌叢の形成方法の開発を目的とした。

【方法と結果】ヒト歯垢バイオフィルム (BF) モデルを用い、硝酸還元菌を顕著に増加させる成分を探索した。各種成分存在下で培養し、回収した BF から DNA を抽出した後、16S rRNA 遺伝子解析により細菌叢変化を評価した。その結果、エリスリトール (Ery) と硝酸カリウム (KNO_3) の併用により、*Neisseria* および *Haemophilus* 属菌種が大幅に増加し、*Streptococcus* の減少が認められた。また、*P. gingivalis* 共感染唾液 BF モデルでの評価では、Ery と KNO_3 の併用により *P. gingivalis* が顕著に減少した。さらに、花王 (株) ヒト試験研究倫理委員会の承認の下 (T322-201115)、花王 (株) 社員を対象に2週間の二重盲検 RCT を実施した。その結果、Ery + KNO_3 洗口剤により唾液中 *Neisseria* の有意な増加および *Prevotella* の減少が認められ、被験品使用前後における *Neisseria* の変化率は、*Prevotella* や *Streptococcus* 等の変化率と有意な負の相関を示した ($r < -0.4$)。

【考察】Ery と KNO_3 の併用は、*Neisseria* を含む硝酸還元菌の増加を促し、歯周病菌やう蝕関連菌を抑制する可能性が示された。硝酸還元菌制御に基づく本アプローチは、健康型口腔細菌叢の形成を促し、予防歯科のさらなる発展に寄与する可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にあります。

MD-1 コウモリ類 8 種を用いた比較発生学的解析から迫る顔面裂隙形成の多様なメカニズム

○目黒 史也

筑波大 PMC

哺乳類の顔面形態は種間で極めて多様であり、この多様な形態の中には、ヒトを対象とする歯科医学の観点からは「異常」と捉えられる形態が自然状態で存在する。コウモリ類の一部の系統では、左右の前上顎骨間の裂隙（正中裂）および前上顎骨—上顎骨間の裂隙（両側裂）が自然状態で認められる。これらの形態はヒト口唇口蓋裂に類似しており、コウモリ類における裂隙形成メカニズムの解明はヒト先天性形態異常の発症機序理解に寄与すると期待される。しかし、これまでの研究は成体を対象とした記載的研究が主体であり、裂隙の発生メカニズムは未解明であった。本研究では、裂隙形態の異なる計 8 種のコウモリ類を用いた比較発生学的解析と遺伝子発現解析により、従来一括して扱われてきた正中裂・両側裂が、それぞれ異なる発生過程を経て形成される表現型であることを示す。両側裂を呈する 3 種では共通する前上顎骨の発生過程が認められた一方、正中裂を呈する 3 種では、前上顎骨正中中部が胎生期を通じて欠如するものと、一度形成された後に吸収されるものという 2 パターンの形成様式が存在することを見いだした (Meguro, et al, 2025)。さらに *in situ* ハイブリダイゼーションによる遺伝子発現解析では、両側裂と正中裂を呈する種の間で、前上顎骨形成期における間葉細胞の時空間的発現パターンに顕著な差異が認められた。これらの結果は、コウモリ類の顔面裂隙が形態型ごとに異なる細胞・分子基盤をもつことを示す。本知見は、コウモリ類を比較モデルとして活用することで顔面形態多様化の発生学的基盤の解明に貢献するものと考えられる。さらに本発表では、各裂隙形態における発生過程とマウスを用いた従来のヒト口唇口蓋裂研究モデルを比較し、コウモリ類を用いたヒト口唇口蓋裂研究の展望についてもあわせて議論したい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-2 Single-cell atlas reveals progenitor heterogeneity in TMJ cartilage development

○Tosa Ikue^{1,2}

¹Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci Dept Oral Microbiol, ²Columbia Univ

The temporomandibular joint (TMJ) condylar cartilage is a neural crest-derived skeletal tissue that functions as both a growth center and an articular cartilage, but its progenitor populations and ossification programs remain unclear. We performed single-cell RNA sequencing of mouse mandibular condylar cartilage at embryonic day 16.5, postnatal day 0, and 13 weeks to generate a developmental atlas of TMJ cartilage cells. Unsupervised clustering identified dynamic mesenchymal, chondrocyte, and perichondrial populations across stages. Developmental analysis revealed *Lgr5* + *Pthlh* + superficial zone cells expressing *Dlx5*, consistent with an intramembranous ossification-associated program. In contrast, *Fgfr3* was enriched in chondrocyte populations, suggesting an endochondral ossification-associated program. We also identified a previously uncharacterized *Crabp1* + population in the inner perichondrial/polymorphic zone at embryonic and postnatal stages. RNA velocity and pseudotime analyses positioned this population near an early chondrogenic trajectory, and spatial validation showed that *Crabp1* + cells are distinct from *Lgr5* + superficial zone cells and *Sox9* + chondrogenic cells. These findings reveal stage-specific progenitor heterogeneity and spatially distinct ossification-associated programs in the developing TMJ, providing a foundation for future studies of TMJ cartilage biology and regeneration. Collaborator: Mildred C. Embree

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-3 歯の形成・維持における CXCL12 発現細胞の役割

○芝原 巧¹, 廣瀬 勝俊¹, 阿部 真土², 宇佐美 悠¹, 大庭 伸介², 豊澤 悟¹

¹阪大 院歯 口腔病理, ²阪大 院歯 口腔解剖 1

【背景】ケモカイン CXCL12 を高発現する細胞 (Cxcl12 発現細胞) は, 骨組織では CXCL12-abundant reticular (CAR) 細胞と呼ばれ, 骨髄の血管周囲に存在し, 造血幹細胞ニッチを構成する。加えて, CAR 細胞は骨芽細胞や脂肪細胞を供給する細胞でもある。歯においても Cxcl12 発現細胞が歯根形成期に歯根尖部に存在すると報告されているが, 歯における Cxcl12 発現細胞の役割について未だ不明な点が多い。本研究では, 遺伝子改変マウスを用いた細胞系譜解析により歯髄における Cxcl12 発現細胞の局在と細胞分化を明らかにする。

【方法】Cxcl12-cre マウスと ZsGreen (ZsG) マウスとを交配させ, Cxcl12 発現細胞と子孫細胞を ZsG で標識する Cxcl12; ZsG マウスを作製した。同マウスの顎骨および臼歯を解析に用いた。象牙芽細胞の検出に抗 Nestin 抗体, 歯髄血管の検出に抗 CD31 抗体, 抗 Endomucin 抗体を用いた。生後 12 週齢の同マウス臼歯のシングルセル遺伝子発現解析を行った。

【結果・考察】生後 2~12 週齢では, ZsG⁺細胞は歯髄と歯槽骨骨髄に局在していた。歯髄を詳細に見ると, 生後 2 週齢では, ZsG⁺細胞は歯髄中央に分布し血管から離れて存在した。歯髄内の ZsG⁺細胞数は経時的に増加した。生後 12 週齢では, ZsG⁺細胞は歯髄内全体に分布し, その一部は血管と接していた。臼歯のシングルセル解析では, Cxcl12 発現細胞の系譜細胞である ZsGreen⁺細胞は, 間葉系前駆細胞, 前象牙芽細胞, 血管内皮細胞の性質を持つことが示唆された。臼歯の切削実験により, ZsG⁺象牙芽細胞様細胞の出現を認めた。以上より, Cxcl12 発現細胞は歯髄内に限局し, 歯髄の血管内皮細胞, 第三象牙質形成時の象牙芽細胞の供給源となる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-4 成長期におけるうま味添加減塩飼料が下顎骨形成および味覚感受性に及ぼす影響

○Yue Chaoyi^{1,2}, 乾 千珠子^{2,3}, 大庭 伸介³, 本田 義知², 前川 賢治¹

¹大歯大 歯 欠損歯列補綴咬合, ²大歯大 歯 口腔解剖, ³阪大 院歯 口腔解剖 1

【目的】近年, 健康維持を目的とした減塩食への関心が高まっている。しかし, 成長期における減塩生活が顎骨の発育に及ぼす影響については明らかではない。また一方で, 減塩食は食事のおいしさを損なうことから持続的な摂取が難しい。そこで本研究では, 減塩飼料に塩分添加, またうま味物質添加による味質増強を試みた飼料の成長期における摂取が下顎骨形成および味覚に与える影響について検討した。

【材料・方法】Wistar 雄性ラット 26 匹を, Low salt (LS) 群, LS + NaCl (NaCl) 群, LS + Monosodium potassium (MPG) 群, LS + Inosine 5'-monophosphate disodium salt hydrate (IMP) 群, および LS + MPG + IMP (Mix) 群の 5 群に分け, 各群に応じた飼料を 3 週齢から 8 週齢で与えた。飼養後, 味覚感受性の評価, また, 飼料に対する動機づけの評価として摂取行動記録を実施した。行動実験後に採取した下顎骨および大腿骨をデジタルカメラまたマイクロ CT による撮像を行い, 大きさや骨密度について比較・検討を行った。

【結果・考察】下顎骨全体の大きさは群間で差はなかったが, 下顎頭の前後径は NaCl 群が Mix 群また LS 群より大きかった。下顎頭の幅径では, Mix 群が LS + MPG 群より有意に大きく, その他の群と比較してもより大きくなる傾向にあった。大腿骨の大きさは群間で差はなかった。大きさの違いがみられた下顎頭のマイクロ CT 画像解析から, Mix 群は LS 群より全体の面積に対する海面骨の割合が減少し, 骨密度が高くなる傾向がみられた。また, 味覚感受性は, Sucrose では LS 群の摂取率が NaCl 群と比べ低下し, Mix 群および IMP 群の摂取率は, それらの群の値の間を示した。また, Mix 群また IMP 群では, 低濃度 NaCl に対する摂取率の増加がみられ, 低濃度 NaCl に対する感受性が高くなった。飼料に対する動機づけ評価では, Mix 群では高く, LS 群では低かった。これらの結果から, うま味による味覚増強が下顎頭の形成を強化する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-5 歯髄幹細胞培養上清液による神経炎症制御機構の解析

○古橋沙弥香^{1,2}, Montenegro Raudales Jorge Luis¹, 鈴木 謙梧^{1,2}, 阿部 厚², 本田 雅規¹

¹愛院大 歯 口腔解剖, ²愛院大 歯 口腔内科・病態制御

末梢神経損傷後の機能回復は依然として限定的であり, 炎症制御と神経再生を同時に達成する新規治療戦略の確立が求められている。シュワン細胞は軸索再生および再髄鞘化を担う主要な細胞であるとともに, 神経障害後の炎症応答の制御にも重要な役割を果たす。近年, シュワン細胞内のオートファジー関連分子 LC3 が NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制し, 炎症反応および脱髄の軽減に関与することが報告されている。一方, 歯髄由来間葉系幹細胞 (dental pulp stem cells : DPSC) が分泌する培養上清および細胞外小胞を含むセクレトームは抗炎症作用を有することが示唆されているものの, 神経炎症制御への影響は十分に解明されていない。本研究では, DPSC 由来セクレトームがシュワン細胞の炎症およびオートファジーに及ぼす影響を検討した。健康者の抜去歯歯髄から DPSC を分離・培養し, 培養上清 (DPSC-conditioned medium : DPSC-CM) を回収した。6 週齢 Sprague Dawley ラット坐骨神経由来シュワン細胞にリポ多糖 (LPS) および ATP を処理して, 炎症モデルを構築した。DPSC-CM 添加群と非添加群において, S100, LC3 および, NLRP3 発現を免疫蛍光染色および定量的 PCR (qPCR) により解析した。

その結果, DPSC-CM 添加群では, 非添加群と比較して NLRP3 発現が有意に抑制され, LC3 発現は有意に増加した ($p < 0.05$)。また, S100B 発現に有意な変化は認められず, シュワン細胞の表現型が維持されていることが示された。以上の結果から, DPSC 由来セクレトームはシュワン細胞におけるオートファジーを亢進し, NLRP3 インフラマソーム活性を抑制することで炎症を制御する可能性が示唆された。本研究は DPSC 由来セクレトームが, シュワン細胞においてオートファジー活性化およびインフラマソーム抑制を介して神経炎症制御に寄与する可能性を示すものであり, 末梢神経損傷に対する cell-free therapy の新たな基盤的知見となることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-6 放射線照射モデルマウス大腿骨の骨障害における組織学的解析

○中井 悠^{1,2}, 原口-北構 真衣¹, 山本知真也¹, 宝満健太郎³, 清水 智弘³, 長谷川智香¹, 宮本 郁也², 網塚 憲生¹

¹北大 院歯 硬組織微細構造, ²北大 院歯 口腔診断内科, ³北大 院医 整形外科

【目的】放射線性骨壊死 (Osteoradionecrosis : ORN) は, 頭頸部癌などに対する放射線治療後に発症する稀な晩発性障害である。ORN の発症機序や低侵襲な治療法は未だ確立されていないことから, ORN 発症機序解明の一助として, マウス大腿骨に放射線照射を行い, これらマウスの骨組織異常を組織学的に検討した。

【方法】8 週齢 C57BL/6J マウスを用い, 大腿骨に対して 10 Gy または 20 Gy の X 線を単回照射した (X 線照射群)。大腿骨以外の部位は鉛板で X 線を遮蔽することで, 放射線障害を防止した。また, コントロールとして, X 線を照射しないマウスを作成した (コントロール群)。X 線照射後 2, 4, 8 週後に灌流固定を行い, 大腿骨を摘出した。マイクロ CT 撮影後, 通法にて脱灰およびパラフィン切片を作成し, HE 染色, TRAP 染色, 免疫染色 (Alkaline Phosphatase : ALP, Phospho1, endomucin) による組織学的解析を行った。

【結果】X 線照射マウス的大腿骨骨幹端部では, 照射 2 週で線量に関わらず骨量が増加した。一方, 照射 4 週以降では, 経時的に骨量が減少し骨髄の脂肪化が認められ, 10 Gy 照射群よりも 20 Gy 照射群でより著明な骨量減少が生じていた。照射 4 週後では, 10 Gy・20 Gy 照射群で TRAP 陽性骨芽細胞が扁平化し, その数も減少する傾向を認めた。ALP 陽性骨芽細胞系細胞や PHOSPHO1 陽性骨芽細胞は, 10 Gy 群よりも 20 Gy 群で著明に減少しており, 極僅かな ALP/PHOSPHO1 陽性骨芽細胞が骨表面に局在するのみであった。また, endomucin 陽性骨特異的血管の管腔径が減少する傾向が認められた。

【結論】マウス大腿骨への X 線照射は, 骨芽細胞や破骨細胞, 血管系の異常を誘導し, 骨量減少をもたらす可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-7 ヒアルロン酸分解酵素 TMEM2 の機能異常は血管形成異常と低酸素環境を伴い口蓋裂を誘導する

○シヤママ ヒシヤム, 犬伏 俊博, 黒坂 寛, 山城 隆

阪大 院歯 矯正

【目的】口蓋裂は口蓋突起の挙上, 成長, 癒合の異常により生じる顎顔面領域における代表的な先天異常である。細胞外マトリックス (ECM) の主要成分であるヒアルロン酸 (HA) は組織拡張および形態形成に重要であり, これまでに HA 合成の重要性は示されている一方, 分解の意義は十分に解明されていない。本研究は, 細胞外ヒアルロン酸分解酵素 TMEM2 の神経堤細胞における機能と口蓋発生への関与を明らかにすることを目的とした。

【方法】神経堤細胞特異的 *Tmem2* 欠損マウス (*Tmem2*^{fl/fl}; *Sox10*-Cre, 以下 *Tmem2* CKO マウス) を作製し, 胎生 E13.5~E17.5 の口蓋突起を用いて HE 染色および DAPI 染色による形態解析を行った。E13.5~E15.5 の口蓋突起を用いて Ki-67 免疫染色および TUNEL 法により細胞増殖およびアポトーシスを評価した。さらに HIF-1 α および pimonidazole 染色, CD31 免疫染色により低酸素環境および血管構造を評価した。加えて E14.0 口蓋突起を用いた RNA-seq 解析を実施した。

【結果と考察】*Tmem2* CKO マウスは全例で口蓋裂を呈した。口蓋突起の挙上は認められたが, 水平方向の成長不全により癒合に至らなかった。*Tmem2* CKO マウスでは口蓋突起間葉における細胞増殖の低下およびアポトーシスの増加を認めた。さらに口蓋突起間葉において HIF-1 α 発現の増加および pimonidazole 陽性領域の拡大が確認され, 低酸素状態の亢進が示唆された。この低酸素状態の一因として, CD31 免疫染色により *Tmem2* CKO マウスの口蓋突起において細く分岐の多い血管構造が観察され, 血管形成異常が示唆された。これらの所見は RNA-seq 解析においても支持され, 細胞周期および DNA 複製関連遺伝子の発現低下ならびに低酸素応答関連遺伝子の発現上昇として認められた。

【結論】TMEM2 による HA 分解は ECM リモデリングを介して血管形成および組織酸素環境の維持に寄与し, 口蓋形成に重要な役割を果たすことが示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-8 閉口筋筋紡錘感覚を受容する小脳皮質-小脳核間の連絡回路の解明

○堤 友美^{1,2}, 佐藤 文彦², 古田 貴寛², 孫 在隣², 橘 吉寿³, 吉田 篤^{2,4}

¹兵庫医大 医 解剖 (神経科学), ²阪大 院歯 口腔解剖 2, ³神戸大 医 生理, ⁴宝塚医療大 口腔保健

小脳は運動の学習や制御に重要な部位である。小脳は末梢の感覚情報や大脳などからの情報を受ける小脳皮質と小脳皮質で処理された情報を出力する小脳核で主に構成されており, 我々は閉口筋筋紡錘感覚が小脳皮質半球部と小脳核の両方に投射することを過去に報告している。一般的に, 小脳皮質および小脳核に入力した同性質の情報が小脳皮質-核間でどのような連絡を持ち, どのように処理されているかは明らかになっていない。本研究では, 閉口筋筋紡錘感覚が入力する小脳皮質部位 (単小葉 B, 第二脚, 片葉) と小脳核部位 (内側核背外側隆起 [MedDL], 中位核背外側隆起 [IntDL]) の間の連絡を形態学的に明らかにすることを目的とした。まず小脳皮質から小脳核への連絡を調べるために, ラットの咬筋神経の電気刺激と開口運動に対する神経応答を記録して閉口筋筋紡錘感覚が入力する小脳核部位 (MedDL, IntDL) を同定し, 逆行性トレーサーを注入した。閉口筋筋紡錘感覚が入力する単小葉 B では同側の IntDL への, 第二脚では同側の MedDL と IntDL への投射ニューロンの標識細胞体を認めたが, 片葉では標識細胞を認めなかった。次に小脳核から小脳皮質への連絡を調べるために, 上記の手法により閉口筋筋紡錘感覚が入力する小脳皮質部位 (単小葉 B, 第二脚, 片葉) を同定し, 逆行性トレーサーを注入した。IntDL では同側の単小葉 B と第二脚への投射ニューロンの標識細胞体を認め, MedDL では両側の第二脚への投射ニューロンの標識細胞体を認めた。これらの結果より, 閉口筋筋紡錘感覚を受ける小脳皮質部位および小脳核部位間の連絡路が明らかとなり, 小脳内における情報処理と出力に影響していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-9 骨再生を駆動するマクロファージと血管内皮細胞の時空間ダイナミクス

○齊藤 那有¹, 高島 廉¹, 永田 崇¹, 小堤 涼平², 松下 祐樹¹

¹長大 院医歯薬 硬組織発生再生, ²長大 院医歯薬 インプラント

骨再生過程では、骨格幹細胞をはじめ、様々な階層の骨格系細胞が協調して骨再生を引き起こす。同時に、ともに骨髄ニッチを構成する血球系細胞や血管系細胞も骨再生に貢献すると考えられているものの、その動態や機序の詳細は解明されていない。今回われわれは、骨髄マクロファージや血管内皮細胞に着目し、その細胞系譜を追跡することで、骨髄ニッチを構成する細胞の骨再生への貢献を明らかにした。本研究では骨髄マクロファージとその系譜細胞を標識する *LyzM-cre; R26RtdTomato* マウス、血管内皮細胞とその系譜細胞を標識する *Tie2-cre; R26RZsGreen* マウスに対して、生後4週齢で大腿骨骨幹部に直径0.9 mmの円形骨欠損を作製し、治癒過程を経時的に解析した。損傷後2日において、*LysM-Cre* 陽性マクロファージは損傷部位に集まり、その周囲には *Tie2-cre* 陽性血管内皮細胞の集積が観察された。7日目までに、血管内皮細胞は損傷部位に集まり、同時に炎症に関連する *CD68* 陽性1型マクロファージが欠損部で増加し始めた。14日目には、再生骨が形成され、その周辺には *Tie2-cre* 陽性細胞が集積し、その多くは骨形成に関連する *CD31^{high}EMCN^{high}* の Type H 血管となっており、血管周囲には骨形成を意味する *ALPL* の発現が認められた。さらに、治癒に関与する *CD206* 陽性2型マクロファージが治癒部位に確認された。また、*LysM-Cre* 陽性細胞は *CD31^{high}EMCN^{high}* の血管内皮細胞の近傍に存在していた。さらに、*R26RDTR* マウスを用いて骨再生過程のマクロファージや血管内皮細胞を死滅させたところ、治癒が阻害された。これらの結果から、骨髄マクロファージや血管内皮細胞は、互いに活性化、そして骨格系細胞を誘導することで骨再生に寄与していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-10 歯根膜細胞における Piezo1 依存的 Ca^{2+} シグナルと骨形成関連遺伝子発現の解析

○小久江優希¹, 高橋かおり¹, 赤坂龍之介¹, 佐藤 匡², 中村 卓史¹, 若森 実¹

¹東北大 院歯 歯科薬理, ²北大 院歯 口腔機能解剖

乳歯列期における歯間空隙の減少は、叢生や転位を含む永久歯列不正が起こるリスクの増加につながる。また、咬合力や咀嚼力は顎骨成長と関連することから、歯根膜細胞に加わる機械刺激は歯槽骨形成に重要である可能性が示唆される。機械刺激受容チャネル *Piezo1* について、矯正治療時の牽引側歯根膜において *OPG* 発現を増加させ、骨形成に関与することが報告されている (Jiang, et al, 2021.)。非生理的機械刺激については、*Piezo1* と骨形成における作用の関連が示される一方で、生理的な範囲の機械刺激による歯根膜細胞における *Piezo1* 活性化と骨形成関連遺伝子の発現との関連は不明な点が多い。

そこで本研究では、ラット歯根膜初代培養細胞 (rPDL 細胞) を用いて、*Piezo1* 活性化による Ca^{2+} 応答および骨形成関連遺伝子の発現について検討した。細胞膜伸展モデルとして低浸透圧刺激を用い、 Ca^{2+} イメージングを行った。また、*Piezo1* 作動薬 *Yoda1* (10 μM , 50 μM) を添加し、qPCR により *Piezo1*, *Piezo2*, *Bglap*, *SPP1*, *OPG* の発現を解析した。

低浸透圧刺激により rPDL 細胞内 Ca^{2+} 濃度は上昇した。また、*Yoda1* 刺激により *Piezo1* 発現は濃度依存的に増加し、50 μM 刺激では *Piezo2*, *Bglap*, *SPP1*, *OPG* の発現上昇を認めた。

以上より、歯根膜細胞では *Piezo1* が機械刺激受容に関与し、 Ca^{2+} 流入を介して骨形成関連遺伝子発現を制御する可能性が示唆された。*Piezo1* を介した歯根膜応答は、顎骨成長や歯列形成の分子基盤の一端を担う可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-11 pH による TRPM5 を介した歯根膜細胞における Otopetrin チャネル 1,2,3 の選択的制御機構

○加藤 大花¹, 高橋かおり¹, 佐藤 匡², 吉田 卓史³, 中村 卓史¹, 若森 実¹

¹東北大 院歯 歯科薬理, ²北大 院歯 口腔機能解剖, ³帝京平成大学

味細胞において、酸味受容チャネルである Otopetrin チャネル (OTOP1,2,3) は、H⁺ 選択性イオンチャネルとして機能し、細胞内酸性化および膜脱分極を介して味覚シグナル伝達に関与する。また、OTOP チャネルは視床下部や副腎髄質などの神経内分泌組織にも発現し、酸刺激誘導性神経内分泌応答に関与する (Williams, 2007; Munoz-Cabello, 2005)。しかし、OTOP チャネルは非興奮性細胞を含む全身の多様な組織にも発現しているが、その生理的役割や発現制御機構は未解明である。本研究では、Wistar ラット組織および炎症様条件下のラット歯根膜 (rPDL) 細胞の OTOP チャネルを解析した。

ラット歯根膜、三叉神経、胃、小腸において *Otop1-3* と *Trpm5* の発現を RT-PCR 法にて定性的に解析した。次に、rPDL 細胞に炎症刺激 (pH6.8+LPS) を負荷したところ、*Otop1* および *Trpm5* の mRNA 発現は有意に増加した。しかし、*Otop2/3* は有意に低下した。さらに、TRPM5 強制発現系では OTOP1 に変化は認められなかったが、OTOP2/3 発現は選択的に抑制された。また、炎症性酸性環境下では BK₂ 受容体発現上昇および p38MAPK リン酸化亢進が認められた。

以上より、炎症 PDL 細胞では、TRPM5 依存的な OTOP チャネル発現再構成が生じ、OTOP2/3 主体の恒常性維持型酸感受性応答から、OTOP1 優位な炎症適応型酸感受性応答へ変化する可能性が示唆された。特に、TRPM5 過剰発現により OTOP2/3 が選択的に抑制されたことから、TRPM5 は単なる amplifier ではなく、acid-sensing channel composition を再編成する regulator として機能する可能性が考えられた。本研究は、OTOP/TRPM5 系が炎症歯周組織における末梢感作および炎症応答に関与する新たな H⁺ 感受性調節機構である可能性を示すものである。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-12 歯周炎局所の酸性環境が歯根膜細胞の炎症性メディエーター、発痛関連因子発現に及ぼす影響と、歯根膜細胞の病態シグナル細胞としての可能性

○赤坂龍之介¹, 高橋かおり¹, 小久江優希¹, 佐藤 匡², 中村 卓史¹, 若森 実¹

¹東北大 院歯 歯科薬理, ²北大 院歯 口腔機能解剖

歯周病は慢性炎症性疾患であり、進行しても自覚症状に乏しいことが多い。特に喫煙者では炎症徴候が現れにくい一方で、歯周組織破壊が進行しやすいことが知られている。また、ニコチンは歯根膜細胞に直接作用し、細胞内酸性化を誘導することが報告されている (Y-S Kim, et al, 2012)。しかし、歯周炎局所における酸性炎症環境が歯根膜細胞および神経系の発痛関連応答に及ぼす影響については十分に明らかではない。本研究では、軽度酸性環境および *Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS 刺激下における歯根膜細胞の炎症性・発痛関連因子の発現変化について検討した。ラット歯根膜由来細胞 (rPDL-1) を、コントロール条件 (pH7.4)、軽度酸性条件 (pH6.8)、軽度酸性+LPS 刺激条件で培養したところ、軽度酸性条件および軽度酸性+LPS 刺激条件において細胞増殖亢進を認めた。さらに qPCR 解析を行った結果、軽度酸性+LPS 刺激条件では COX-2, NF- κ B, RelA, IL-6 の発現上昇を認めた。一方で、BK の産生にはほぼ影響しなかったが、神経細胞における BK 作用を増強する PGE₂ の発現は LPS により減少した。これらの結果より、酸性炎症環境は歯根膜細胞における炎症性メディエーターおよび発痛関連因子の発現を増強する可能性が示された。さらに、炎症性酸性環境が神経系へ及ぼす影響を検討するため、ラット神経様細胞 PC12 を同一条件下で培養した。その結果、軽度酸性条件で上昇したブラジキニン受容体、発現は LPS 存在下で抑制された。以上より、歯周炎局所の酸性炎症環境は、歯根膜細胞における炎症性・発痛関連物質の産生を誘導するとともに、神経様細胞の疼痛関連応答を変調させることで、歯周病が自覚症状に乏しいまま進行する病態形成に関与する可能性が示唆された。本研究は、歯根膜細胞が単なる支持組織ではなく、炎症環境に応答して病態関連シグナルを制御する能動的細胞である可能性を示す新たな知見である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-13 島皮質におけるペリニューロナルネットの生後発達と神経障害性疼痛モデルでの増加：4 波長共焦点画像と Cellpose-SAM による細胞種別発達解析

○矢野 智大, 五十川光映, 中谷 有香, 小林 真之

日大 歯 薬理

【目的】神経障害性疼痛では、末梢神経のみならず中枢神経系の可塑性変化が病態形成に関与すると考えられている。perineuronal net (PNN) は、シナプス可塑性を制御する細胞外マトリクスであり、特に大脳皮質においては parvalbumin (PV) 陽性 GABA 作動性細胞の周囲に形成される。したがって、痛み関連領域における PNN の発現もしくは消失が神経障害性疼痛の発症や持続を制御している可能性がある。本研究では、島皮質における PNN 発現の生後発達および眼窩下神経結紮後の発現パターンの変化を免疫組織化学的に明らかにした。

【方法】実験には、小胞 GABA トランスポーター (VGAT) に緑色蛍光タンパク質を発現する VGAT-Venus ラットの生後 3~7 週齢の各週齢で、島皮質を含む薄切標本を作製した。VGAT に加えて、PV, PNN, 核を蛍光染色し、4 波長による共焦点画像を取得した。神経細胞は、PV 陽性細胞群、PV 陰性 Venus 陽性細胞群、Venus 陰性細胞群の 3 群に分類した。各群において、PNN に取り囲まれている細胞の割合と、PNN の蛍光強度を定量した。同様に各週齢の眼窩下神経結紮ラットを作製し、2 週後に灌流固定し解析した。

【結果】各週齢の島皮質において、PNN に取り囲まれた細胞は主に PV 陽性細胞群であり、PNN の蛍光強度も高かった。一方、PV 陰性 Venus 陽性細胞群にも PNN 陽性細胞が一定数観察された。眼窩下神経結紮群では、各週齢の島皮質において PNN に取り囲まれた細胞の割合および細胞周囲の PNN の蛍光強度ともに増加する傾向がみられた。

【考察】島皮質 PNN は、PV 陽性細胞を中心とする従来の分布像に加えて、PV 陰性の抑制性細胞並びに興奮性細胞にも認められた。PNN 発現の生後発達は、島皮質における神経可塑性の経時的プロファイルを示している可能性があり、痛みの感受性期について重要な所見を与えるものである。神経障害性疼痛モデルにおける PNN の高発現は、痛みの遷延化、すなわち慢性痛のメカニズムの一つである可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-14 腫瘍内不均一性に着目した新規口腔扁平上皮癌クローンの単離と解析

○杉山 真央¹, 舟山 紀香^{1,2}, 若森 幹太¹, 杉原真衣子¹, 村上 智彦¹, 廣瀬 勝俊³, 宇佐美 悠³, 常松 貴明⁴, 豊澤 悟³, 波多 賢二¹

¹阪大 院歯 生化, ²阪大 院歯 口外, ³阪大 院歯 口腔病理, ⁴徳大 院医歯薬 口腔病理

【目的】口腔扁平上皮癌 (OSCC) における遠隔転移は、患者の予後を著しく増悪させる主要因である。近年の研究から、がん組織は均一ではなく、悪性度の異なる多様な細胞集団で構成されており、特定の高悪性度クローンが転移などの病態進展を主導すると考えられている。本研究では、OSCC の腫瘍内不均一性に着目し、マウス OSCC 細胞株から高悪性度クローンを単離し、その細胞特性を解明することを目的とした。

【材料および方法】C57BL/6 マウス由来 OSCC 細胞株 HNM007 を用い、限界希釈法により 15 個の単一細胞由来クローンを樹立した。その中から、紡錘形の形態を呈し、かつ OSCC の悪性化に関与する Tgfbi 遺伝子を高発現する細胞株 (HNM007-E2) を選別し、以後の解析に用いた。

【結果】HNM007-E2 (以下、E2 細胞) は、親株と比較して細胞増殖能および造腫瘍能に有意差を認めなかった。しかし、ZsGreen 標識 E2 細胞を用いた皮下移植モデルにおいて、4 週間後に明瞭な ZsGreen 陽性の肺転移巣が観察された。転移メカニズムを検討するためバルク RNA-seq 解析を実施した結果、E2 細胞では親株と比較して mTORC1 signaling, Hypoxia, TNFa signaling via NFkB, Myc targets v1, および EMT に関連する遺伝子群が有意に濃縮していた。さらに、E2 細胞では Vegfa 遺伝子の発現増強が認められ、この結果と一致して、E2 由来腫瘍では、親株と比較して CD31 陽性血管数が有意に増加していることが免疫組織学的解析により明らかとなった。

【結論】新たに樹立した HNM007-E2 細胞は、血管新生能と EMT の亢進を伴って肺転移を引き起こす高悪性度クローンであることが示された。本モデルを用いたさらなる解析は、OSCC 肺転移の分子メカニズム解明と新規治療標的の探索に大きく貢献することが示唆される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-15 エピプロフィン (Epfn) による大腸上皮細胞の接着維持機構と大腸がん悪性度制御に関する研究

○中島妃奈子, 佐藤 千歳, 季 軒弛, 高橋かおり, 若森 実, 中村 卓史

東北大 院歯 歯科薬理

【背景】エピプロフィン (Epfn) はエナメル質形成に必須の転写因子である。Epfn 遺伝子欠損 (Epfn KO) マウスは、エナメル質形成不全や過剰歯以外に便秘症状も認められるが、腸管上皮細胞における具体的な役割や分子機構は明らかになっていない。

【目的】本研究は、腸管上皮細胞における Epfn の役割を解明し、大腸がんの病態との関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法および結果】腸管上皮の接着能低下は慢性便秘症を引き起こす。そこで Epfn KO マウスの腸管を組織免疫染色法で解析した結果、上皮性接着に重要な E-カドヘリン (E-cad) およびタイト結合タンパク質の発現低下が認められた。これにより、Epfn が腸管上皮の接着発現を誘導し、水分保持機能やバリア機能に寄与する可能性が示唆された。次に、大腸がん細胞株 HCT15 を用い、Epfn と上皮性接着分子の発現制御機構を検討した。がん細胞の E-cad 低下は上皮間葉転換 (EMT) の指標であり、悪性度を高める。EMT を誘導する Wnt シグナルに着目し、HCT15 細胞に Wnt シグナル作動薬 (IM12) および阻害薬 (IWR-1) を添加した。その結果、IM12 は Epfn と上皮性接着分子群の発現を抑制し、逆に IWR-1 は両者の発現を濃度依存的に増加させた。つまり、Epfn 発現は EMT と負の相関があり、がんの悪性化を抑制することが示唆された。さらに、GEPIA データベースの解析により、大腸がん患者において Epfn 発現が低い群は予後不良であることが明らかとなった。

【考察・結論】Epfn は腸上皮細胞の接着維持に重要であり、大腸がん組織の Epfn 発現を調べることで、EMT リスクや悪性度を評価する新たな予測マーカーとなりうる。さらに、Epfn 発現を誘導する IWR-1 等の薬剤を用いた、がんの悪性化を抑制する大腸がん新規治療法開発への応用が期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-16 口腔癌細胞に対する 4-オクチルイタコン酸の抗腫瘍効果とその分子機構

○南 健斗¹, 佐伯 彩華¹, 林 慶和^{1,2,3}, 吉本 尚平^{3,4}, 平田 雅人³, 自見英治郎^{1,5}, 安河内 (川久保) 友世¹

¹九大 院歯 OBT 研究セ, ²福歯大 機能構造, ³福歯大 口腔医学研究セ, ⁴福歯大 病態構造, ⁵九大 院歯 口腔細胞工学

【背景】イタコン酸 (itaconate: IA) はクエン酸回路中間体である cis-アコニット酸から、cis-アコニット酸脱炭酸酵素 (aconitate decarboxylase 1: ACOD1) を介して産生される代謝産物であり、近年では、炎症応答や酸化ストレス制御に関与する因子として注目されている。最近我々は細胞膜透過型 IA 誘導体である 4-オクチルイタコン酸 (4-octyl itaconate: 4-OI) が、グルタチオン代謝破綻やミトコンドリア機能障害を介した抗腫瘍効果をもつことを見いだしたが、口腔がんにおける作用は不明であった。そこで本研究では、4-OI が口腔がん細胞の増殖に及ぼす影響とその分子機構について検討した。

【方法】ヒト口腔扁平上皮がん細胞株 SQUU-A, SQUU-B, Sa3, NA, SAS, Ca9-22 に 4-OI を添加し、WST-8 アッセイおよび BrdU アッセイにより細胞増殖能を評価した。また、RT-qPCR による遺伝子発現解析、グルタチオン定量、細胞外フラックスアナライザーによるミトコンドリア酸素消費速度解析を行った。さらに、Ca9-22 細胞担がんマウスモデルを用いて、*in vivo* における 4-OI の抗腫瘍効果を検討した。

【結果】4-OI 添加により、SQUU-A, SQUU-B, Sa3, NA, SAS および Ca9-22 細胞の増殖は濃度依存的に抑制された。RT-qPCR 解析では、グルタチオン代謝関連遺伝子群の発現変動が認められ、細胞内グルタチオン濃度は有意に低下した。さらに、4-OI 添加細胞ではミトコンドリア呼吸能の低下が認められた。加えて、Ca9-22 担がんマウスモデルにおいても、4-OI 投与群で腫瘍増殖抑制効果が確認された。

【結論】4-OI は口腔がん細胞において、グルタチオン代謝異常およびミトコンドリア機能障害を介して細胞内恒常性を破綻させ、細胞増殖抑制作用を誘導する可能性が示唆された。これらの結果は、IA 関連代謝経路が口腔がんに対する新たな治療標的となる可能性を示す。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MD-17 RASEF は腸管ムチン恒常性の維持に関与する

○吉津 智樹, 佐藤 啓子, 宗田 美奈, 小野寺貴恵, 門脇 知子
長大

ムチンは、生体の粘膜上皮表面を覆う粘液の主要構成成分であり、消化管や呼吸器などの粘膜表面に保護層を形成することで、宿主防御に重要な役割を果たしている。小腸および大腸では、ムチンは主に杯細胞によって産生・貯蔵され、さまざまな刺激に応答して分泌が亢進し、粘膜表面に粘液層を形成する。近年、ムチン産生や分泌の異常は、潰瘍性大腸炎、クローン病、喘息などの病態形成に関与することが報告されている。RASEF は as スーパーファミリーに属する高分子 G タンパク質であり、分子スイッチとして機能することで、メンブレントラフィックの制御に関与していると考えられている。公開データより、RASEF は腸の杯細胞に高発現していることが示唆されることから、本研究では野生型マウスおよび RASEF ノックアウトマウスの腸組織を用いて比較検討を行った。腸組織切片を用いた組織学的解析の結果、RASEF ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して杯細胞の大きさが有意に増大していた。また、RASEF ノックアウトマウスでは、腸管表層を覆うムチン層の厚みが野生型マウスと比較して有意に減少しており、腸管粘膜バリア機能の変化が示唆された。さらに、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性腸炎マウスモデルにおいて、RASEF ノックアウトマウスでは、野生型マウスと比較して、体重の減少、大腸の長さの短縮、潰瘍の形成が認められた。これらのことから、RASEF は腸管上皮の恒常性維持およびムチン層形成に関与している可能性が考えられた。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

MD-18 The type IX secretion system increases the survival rate of *Prevotella intermedia*

○Yonezawa Iori, Okano Tokuju, Suzuki Toshihiko

Dept Bacter Pathogenesis, Sci Tokyo

Periodontitis is a chronic inflammatory disease affecting the oral tissue, caused by subgingival bacterial biofilms, including *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*). It is also recognized as a risk factor or trigger for autoimmune diseases. The type IX secretion system (T9SS) has recently been discovered as a protein secretion mechanism unique to the Bacteroidetes phylum. This system has been suggested to be involved in the transport of diverse virulence factors across the outer membrane in some periodontopathogens. However, the physiological function of the T9SS of *P. intermedia* against immune cells is poorly understood. In this study, we investigated the role of T9SS in the survival of mouse bone marrow-derived macrophages and found that T9SS deletion mutants had lower survival rates than the wild-type strain under the same conditions. This data suggests that the T9SS of *P. intermedia* functions to help the bacteria escape immune cell degradation. We investigated whether *P. intermedia* suppresses the activation of inflammatory cytokines, and the addition of a protease inhibitor or deletion of T9SS restores inflammatory cytokine activation. Finally, T9SS in *P. intermedia* supports enhancing the inflammasome activation by *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, one of the aggressive periodontopathogens.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

ME-1 *Porphyromonas gingivalis* 由来ジンジパインによるミクログリアの炎症応答亢進と食能低下における GSK-3 β / β -catenin 経路の関与

○藤井 望加, 水野 魁人, 李 智媛

北大 院歯 生化

【目的】アルツハイマー病 (AD) の発症・進行における歯周病原菌の関与が近年注目されている。主要病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) が産生するシステインプロテアーゼ・ジンジパインの脳内細胞への詳細な作用機序は未解明である。本研究では、ジンジパインが脳内常在免疫細胞ミクログリアの機能に及ぼす影響を解析し、歯周炎と AD 病態を結ぶ分子メカニズム解明を目的とした。特にミクログリアの機能制御に関わる GSK-3 β / β -catenin 経路に着目した。

【方法】ミクログリア細胞株 (HMC3, MG6) に対し、組換えジンジパイン、Pg 野生株 (ATCC 33277) 培養上清、または Pg ジンジパイン欠損株 (KDP136) 培養上清で処理した。炎症関連遺伝子 (*TNF*, *IL1B*, *IL6*) 発現を RT-qPCR 法、食能を螢光アッセイ (pHrodo, DQ-BSA)、細胞内シグナル分子の発現・活性化状態を Western blotting 法により評価した。

【結果】組換えジンジパイン処理により、炎症関連遺伝子の発現上昇を認めた。また、食能の低下と、リソソーム関連膜タンパク質 LAMP1 の発現減少が観察された。Pg 野生株培養上清においても食能低下が確認された一方、ジンジパイン欠損株上清では変化が消失したことから、ジンジパインの関与が示唆された。さらに、ジンジパイン短時間処理 (15 分) では GSK-3 β / β -catenin 経路の抑制、長時間処理 (24 時間) では活性化を示す変化が観察された。これは、ジンジパインがミクログリア内 GSK-3 β / β -catenin 経路の二相性動態を誘導することを示唆する。

【考察】以上より、Pg 由来ジンジパインがミクログリアの炎症応答亢進・食能低下を惹起し、これらの変化に GSK-3 β / β -catenin 経路が時間依存的に関与する可能性が示された。本知見は、歯周炎と AD 病態を結びつける分子基盤の解明に寄与すると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-2 PYK2 抑制によるミクログリアの機能とアルツハイマー病病態への影響の検討

○水野 魁人^{1,2}, 中村 光一², 李 智媛¹

¹北大 院歯 生化, ²北大 院歯 小児障害者

【背景】アルツハイマー病 (AD) は脳内アミロイド β (A β) 蓄積と慢性神経炎症を特徴とし、ミクログリアの機能異常が病態進行に深く関与する。AD のゲノムワイド関連解析で同定されたリスク遺伝子 *PTK2B* がコードする非受容体型チロシンキナーゼ PYK2 は、ミクログリアの炎症性シグナル伝達および A β 食能機能を制御する。本研究では慢性 AD モデルマウスおよびミクログリア細胞株を用いて PYK2 抑制がミクログリアの炎症応答・食能機能へ与える影響と AD 病態改善効果を検討した。

【方法】動物実験では、16 週齢 *App^{NL-F}/Psen1^{P117L}* ノックインマウスに、PYK2 抑制剤 PF431396 をオスモティックポンプにより脳内に 4 週間持続投与した。血清 A β 42 を ELISA にて定量し、脳切片を抗 A β 42・抗 Iba1 抗体で免疫染色後、プラーク面積および共局在率を定量解析した。細胞実験ではヒトミクログリア細胞株 HMC3 に PF431396 投与後、LPS または A β 42 で刺激し、食能 (DQ-BSA アッセイ)、食能関連分子 (*CD36*, *LAMP1*) および炎症性サイトカイン (*TNF*, *IL1B*, *IL6*) の発現 (RT-qPCR)、NF- κ B p65 リン酸化 (Western blotting 法) を評価した。

【結果】動物実験において、PYK2 抑制群では血清 A β 42 が有意に低下し ($p < 0.001$)、脳内 A β プラーク面積の減少傾向およびミクログリアと A β の共局在率の増加傾向が認められた。細胞実験において、*TNF*・*IL1B*・*IL6* の発現および NF- κ B リン酸化が有意に抑制され (各 $p < 0.05$)、*CD36*・*LAMP1* の発現上昇と食能活性の亢進が確認された ($p < 0.05$)。

【結論】PYK2 抑制は、慢性 AD モデルマウスにおいて血清 A β 42 を低下させ、ミクログリアにおいては NF- κ B シグナルを介した炎症応答の抑制と A β 食能機能の亢進という二面的な機能改善をもたらすことが示された。以上の結果は、PYK2 が神経炎症抑制と食能促進の両面において AD 治療の新規分子標的となりうることを示唆する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-3 ミダゾラムの免疫抑制作用における TSPO の因果的役割の解明

○小鹿山知実¹, 佐藤祐太郎², 小野寺晶子², 間 奈津子², 大野 建州², 渡邊 章¹

¹東歯大 口腔顎顔面外, ²東歯大 生化

【背景】ベンゾジアゼピンであるミダゾラム (MDZ) は中枢性 GABAA 受容体に加え, 末梢型ベンゾジアゼピン受容体として知られる translocator protein (TSPO) にも結合する。MDZ は鎮静薬として広く使用される一方, 抗炎症作用やマクロファージ活性抑制作用などの免疫抑制作用を示すことが報告されている。しかし, マクロファージ活性に対する抑制作用については, MDZ がどの受容体を介してその作用を示しているのかを含めて詳細は不明である。

【方法】C57BL/6J マウスの大腿骨および脛骨から骨髓細胞を採取し, M-CSF 存在下で 1 週間培養し, 骨髓由来培養マクロファージ (bone marrow-derived macrophages: BMDM) を作製した。BMDM に MDZ (0-30 μ M) 前処理を行った後, LPS 刺激を行い, 炎症性サイトカインである IL-6 と TNF α の産生量を ELISA 法で測定した。さらに, TSPO 欠損マウス由来 BMDM を同様に作製し, MDZ 前処理後に LPS 刺激を行い, MDZ による LPS 刺激誘導性炎症性サイトカイン産生への影響を評価した。

【結果】BMDM において, LPS 刺激による IL-6 および TNF- α 産生は, MDZ 前処理により濃度依存的に抑制された。また, TSPO 欠損 BMDM においても, MDZ は LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生を濃度依存的に抑制した。

【考察】これまでに, マウス骨髓単球およびヒト単球系細胞株 THP-1 において, MDZ が LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生を抑制することが報告されている。本研究においても, BMDM において MDZ が LPS 刺激による炎症性サイトカイン産生を抑制することが明らかとなった。また, TSPO 欠損 BMDM においても同様の抑制作用が認められたことから, この作用には TSPO を介さない機序が関与している可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-4 Nanobody を用いた EGFR 陽性顎下腺癌の光免疫療法：低分子抗体の利点と臨床展望

○白井 愛¹, 山口 晴香², 森田 貴雄²

¹日歯大新潟 放射線, ²日歯大新潟 生化

【目的】顎下腺癌は再発が多く, 予後不良となりやすい症例があることから, 新規治療法の開発が求められている。日本では 2020 年に光感受性物質 (IR700) とモノクローナル抗体 (mAb) の複合体を光で活性化させ癌細胞を死滅させる光免疫療法が承認された。しかし, 本治療の抗体分子量は約 150 kDa で, 腫瘍内への浸透性やクリアランスに課題が残る。そこで本研究では, mAb の代わりに分子量わずか 15 kDa の Nanobody を用いた光免疫療法を試みた。Nanobody は重鎖抗体に由来する抗原結合ドメインで, その低分子性から高い組織透過性と迅速なクリアランスが期待される。

【材料・方法】抗 EGFR Nanobody と IR700 を介して結合させ複合体とした。細胞実験では, EGFR 陽性顎下腺癌 (A253) 細胞を用いて光免疫療法後の細胞形態変化と生存率を確認した。動物実験では A253 細胞の皮下腫瘍モデルマウスと, 顎下腺に直接 A253 細胞を移植した顎下腺癌モデルマウスに複合体を投与し, IR700 の蛍光集積と超音波画像により腫瘍の存在を確認した。光免疫療法施行後, 腫瘍径と HE 染色にて治療効果を評価した。

【結果】細胞実験では光免疫療法施行直後からブレブ形成が認められ, 細胞死が確認された。動物実験では投与 2 時間後の腫瘍への蛍光集積がピークとなり, 従来法の約 24 時間と比較して大幅に迅速な集積を実現した。また, 皮下腫瘍モデルでも腫瘍増大を抑制できた。HE 染色では腫瘍内部のみにネクロシスが認められ, 腫瘍特異的な治療効果が確認できた。

【結論】Nanobody を用いた光免疫療法は, EGFR 陽性顎下腺癌に対して迅速な腫瘍集積と抗腫瘍効果をもたらした。Nanobody はすでに血液疾患や骨髓腫などの治療薬として承認されており, 頭頸部癌に対する本治療法は組織透過性に優れた新規光免疫療法として臨床応用が期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-5 肝脂肪酸合成を制御する新規エピゲノム調節因子としての ID4 の機能解析○木下 航志^{1,2}, 林 慶和^{1,3,4}, 高橋 一郎², 平田 雅人⁴, 自見英治郎^{1,5}, 安河内友世¹¹九大 院歯 OBT 研究セ, ²九大 院歯 矯正, ³福歯大 機能構造, ⁴福歯大 口腔医学研究セ, ⁵九大 院歯 口腔細胞工学

ID4 (Inhibitor of DNA binding/Differentiation 4) は, bHLH (basic helix-loop-helix) 型転写因子群に属する転写調節因子として, 細胞分化, 増殖, 幹細胞維持などに関与することが知られている。一方, その直接的な標的因子や分子作用機序についてはほとんど明らかになっておらず, 代謝制御における役割も不明である。そこで本研究では, Id4 欠損 (Id4 KO) マウスを用いて肝臓における ID4 の機能を解析した。Id4 KO マウスは低体重を呈し離乳前に致死となるが, それに先行して生後 2 週齢の時点で肝脂質量の著明な低下が認められた。免疫沈降法により ID4 とヒストン H1 との結合を確認し, さらにウエスタンブロットおよび質量分析により, ヒストン発現量・修飾パターンの広範な異常を認めたことから, ID4 欠損に伴うエピゲノム制御異常が示唆された。ATAC-seq 解析と RNA-seq との統合解析では, Id4 KO 肝臓において, クロマチンアクセシビリティの異常, 脂肪酸合成のマスター制御因子である Srebf1 (Sterol Regulatory Element-Binding Transcription Factor 1) のプロモーター領域でのクロマチン閉鎖と遺伝子発現低下, その下流遺伝子である脂肪酸合成酵素 Fasn (Fatty Acid synthase) および Acc1 (Acetyl-CoA Carboxylase) の発現低下が認められた。さらに, Micrococcal nuclease (MNase)-qPCR でも, 同領域のクロマチン構造変化を確認した。一方, Id4 KO 肝において脂肪酸分解系には変化は認められなかったことから, 肝脂質減少の主因は脂肪酸合成不全であることが示唆された。以上より, ID4 は転写調節因子としての既知の機能に加え, クロマチン構造の制御を介して肝脂肪酸合成を調節する新規エピゲノム代謝制御因子である可能性が強く示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-6 歯根膜における LepR 陽性骨格幹/前駆細胞の RANKL を介した破骨細胞分化誘導能の解析○設楽 沙月¹, 笠原 正貴¹, 溝口 利英²¹東歯大 薬理, ²東歯大 口腔科学研究セ

【目的】本研究グループはこれまで, レプチン受容体 (LepR) を四肢における骨格幹/前駆細胞マーカーとして同定し, 硬組織の維持に寄与することを明らかにした (Dev Cell, 2014)。さらに, LepR⁺細胞が歯根膜 (periodontal ligament: PDL) にも局在し, 硬組織形成細胞に分化することを報告した (Sci Rep, 2023)。加えて, マウス由来 PDL 細胞の単一細胞 RNA シーケンス解析により, LepR⁺PDL 細胞はセメント芽細胞 (CB) や骨芽細胞 (OB) と比較して, 破骨細胞分化誘導因子 RANKL の発現が高い傾向を示すことを明らかにした (Bone, 2026)。そこで本研究では遺伝子改変マウスを用い, 抜歯窩修復ならびに矯正力負荷時における, LepR⁺ PDL 細胞の破骨細胞分化誘導への寄与を明らかにすることを目的とした。

【方法】LepR⁺ PDL 細胞および CB/OB で, それぞれ RANKL を欠損させた LepR-Cre; RANKL^{fl/fl}マウスと Col1a1 2.3 kb プロモーター (Col1 (2.3 kb))-Cre; RANKL^{fl/fl}マウスを作製した。抜歯モデルとして, 5 週齢時に上顎左側第一臼歯を抜歯し, 1 週間の治癒期間後に回収して μ CT 撮影により修復骨量を評価した。また, 歯の移動モデルとして, 4 週齢時に上顎切歯と左側第一臼歯に NiTi coil spring を 10 日間装着した。上顎左側第一臼歯部のパラフィン切片を TRAP 染色し, 破骨細胞数を評価した。コントロールとして RANKL^{fl/fl}マウスを用いた。

【結果】抜歯モデルにおける修復骨量は, LepR⁺PDL 細胞ならびに CB/OB における RANKL 欠損の影響を受けなかった。一方, 歯の移動モデルにおける TRAP 陽性破骨細胞数は, コントロールと比較して LepR-Cre; RANKL^{fl/fl}群で減少したが, Col1 (2.3 kb)-Cre; RANKL^{fl/fl}群では変化を認めなかった。

【考察】LepR⁺PDL 細胞がメカニカルストレスに応答して RANKL を供給し, 破骨細胞分化を誘導することが示唆された。本研究は歯科矯正治療の難題である歯根吸収の予防と, 効率的な歯の移動の実現に向けた新たな知見を提供する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-7 顎骨骨髓における造血幹細胞維持機構と口腔力学環境の関連

○塩谷 美帆¹, 設楽 沙月², 溝口 利英³

¹東歯大 矯正, ²東歯大 薬理, ³東歯大 口腔科学研究セ

【目的】矯正治療における歯の移動は、圧迫側における破骨細胞による骨吸収を基盤として成立する。破骨細胞は単球・マクロファージ系に由来し、その起源は骨髓中の造血幹細胞（HSC）にある。さらに、HSC の維持は、レプチン受容体陽性 CXCL12-abundantreticular cells（LepR 陽性/CAR 細胞）からなる骨髓ニッチによって支持され、歯の移動の背景には、骨髓における造血動態の制御が関与している可能性が示唆される。しかし、顎骨骨髓における造血機能の特性や、それが口腔機能に果たす役割についてはいまだ十分に解明されていない。本研究の目的は、口腔環境における力学的変化が、顎骨骨髓における HSC の維持機構に及ぼす影響を理解することとした。

【試料および方法】6 週齢 C57BL/6 マウスを粉餌群と固形餌群に分け、12 週間飼育することで、顎骨に対する力学的負荷低下モデルを構築した。本モデルを用い、骨形態計測により顎骨骨髓腔のサイズおよび骨代謝に対する口腔力学的負荷の影響を解析した。さらに、LepR-Cre ; floxed-tdTomato ; CXCL12-GFP マウスを用いて、定常状態における HSC 支持細胞を観察した。

【結果および考察】粉餌による力学的負荷の低下は骨代謝回転の亢進を引き起こし、その結果として顎骨骨量減少と骨髓腔の拡大をもたらした。これらの結果から、顎骨骨髓環境の構造維持には力学的刺激が重要であることが示唆された。さらに、LepR 陽性/CAR 細胞は歯根膜および歯槽骨骨髓に局在していた。一方、HSC 支持因子である CXCL12 の発現は歯槽骨において有意に高かった。以上より、顎骨骨髓に局在する LepR 陽性/CAR 細胞の HSC ニッチ機能が示唆された。

【結論】力学的刺激は顎骨骨髓における HSC 支持環境の調節に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-8 活性型および不活性型 FGF23 分泌の単一細胞解析系の確立

○鳴海由佳子^{1,2}, 福田 尚代², 福田 信治², 黒須 洋³, 近藤 久貴⁴, 高橋 美文¹,
佐藤 琢麻¹, 宮澤 健¹, 鈴木 崇弘²

¹愛院大 歯 矯正, ²愛院大 歯 生化, ³自治医大 分子病態治療研セ 抗加齢, ⁴愛院大 短大

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) は骨細胞から分泌され、腎におけるリン再吸収の抑制およびビタミン D 代謝の制御を介して、全身のリン恒常性を維持する主要な内分泌因子である。FGF23 は細胞内でプロテアーゼによる切断を受けることで不活性化される調節機構を有しており、活性型または不活性型として分泌されるかについては、細胞内で決定される。したがって、FGF23 の機能発現を理解する上では、分泌量のみならず分泌分子の切断の有無を評価することが重要である。切断を受けていない活性型と切断を受けた不活性型の分泌量比については、ウェスタンブロットや ELISA などの一般的な解析法により、細胞集団レベルでの積算値として評価することができる。一方で、単一細胞レベルにおける両者の分泌挙動については未だ明らかにされていない。本研究では、FGF23 に分泌型ルシフェラーゼである Gaussia luciferase (GLase) を融合させたタンパク質を発現させるベクターを構築し、生物発光ライブセルイメージング法により単一細胞レベルにおける FGF23 分泌動態を解析した。骨細胞様細胞株 MLO-Y4 細胞における GLase を融合させた FGF23 の野生型、活性型変異体 (R179Q)、不活性型 FGF23 (FGF23-N fragment) の分泌動態を解析した結果、活性型と不活性型で分泌動態が異なることが示された。以上により、生物発光イメージング法によって生細胞における FGF23 の活性型と不活性型の分泌動態を区別することが可能であり、本手法は FGF23 の産生制御機構を理解するための基盤技術として有用と考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-9 Metabolome-based identification of sake lees-derived compounds that modulate osteoclast differentiation

○Castillo Stephanny^{1,2}, 照沼 美穂¹, 柿原 嘉人²

¹Niigata Univ Grad Sch Med Dent Sci, Div Oral Biochem, ²Niigata Univ Grad Sch Med Dent Sci, Div Dent Pharmacol

【Background】 Osteoporosis is characterized by excessive osteoclastic bone resorption, leading to bone fragility. Because, current therapies cause adverse effects, natural modulators of osteoclastic activity are of interest. Sake lees, a byproduct of Japanese sake production, contain numerous bioactive metabolites. This study aimed to identify compounds that may influence bone metabolism by regulating osteoclast differentiation.

【Methodology】 Fresh (S1) and aged (S3) sake lees were analyzed by metabolomic analysis to compare their metabolite profiles. Selected metabolites were evaluated for their biological activity using RAW 264.7 macrophage cells. Cell viability was evaluated to exclude cytotoxic compounds, followed by osteoclast differentiation with RANKL. Tartrate-resistant acid phosphatase staining and image analysis quantified osteoclast formation. Data were analyzed by one-way ANOVA with Dunnett's test.

【Results】 Metabolome analysis revealed significant differences between fresh (S1) and aged (S3) sake lees. S1 reduced RANKL-induced osteoclast formation in a dose-dependent manner. Further analysis identified several compounds significantly suppressed osteoclast differentiation without affecting cell viability, indicating selective inhibitory effect.

【Conclusion】 S1 contains bioactive metabolites that inhibit osteoclast differentiation without cytotoxicity, highlighting their potential as natural modulators of bone loss. These findings provide further mechanistic studies and in vivo studies to develop safe and natural therapeutic strategies for managing bone resorption

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

ME-10 *Porphyromonas gingivalis* disrupts intestinal epithelial barrier integrity via junctional damage

○呉 暁沛¹, 平賀 徹², 吉田 明弘¹

¹松歯大 細菌, ²松歯大 解剖

【Background】 Intestinal barrier dysfunction allows luminal bacteria and inflammatory molecules to enter the host, promoting intestinal inflammation, immune activation, and metabolic disorders. This study examined whether the oral pathogen *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) impairs intestinal epithelial barrier integrity.

【Methods】 An intestinal epithelial barrier model was established using confluent Caco-2 monolayers cultured in a Transwell system, followed by co-culture with *P. gingivalis* ATCC 33277 at MOI 50, 100, or 200 for 24, 36, and 48 h. Barrier function was evaluated by TEER and Lucifer Yellow assays, and permeability was quantified by P_{app} . Ultrastructure was examined by TEM.

【Results】 *P. gingivalis* markedly impaired intestinal epithelial barrier function. At 36 h, P_{app} ($\times 10^{-9}$ cm/s) increased from 3.33 ± 1.21 in controls to $30.17 \pm 6.03 - 31.29 \pm 3.76$ in infected groups, comparable to the EDTA control (32.03 ± 5.50 ; mean $\pm$ SD, $n = 3$; $p < 0.001$). Relative TEER progressively decreased, reaching 4.58 – 7.51% across MOI groups at 48 h ($p < 0.001$). From 36 h onward, increasing MOI from 50 to 200 did not further increase permeability, suggesting a plateau effect. TEM revealed disorganized or lost apical microvilli, widened intercellular spaces, tight junction disruption, adherens junction separation, desmosomal injury and autophagy-related vesicular structures.

【Conclusion】 *P. gingivalis* disrupts Caco-2 epithelial barrier integrity in a time-dependent manner, characterized by increased permeability, TEER reduction, junctional damage, and autophagy-related ultrastructural changes.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

ME-11 Development of a novel plasmid vector adapted for electrotransformation of *Actinomyces israelii*

○Sheng Yijuan¹, Ohara Sakiko^{1,2}, Tosa Ikue^{1,3}, Takebe Katsuki⁴, Nishiya Yuki⁵, Ohara Naoko⁶, Ohara Naoya^{1,3,7}

¹Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oral Microbiol, ²Fukuyama City Hosp, Dept Dent Oral Surg, ³Okayama Univ Dent Sch, ARCOCS, ⁴Hokkaido Univ Fac Grad Sch Dent Med, Div Oral Pathobiol Sci, Microbiol, ⁵Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oral Maxillofac Recon Surg, ⁶Okayama Univ Grad Sch Med Dent Pharm Sci, Dept Oper Dent, ⁷Okayama Univ Res Ctr Intest Health Sci

Actinomyces israelii (*A. israelii*) is a major causative agent of cervicofacial actinomycosis. However, little is known about its pathogenic factors, and to our knowledge, no genetic tools are currently available for their analysis. We previously reported that DNA can be introduced into *A. israelii* using electroporation. This study aimed to develop a plasmid vector that can be easily manipulated in *A. israelii*. A 2.3 kb DNA fragment containing the pMSC262 origin of replication from *Mycobacterium scrofulaceum* and a 1.5 kb DNA fragment containing the kanamycin resistance gene from Tn5 were inserted into the *Escherichia coli* cloning vector pBlue-script II SK (-) and designated as pBSYT. The pBSYT plasmid was introduced into *A. israelii* strain JCM12964 by electroporation using a 1 mm gap cuvette at 1700 V. Following electroporation, *A. israelii* were cultured on BHI-Y agar plates containing kanamycin or carbenicillin. Colonies were obtained on both media, and plasmids were recovered from them. These results suggest that the pMSC262 origin of replication is functional in *Actinomyces* species and that the ampicillin resistance gene, in addition to the kanamycin resistance gene, may be usable as a selection marker for the genetic engineering of *Actinomyces* species.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

ME-12 Neprilysin is localized within neurons of the trigeminal mesencephalic nucleus and regulates the deposition of A β oligomers both inside and outside the cells

○Si Luna, He Jiaqi, Kuramoto Eriko, Yamanaka Atsushi, Iwai Haruki, Goto Tetsuya

Kagoshima Univ Grad Sch Med Dent Sci Dept Oral Anat Cell Biol

【Objective】 Neprilysin (NEP) has attracted attention for its role in the degradation of amyloid- β (A β) in the brain, particularly A β oligomers, which are closely associated with Alzheimer's disease (AD). It has been reported that age-related declines in NEP expression and activity in neurons and astrocytes are associated with the onset of AD. In this study, we aimed to investigate how neurons in the trigeminal mesencephalic nucleus (Vmes) are involved in NEP production using *APP^{NL-G-F}* mice.

【Materials and Methods】 Using 2-month-old and 1.5-year-old *APP^{NL-G-F}* mice, we examined the relationship between aging and NEP expression within and outside neurons, as well as in astrocytes, in hippocampal neurons and Vmes neurons by Immunohistochemistry.

【Results and Conclusions】 In aged *APP^{NL-G-F}* mice, A β_{1-42} oligomer deposits were observed, and numerous GFAP-positive astrocytes were detected. NEP reactivity was detected in many Vmes neurons and some astrocytes, but not in hippocampal neurons. In young *APP^{NL-G-F}* mice, A β_{1-42} oligomer deposits were observed only slightly around Vmes neurons, and astrocytes were almost absent. Strong NEP staining was observed in the cell bodies and axons of Vmes neurons. These results suggest that, even among neurons in the central nervous system, Vmes neurons strongly express NEP in young mice and function to prevent the intracellular deposition of A β_{1-42} oligomers in cell bodies and axons. Furthermore, in aged mice, Vmes neurons appear to coordinate with astrocytes to regulate the deposition of extracellular A β_{1-42} oligomers.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

ME-13 乳酸によるヒストンラクチル化 H3K18la を介した神経細胞機能の代謝エピソード ゲノム調節機構

○徐 芸丹, 楠山 譲二

科学大 院医歯 生体情報継承

乳酸は元来、脳におけるグルコースの代替エネルギー基質と考えられてきた。我々はこれまでに、乳酸がシグナル分子として機能し、神経細胞分化を促進することを明らかにした。乳酸によるシグナル伝達は、乳酸結合性タンパク質 NDRG3、細胞膜上の乳酸受容体 GPR81、乳酸によるヒストン修飾であるラクチル化を介した経路が想定されている。我々はヒト及びマウス神経細胞株 (SH-SY5Y, Neuro2A) とマウス初代神経細胞を乳酸で刺激し、3種のシグナルの乳酸応答性遺伝子群の発現寄与度を解析した。その結果、神経細胞では乳酸シグナルの多くが NDRG3/GPR81 非依存的で、ヒストンラクチル化が大きな影響を持つことが分かった。またヒストンラクチル化はアストロサイトでは乳酸とグルコースの両方で生じるのに対し、神経細胞では乳酸でのみしか誘導されず、脳内の神経細胞機能における乳酸の重要性が示唆された。次に我々は神経細胞群に共通のヒストンラクチル化として H3K18la, H4K5la, H4K16la を同定した。H3K18la はプロモーターとエンハンサーに集積する一方、H4K5la と H4K16la はエクソンやイントロンに分布する特性があった。RNA/ChIP-seq の連関解析により、H3K18la が乳酸応答遺伝子発現の活性化マークとして機能し、神経細胞の細胞外マトリックス産生や細胞遊走を向上させていることが分かった。更に H3K18la が発現制御領域に集積する遺伝子群の中で、最も乳酸応答性が高く、且つ乳酸応答性遺伝子群の発現を広く制御する転写因子 BATF3 を見出した。BATF3 は神経突起伸長、細胞接着、遊走、分化を統合的に制御していた。このように乳酸は神経細胞の代謝シグナル分子として機能しており、ヒストンラクチル化 H3K18la が乳酸応答性遺伝子群の中心的な発現制御機構であることが分かった。乳酸は神経細胞のエネルギー代謝と遺伝子発現の両面に作用し、細胞内外の代謝状態を細胞生理機能に表出するハブとなる代謝産物であると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-14 Lactate promotes adipogenic differentiation via histone lactylation-mediated induction of C/EBP α

○Choisez Arthur, 成 昌煥, 徐 芸丹, 楠山 譲二

科学大 院医歯 生体情報継承

Recent studies have identified lactate as a signaling molecule that regulates various cellular functions, including histone lactylation. Adipose tissue produces substantial amounts of lactate, particularly during adipocyte hypertrophy; nevertheless, the role of histone lactylation in adipocytes remains poorly understood. Here, we investigated the role of histone lactylation during adipogenesis using the mouse preadipocyte cell line 3T3-L1. Adipocyte differentiation increased both intracellular and extracellular lactate levels, along with the expression of lactate transporters. Lactate treatment enhanced lipid droplet formation and increased the expression of adipogenic markers, including C/EBP α and PPAR γ . In contrast, treatment with sodium oxamate (OXA), an inhibitor of lactate production, markedly suppressed adipogenesis. The expression level of NDRG3, whose intracellular stability is enhanced by lactate, remained unchanged during adipogenesis, and stimulation with 5-DHBA, a lactate receptor agonist, did not affect adipocyte differentiation. We found that H3K18la, H4K5la, and H4K16la were induced during the middle-to-late stages of adipogenic differentiation. Histone lactylation levels were positively and negatively regulated by lactate supplementation and OXA treatment, respectively, during adipogenic induction. H3K18la-, H4K5la-, and H4K16la-ChIP-seq analyses revealed that histone lactylation regulates CEBP α -inductive pathways. Collectively, these findings suggest that lactate acts as a potent inducer of adipogenesis through autocrine and paracrine mechanisms.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-15 NDRG2 is essential for lactate-induced histone lactylation

○曾 令紫, 成 昌奂, 徐 芸丹, 楠山 讓二

科学大 院医歯 生体情報継承

Lactate has emerged as a signaling molecule that regulates gene expression through histone lactylation, an epigenetic modification that promotes transcriptional activation. Because lactate is a ubiquitous intracellular and extracellular metabolite, epigenetic fine-tuning of gene expression by lactate requires specific cellular conditions that permit the induction of histone lactylation. NDRG2 and NDRG3 are lactate-binding proteins that are protected from ubiquitin-proteasome-mediated degradation, thereby promoting their stability and activating downstream signaling pathways. Here, we investigated the roles of the lactate-regulated NDRG2/3 in the induction of histone lactylation. NDRG2 Knockdown in the mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 markedly suppressed lactate-induced histone lactylation, whereas NDRG3 knockdown did not affect histone lactylation levels. The inhibitory effect of NDRG2 knockdown on histone lactylation was also observed in astrocytes, neuronal cells, and hepatocytes, suggesting that this phenomenon is conserved across multiple cell types. NDRG2 knockdown suppressed the expression of glycolysis-related enzymes, whereas NDRG3 knockdown reduced the expression of enzymes associated with the tricarboxylic acid (TCA) cycle in MC3T3-E1. In addition, NDRG2 knockdown decreased the expression of several proteins involved in lactyl-group transfer and histone-modifying enzymes. Collectively, these findings indicate that NDRG2 functions as an endogenous regulator that modulates the induction of histone lactylation in response to lactate.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-16 Lepr positive bone marrow stromal cells protect Inflammaging and immune-senescence through Wnt secretion○朱 徳超¹, 何 治鋒¹, 岩本 莉奈¹, 石田 昌義¹, 宇田川信之², 小林 泰浩¹¹松歯大 総歯研 硬組織疾患制御再建, ²松歯大 生化

Wnt ligands activate both canonical and non-canonical signaling pathways and play important roles in regulating bone metabolism to maintain bone mass. However, it remains unclear whether Wnt ligands derived from bone cells suppress bone phenotypes associated with aging. To address this question, we generated leptin receptor (LepR)-Cre ; Wntless conditional knockout mice (LepR-Wls cKO), in which LepR-expressing cells are unable to secrete Wnt ligands, and analyzed their phenotypes. LepR-Wls cKO mice exhibited decreased bone mass and increased bone marrow adipogenesis without markedly changes in body fat mass or locomotor activity. Notably, survival analysis from 20 to 80 weeks of age revealed that LepR-Wls cKO mice had a 3.48-fold (males) and 4.15-fold (females) higher risk of mortality compared with heterozygous controls. Frailty assessment further demonstrated that LepR-Wls cKO mice developed systemic aging phenotypes beginning at middle age (35 weeks). Immunohistochemistry, western blotting, and qPCR analyses of senescence markers, including p16, SA- β -Gal, and inflammatory cytokines, suggested that LepR-Wls cKO mice develop bone marrow inflammaging, characterized predominantly by senescence in monocyte/macrophage lineage cells. Consistently, lipopolysaccharide challenges showed that LepR-Wls cKO mice also exhibited increased mortality, indicating accelerated immunosenescence in these mice. Taken together, these findings suggest that bone marrow stromal cell-derived Wnt ligands protect against bone marrow inflammaging, thereby delaying age-associated immunosenescence.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-17 Ybx3 cooperates with p130Cas downstream of c-Src to regulate sealing zone formation and bone resorption in osteoclasts

○李 傲男¹, 高 靖¹, 神園 藍¹, 自見英治郎^{1,2}

¹九大 院歯 口腔細胞工学, ²九大 院歯 OBT 研究セ

Podosome formation is essential for osteoclastic bone resorption because it provides the structural basis for sealing zone formation. Mice lacking c-Src or osteoclast-specific deletion of p130Cas develop osteopetrosis due to impaired podosome organization and defective bone resorption. We previously demonstrated that c-Src and p130Cas form a complex with Pyk2 in osteoclasts. To identify novel downstream effectors of this signaling complex, we performed anti-Pyk2 immunoprecipitation followed by mass spectrometry using osteoclast lysates derived from wild-type, c-Srcko, and p130Casko mice. Subsequent immunoprecipitation analyses, we identified 18 candidate proteins, including known cytoskeletal regulators such as Cortactin, Plectin, and Kif1c. Among these candidates, we focused on Ybx3, a molecule potentially involved in actin cytoskeleton remodeling. Knockdown of Ybx3 in bone marrow-derived osteoclasts markedly impaired actin ring formation and reduced bone resorption activity. Immunofluorescence analyses demonstrated colocalization of Ybx3 with c-Src and p130Cas at the actin rings. In addition, co-immunoprecipitation assays confirmed interactions between Ybx3 and c-Src, p130Cas, and Pyk2. Furthermore, overexpression of Ybx3 restored actin ring formation and increased pit formation in p130Casko osteoclasts, whereas no rescue effect was observed in c-Srcko osteoclasts. These findings suggest that Ybx3 functions downstream of the c-Src/p130Cas signaling axis, particularly downstream of p130Cas, to regulate actin ring formation and osteoclastic bone resorption.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-18 Epicatechin suppresses TNF- α -mediated inflammatory responses via GPER-ERK1/2-GSK3 β -NF- κ B in gingival fibroblasts

○Zhang Yusong¹, 佐野 朋美¹, 溝上 顕子², 兼松 隆¹

¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ

Periodontitis is a chronic inflammatory disease, and its associated inflammatory response can affect the whole body. Epicatechin (EC) has been shown to ameliorate pathological changes associated with obesity, insulin resistance, and periodontitis; however, the mechanism underlying its anti-inflammatory effects remains unclear. Although EC shares structural features with estrogenic ligands, it does not strongly activate classical nuclear estrogen receptors. Instead, recent studies have highlighted the G protein-coupled estrogen receptor (GPER), a non-genomic estrogen receptor involved in inflammatory regulation. Therefore, this study aimed to elucidate the anti-inflammatory mechanism of EC, focusing on GPER and related signaling pathways in ESK-1 cells, a mouse gingival fibroblast cell line. Pretreatment with EC (0.5 mg/ml) markedly suppressed TNF- α -induced inflammatory responses, including the transcription and secretion of CXCL1, IL-6, and MCP-1. Mechanistically, ESK-1 cells were found to express GPER, and EC was shown to activate downstream signaling in a GPER-dependent manner, preferentially engaging the ERK1/2-GSK3 β axis rather than the AKT pathway. EC also inhibited TNF- α -induced NF- κ B activation, as evidenced by decreased p65 phosphorylation, preserved I κ B α protein levels, and reduced p65 nuclear translocation. These effects were attenuated by G15, a GPER antagonist. Collectively, EC suppresses TNF- α -induced inflammatory responses in ESK-1 gingival fibroblasts via the GPER-dependent ERK1/2-GSK3 β -NF- κ B pathway.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-19 Loss of PRIP/PLCL enhances fibrotic response via PI3K-AKT-YAP signaling○Yuan Meiqun¹, 佐野 朋美¹, 溝上 顕子², 兼松 隆¹¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ

Fibrosis represents a common endpoint of chronic injury across multiple organs. Accumulating evidence highlights the critical roles of the PI3K-AKT and Hippo-YAP signaling pathways in fibrosis progression; however, the potential interaction between these pathways in fibrotic contexts remains unclear. Phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP), also known as phospholipase C-like protein (PLCL) in humans, functions as a negative regulator of PI3K-AKT signaling. To investigate the role of PRIP/PLCL in fibrosis, we performed bioinformatics analyses and found that PRIP/PLCL expression is significantly downregulated in fibrotic tissues and negatively correlates with the severity of renal fibrosis. In angiotensin II-induced fibrosis model, Prip-knockout (KO) mice exhibited more severe fibrosis in the kidney and heart compared with wild-type (WT) mice. Consistently, *in vitro* experiments revealed that the loss of PRIP exacerbated TGF- β 1-induced fibroblast activation in mouse embryonic fibroblasts. Gene set enrichment analysis further revealed that PI3K-AKT and Hippo signaling pathways were negatively enriched in gene sets correlated with PLCL expression. Mechanistically, PRIP loss enhanced AKT activation and increased inhibitory phosphorylation of MST2 at Thr117, leading to YAP nuclear translocation and activation of profibrotic gene expression. Collectively, loss of PRIP/PLCL promotes YAP activation through the PI3K-AKT-MST2 axis, thereby accelerating fibrosis progression.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-20 Acute stress enhances masticatory muscle activity and its coupling with cortical and autonomic activity across the sleep-wake cycle in freely moving rats

○Zhu Yiwen, Katagiri Ayano, Kato Takafumi

阪大 院歯 口腔生理

Stress is associated with increased non-specific masticatory muscle activity (MMA) across the sleep-wake cycle in humans and is related to bruxism, temporomandibular disorders, and orofacial pain. Stress also disrupts sleep accompanied by cortical and autonomic activation, which is linked to sleep-related MMA, but the underlying mechanisms remain unclear. This study investigated how acute stress modulates MMA and its relationship with cortical and autonomic activity across the sleep-wake cycle. Stress was induced in freely moving rats using inescapable foot-shock (IFS). Open field test and c-Fos immunohistochemistry confirmed stress conditions. EEG, ECG, and EMG recordings of the masseter and neck muscles were analyzed before and after stress exposure. IFS significantly increased wakefulness and suppressed sleep. MMA across the sleep-wake cycle was also elevated. During wakefulness, stress increased both muscle contraction and muscle tone, whereas during NREM sleep it predominantly increased phasic muscle contractions associated with transient arousals. Stress also reduced EEG delta power and increased heart rate, indicating enhanced cortical and sympathetic activation. Correlation analyses revealed strengthened coupling between MMA and both cortical and autonomic activity during NREM sleep, with autonomic activity showing a predominance. These findings suggest that stress exaggerates cortical/autonomic fluctuations during sleep and facilitates excessive trigeminal motor activation.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

ME-21 Ran as a candidate gene in enamel development: Insights from single-cell RNA sequencing

○Chen Anyi, 犬伏 俊博, 山城 隆

阪大 院 矯正

【Objective】 Tooth formation is regulated by complex genetic networks controlling enamel structure and morphology; however, the mechanisms underlying ameloblast differentiation remain unclear. This study aimed to identify novel genes involved in amelogenesis using single-cell RNA sequencing (scRNA-seq).

【Materials】 Mouse incisor and molar tissues from *Ran* conditional knockout (cKO) mice and *Trp63* knockout (KO) mice, along with control littermates, were used.

【Methods】 scRNA-seq was performed to characterize ameloblast subpopulations. Expression of *Ran* was analyzed and validated by in situ hybridization. ChIP-Atlas and qPCR were used to assess regulation of *Ran* in *Trp63*-deficient tooth germs. Ex vivo renal capsule transplantation with micro-CT and histology was conducted.

【Results】 *Ran* was enriched in immature ameloblasts and has not previously been studied in tooth development. Its expression was confirmed by in situ hybridization. *Trp63* binding at the *Ran* locus and reduced *Ran* expression in *Trp63*-deficient tooth germs support transcriptional regulation.

【Discussion】 These findings suggest a role for *Ran* in ameloblast differentiation and enamel formation. The *Trp63*-*Ran* axis provides new insight into transcriptional regulation and may underlie enamel defects.

【Conclusion】 *Ran* is identified as a novel candidate gene regulated by *Trp63*, advancing understanding of amelogenesis.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

MF-1 骨オルガノイドイメージング系を用いたシステインプロテアーゼ阻害による骨吸収・骨形成カップリング破綻の定量解析

○小野紗也加^{1,2}, 辻 直紀^{2,3,4}

¹東大 院医 臨床幹細胞生物, ²東大病院 ティッシュ・エンジニアリング部, ³北大 院歯薬理, ⁴東大病院 口外

骨吸収と骨形成の時空間的連関（カップリング）は骨恒常性維持に必須である。ビスホスホネートは骨吸収と骨形成の双方を抑制する一方、破骨細胞が分泌するシステインプロテアーゼであるカテプシン K の阻害は、骨吸収を抑制しながら骨形成を保持または増加させることが知られているが、カップリングに与える影響は十分に明らかでない。本研究では、骨オルガノイドイメージング系を用いて、ビスホスホネートであるゾレドロン酸（ZOL）とシステインプロテアーゼ阻害剤である E64 を比較し、骨吸収と骨形成の空間的・量的カップリングに及ぼす影響を解析した。

EGFP マウス由来骨芽細胞から形成した石灰化結節と CtsK-Cre×ROSA26-tdTomato マウス由来骨髄細胞を共培養し、骨リモデリングを再現する骨オルガノイドを作成した。E-64 あるいは ZOL を添加し、2 光子顕微鏡により同一部位を経時的に観察した。画像解析から骨基質、骨芽細胞、破骨細胞に関する各種パラメータを定量し、相関解析を行った。

コントロール群では骨吸収と骨形成の間に空間的・量的相関がみられ、両者のカップリングが示唆された。ZOL 群では骨吸収と骨形成の量的減少とカップリングの減弱がみられた。一方、E-64 群では骨吸収と骨形成の減少量は ZOL 群に比べて軽度であったにもかかわらず、空間的・量的カップリングは消失した。さらに、コントロール群の吸収窩で認められた比較的球形度の高い骨芽細胞様細胞の出現は E-64 群で抑制されていた。これらの細胞は、骨吸収期から骨形成期への移行を促進する reversal cell である可能性があり、その出現抑制がカップリング消失に関与している可能性が示唆された。

以上より、カテプシン K を含むシステインプロテアーゼ阻害は、骨吸収抑制とは独立して骨吸収・骨形成カップリングを破綻させる可能性が示唆された。本系は、骨代謝制御機構の定量的解析に加え、薬剤による骨リモデリング動態の差異の可視化にも有用である。

【利益相反】利益相反状態にあります。

MF-2 過重力が破骨細胞に及ぼす多様な生物学的影響：骨代謝と重力の関係解明に向けて

○高橋 夏大^{1,2,3}, 藤田 昭彦^{1,2,4}, 畔津 佑季^{1,2}, 唐川亜希子^{1,2}, 高見 正道^{1,2}, 茶谷 昌宏^{1,2}

¹昭医大 歯 歯科薬理, ²昭医大 薬理科学研, ³昭医大 歯 医科歯科連携, ⁴昭医大 歯 矯正

【背景】骨代謝は力学的環境により制御され、重力変化は骨恒常性に影響を及ぼすことが知られている。特に、宇宙空間では骨量減少が生じ、骨吸収亢進の関与が示唆されている。一方、宇宙飛行士は打上げ・帰還時に地上の 3~5 倍相当の 3~5 G の過重力にも曝露されるが、重力変化に対する破骨細胞の応答機構は解明されていない。本研究では、過重力および重力方向の変化が破骨細胞に及ぼす影響を多面的に解析した。

【方法】1) 分化・活性：C57BL/6J 雄マウス骨髄由来細胞を M-CSF, RANKL 存在下で破骨細胞へ分化誘導後、1 G 群を対照として 3 G, 5 G, 30 G 条件で培養し、TRAP 染色にて評価した。2) 骨吸収：象牙切片上で 1 G, 3 G, 30 G 条件、および培養方向を反転させた -1 G, -3 G 条件を設定し、骨吸収アッセイを実施した。3) 細胞骨格・核：30 分間の重力刺激後、Rhodamine-phalloidin 染色および DAPI 染色によりアクチンリング構造と核を解析した。4) リン酸化プロテオーム解析：5 G 条件で 30 分間刺激した破骨細胞を用いて、リン酸化変動を網羅的に解析した。

【結果】1) 分化・活性：過重力刺激は破骨細胞分化および TRAP 活性に影響を示さなかった。2) 骨吸収：3 G および 30 G 条件では吸収窩深さの低下を認めた。一方、-1 G および -3 G 条件では骨吸収能の変化を認めなかった。3) 細胞骨格・核：3 G, 5 G, 30 G 条件では、アクチンリングの蛍光輝度低下および帯幅増大を認め、核のアクチンリング近傍への偏在が増加した。同様の変化は -1 G および -3 G 条件でも認められた。4) リン酸化プロテオーム解析：5 G 条件では、細胞骨格制御、膜輸送、核制御関連ペプチドを含むリン酸化変動および Rho GTPase 関連シグナル変化を認めた。

【考察】破骨細胞は重力変化に対して細胞骨格構造および核配置を再編成して応答し、特に過重力条件では骨吸収機能が抑制されることが示唆された。また、重力応答には細胞骨格-核の連関を介したシグナル制御が関与する可能性が示された。

【利益相反】利益相反状態はありません。

MF-3 加齢に伴う耳下腺唾液分泌量の減少とタイトジャンクションタンパクの発現変化

○松岡 涼太^{1,2}, 大野 雄太¹, 乙訓 貴之^{1,2}, 長瀬 春奈¹, 森田亜須可¹, 佐藤慶太郎¹

¹朝日大 歯 薬理, ²岐阜医療大 臨床検査

高齢者の3人に1人が抱える唾液分泌量の減少は、口腔乾燥症（ドライマウス）を介して健康寿命を損なう喫緊の課題であるが、原因療法は確立されていない。その背景には、加齢に伴う唾液分泌低下機序が十分に解明されていない現状がある。唾液腺における水分分泌は、水チャネル（AQP5）を介した経細胞輸送と、タイトジャンクション（TJ）を介した傍細胞輸送の二つの経路により制御されると考えられている。これまで主に経細胞輸送が注目されてきたが、傍細胞輸送に対する加齢の影響の知見は十分でない。そこで本研究では、傍細胞輸送に着目し、「老化によりTJに変化が生じ、ドライマウスを誘発する」という仮説を立て、雄性C57BL/6J老齢マウス（18カ月齢）の耳下腺を用いて検討した。麻酔下で露出した耳下腺にムスカリン受容体アゴニストであるカルバコール（30 μ M, 30 μ l）を局所投与した結果、老齢群は若齢（2カ月齢）群と比較して刺激後15分間の耳下腺唾液分泌量が有意に減少した。HE染色において、老齢群の耳下腺で間質の変化、リンパ浸潤など、加齢に伴う形態学的変化を認めた。免疫蛍光染色において、老齢群の耳下腺でAQP5およびTJタンパク（ZO-1, Claudin-3, Claudin-10, Angulin-2）の局在に変化は認めなかったものの、TJタンパクの蛍光強度は腺房部のみならず導管部でも減弱した。耳下腺ライセートにおけるウェスタンブロッティングの結果、AQP5およびTJタンパクのいずれも老齢マウス群で発現量低下を認めた。AQP5発現量は老齢群において若齢群比81.7 $\pm$ 12.7%まで低下したのに対し、ZO-1は40.0 $\pm$ 20.0%と顕著な低下を示した。以上より、耳下腺における加齢性の唾液分泌量の減少は、腺房部でのAQP5発現低下による経細胞輸送の機能低下のみならず、導管部でのTJタンパク発現低下による傍細胞経路の機能低下が要因になる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MF-4 味覚受容体 Tas1r3 を標的とした食餌誘発性肥満の制御

○吉村 杏奈¹, 松原 琢磨², 東 泉¹, 竹内 弘¹, 古株彰一郎²

¹九歯大 口腔応用薬理, ²九歯大 分子情報生化

【目的】味覚受容体 Tas1r3 は、口腔内で甘味・うま味を検知する G タンパク質共役型受容体だが、骨や骨格筋、脂肪組織などの全身の代謝関連組織にも発現する。近年、Tas1r3 の口腔外における栄養・代謝センサーとしての役割が注目されているが、Tas1r3 の肥満や脂肪組織機能への関与は不明である。本研究では、Tas1r3 を食餌誘発性肥満に対する新たな薬理的標的と位置づけ、低分子拮抗薬ラクチゾールによる阻害および Tas1r3 ノックアウトマウス（Tas1r3KO）を用いて、その役割を検討した。

【試料および方法】生後4週齢の C57BL/6 雄マウスに、高糖質・高脂肪食（HSFD）を与え、ラクチゾール（50 mg/kg）または PBS を8週間投与した。また雄の野生型（WT）および Tas1r3KO マウスに通常食または HSFD を8週間与えた。体重、摂餌量、脂肪組織および肝臓の組織重量を測定し、組織学的解析を行った。また qPCR 法でミトコンドリア関連遺伝子の発現を評価した。

【結果および考察】ラクチゾール投与は、体重あたりの摂餌量に影響を与えず、HSFD による体重増加を抑制した。また、皮下脂肪および内臓脂肪の肥大、肝臓への異所性脂肪沈着ならびに血糖値の上昇を軽減した。HSFD 下では、WT マウスは顕著な体重増加を示したのに対し、Tas1r3KO マウスでは摂餌量に明らかな変化を認めず、体重増加が抑制された。また、Tas1r3KO マウスの皮下脂肪ではミトコンドリア関連遺伝子の発現が亢進しており皮下白色脂肪組織のベージュ化・ミトコンドリア機能亢進が示唆された。

【結論】Tas1r3 の薬理的阻害および遺伝的欠損は、摂餌量を変化させることなく食事誘発性肥満を抑制した。その機序として、皮下白色脂肪組織のミトコンドリア機能亢進を介したエネルギー代謝の変化が関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MF-5 Rab44 の欠損は免疫応答と好酸球機能を調節することにより、卵白アルブミン誘発性のアレルギー性気道炎症を軽減する

○馬渡 遥香¹, 山口 優¹, 門脇 知子², 筑波 隆幸¹

¹長大 院医歯薬 歯科薬理, ²長大 院医歯薬 フロンティア口腔科学

【緒言】喘息は、粘液過分泌や気管支過敏性を特徴とする慢性気道炎症性疾患である。Rab タンパク質は細胞内輸送を制御する分子スイッチであるが、喘息における詳細な機能は不明である。本研究では Rab44 の喘息における役割を明らかにするため野生型 (WT) および Rab44 欠損 (KO) マウスを用いアレルギー性気道炎症モデルを構築し、*in vivo*, *in vitro* で病態と免疫応答、好酸球機能を解析した。

【対象と方法】*in vivo* では WT および Rab44 KO マウスを卵白アルブミンで感作して気道炎症を誘導し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) と肺組織を採取した。BALF 中サイトカイン、血清中 OVA 特異的 IgE を ELISA で測定し、肺組織は病理学的解析と RNA-seq 解析を行った。*in vitro* では骨髓細胞を FBS 含有 IMDM で培養後、好酸球へ分化誘導し MBP および EPX 放出、接着能、遊走能、受容体発現を評価した。

【結果】OVA 誘導モデルでは Rab44 KO マウスは上皮肥厚および炎症細胞浸潤が軽減し血清中の OVA 特異的 IgE 量も有意に低下していた。RNA-seq 解析では Rab44 欠損による免疫および炎症反応に関与するシグナル伝達経路への影響が示された。Rab44KO マウスでは BALF 中の炎症性サイトカイン、リンパ球、単球、好酸球の浸潤が有意に減少していた。Rab44 KO 骨髓由来好酸球は好酸球への分化異常が示され、EPX 放出が低下したものの MBP 放出に差はなかった。Rab44 KO 好酸球は接着・遊走能が低下し、フローサイトメトリーで CD29 の軽度低下と CD44 の著明な低下が示された。また、CCR3, CCR1 の明らかな発現低下が認められた。

【考察】Rab44 欠損はアレルギー性気道における免疫応答を低下させる。ヒト喘息でも Rab44 発現上昇や変異が報告されており、喘息への関与が示唆される。Rab44 欠損は好酸球の分化異常と、炎症細胞浸潤を抑制し、喘息病態の軽減に寄与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MF-6 NGF 誘導性神経発達過程の PC12 細胞に対する農薬ロテノンの影響

○松下 歩夢, 川口 高徳, 佐藤 元, 安達 一典

明海大 歯 薬理

【目的】ミトコンドリアは神経細胞の増殖/分化など、神経発達過程においても重要な役割を担っている。ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 阻害薬の農薬ロテノンが、発達過程の神経細胞に損傷を与えると、その後統合失調症様の行動を引き起こすことが動物モデルで報告されている。しかしながら、その病態を導く神経変性に関する検討はなされていない。本研究は、神経様細胞株 PC12 細胞に神経成長因子 (NGF) による神経発達を促す過程への、一過性ロテノン処理が及ぼす、急性効果ならびに回復過程への影響を検討した。

【方法】PC12 細胞に対して、NGF (10 ng/ml) および各濃度 (0-10 μ M) のロテノンを同時処理し、7 日間培養した。その後、ロテノン処理を終了し、NGF (10 ng/ml) 処理環境下で 14 日目まで培養した。培養開始から 0, 3, 5, 7, 10, 12, 14 日後に、位相差顕微鏡で細胞数と分化率 (突起伸長) を継続評価した。細胞生存率と細胞内 ATP レベルは上記評価日程に合わせて培養したサンプルを用いて評価した。

【結果】ロテノン非処置群では、細胞数および分化率は、5-7 日時点で最大となり、その後 14 日まで一定であった。高濃度ロテノン存在下では、細胞増殖および突起伸長は有意 ($p < 0.05$) に抑制され、ロテノン処理終了後いずれも増加しなかった。一方、低濃度ロテノン存在下では、7 日目まで細胞増殖および突起伸長に有意な影響を与えなかったが、ロテノン処理終了後、細胞数が有意 ($p < 0.05$) に増加した。細胞内 ATP 濃度は、3 日目までロテノン濃度に関わらず大きく低下し、高濃度ロテノン処理群では処理終了後もその低下が持続した。

【考察】ロテノンは処理濃度および処理時間に依存して、発達過程における PC12 細胞の形態変化を抑制し、細胞内 ATP 濃度も変動させ、その後の増殖・分化に影響を与えた。これらの結果は、ロテノンによる急性神経障害とその後の形態・機能変化の誘導には、時間的・濃度的な閾値が存在することを示唆する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-1 糖尿病モデルマウスにおける根尖性歯周炎重症化に関連する Th17/IL-17 軸を介した骨リモデリングのアンカップリング

○宮本 侑果, 江原 道子, 落合 隆永, 永山 元彦

朝日大 歯 口腔病理

【目的】コントロール不良の糖尿病（diabetes mellitus：DM）患者の根尖性歯周炎（apical periodontitis：AP）では、根管治療後も炎症が遷延し根尖部治癒が遅延することが知られているが、その分子機構は不明である。近年、DM 合併 AP において Th17 系サイトカイン IL-17 の関与が示唆されており、骨代謝と免疫応答の相互作用（osteimmunology）の関与が注目されている。本研究では、DM が Th17 依存性シグナルを介して破骨細胞形成を促進し骨形成を抑制することで骨リモデリングのアンカップリングを惹起し、根尖部治癒障害を生じるとの仮説のもと、DM マウス AP モデルにおける osteimmunology の変化を解析した。

【方法】4 か月齢雄性 db/db マウスおよび野生型マウス（WT）に下顎第一大臼歯の露髄処置を行い、AP 群および no AP 群（各 n=6）を設定した。露髄 4 週後に下顎骨を採取し、micro-CT および組織学的解析を行った。さらに RNA シーケンスによる遺伝子発現解析を行い、大腿骨および下顎骨由来骨髄細胞を用いた破骨細胞誘導培養において、IL-17 および IL-23p19 中和抗体の影響を評価した。

【結果】db/db-AP 群は WT-AP 群と比較して有意に大きな根尖病変を示し、免疫染色では IL-17 発現の増加を認めた。RNA シーケンスでは、破骨細胞形成関連遺伝子（Tnfsf11, Il23r, Il17ra）の発現上昇と骨形成関連遺伝子群の低下を認めた。破骨細胞誘導能は db/db-AP 群で最も高く、IL-17 および IL-23 阻害により有意に低下した。

【結論】DM では Th17-RANKL シグナルの増強により破骨細胞分化が促進される一方、骨形成応答が抑制され、骨リモデリングのアンカップリングが生じることで根尖部治癒遅延に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-2 新生仔期胸腺摘出による制御性 T 細胞の異常がもたらすシェーグレン病病態の解析

○松澤 鎮史^{1,2}, 牛尾 綾^{1,3}, 大塚 邦紘¹, 常松 貴明¹, 森山 雅文², 石丸 直澄^{1,3}

¹徳大 院医歯薬 口腔病理, ²九大 院歯 口腔顎顔面外科, ³科学大 院医歯 口腔病理

【目的】シェーグレン病（SjD）は、涙腺や唾液腺などの外分泌腺を標的とする自己免疫疾患である。我々はこれまでに、舌下腺に分化異常を有する雌 NFS/sld マウスにおいて、生後 3 日目の胸腺摘出が制御性 T 細胞（Treg 細胞）の性質の変化をもたらす、病変形成を引き起こすことを報告している。一方で、胸腺摘出をなぜ生後 3 日目に行う必要があるのかに関しては十分に明らかとなっていない。そこで本研究では、新生仔期における胸腺微小環境の経時的変化と Treg 細胞の性質を併せて解析することで、時期特異的な胸腺摘出による SjD 発症メカニズムを解明することを目的とする。

【方法】生後 3 日目あるいは 7 日目に胸腺摘出した雌 NFS/sld マウスを使用して、（1）涙腺・唾液腺・肺でのリンパ球浸潤の病理組織学的解析、（2）血清中の自己抗体量計測、（3）脾臓における各 T 細胞分画の解析を行い、生後 3 日目と 7 日目における胸腺環境が SjD 病態に与える影響の差異を比較した。また、新生仔期胸腺における各 T 細胞の産生を把握するため、細胞数変化を経時的に観察した。さらに、胸腺摘出により産生される制御性 T 細胞の抑制能の解析として suppression assay を実施した。

【結果】生後 3 日目に胸腺摘出したマウスでは、唾液腺や肺におけるリンパ球浸潤が生後 7 日目摘出マウスに比べて有意に増加し、血清自己抗体値も有意に上昇していた。各 T 細胞分画では、特に Treg 細胞の割合が優位に増加していた。T 細胞の経時的な観察では、特に Treg 細胞が生後 3 日目以降で出現し、著明な増加を認めた。さらに suppression assay では、生後 3 日目摘出マウスの Treg 細胞の抑制能は優位に低下していた。

【結論】これらの結果から、胸腺の成熟過程において、生後 3 日目が SjD 発症の抑制に十分な機能を有する Treg 細胞の発生に重要である可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-3 シングルセル・空間トランスクリプトーム・TCGA 統合解析による口腔扁平上皮癌 pEMT の包括的プロファイリング

○埴 太宥, 工藤 朝雄, 三枝奈津季, 佐藤かおり, 添野 雄一

日歯大 生命歯 病理

【背景・目的】口腔扁平上皮癌 (OSCC) において, pEMT (部分的上皮間葉転換) 細胞は浸潤先端への集積や予後悪化に関与するが, pEMT を駆動する遺伝子プログラムの多様性や腫瘍環境における空間的コンテキストの詳細は不明である。本研究では, 公開 scRNA-seq および空間的トランスクリプトミクス (ST) を統合した *in silico* 解析により, pEMT 形質の分類, 組織内局在, 微小環境の特徴を包括的に検討した。

【方法】OSCC 患者由来の scRNA-seq データ (GSE172577) に対し確率的軌跡解析を行い, pEMT 関連 state を抽出した。各 state の特異的遺伝子発現プログラムを ST データ (GSE208253, 12 サンプル) に投影し, 空間的クラスタリングの定量, 近傍微小環境の網羅的経路解析を行い, さらに TCGA-OSCC コホート (312 例) を用いて臨床病理学的因子との関連を検証した。

【結果】scRNA-seq 解析により, pEMT マーカーを強発現する AP-1/*PITX1* 型と比較的弱い発現を示す *HIF1A* 型の 2 サブタイプに大別され, 両型は共通前駆状態から独立分岐する可能性が示唆された。ST 解析では, AP-1/*PITX1* 型は浸潤辺縁に優位に分布, *HIF1A* 型は胞巣内部に局在する空間的な偏りが認められた。近傍微小環境の解析では, AP-1 型周囲に免疫系シグナルの濃縮, *HIF1A* 型周囲に横紋筋関連経路やがん関連線維芽細胞の存在が示された。TCGA 解析では, AP-1 型シグネチャ高発現は低分化腫瘍, *HIF1A* 型高発現は高分化腫瘍と関連する傾向を示した。

【結論】本解析から, OSCC の pEMT 細胞は AP-1/*PITX1* 型と *HIF1A* 型の 2 サブタイプに分岐し, それぞれ異なる腫瘍微小環境ニッチに局在する可能性が示唆された。pEMT の空間的・免疫学的コンテキストを統合的に捉えることで, OSCC 生物学の理解に新たな視点を提供すると考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-4 多層的トランスクリプトーム解析による歯髄炎病態制御因子の探索

○西村 俊輝^{1,2}, 埴 太宥², 工藤 朝雄², 佐藤かおり², 興地 隆史¹, 添野 雄一²

¹日歯大 生命歯 保存, ²日歯大 生命歯 病理

【背景と目的】歯髄炎は種々の刺激により歯髄組織に生じる炎症性疾患である。これまでの歯髄炎研究では主に炎症・免疫細胞に焦点を当てられてきたが, 歯髄組織構成細胞の分子応答に関しては未解明の部分が多い。本研究では, 歯髄炎の病態進行に関わる歯髄組織環境の分子基盤を明らかにする目的で, 公開トランスクリプトームデータを用いた多層的 *in silico* 解析と歯髄炎モデルマウスでの発現検証を行った。

【方法】Gene Expression Omnibus (GEO) からヒト歯髄炎を対象とした Microarray (GSE77459) および RNA-seq (GSE198359) バルクデータを取得し, 健常組織との発現差解析により歯髄炎歯髄における発現変動遺伝子 (differentially expressed genes; DEGs) を抽出した。さらに, 歯髄炎歯髄の single-cell RNA-seq (scRNA-seq) データセット (GSE185222) を再解析し, 細胞クラスターごとの DEGs を同定した。これらの結果を統合し, バルクデータと scRNA-seq データで共通する高発現遺伝子 (Bulk & Single-cell Common Up-DEGs; BSC Up-DEGs) を抽出した後, ROKU 法を適用して歯髄組織に特異的な高発現遺伝子を選別した。得られた候補遺伝子については, 歯髄炎モデルマウスを用いて qPCR による発現検証を行った。

【結果と考察】個々の *in silico* 解析で抽出された高発現遺伝子の多くは炎症・免疫応答に関連するものであったが, scRNA-seq を含めた多段階の絞り込みを行った結果, 歯髄構成細胞の中でも特に内皮細胞系で特異的に高発現する遺伝子が多数認められ, 炎症病態下での歯髄機能の制御に中心的な役割を担っている可能性が示唆された。歯髄炎モデルマウスの qPCR 解析では, 組織学的な炎症進展に対応して内皮細胞特異的遺伝子の発現が経時的に変動する傾向がみられ, 内皮細胞が歯髄炎における組織応答の重要な調節因子として働いている可能性が考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-5 AhR リガンド Kynurenine による破骨細胞分化および実験的歯の移動様相への影響解明

○田口 未紗¹, 井澤 俊², 吉川 友理², 上岡 寛²

¹岡大 院医歯薬 矯正, ²岡大 学術院医歯薬 矯正

【目的】核内受容体として知られる転写因子アリルハイドロカーボン受容体 (AhR) は、様々な組織に発現がみられ、一部の免疫細胞にも高発現していることが明らかになってきている。これまで AhR が RANKL シグナルを介した破骨細胞形成においても重要であることが報告されているものの、各種 AhR リガンドによる破骨細胞分化に対する詳細なメカニズムについては未だ不明な点が多い。内因性 AhR リガンドとして知られている Kynurenine はトリプトファンからナイアシンを生成する経路における主要な代謝中間体の一つであり、AhR の活性化にも関与することが知られている。そこで、Kynurenine を介した破骨細胞分化及び矯正学的歯の移動様相を解明することとした。

【方法】*in vitro* 実験系としてマウスの骨髄由来マクロファージを破骨細胞に分化させ、各種 AhR リガンドによる細胞内シグナル伝達や各種サイトカイン産生能の解析を実施した。*in vivo* 実験系として野生型マウスに Kynurenine を投与し、実験的歯の移動後に各種解析を行った。

【結果】野生型の骨髄由来マクロファージを *in vitro* において破骨細胞へ分化させ、Kynurenine による刺激を行った。その結果、Kynurenine の濃度 25 μ M をピークとして破骨細胞形成能の上昇を認めた。さらに、NFATc1, c-Fos, Integrin β_3 発現は Kynurenine 処理によって増加した。Kynurenine 投与マウスでは歯の移動に伴い破骨細胞の増加がみられた。

【結論】以上のことから、Kynurenine による刺激が RANKL/AhR シグナル経路を介して破骨細胞分化に重要な役割を果たし、矯正学的歯の移動を正に制御することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-6 高尿酸血症治療薬によるエナメル上皮腫の増殖抑制メカニズムの解明

○井手淳太郎^{1,2}, 吉本 尚平^{2,3}, 隅 聡子^{2,4}, 和田 裕子², 岡 暁子^{3,4}, 森田 浩光¹

¹福歯大 障害歯, ²福歯大 病態構造, ³福歯大 口腔医学研究セ, ⁴福歯大 小児歯

エナメル上皮腫は良性腫瘍であるが、再発率が高いことが特徴であり、悪性化も起こり得る。外科手術が主体の治療法となっているが、切除範囲が広く設定される場合が多く、審美性の損失や知覚神経障害を伴うこともあり、薬物治療の開発が待たれている。今回我々は高尿酸血症治療薬の一種である benzbromarone がエナメル上皮腫細胞 (AM-1) の増殖抑制効果を示すことを見いだした。benzbromarone は、濃度依存的および時間依存的に AM-1 の抑制効果を示した (48h 培養時: IC₅₀ = 7.1 μ M, 72h 培養時: IC₅₀ = 0.67 μ M)。一方、正常口腔粘膜角化細胞である HaCaT では、benzbromarone 100 μ M の投与において影響を示さなかった。AM-1 スフェロイドへの benzbromarone 10 μ M の投与では、免疫染色により 48 時間後に切断型 caspase-3 の発現が観察され、benzbromarone は AM-1 の細胞死を引き起こすことが明らかとなった。AM-1 における benzbromarone の受容経路としては、過去の報告から尿酸トランスポーターである SLC2A9 (GLUT9/URATv1), SLC22A12 (URAT1) 及び塩素チャネルである TMEM16A (ANO1) が考えられたが、同細胞での RT-PCR 法, Western blot 法により、SLC2A9 が高発現していることが判明した。一方、SLC22A12 は発現がなく、TMEM16A は口腔癌細胞 (HSC-3) や HaCaT に比べて低い発現しか認められなかった。また、エナメル上皮腫の病理切片と正常口腔粘膜上皮を用いた免疫組織染色により、エナメル上皮腫のみに SLC2A9 が高発現していた。さらに、エナメル上皮腫患者と健常者による唾液中尿酸値の比較実験では、健常者 20 名 (中央値: 3.9 mg/dl) に比較してエナメル上皮腫患者 13 名 (5.9 mg/dl) の方が、尿酸値が有意に高かった ($p = 0.01$: Mann-Whitney U test)。以上より、benzbromarone は SLC2A9 を介したエナメル上皮腫の増殖抑制を示し、エナメル上皮腫に対する新規治療薬となる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

MG-7 X連鎖性低リン血症モデル *Hyp* マウスの成獣個体における歯根・歯周組織の構造異常

○西澤 千晶¹, 三浦 治郎², 岩山 智明³, 道上 敏美¹, 宮川 和晃¹

¹大阪母子医療センター 骨発育, ²阪大 総診, ³阪大 院歯 口腔治療

【目的】*PHEX*の機能喪失に起因するX連鎖性低リン血症(XLH)におけるくる病・骨軟化症などの骨症状は、新規治療薬の登場により改善した。一方、再発性歯肉膿瘍や歯周炎の早期発症・重症化などの口腔症状は依然として制御が困難である。XLHの口腔症状に関する従来研究は、疾患モデル(*Hyp*)を用いた低リン血症に伴う歯質石灰化異常にのみ焦点が当てられており、その他の病態形成機序については十分に検討されていない。そこで我々は、従来の概念とは異なる視点からXLHの口腔症状を理解することを目的に、*Phex*に欠損を有する*Hyp*マウスの歯・歯周組織を形態学的に解析した。

【材料・方法】病態進行が予測されるオス成獣個体(生後6か月齢)の上下顎の臼歯および歯周組織について、同腹の野生型マウスと比較した組織学的解析を行った。

【結果】*Hyp*の下顎臼歯では、歯根膜の炎症を伴う自然脱落が見られた。そこで、下顎臼歯を走査電子顕微鏡で観察したところ、*Hyp*では髓床底付近の歯根部に象牙前質が歯根膜側に逸脱する短絡路様の異常構造を認めた。また、他の個体では根尖部に真性象牙質粒も認めた。これら歯根の異常構造の背景を検討するため、象牙芽細胞突起をファロイジン染色により解析したところ*Hyp*では野生型と比較して突起の直線性および密度が有意に低下していた。さらに、Picrosirius Red染色による歯根膜線維の定量評価では、*Hyp*において線維の配向性および密度が有意に低下し、広範なセメント質からの歯根膜剝離を認めた。

【考察】XLHの口腔症状は、歯質低石灰化に伴う歯冠部の管状欠損を介した歯髓への口腔細菌侵入に起因すると考えられていた。一方、本研究では、歯根部の象牙質形成異常と歯根膜線維構造の破綻が併存していることが示された。したがって、XLHの口腔症状の一部は、歯髓感染のみならず、歯周炎の発症・進行が関与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-1 口腔上皮性異形成における DKK3 発現はがん化の予測因子である

○片瀬 直樹^{1,2}, 永野 健一¹

¹長大 院医歯薬 口腔病理, ²愛院大 歯 口腔病理・歯科法医

【背景】口腔扁平上皮癌（OSCC）はその前駆病変である口腔上皮性異形成（OED）から発生する。OED は構造異型、細胞異型に基づき mild, moderate, severe の 3 段階に分類されるが、診断者内および診断者間における再現性が一定しない点、将来的ながん化の予測は困難である点に問題がある。また、low-grade, high-grade の 2 分類についても悪性転化の予測への有効性についてもさらなる検証が必要である。この背景から、我々は単純な HE 染色標本の所見から OED のがん化予測が可能かを検討した。さらに OSCC で特異的に発現し腫瘍細胞の悪性度を左右する DKK3 蛋白発現の状態を検討し、がん化予測への応用が可能かを検討した。

【材料と方法】長崎大学病院の OED 症例 78 例を対象とした（倫理委員会承認番号 24050901-2）。26 例はその後悪性化を示し（MT+）、52 例は示さなかった（MT-）。3 名の口腔病理医が個別に検体を観察し、WHO 分類に記載されている構造異型と細胞異型を +/- で評価した。観察者間の一致性は多数決とカッパ係数を組み合わせた手法で確保した。DKK3 の発現は免疫組織化学法を用いて解析し、陽性細胞が上皮基底層よりも上層に広がっている例を陽性とした。各項目と悪性転化の関係はカイ二乗検定と Fisher's exact test, Kaplan-Meier 法を用いて検討した。

【結果】HE 標本での陽性所見の数は OED のグレードが上昇するとともに増加したが、ほとんどの所見は将来の悪性化を予測する上で有意ではなかった。一方、DKK3 の発現は悪性化を有意に予測した。

【結論】OED の組織学的所見は OED のグレードを区別する上では有用であったが、将来的ながん化の予測には有効ではなかった。一方で DKK3 は OED の診断における有効ながん化予測マーカーとなり得ることが示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-2 長期保存 FFPE 標本を用いた下咽頭癌のプロテオーム解析による頸部リンパ節転移関連分子の探索

○大崎珠理亜, 吉本 由紀, 井関 祥子

科学大

下咽頭癌は頸部リンパ節転移を生じやすく、頭頸部癌の中でも予後不良な癌種である。近年、内視鏡診断技術の進歩により表在癌で発見される症例が増加しているが、局所病変としては早期であっても術後に頸部リンパ節転移をきたす症例が存在する。転移リスクの評価には腫瘍厚や脈管侵襲などの病理学的指標が用いられてきたが、転移リスクを十分に層別化できない症例もあり、病理所見を補完する分子指標の確立が求められている。下咽頭癌のリンパ節転移に関連する分子はいくつか報告されているが、臨床的に有用なマーカーはいまだにない。この一因として、遺伝子の情報のみでは、腫瘍で実際に機能するタンパク質の発現量、活性状態、局在、分子間相互作用などを十分に把握できないことが挙げられる。さらに下咽頭癌は希少がんであり、限られた症例数で新鮮凍結検体を十分に集積することは難しい。凍結組織では腫瘍細胞と非腫瘍成分が混在することも多く、腫瘍特異的な分子情報の抽出には限界がある。そこで、我々はホルマリン固定標本（FFPE）を用いたプロテオーム解析に着目した。FFPE 標本は、日常診療で広く作製、保存されているため希少がんであっても症例数が確保しやすい。また、病理組織像を確認しながら腫瘍部を選択的に回収できるため、凍結標本と比べて腫瘍部に焦点を当てた解析が可能である。本研究では、過去 10 年間に保存された下咽頭癌 200 症例の FFPE 標本を用い、マクロダイセクションにより腫瘍部を回収して、質量分析によるプロテオーム解析を進めている。予備検討では、10 年間保存された FFPE 標本からも約 5,000 個のタンパク質を検出できることを確認している。得られたプロテオームデータを臨床病理情報と統合し、頸部リンパ節転移に関連するタンパク質・分子経路を探索することで、転移リスク評価に有用な分子指標の同定を目指す。

共同研究者：杉本太郎、大崎聡太郎（がん・感染症センター都立駒込病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科）、大槻純男（熊本大学大学院生命科学研究部 微生物薬学分野）

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-3 lncRNA-RNA 結合タンパク質ネットワークが規定するがん細胞代謝機構

○眞田 洋平^{1,2}, 工藤 保誠¹

¹徳大 院医歯薬 口腔生命, ²Johns Hopkins All Children's Hospital

【目的】がん細胞は、腫瘍微小環境やシグナル刺激に応答して代謝状態を変化させることで、増殖・生存を維持する。しかし、この代謝可塑性を制御する RNA ネットワークの分子基盤は十分に明らかではない。我々はこれまでに、難治性小児脳腫瘍である Group 3 medulloblastoma (G3 MB) において、long non-coding RNA である lnc-HLX-2-7 が、ホスト遺伝子である HLX と協調して、腫瘍進展および代謝リプログラミングに関与することを見いだした。本研究では、この軸における RNA 結合タンパク質 YBX1 の機能を解析し、RNA ネットワークを標的としたがん代謝制御の可能性を検討した。

【方法】G3 MB 細胞株 D425 および D283 を用い、RNA 免疫沈降法により lnc-HLX-2-7 と YBX1 の相互作用を解析した。YBX1 の機能は、安定的ノックダウンおよび YBX1 阻害剤 SU056 を用いて評価した。細胞増殖、コロニー形成能、アポトーシス活性を *in vitro* で解析し、さらに同所性頭蓋内移植モデルを用いて、腫瘍増殖および生存期間への影響を検討した。

【結果】lnc-HLX-2-7 は G3 MB 細胞において YBX1 と特異的に相互作用した。YBX1 の発現抑制により、細胞増殖および腫瘍形成能は低下し、HLX および MYC の発現も減少した。また、lnc-HLX-2-7 の抑制によっても HLX/MYC 発現が低下し、YBX1 が lnc-HLX-2-7 依存的に腫瘍促進転写・代謝プログラムを維持する可能性が示された。さらに SU056 処理は、G3 MB 細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導するとともに、頭蓋内移植モデルにおいて腫瘍進展を抑制し、生存期間を延長した。

【考察】以上より、YBX1 は lnc-HLX-2-7/HLX/MYC 軸を介して、G3 MB の悪性形質および代謝制御に関与する中心的因子であると考えられた。本研究は、lncRNA-RNA 結合タンパク質ネットワークががん細胞の代謝可塑性を制御していることを示すものであり、今後、口腔がんにおける炎症、成長因子、栄養環境変化に応答した代謝リプログラミング機構の解明にも展開可能である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-4 酸性細胞外 pH 馴化による細胞の可塑性について

○加藤 靖正

奥羽大 歯 口腔機能分子生物

【目的】がん組織の細胞外 pH が酸性を示すことは広く知られている。その主要なメカニズムとして、好氣的条件下でもグルコース代謝の約 80% を解糖系に依存していること、すなわち好氣的解糖、もしくは Warburg effect があり、酸性細胞外 pH 形成は乳酸などの酸性代謝産物に起因すると考えられている。一方、解糖系の副経路であるペントースリン酸経路からの旺盛な二酸化炭素排泄も局所の pH 低下に大きく貢献している。私達は酸性細胞 pH がマトリックスメタロプロテアーゼ 9 の発現を誘導することを見出して以来、酸性細胞外 pH が転移を促進する微小環境因子であることを報告してきた。また、Lewis 肺がん細胞 (LLC 細胞) を酸性 pH に馴化させることで肺への転移を促進することを報告した。今回、マウス口腔がん細胞である NR-S1 細胞より酸性細胞外 pH 馴化細胞を樹立し、*in vitro* で細胞の性状について検討した。

【方法】NR-S1 細胞を、段階的に培地の pH を低下させて培養し、pH 6.2 でも増殖可能な酸性細胞外 pH 馴化細胞 NR-S1A を樹立した。NR-S1A 細胞は、10%FBS の存在下の pH 6.2 で維持し、pH 7.4 に戻して 2 代継代した後に、実験に供した。

【結果】NR-S1 細胞との比較で、NR-S1A 細胞での *Zeb1*, *Zeb2*, *Snail*, *Slug* などの発現低下はみられたが、*Cdh1* (E-cadherin) の発現レベルに違いはなかった。これに対して、NR-S1A 細胞での *CLDN1* (Claudin1) の発現が亢進していた。

【考察】以上の結果は、ある種の細胞において、酸性細胞外 pH は Claudin1 を介した細胞間接着、特に上皮間葉系移行に関与していることを示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-5 多発性骨髄腫における CIP2A を介した骨髄微小環境依存的生存シグナル制御機構

○寺町 順平

岡大 院医歯薬 口腔機能解剖

多発性骨髄腫（MM）を含むがんでは、増殖・生存シグナルの異常活性化が重要な特徴である。我々はこれまでに、セリン/スレオニンキナーゼ TAK1 が MM 細胞において恒常的に高発現し、さらに骨髄微小環境によってリン酸化が促進されること、またその活性維持に protein phosphatase 2A（PP2A）の抑制が関与することを報告してきた。本研究では、MM 細胞における PP2A 活性制御機構について、骨髄微小環境との相互作用に着目して検討した。内因性 PP2A 阻害因子の中で、cancerous inhibitor of PP2A（CIP2A）は MM 細胞において恒常的に高発現していた。さらに、骨髄間質細胞との共培養や TNF- α 、IL-6 刺激により、CIP2A 発現は増強された。CIP2A の遺伝学的抑制は、TAK1 リン酸化を低下させ、MM 細胞にアポトーシスを誘導した。同様に、CIP2A 標的化合物 Celastrol は、CIP2A タンパク質分解を促進することでその発現を低下させ、TNF- α および IL-6 誘導性シグナル伝達や TAK1 リン酸化を抑制し、MM 細胞死を誘導した。一方で、TAK1 阻害は CIP2A 発現を低下させ、TNF- α および IL-6 による CIP2A 誘導を消失させたことから、TAK1 と CIP2A の間に正の制御ループの存在が示唆された。さらに、CIP2A 阻害は IGF1 誘導性 Akt リン酸化も抑制し、逆に CIP2A 強制発現は IGF1 による Akt 活性化を増強した。加えて、我々は最近、成熟骨芽細胞が miR-125b を介して MM 細胞にアポトーシスを誘導することを報告した（Haematologica, 2025）。興味深いことに、成熟骨芽細胞との共培養により MM 細胞内の CIP2A 発現は消失した。以上より、CIP2A は MM において骨髄微小環境由来シグナルと細胞生存経路を統合する中心的シグナルハブとして機能することが示された。CIP2A を標的とした治療戦略は、MM に対する新たな有望な治療法となる可能性が示唆される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-6 MRONJ における HLA 遺伝子と口腔微生物叢の統合解析による病態解明

○矢原 寛子

日本学術振興会

薬剤関連顎骨壊死（Medication-related osteonecrosis of the jaw：MRONJ）は症例集積が進む一方で病因は未解明であり、発症リスクの層別化と病態解明が求められている。本研究では、MRONJ の発症機序解明を目的として、病変関連細菌のゲノム解析と患者側の遺伝的要因の統合的解析を行った。全国 6 施設から収集した約 60 例の口腔スワブおよび唾液検体を対象とし、*Actinomyces* 属菌の分離培養および全ゲノム解析、さらに唾液メタゲノム解析と HLA タイピングを実施した。分離菌の大半は *Actinomyces oris* であり、患者由来株に特異的な DNA モチーフが transcription-repair coupling factor Mfd 遺伝子上に存在することを同定した。加えて、患者由来株では Mfd の塩基配列および立体構造に特徴的な変化が認められ、酵素活性や宿主免疫回避への関与が示唆された。唾液メタゲノム解析では、*Actinomyces oris* の存在量が 0.75% 以上となる症例が MRONJ 患者の約半数に認められ、発症関連バイオマーカーとなる可能性が示された。一方、HLA 解析では特定の HLA タイプ（DRB3*0202 など）が患者集団で高頻度に認められ、さらに一部の型は抗 RANKL 抗体投与と症例との関連が示唆された。予後解析では、外科的治療およびペニシリン系抗菌薬の有効性が示された。以上より、MRONJ の発症には *Actinomyces oris* を中心とする微生物学的因子と宿主 HLA に代表される遺伝的要因が関与する可能性が示され、適切な治療介入により病態の改善が期待される。

本研究は非会員で矢原耕史（国立感染症研究所）、細道一善（東京薬科大学）、高橋美穂（東海大学）、柳本惣市・山崎佐知子（広島大学）、北川善政・浅香卓哉（北海道大学）、野口一馬（兵庫医科大学）との共同研究に基づくものでここに謝辞を表す。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-7 *Porphyromonas gingivalis* の外来 DNA 取込み機構

○安部 公博¹, 矢原 寛子², 山口 雄大¹, 中尾 龍馬¹

¹感染研 細菌 I, ²国際医療研究センター ゲノム医科

近年、発表者らは、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) における自然形質転換を介した外来遺伝子導入法を確立した (Abe, et al, 2024). しかしながら、*P. gingivalis* がどのように外来 DNA を菌体内に取り込むのか、そのメカニズムは未解明である。そこで我々は、同菌における自然形質転換に必要な遺伝子群の同定を中心に研究を進めている。まず最初に遺伝子相同性検索を行ったところ、DNA 輸送を担う ComEA と、ペリプラズムから細胞質に DNA を運ぶトランスポーターである ComEC を同定できた。各タンパク質をコードする遺伝子の欠損変異株では自然形質転換能が消失したことから、これらの遺伝子は自然形質転換に必須であることが明らかとなった。相同性検索ではこれら以外の自然形質転換関連遺伝子が発見できなかったため、つぎにトランスポゾン・シーケンス (Tn-Seq) による網羅的解析を行った。トランスポゾン DNA がゲノム内にランダムに挿入された *P. gingivalis* ATCC33277 株のトランスポゾン挿入変異ライブラリーにエリスロマイシン耐性遺伝子カセットを自然形質転換により導入し、形質転換体をエリスロマイシンで選択した。自然形質転換後のライブラリー中の各遺伝子のトランスポゾン挿入数が自然形質転換前より顕著に減少した遺伝子を、自然形質転換に必要な遺伝子候補として選抜した。Tn-Seq 解析の結果、多数の自然形質転換関連遺伝子の候補が見つかった。この中には、外界からペリプラズム内に DNA を取り込むトランスポーターと推定される外膜タンパク質をコードする遺伝子が含まれていた。Tn-Seq 解析で得られた候補遺伝子群から、*P. gingivalis* はこれまでに知られている DNA 取込み装置とは全く異なる DNA 取込み様式を有することが示唆された。本発表では、この新規 DNA 取込み機構について最新のデータを用いて議論する。

会員外共同研究者：山本章治、窪村亜希子、明田幸宏 (国立健康危機管理研究機構 感染研・細菌 I)

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-8 5-aminolevulinic acid induces light-independent growth inhibition of cariogenic bacteria

○Luo Peipei¹, Nambu Takayuki², Kawamoto Akiyo³, Okinaga Toshinori², Takahashi Kazuya³

¹Osaka Dent Univ, Grad Sch of Dent (Dept Geriatric Dent), ²Osaka Dent Univ, Dept Microbiol,

³Osaka Dent Univ, Dept Geriatric Dent

5-Aminolevulinic acid (5-ALA), an amino acid derivative, is generally metabolized in bacterial cells and promotes intracellular accumulation of porphyrins. We previously demonstrated that, in periodontopathic bacteria, irradiation of these porphyrins with specific wavelengths of light generates reactive oxygen species (ROS) and induces cytotoxic effects. This mechanism has been actively investigated for clinical application as photodynamic therapy (PDT). In the present study, we focused on the effects of 5-ALA on the cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. We found that 5-ALA phosphate inhibited the growth of these bacteria under aerobic conditions without light irradiation. In addition, 5-ALA markedly reduced their acidogenic activity, whereas supplementation with exogenous pyruvate suppressed the growth-inhibitory effect. These findings suggest that 5-ALA exerts a light-independent inhibitory effect on cariogenic bacteria by affecting central carbon metabolism under aerobic conditions. Because acid production from carbohydrates is closely related to the cariogenic potential of these species, the metabolic effect of 5-ALA may provide a new perspective on the control of cariogenic bacteria. We are currently investigating how 5-ALA-induced growth inhibition influences glycolysis and pyruvate metabolism in these bacteria.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG1-9 IgA 腎症患者および糖尿病合併 *Treponema denticola* 感染マウスにおける Msp 抗原応答の検出

○大西 智和¹, 橋本 雅仁², 永野 恵司³, 邱 辰軒³, 千葉 紀香¹, 松口 徹也¹

¹鹿大 院医歯, ²鹿大 院理工, ³北医療大 歯 微生物

近年, IgA 腎症 (IgAN) は口腔細菌感染の関与が示唆されている. 本研究では, 歯周病原細菌 *Treponema denticola* (*T. d.*) に着目し, IgAN 患者血漿中に *T. d.* の 57 kDa 抗原に反応する抗体を見いだした. この抗原応答の病的意義を検討するため, 実験的歯周炎モデルを用いてマウスに *T. d.* を感染させた. *T. d.* 感染のみでは IgAN 様病変は誘導されなかったが, 糖尿病状態を合併させると, 顕著な糸球体 IgA 沈着と蛋白尿が認められ, ヒト IgAN に類似した病態が形成された. さらに, これらの病変は *tpl2* 欠損マウスで有意に抑制され, TLR シグナル下流の *Tpl2* 経路が病態形成に関与する可能性が示された. 次に, IgAN 発症マウスおよび IgAN 患者血漿を用いて, *T. d.* 抗原に対する反応性をウェスタンブロットで解析した. その結果, IgAN 発症マウス血漿では 57 kDa 抗原に対する明瞭な反応が認められた. ヒト血漿でも, 健常者では 7 名中 1 名のみが 57 kDa 抗原に反応したのに対し, IgAN 患者では 14 名中 9 名に反応が認められた. この分子量から, 57 kDa 抗原は *T. d.* の主要表層タンパク質 Msp であると推定された. 実際に, Msp 欠損 *T. d.* を用いた解析では, IgAN 患者血漿および IgAN 発症マウス血漿のいずれにおいても 57 kDa バンドは消失し, この抗原が Msp であることが確認された. Msp は TLR2 シグナルを活性化することが報告されている. 以上より, 糖尿病に伴う異常な糖鎖修飾と, *T. d.* の Msp を介した粘膜免疫活性化が協調し, TLR2-*Tpl2* 経路を介して IgAN 様病態を促進する可能性が示された. 本研究は, IgAN における代謝性要因と口腔細菌感染の相互作用を再現する新たな疾患モデルを提示するものである.

【利益相反】 利益相反状態にはありません.

OE2-1 口腔と腸のマイクロバイオームの独立性に関する研究

○池田 恵莉¹, 川端 重忠^{1,2}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 CiDER

ヒトの体内には多様な微生物コミュニティである細菌叢（マイクロバイオーム）が形成されており、口腔や腸がその代表される部位である。細菌叢に存在する常在細菌は宿主の免疫や代謝、健康状態と密接に関わっている。消化管の入り口である口腔から腸までは解剖学的に連続しており、口腔-腸連関は着目されている。口腔内細菌は唾液とともに嚥下されその一部は腸内細菌叢や腸管免疫を修飾しうることが明らかとなっている。本研究では、飼育施設の差異によって腸内細菌叢が顕著に異なる BALB/c マウスを比較モデルとして用いた。16S rRNA アンブリコン解析の結果、腸内細菌叢では Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) 比が有意に異なり、細菌叢組成の顕著な差異が確認された。一方、口腔内細菌では門レベル組成、F/B 比において有意差が認められず、腸内環境の大規模な差異が口腔マイクロバイオームに波及しないことを示しており、口腔生態系が外来性の微生物擾乱に対して内在的な頑健性（resilience）を持つことを示唆する。さらに、Human Microbiome Project (HMP) のヒトサンプルの再解析においても、HMP コホートを糞便 F/B 比によって high-F/B 群と low-F/B 群に分類して解析した。唾液の F/B 比は両群間で有意差を示さず、腸内の Firmicutes/Bacteroidetes バランスが健康成人の口腔環境に直接反映されないことが示された。以上の結果から、口腔と腸内のマイクロバイオームは大部分において独立した生態系を構成することが示され、口腔マイクロバイオームが外的微生物擾乱に対して固有の安定性を有することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-2 歯垢細菌由来短鎖脂肪酸による NETosis 様細胞死と関節リウマチ関連分子の放出

○津田 啓方¹, 堀越 大地²

¹日大 歯 生化, ²日大 歯 口外 2

【目的】歯周炎局所では、歯肉溝に滲出した好中球が、歯垢細菌により産生される短鎖脂肪酸（SCFAs）に曝露される。本研究では、SCFAs が多形核白血球（PMNL）の細胞死誘導に及ぼす影響について検討した。

【方法】健康成人末梢血より分離した PMNL を、歯周病原細菌培養上清、各種 SCFAs、または細菌培養上清中の SCFA 組成を模倣した混合液で処理した。細胞死は SYTOX Green で評価し、好中球エラスターゼ、peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4)、シトルリン化ヒストン H3 の放出はウェスタンブロットにより解析した。さらに、ROS 消去剤 N-acetylcysteine (NAC)、NADPH oxidase 阻害剤 diphenyleneiodonium chloride (DPI)、ミトコンドリア ROS 消去剤 Mito-TEMPO、PAD4 阻害剤 GSK484 の影響を検討した。

【結果】*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* などの培養上清は PMNL に NETosis 様細胞死を誘導し、細胞外好中球エラスターゼの放出を増加させた。各種 SCFAs および SCFA 混合液も同様に PMNL 細胞死を誘導した。SCFA 処理では ROS 産生が増加し、細胞死は NAC および DPI により抑制された。さらに GSK484 は SCFA 誘導性細胞死を低下させ、SCFA 処理に伴う PAD4 およびシトルリン化ヒストン H3 の細胞外放出は NAC および GSK484 により減弱した。

【結果と考察】歯垢細菌由来 SCFAs は、主に NADPH oxidase 由来 ROS および PAD4 活性に依存して PMNL の NETosis 様細胞死を誘導し、PAD4 とシトルリン化タンパク質の放出を促進する。この機序は、歯周炎が RA の発症・増悪に関与する分子基盤の一つとなる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-3 Ursolic acid の官能基が抗 *Porphyromonas gingivalis* 活性に及ぼす影響

○佐藤祐太郎¹, 石原 和幸²

¹岡大 院医歯薬 天然物化学, ²東歯大 微生物

歯周病は歯肉縁下の細菌叢のディスバイオーシスによって引き起こされる歯周組織の炎症であり, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は歯周病の keystone pathogen であると考えられている. これまでに我々は, 五環性トリテルペンの一種である ursolic acid が, 抗 *P. gingivalis* 活性について報告してきた. Ursolic acid は五環構造を有するとともに, 3 位にヒドロキシ基および 17 位にカルボキシ基を有し, 五環構造が抗 *P. gingivalis* 活性に関わっていた. 一方で官能基が抗 *P. gingivalis* 活性に及ぼす影響はわかっていなかった. 本研究ではこれらの官能基が抗 *P. gingivalis* 活性に及ぼす影響を調べた. Ursolic acid の 3 位のヒドロキシ基を無水酢酸を用いてアセチル化した (Ac-UA). また, 17 位のカルボキシ基に対してはトリメチルシリルジアゾメタンを用いてメチル化した (UA-Me). これらの反応はシリカゲル薄層クロマトグラフィーによりモニターし, 核磁気共鳴を用いてスペクトルを測定した. 得られた Ac-UA および UA-Me の抗 *P. gingivalis* 活性を測定したところ, 最小発育阻止濃度 (MIC) はいずれも 1 µg/ml であり, ursolic acid の MIC と同程度であった. このことから, ursolic acid の官能基は抗 *P. gingivalis* 活性には関与しないことが示唆された. 今後は, ursolic acid の五環構造そのものに着目し, ursolic acid のターゲットとなる酵素や輸送体を探索する予定である.

共同研究者: 栗本慎一郎, 久保田高明 (岡山大学 学術研究院医歯薬学域)

【利益相反】利益相反状態にはありません.

OE2-4 Epstein-Barr ウイルスによる STING 依存的自然免疫応答制御機構の解明

○渡辺 崇広¹, 岡崎 章悟², 今井 健一²

¹名大 医 微生物免疫, ²日大 歯 感染免疫

【目的】Epstein-Barr ウイルス (EBV) は 90% 以上の成人に潜伏感染するユビキタスなウイルスである. 近年, 歯周ポケット内の EBV 核酸量と歯周病の重症度は相関することに加えて, EBV 感染が歯槽骨吸収を促進することがマウスモデルにおいて示され, EBV が新たな歯周病原性因子として作用する可能性が示唆されている (Kato, et al, *PLoS One* 2013; Kanamori, et al, *J Lipid Res* 2026). EBV は多様な生理活性因子を送達するが, ウイルス粒子に含まれるどの因子が病態に寄与するかといった詳細な分子機構は不明である. そこで本研究では, 外来性 DNA を認識する自然免疫応答 cGAS-STING 経路に着目し, STING 依存的インターフェロン (IFN) 応答を制御するウイルス因子の機能解明を目指した.

【方法と結果】EBV 遺伝子発現ライブラリを用い, STING 依存的 IFN 応答と, NanoLuc を用いたタンパク質間相互作用解析を組み合わせた網羅的スクリーニングを行い, 糖タンパク質 B (gB) を STING 依存的 IFN 応答の抑制因子として同定した. また, gB は STING に結合してそのオリゴマー化を阻害し, 下流の TBK1 および IRF3 の活性化を抑制した. さらに, 宿主のタンパク質切断酵素 Furin の切断によって生じる gB 断片がゴルジ装置に局在する STING の内腔ループと相互作用することが示された.

【考察】本研究により自然免疫応答を制御するウイルス因子を明らかにした. 歯周病原性細菌 *Porphyromonas gingivalis* は cGAS-STING 経路を介して I 型 IFN 応答を誘導することが報告されている (Bi, et al, *Front Microbiol* 2023). 今後は, 歯周病原細菌と EBV との相互作用の観点から, EBV 由来因子の歯周病原性への寄与を明らかにすることを目指す.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

OE2-5 腸-口腔連関による口腔カンジダ症の制御

○Nagao Jun-ichi^{1,2}, 加地 英美¹, 岸川 咲吏^{1,2}, 豊永 憲司^{1,2}, 森 正太郎¹, 岩沼 青葉¹, 國井 貴文¹, 田崎 園子¹, 田中 芳彦^{1,2}

¹福歯大 感染生物, ²福歯大 口腔医学研究セ

口腔カンジダ症は口腔内の病原真菌 *Candida albicans* (*C. albicans*) が原因となる感染症である。*C. albicans* に対する宿主の免疫応答にはサイトカイン IL-17 産生を特徴とする Th17 細胞が関与し、生体防御の役割を果たすことが知られている。しかしながら、口腔カンジダ症に対する Th17 細胞による免疫応答がどこで、どのように誘導されるかは不明な点が多い。本研究では、口腔カンジダ症に対する Th17 細胞による免疫応答を腸と口腔の連関に着目して解明することを目的とする。*C. albicans* の口腔感染の事前に *C. albicans* を腸管に投与することで、口腔カンジダ症の病態が抑制され、舌組織における生菌数の減少、定着および組織侵入の抑制が認められた。免疫組織染色により腸管投与した *C. albicans* が腸管粘膜免疫系に取り込まれ樹状細胞に貪食されることが示された。また、腸管投与後に口腔感染することで、頸部リンパ節において *C. albicans* 応答性 Th17 細胞が増加した。さらに、KikGR マウスを用いた細胞遊走解析により腸管由来の Th17 細胞が頸部リンパ節に遊走することが明らかとなった。事前の腸管投与は、舌組織と血清において IL-17A の上昇を誘導し、舌組織への Th17 細胞の集積および抗真菌活性を示す β -ディフェンシン遺伝子の発現を誘導した。以上の結果から、腸-口腔連関による *C. albicans* 応答性 Th17 細胞は口腔カンジダ症に対する生体防御を増強することが示された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

OE2-6 歯周病原細菌の産生する短鎖脂肪酸が IRGM1 を介して LPS 誘導 M1 マクロファージの調節に関与する可能性

○岸本紫央里¹, 津田 啓方²

¹日大 歯 口外 1, ²日大 歯 生化

【目的】 歯肉溝や歯周ポケットのマクロファージは自然免疫のみならず液性・細胞性免疫にも貢献している。LPS 等の細菌由来因子がマクロファージに作用すると、炎症性サイトカインを産生する M1 マクロファージとして活性化する。本研究では、歯垢中に存在する歯周病原細菌が産生する高濃度の短鎖脂肪酸 (SCFAs) が M1 マクロファージ誘導に及ぼす影響を調べた。

【方法】 マウスマクロファージ様 Raw264.7 細胞に *Escherichia coli* 由来 LPS を作用させ、M1 マクロファージ活性化の指標として iNOS 発現をウエスタンブロットで調べ、この系に各種 SCFAs を作用させた。また、RNA-sequencing 法を用いたトランスクリプトーム解析を行い、Metascape を用いた Gene Ontology (GO) 解析を行った。

【結果】 SCFAs のうち、酪酸、プロピオン酸、イソ酪酸、イソ吉草酸は LPS 誘導 M1 マクロファージ活性化を抑制した。酪酸を Raw264.7 細胞に作用させてトランスクリプトーム解析を行い、LPS の作用で 4 倍以上に発現量が増加し酪酸の作用で発現量が 1/4 以下に減じた 392 の遺伝子を抽出し、GO 解析を行ったところ、「マクロファージ活性化」という GO に関連する遺伝子は 10 遺伝子であった。その中で、細胞内での調節に関与していると思われる分子の中で最も発現量の多い IRGM1 に着目し、M1 マクロファージ活性化抑制への関与について検討した。LPS の作用で IRGM1 および iNOS レベルが上昇したが、SCFAs は LPS 誘導 IRGM および iNOS レベルを減弱させた。さらに、IRGM1 を強制発現させると、酪酸存在による LPS 誘導 iNOS レベルの低下は改善した。

【考察】 口腔内細菌の産生する SCFAs は IRGM1 の低減を介して LPS 誘導 M1 マクロファージ活性化を抑制している可能性が示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

OE2-7 老化マウス脳に分布する T 細胞の脳内局在と多様性

○西井 慧美

順天 医 免疫

従来、中枢神経系（CNS）は免疫応答から隔絶された組織と考えられてきたが、近年、T 細胞が脳内コンパートメントに存在し、炎症や加齢、神経変性に伴って脳実質へ浸潤し、ミクログリア等のグリア細胞と相互作用して炎症ニッチを形成することが明らかとなってきた。本研究では、加齢に伴い脳に集積する T 細胞の多様性、抗原認識機構および機能を解析した。24 カ月齢老化マウス脳を CUBIC 法により透明化し、全脳における Iba1 陽性ミクログリアと CD3 陽性 T 細胞の集積ニッチを解析したところ、両細胞の顕著な集積は脳梁や神経路周囲を中心に全脳性に分布していた。また、scRNA-seq 解析の結果から、老化脳 CD8 T 細胞はエフェクター型、幹細胞型、循環型、抑制型など多様な表現型を示すことが明らかとなった。特に抑制型 CD8 T 細胞では T 細胞受容体のクローン増殖性が最も高かった。そこで、本研究で同定した抑制型 CD8 T 細胞の機能的意義を明らかにするため、公共 scRNA-seq データを用いて、加齢依存性脳 CD8 T 細胞のアルツハイマー病（AD）病態への関与を検討した。公共 scRNA-seq データの原著論文では、CXCR6 経路で脳にリクルートされる PD-1 陽性 CD8 T 細胞がアミロイド β 病理を抑制することが示されている。我々は、AD マウスおよび Cxcr6 欠損 AD マウスに加え、同論文で公開された非疾患加齢マウスの脳 CD8 T 細胞データを統合解析し、アミロイド β 病理抑制に関与する CD8 T 細胞が、非疾患加齢マウスに由来する可能性を見いだした。また、この細胞集団は AD 病態特異的 CD8 T 細胞とは表現型および TCR 共有性が異なっていた。以上より、加齢脳に蓄積する特定の抑制型 CD8 T 細胞集団が、AD 病態に対して保護的に作用する可能性が示唆された。

共同演者：Wang Zhihuan¹、大場康平¹、水野美歩¹、奥住文美²、波田野琢²、黒田 真史³、三宅幸子¹（¹順天堂大学大学院医学研究科免疫学講座、²順天堂大学大学院医学研究科神経学講座、³東京大学 IRCN）

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-8 乳歯歯髓由来幹細胞培養上清液が LPS 誘導性炎症応答に及ぼす影響の解析

○松原 黎^{1,2}、間 奈津子²、佐藤祐太郎²、小野寺晶子²、大野 建州²¹東歯大 インプラント、²東歯大 生化

【目的】乳歯歯髓由来幹細胞培養上清液（SHED-CM）は、サイトカインおよび細胞外小胞（EV）を含み、免疫調節作用を示すことが報告されている。LPS によるエンドトキシンショックは、マクロファージの活性化に伴う TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が病態形成に重要な役割を果たす。SHED-CM は免疫調節作用を有することが報告されていることから、炎症応答におけるマクロファージ活性化を制御する可能性が考えられる。しかし、LPS 刺激下におけるマクロファージに対する SHED-CM の影響や、その作用機序については不明な点が多い。本研究では LPS 刺激による炎症反応に対する SHED-CM の影響について、特にマクロファージ活性化抑制機構に着目して解析した。

【方法】*in vivo* では、SHED-CM を前投与または非投与のマウスに対し、LPS 腹腔内投与によりエンドトキシンショックを誘導した。LPS 投与後 1.5 時間および 6 時間の血清 TNF α および IL-6 濃度を ELISA 法で測定し、生存率を 4 日間観察した。*in vitro* では、RAW264.7 マクロファージを SHED-CM または EV 除去 SHED-CM 存在下で LPS 刺激し、24 時間後の培養上清中 TNF α 、IL-6 濃度を ELISA 法で測定した。

【結果】エンドトキシンショックモデルでは SHED-CM 投与により、血清中 TNF α および IL-6 濃度が低下するとともに生存率が改善した。また、SHED-CM は LPS 刺激による RAW264.7 マクロファージの TNF α および IL-6 産生を抑制し、EV 除去 SHED-CM においても同程度の抑制作用が示された。

【考察】本研究結果から、SHED-CM は LPS 誘導性炎症反応を軽減し、その作用にはマクロファージ活性化制御および EV 以外の可溶性因子が関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-9 マウス切歯と臼歯の空間的トランスクリプトーム解析

○磯野 加奈¹, 廣瀬 勝俊², 山崎 英俊¹

¹三重大 院医 幹細胞発生, ²阪大 院歯 口腔病理

歯牙の発生および組織恒常性を制御する分子メカニズムの解明は、歯科再生医学における重要課題である。本研究では、7日齢マウスの萌出後に成長を停止する臼歯と、幹細胞により生涯成長を続ける切歯をモデルとして空間的トランスクリプトーム解析を実施した。これにより、位置情報を保持した包括的な「歯科細胞アトラス」を構築し、各細胞群における高解像度な細胞アノテーションを実現した。さらに本研究では、この正常アトラスをリファレンスとして、DSPP 欠損、AMELX 欠損、及び DSPP/AMELX 両欠損マウスの解析を実施した。正常マウスで定義したアノテーションやクラスターの特性が、各変異体においてどのように変化するかを空間的・網羅的に比較検討した。特にマウス切歯において、エナメル質が形成される「唇側」と、エナメル質を欠く「舌側」の間で、象牙芽細胞の遺伝子発現プロファイルが明確に異なることを見い出した。唇側象牙芽細胞がエナメル芽細胞との相互作用を示唆する特異的なシグナル分子を発現するのに対し、舌側集団はそれとは異なる分子シグネチャーを有しており、これらを空間的に独立した別個のクラスターとして定義した。この知見は、周囲の微小環境が象牙芽細胞の機能的特性を位置特異的に規定していることを示唆している。本研究が構築したアトラスおよび DSPP 或いは AMELX 欠損マウスとの比較データは、歯牙組織における空間的な細胞間相互作用と、疾患状態におけるその破綻を解読するための強力なリソースである。これらの知見は、歯牙の維持と分化を制御する基本原理の理解を深めるだけでなく、将来的な組織工学や再生医療における精密な組織誘導法の開発に向けた「重要な情報」となることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-10 The role of osteopontin in the dynamics of pulpal macrophages following external injuries in murine molars

○Quispe-Salcedo Angela, 大島 勇人

Div Anat Cell Biol Hard Tissue, Niigata Univ Grad Sch Med Dent Health Sci

【Aim】Osteopontin (OPN) is an extracellular protein that plays an important role on bone homeostasis, wound healing, and immune responses. However, the crosstalk between OPN and macrophages in the afflicted dental pulp remains unknown. This study aimed to elucidate the role of OPN in the dynamics of pulpal macrophages following tooth injuries in mice molars.

【Materials and methods】The autologous transplantation experiment system of the tooth crown to the sublingual area and the replantation model were performed using 2-3-weeks-old *Opn* KO and C57BL/6 (WT) mice. Samples were processed for paraffin sections, and evaluated by hematoxylin and eosin staining, and immunohistochemistry for odontoblast-lineage cells and macrophage markers at days 1-14.

【Results】Pulpal healing was not achieved in the 3W-*Opn* KO, while the number of F4/80-positive cells significantly decreased in the coronal pulp on days 1 and 14 after replantation. Interestingly, healing occurred in the crown transplantation model of 3W-*Opn* KO, although the percentage of M2 macrophages was lower than that in WT at all time points. Additionally, transplanted crowns of *Opn* KO showed a negative trend toward reparative dentin deposition.

【Conclusion】Our current data suggests the importance of OPN in the immunological responses of the dental pulp following severe external injuries. Further *in vitro* investigations are critical to clarify the influence of OPN on other immune cell types and pulpal progenitors of the dental pulp.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-11 外エナメル上皮細胞および中間層細胞マーカーとしての *Fat2* の同定

○金城聡一郎¹, 田中 栄二¹, 工藤 保誠², 三好 圭子³

¹徳大 院医歯薬 矯正, ²徳大 院医歯薬 口腔生命, ³徳大 院医歯薬 歯学教育フロンティア

【目的】歯胚上皮は内エナメル上皮, 外エナメル上皮, 星状網, 中間層などの細胞集団から構成され, その領域特異性は歯の形態形成やエナメル質形成に重要である。Fat ファミリー遺伝子は非典型的のカドヘリンとして組織構築や細胞極性制御に関与することが知られているが, 歯胚における発現様式と機能については未解明である。そこで本研究では, マウス歯胚における Fat ファミリー遺伝子の発現を解析し, さらに外エナメル上皮細胞および中間層細胞に特徴的な *Fat2* の発現細胞に着目した。

【方法】新生仔マウス組織由来 RNA を用いて *Fat1*~*Fat4* の発現量を定量 PCR で比較した。さらに胎生期から出生時までの歯胚に対して *in situ* hybridization を行い, *Fat2* を中心に発現局在を解析した。歯原性上皮幹細胞株 M3H1 では分化過程における *Fat2* 発現を評価し, *Fat2* siRNA ノックダウンにより関連遺伝子の変化を検討した。加えて公開 single-cell RNA-seq データを用いて細胞種特異的な発現を検証した。

【結果】Fat ファミリー遺伝子はいずれも歯胚で発現したが, *Fat2* は外エナメル上皮および中間層に明瞭な局在を示した。M3H1 細胞では *Fat2* 発現が分化誘導により変動し, *Fat2* をノックダウンすると, 分化ステージマーカーである *Sox2* および *nephronectin* 発現は低下し, *Foxj1* 発現は上昇した。公開 single-cell RNA-seq 解析においても, *Fat2* は外エナメル上皮および中間層に対応する細胞集団で高い発現を示した。

【結論】*Fat2* は外エナメル上皮細胞および中間層細胞を特徴づける分子として同定された。*Fat2* 発現は, 歯胚上皮における領域特異性および細胞分化状態を示す有用な指標となる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-12 Bioactive glass 含有ゼラチンスキャフォールドを用いた歯根端切除面封鎖材料の開発とその基礎的検討

○鷺尾 絢子, 北村 知昭

九歯大 保存

【目的】複雑な根管系に起因する根尖性歯周炎では, 根管治療のみで治癒が得られず, 歯根端切除術および逆根管充填術が適応となる場合がある。逆根管充填においては, 根管内と周囲組織との感染経路の遮断が重要であり, 材料の封鎖性は予後に大きく影響する。しかし, 中長期的には材料の分解や吸収・再感染が課題となっている。本研究では, Bioactive glass (BG) を含有したゼラチンスキャフォールドを歯根端切除面封鎖材料として応用することを目的とし, その有用性を物理化学的および生物学的観点から検討した。

【方法】ゼラチン (5 wt%) に BG (0 あるいは 1 wt%) を添加し混和後, モールドに流し込み凍結処理を行い, 凍結乾燥後に 160℃で 24 時間の熱脱水架橋処理を施すことで BG 含有ゼラチンスキャフォールド (BG シート) を作製した。作製したシートはトレパンにより所定サイズに加工した。物理化学的評価として, 精製水中におけるイオン溶出挙動を ICP 発光分光分析法により測定した。生物学的評価では, ヒトセメント芽細胞 (HCEMs) をシート上に播種し, Live/Dead assay による細胞生存評価, CCK-8 assay による代謝活性評価, アルカリフォスファターゼ (ALP) 染色およびアリザリンレッド染色による石灰化能の評価を行った。

【結果】BG シートからカルシウムイオンの溶出が確認された。HCEMs はシート上で良好に生存・増殖し, 代謝活性の維持が認められた。さらに, ALP 活性の発現およびカルシウム沈着が確認され, 石灰化関連機能の促進が示唆された。

【考察】BG シートは, 細胞活性および石灰化能を促進し, ヒトセメント芽細胞の機能発現を支持する足場として機能することが示された。より安定した封鎖および組織再生環境の構築に寄与する可能性がある。以上より, BG シートは歯根端切除面封鎖材料として有望であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OE2-13 造影 CT 画像における頸部リンパ節の自動抽出および三次元的形態解析

○小高 研人¹, 大倉建一郎², 小柳 太壺², 佐藤 涼一³, 北村 啓⁴, 笠原 典夫⁴,
塩崎 一成⁵, 石束 叡², 松永 智², 阿部 伸一²

¹東歯大 放射線, ²東歯大 解剖, ³東歯大 衛生, ⁴東歯大 組織発生, ⁵日大松戸歯 解剖

【目的】口腔腫瘍の診断において、頸部リンパ節転移の有無は患者の予後に影響する重要な要素だが、画像診断における頸部リンパ節の評価は水平断面における二次元的計測および定性的所見に依存しているのが現状である。一方で、頸部リンパ節の形態については多彩なバリエーションが報告されているが、画像上で描出される頸部リンパ節の傾向を捉えることはリンパ節評価において有意義であると考えられる。本研究では、深層学習を用いた三次元セグメンテーション技術を活用することで、生体における頸部リンパ節の形態学的特徴を網羅的に抽出し、年齢、性別、および BMI といった個体属性がリンパ節の体積や個数に与える影響を定量的に解明することを目的とした。

【方法】頸部リンパ節転移を認めない患者 20 名の造影 CT 画像を対象とした。nnU-Net フレームワークを用いて頸部全域のリンパ節を三次元的に自動抽出し、各リンパ節の体積および総数を算出し、得られた定量的データと患者属性（年齢、性別、BMI）との関連性について解析した。

【結果と考察】解析の結果、計 877 個のリンパ節が同定された。個々のリンパ節の平均体積は、男性において女性よりも大きい傾向が認められ、性差による形態的バリエーションが示唆された。リンパ節総数については、年齢との間に有意な相関は認められなかったが、BMI との間には強い正の相関が確認された。これは、高 BMI 症例においてリンパ節周囲の脂肪組織が発達することで、造影 CT 画像上で明瞭に分離可能となった結果と考えられた。以上のことから、個体の体格や生理的背景が画像上のリンパ節分布特性に大きく影響する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-1 ヒト上皮増殖因子受容体 2 型陽性唾液腺癌に対する小分子抗体を用いた新規光線療法の開発

○山口 晴香, 森田 貴雄

日歯大新潟 生化

【背景・目的】近年、近赤外光免疫療法（NIR-PIT）が新たな癌治療法として注目されている。NIR-PIT とは、癌細胞特異的なモノクローナル抗体（mAb）に光感受性物質である IR700 を結合させた複合体を用いる光線療法である。複合体が受容体に結合した際に近赤外光を照射すると、光化学反応により特異的に癌細胞の細胞膜を破壊する。私達はこれまで、従来用いられる mAb の代わりに、より迅速なクリアランスと優れた組織透過性を持つ抗体小分子である Affibody（7kDa）を用いた NIR-PIT を報告してきた。2021 年にヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）の分子標的薬であるトラスツズマブが唾液腺癌に対して承認されたことを受け、本研究では HER2 陽性唾液腺癌に対する Affibody を用いた NIR-PIT を検討した。

【方法】唾液腺癌細胞（HSY）の HER2 発現をウェスタンブロットで確認し、*in vitro* で Affibody を用いた NIR-PIT を行った。治療後の細胞形態の変化を観察し、細胞生存率は PrestoBlue アッセイで測定した。*In vivo* では、HSY 細胞の皮下移植モデルマウスに HER2 Affibody-IR700Dye 複合体を尾静脈投与し、24 時間後に近赤外光（150 J/cm²）を照射した。腫瘍体積を 15 日間にわたり計測することで治療効果を確認した。

【結果】HER2 Affibody-IR700 複合体を用いた NIR-PIT により、HSY 細胞はブレブ形成を伴って死滅し、細胞生存率は約 30%であった。皮下腫瘍モデルでは、HSY 腫瘍特異的に複合体の集積を認め、NIR-PIT によって腫瘍の増大が有意に抑制された。

【結論】組織透過性の高い Affibody を用いた NIR-PIT は、唾液腺の機能を可及的に維持できる新たな治療法となる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-2 リポファジー障害が唾液腺でのリンパ球集積・線維化に及ぼす影響：部分的上皮間葉転換（pEMT）の関与

○四釜 洋介¹, 大塚 邦紘², 吉田 佳世¹, 石丸 直澄³

¹長寿セ 口腔疾患研究, ²徳大 院医歯薬 口腔病理, ³科学大 院医歯 口腔病理

【目的】我々はこれまで、加齢やシェーグレン病（SjD）における唾液腺でのリンパ球集積や線維化に、唾液腺上皮細胞の細胞老化および部分的上皮間葉転換（pEMT）を介した分泌形質の変化が関与する可能性を報告してきた。本研究では、SjD 病態への関与が示唆されている脂質代謝異常に着目し、リポファジー障害が pEMT および唾液腺病態に及ぼす影響を分子生物学的・組織学的に解析することを目的とした。

【方法】マウス唾液腺上皮初代培養細胞（MSEC）を磁気細胞分離法（MACS）により単離した。複製老化、またはリポファジー障害モデルとしてパルミチン酸（PA）で刺激し、PCR array を用いて pEMT 関連遺伝子の発現変化を解析した。組織学的解析には、自然老化マウス、SjD モデル（NFS/sld）マウス、高脂肪食（HFD）負荷マウス、およびヒト小唾液腺組織（Greenspan grade 0-4）を用い、リポファジー・pEMT マーカーおよび分泌形質の変化を免疫組織化学染色法により検討した。

【結果】複製老化および PA 刺激により、MSEC において共通して発現上昇する pEMT マーカーとして *Twist1* を同定した。一方、分泌因子の発現パターンは両群で異なっていた。組織学的解析では、自然老化マウス唾液腺において Perilipin 2 陽性の脂肪滴蓄積が認められた。HFD 負荷（10 週間）マウスでは、負荷直後には脂肪滴蓄積を認めなかったが、負荷終了後 1 年間の通常食飼育を経て顕著な脂肪滴蓄積と唾液分泌量の有意な減少が認められた。また、高齢個体および SjD モデルマウス、ヒト SjD 患者の唾液腺組織において、若齢・健常群と比較し *Twist1* および分泌タンパク質 SPARC（Osteonectin）発現が上昇した。

【結論】加齢や SjD における唾液腺病態（リンパ球集積・線維化）には、リポファジー障害を起点とした上皮細胞の老化および pEMT、それに伴う SPARC 等の分泌形質の変化が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-3 ノルエピネフリン・セロトニントランスポーター阻害薬による口腔乾燥症のメカニズムに関する新たな知見

○細井 貞則¹, 豊田 達也¹, 白勢 康介¹, 山田 悠輔¹, 姜 卓義¹, 鈴木 武志¹, 吉川 正信², 川口 充³

¹東海大 医 麻酔, ²東海大 医 臨床薬理, ³東歯大

【目的】抗うつ薬などのノルエピネフリン・セロトニントランスポーター (NET) およびセロトニントランスポーター (SERT) 阻害薬による口腔乾燥は抗コリン作用に起因するものと理解されてきた。しかし、その抗コリン活性 (K_i 値) と口腔乾燥発現頻度との間に有意な相関は認められない。本研究では NET および SERT 阻害薬による口腔乾燥の新たな機序の解明を目的とした。

【材料・方法】イソフルラン麻酔下 7-8 週齢 Wistar 系雄性ラットにトラマドール (TRM) あるいはイミプラミン (IMM) を投与し、マイクロダイアリス法/HLPC/電気化学検出器による顎下腺間質液中のモノアミン量、レーザードップラー式血流画像化装置による顎下腺の血流動態、ならびに血圧、心拍数、直腸温などを測定した。HE 染色およびアルシアンブルー・PAS 染色により、顎下腺組織の構造的変化と粘液多糖類の産生動態を評価した。

【結果及び考察】(1) ラット顎下腺の NET, SERT 遺伝子発現量は海馬のそれぞれ約 40, 130 倍であった。(2) TRM あるいは IMM の顎下腺間質内局所投与あるいは腹腔内投与は顎下腺間質液中のノルエピネフリンおよびセロトニン濃度を用量依存的に増加した。(3) TRM 腹腔内投与 50-200 分後：顎下腺血流が 20-40% 程度減少し動脈血管拡張と高度鬱滞が観察された。(4) 同 300 分後：顎下腺血流は回復したが、腺房細胞において著明な核肥大と核小体の明瞭化が観察された。これらの核肥大は断片化・著明な輪郭不整を伴わないことから、可逆的な細胞ストレス応答であると推察された。正常腺房細胞では頂端部に集中する分泌顆粒が細胞質全体に拡散することから開口分泌障害を示唆した。また、顆粒性導管管腔に粘液様栓塞が観察され、排泄障害を示唆した。

【結論】NET および SERT 阻害薬による唾液腺局所の血流量低下が唾液分泌量減少の機序となることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-4 Cdc42 は VAMP ファミリーの転写後制御を介して唾液腺の腺腔側膜形成と分泌顆粒成熟を統合的に制御する

○設楽 彰子¹, 長瀬 春奈², 大野 雄太², 片岡 嗣雄³, 佐藤慶太郎², 柏俣 正典⁴

¹朝日大 歯 生物, ²朝日大 歯 薬理, ³朝日大 保健医療 救急, ⁴朝日大 歯 基礎教育

【背景】Cdc42 は細胞極性形成や細胞内輸送に関わる低分子量 G タンパク質であり、唾液腺腺房細胞の腺腔側膜形成に必須である。腺腔側膜には水チャネル AQP5 が局在し、唾液分泌に重要な役割を果たす。我々は Cdc42 欠損により AQP5 の細胞内異常集積および分泌顆粒の形態異常が生じることを報告したが、その分子機構は不明であった。本研究では膜融合に関わる SNARE タンパク質 (VAMP, SNAP23 など) に着目し、Cdc42 欠損唾液腺における発現変化を解析した。

【結果】腺房細胞特異的 Cdc42 ノックアウトマウスの唾液腺において、VAMP2 タンパク質が約 55%, VAMP4 タンパク質が約 58%, それぞれ有意に低下していたが、いずれも mRNA の発現量には変化が認められなかった。一方、VAMP8・SNAP23・EEA1・Arp3 には有意な変化がなく、VAMP2 および VAMP4 が選択的に転写後制御を受けることが示された。また LC3B および P62 の解析から、オートファジーの亢進による VAMP 分解は示されなかった。

【考察】本結果は、Cdc42 が VAMP2 および VAMP4 の転写後制御を介して唾液腺腺房細胞の細胞内輸送を制御することを示唆する。VAMP2 は Rab11a 陽性アピカルリサイクリングエンドソームの腺腔側膜への融合に必要であり、その低下は AQP5 の腺腔側膜への輸送障害をもたらすと考えられる。一方、VAMP4 は分泌顆粒の成熟過程に関与することが知られており、その低下は我々が以前報告した分泌顆粒の形態異常を説明しうる。すなわち Cdc42 は、腺腔側膜形成と分泌顆粒成熟という異なる二つの輸送経路を、VAMP2 および VAMP4 の転写後制御を介して統合的に制御する可能性がある。本知見は口腔乾燥症やシェーグレン症候群における唾液腺分泌障害の分子基盤の理解につながるものと期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-5 損傷後の中枢神経系で瘢痕組織を形成する線維芽細胞の発生起源の多様性

○吉岡 望¹, 大島 勇人², 吉本 由紀³, 井関 祥子³, 藤原 尚樹¹

¹岩医大 解剖 機能形態, ²新潟大 院医歯保 硬組織形態, ³科学大 分子発生・口腔組織

中枢神経系（CNS）の損傷治癒過程において、線維芽細胞によって形成される瘢痕組織は軸索再生を強力に阻害する。CNSの線維芽細胞には髄膜線維芽細胞と血管周囲線維芽細胞が存在するが、本研究では髄膜線維芽細胞の損傷後の動態と、部位による発生起源の多様性を検証した。初めに髄膜線維芽細胞を特異的に標識するために、Cre 依存的にtdTomatoを発現する*Ai14*レポーターマウス的大脑皮質周囲の髄膜にCreを発現するアデノ随伴ウイルスを感染させることで髄膜選択的な蛍光標識法を確立した。このマウス的大脑皮質への神経毒の注入により局所的な損傷を施すと、損傷部に分布するtdTomato陽性細胞の多くは、瘢痕組織をつくる線維芽細胞であることから、髄膜線維芽細胞が瘢痕組織を形成することを示した。次に、マウス遺伝学による細胞系譜追跡を用いて瘢痕組織を形成する線維芽細胞の発生起源として神経堤細胞と中胚葉の関与を検証した。髄膜は、前脳では神経堤細胞（NCC）に由来するのに対して、小脳、脳幹、脊髄では中胚葉に由来することが知られている。今回、NCCならびに中胚葉選択的なCreドライバーマウスと*Ai14*レポーターマウスを掛け合わせて、大腦皮質で瘢痕組織をつくる線維芽細胞がNCC由来であるのに対して、小脳や脳幹で瘢痕組織をつくる線維芽細胞が中胚葉由来であることを示した。したがってCNSで瘢痕をつくる線維芽細胞の発生起源には領域選択的な多様性が存在した。以上の結果から、NCCと中胚葉という二つの異なる発生起源を持つ線維芽細胞が脳の脳領域選択的に瘢痕組織を形成することが明らかになった。本知見は、CNS病態に関与する線維芽細胞の異質性について、発生起源の多様性という新たな視点を与えるものである。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-6 結紮誘導歯周炎モデルマウスを用いた口腔-生殖連関の検討

○林 陽平^{1,2}, 塚原 悠太^{1,3}, 小栗 瑞希¹, 片桐さやか^{1,2}

¹科学大 院医歯 口腔生命, ²科学大 国際医工 口腔科学 全身健康, ³科学大 院医歯 歯周病

【目的】歯周病に伴う口腔内細菌叢破綻（oral dysbiosis）は、男性の精子濃度や運動性、女性の多嚢胞性卵胞症候群といった生殖機能との関連が疫学的に報告されているが、その因果関係や分子基盤は解明されていない。本研究では特定の細菌を投与しない結紮誘導歯周炎モデルを用い、oral dysbiosisが雌雄の配偶子形成・生殖機能に及ぼす影響と、その分子機構を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】9週齢C57BL/6J雌雄マウスに対し上顎右側第二臼歯へ6週間の絹糸結紮を施し、歯周炎モデルを作製した。雄マウスでは精巣と精巣上体を採取し、組織学的解析、遺伝子発現解析、および精子プロファイル解析を行い、精子形成および精子機能の変化を評価した。雌マウスでは卵巣を採取し、組織学的解析および遺伝子発現解析を実施し、卵巣内細胞の機能的変動の推定を行った。

【結果と考察】歯周炎誘導群の雄マウスでは、対照群と比較して精子濃度の有意な低下と精子運動性の低下傾向が認められた。また歯周炎精巣では精子形成関連遺伝子群の発現低下と炎症関連遺伝子群の発現上昇が認められ、さらに未分化精原細胞の蓄積が確認された。これらの結果は、oral dysbiosisが精巣内炎症を介して精子形成を障害し、精子機能低下を誘導する可能性を示唆する。一方、雌マウスでは卵胞数や卵胞径に顕著な変化は認められなかったものの、卵巣において酸化リン酸化および脂肪酸酸化関連遺伝子の発現低下と、解糖系関連遺伝子の発現上昇が認められ、卵巣におけるエネルギー代謝リプログラミングが示唆された。以上より、oral dysbiosisは雄では精巣炎症・精子形成障害・精子機能低下を誘導し、雌では卵巣のエネルギー代謝経路を再構築することで、生殖機能に広範な影響を及ぼす可能性が示された。本研究は、歯周炎を起点とした口腔-生殖連関の分子基盤を示す知見として、生殖医学および周産期医学に新たな視点を提供する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-7 マウス胎仔の口蓋突起における硬さ測定と上皮・間葉組織の硬さへの関与

○長坂 新¹, 小野澤 豪^{1,2}, 藤井みゆき¹, 坂東 康彦¹, 天野 修¹

¹明海大 歯 組織, ²明海大 歯 口腔顎顔面外科

哺乳類の二次口蓋は口蓋突起の伸長, 挙上, 癒合といった複雑な形成過程を経て完成する. 口蓋突起の挙上は鉛直方向に伸びる口蓋突起が水平方向へと持ち上がる現象であり, マウス胎仔の口蓋挙上は胎生 13.5 日目から 14 日目にかけて生じる. 挙上の原動力として物理的・力学的な要因が関与することが示唆されているが, 定量的な計測が難しく不明な点が多かった. 本研究では, 物理的特性のひとつである硬さに着目し, 口蓋突起の硬さ測定, および硬さを生む原因を明らかにすることを目的とした. 挙上前後における違いを捉えるため, 胎生 13.5 日目と 14 日目のマウス胎仔の口蓋突起を対象とし, 計測部位は anterior 部 (臼歯歯胚より前方, A 部), posterior 部 (臼歯歯胚より後方, P 部) の 2 部位, さらにそれぞれの舌側と頬側とした. 原子間力顕微鏡を用いて弾性率 (硬さ) 測定を行い, 免疫染色によって上皮組織と間葉組織の構成要素を解析することで硬さを生む原因を調べた. 弾性率は, 挙上前の A 部では舌側・頬側で差がなく, P 部では頬側がより値が大きかった. 挙上後は A 部, P 部ともに舌側と頬側に差はなかったが, 挙上前に比べて値が大きかった. この差を生む原因を明らかにするため, 上皮細胞の厚さを計測したところ, 挙上前の P 部では頬側が厚く, A・P 部ともに挙上前よりも挙上後が厚かった. また, 間葉組織内の血管および神経の面積を計測した. 血管は, A 部では挙上前後ともに口蓋突起全体に分布しており, P 部では頬側部の方がより多く分布していた. また神経は, A 部では口蓋突起の中心部分に存在し, P 部では頬側部により多く分布していた. 以上から, 口蓋突起の硬さは上皮組織の個々の細胞の厚さが影響すること, 間葉組織内の血管や神経の分布は影響が小さいことが示唆された.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

OF2-8 ラット胚の初期発生段階における頭部神経堤細胞の形成と移動に対するバルプロ酸の影響

○Imai Hajime¹, 鈴木 礼子²

¹奥羽大 歯 口腔解剖, ²科学大 院医歯 分子発生・口腔組織

頭部の神経堤細胞 (NCC) は, 頭部顔面の発達に重要である. また, 妊娠中の女性にバルプロ酸 (VPA) を投与すると, 子供の頭部顔面に先天性奇形が生じる. しかしながら, VPA が哺乳類の頭部 NCC に及ぼす *in vivo* での影響については不明な点が多い. そこで, 本研究では, 頭部神経堤細胞の形成と移動に対する VPA の影響を解明することを目的とした. 頭部の神経堤 (NC) を形成する直前に VPA/生理食塩水を単回投与した, 妊娠ラットから胎仔を摘出し, ホールマウントの免疫組織化学と *in situ* ハイブリダイゼーションを行い, 頭部 NC の上皮間葉転換 (即ち, 頭部 NCC の形成) 及び頭部 NCC の移動に関連する遺伝子転写産物の局在変化を調べた. その結果, 中脳から後脳前方 (R1/2) の神経堤において (これらは, 後に頭部 NCC を形成し, 前頭鼻隆起や第 1 鰓弓へ移動する), VPA 投与により Hoxa2 mRNA が異所性に検出され, Sox9 mRNA の発現が低下し, 抗 SNAIL2 抗体に陽性の NCC の形成が抑制されることがわかった. また, Hoxa2 mRNA 陽性の NCC は BA2 で正常に検出されたが, 通常 Hox 遺伝子を発現しない FNM と BA1 で異常に検出されたことから, VPA による頭部 NCC の移動異常が示唆された. 全胚培養系を用いた *in vitro* での上記の結果の検証実験では, 中脳-後脳前方から前頭鼻隆起/第 1 鰓弓に移動する神経堤細胞が減少し, 代償性に後脳後方 (R4) の神経堤細胞が前頭鼻隆起/第 1 鰓弓に移動することが明らかになった. これらの結果は, VPA が発生段階特異的に中脳-R1/2 NCC の形成, 及び, 遊走を減少させ, 代償性に, R4 NCC の移動異常を引き起こすことを示しており, これらの NCC の形成と移動の異常が三叉神経の軸索伸長の阻害と頭部の縮小を引き起こすことを示唆している.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

OF2-9 加齢に伴う舌内筋質の部位特異的变化と筋萎縮機序の解明—高齢者献体を 用いた組織学的検討—

○北村 啓¹, 小高 研人², 笠原 典夫¹, 阿部 伸一³, 山本 仁¹

¹東歯大 組織発生, ²東歯大 放射線, ³東歯大 解剖

加齢に伴う筋機能低下（サルコペニア）では、筋量のみならず筋線維と結合組織などの割合を反映する筋質の重要性が指摘されている。この概念は嚥下関連筋にも当てはまり、筋質変化の解明は摂食嚥下障害の病態理解に不可欠である。舌は摂食嚥下に加え構音や呼吸にも関与する多機能器官であり、部位ごとに筋質が異なることが知られているが、加齢に伴う部位差の詳細は明らかでない。本研究では高齢者献体22体を対象とし、舌の主要筋であるオトガイ舌筋を前部・中部・後部の3領域に分割して採取し、パラフィン包埋後に横断切片を作製した。Masson-Goldner染色および免疫組織化学染色（抗slow MHCH, fast MHCH, CD68, Perilipin1抗体）を用い、筋線維保有率、遅筋・速筋線維率、マクロファージ数、脂肪細胞保有率を測定し、それぞれの関連性を解析した。なお、本研究は東京歯科大学倫理審査委員会（No.1104）の承認を得ている。筋線維保有率は前部から後部にかけて有意に低下し、舌後部で顕著な筋萎縮が認められた。筋線維タイプでは、後部ほど遅筋線維が有意に多く、速筋線維は少なかった。また後部では筋線維保有率と遅筋線維率に正の相関がみられた。マクロファージ数には部位差は認められなかったが、筋線維保有率と負の相関を示し、特に遅筋線維の分解に関与する傾向が示唆された。さらに筋束内脂肪は前部から後部にかけて有意に増加し、マクロファージ数と正の相関を示した。以上より、舌後部では遅筋優位の筋線維構成に加え、脂肪細胞の増加とそれに伴うマクロファージの集積が生じ、遅筋線維の分解を促進することで筋萎縮が進行している可能性が示された。これらの知見は、舌内の部位特異的な筋質変化が嚥下機能低下に与える影響を理解する上で重要であり、高齢者の摂食嚥下障害の予防や治療戦略の構築に寄与することが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-10 *Mitf* 遺伝子変異が咬筋の発達過程で microRNA の発現に及ぼす影響

○成山明具美¹, 大貫 芳樹², 吹田 憲治², 松原 廉¹, 石川美佐緒³, 伊藤 愛子⁴,
松尾 一朗⁵, 早川 佳男⁶, 朝田 芳信¹, 奥村 敏²

¹鶴大 歯 小児, ²鶴大 歯 生理, ³鶴大 歯 口腔解剖, ⁴鶴大 歯 矯正, ⁵東医大 口外, ⁶鶴大 歯 麻酔

【目的】小眼球症関連転写調節因子 MITF（Microphthalmia-associated transcription factor）は慢性カテコラミン刺激による心肥大および線維化、アポトーシスの発症過程に重要であることが報告されているが、咬筋における生理機能については不明である。そこで、我々は、*mitf* 遺伝子変異型マウス（*mi/mi*）を用いて、咬筋の組織リモデリング（肥大、線維化、アポトーシス）と骨格筋の正常な発達段階に重要な microRNA に対する *mitf* 変異の影響を解析した。

【方法】12週齢雄の *mi/mi* および野生型（wild-type: WT）マウス咬筋および前脛骨筋の筋線維横断面積（Cross sectional area: CSA; μm^2 ）、線維化、アポトーシスについて解析した。また、関連するシグナル因子の活性化レベルをウェスタンブロッティング法にて解析した。さらに、Real-time PCR を用いて miR-1, -206, -133a の発現について解析した。

【結果】組織学的解析により *mi/mi* 咬筋では、WT 咬筋と比較して CSA の減少および線維化領域とアポトーシスの増加がみとめられた。また、Real-time PCR 解析により WT 咬筋では、miR-1 が生後 4、12 週齢で増加したのに対し、*mi/mi* では、発現量に変化が認められなかった。さらに、WT 咬筋では、miR-206 が生後 4 週齢で増加し、生後 12 週齢で減少したのに対し、*mi/mi* では、1-12 週齢の間に発現量の変化が認められなかった。miR-133a では、WT, *mi/mi* ともに 1-12 週齢間で発現量の変化は認められなかった。

【結論】MITF は咬筋の組織リモデリングに重要な役割を果たし、それに microRNA も関与している可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-11 咬合異常による心機能障害に対する Epac 選択的抑制剤 ESI-09 の保護効果

○安部真理子¹, 大貫 芳樹², 吹田 憲治², 石川美佐緒³, 伊藤 愛子¹, 松尾 一郎⁴,
三ツ林喬央², 松原 廉⁵, 友成 博¹, 奥村 敏²

¹鶴大 歯 矯正, ²鶴大 歯 生理, ³鶴大 歯 解剖, ⁴東医大 口腔外科, ⁵鶴大 歯 小児歯

【目的】咬合異常は交感神経活性を高め、心疾患発症のリスクファクターとなることが報告されている。我々は新規 cAMP 活性化因子 Epac (exchange protein directly activated by cAMP) 欠損マウスは、慢性カテコラミン刺激に対し抵抗性を示すことを明らかにした。以上の研究成果を踏まえ「Epac 選択的抑制剤 ESI-09 は、咬合異常により誘導される心機能障害に対して保護効果を示す」という仮説をたて、その検証をマウス下顎切歯に歯科用レジンを着着して作成する咬合挙上 (Bite-opening; BO) マウスモデルを用いて検証した。

【方法】雄性マウス (16 週令; C57/BL6), 対照群, BO 群, ESI-09 (0.1 g/l を含む飲料水), ESI-09+BO の 4 群に分け、BO 処置 2 週後、心筋収縮能 (心エコー) を計測した。生理学実験終了後に心筋を摘出し、組織学的解析として、HE 染色 (細胞肥大), Masson trichrome 染色 (線維化), TUNEL 染色 (アポトーシス), 8OHdG 染色 (酸化ストレス), メカニズムの解析のためウェスタンブロッティングを行った。

【結果】心肥大の程度 (心筋重量 (mg)/脛骨長 (mm)) は、4 群間で有意差は観察されなかった。心筋収縮能は、対照群と比較して BO 群で有意に減少したが、その減少は ESI-09 の併用により有意に抑制された。組織学的解析の結果、心臓線維化ならびに心筋細胞のアポトーシス、酸化ストレスの割合は、BO 群で有意に増加したが、その増加は ESI-09 の併用により有意に抑制され、ウェスタンブロッティングの結果より心臓保護効果を示すシグナルの活性化が確認された。

【結論】咬合異常による心機能障害に対し ESI-09 は保護効果を示すことが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-12 咬合不調和に起因する心機能障害に対する Empagliflozin の心臓保護効果

○野村 高子¹, 石川美佐緒², 三ツ林喬央¹, 松原 廉³, 安部真理子⁴, 松尾 一郎⁵,
吹田 憲治¹, 大貫 芳樹¹, 奥村 敏¹

¹鶴大 歯 生理, ²鶴大 歯 解剖, ³鶴大 歯 小児歯, ⁴鶴大 歯 矯正, ⁵東医大 茨城医療セ 共同研究セ

【目的】口腔疾患と全身性疾患が関連していることは広く周知されており、その中で咬合不調和による慢性的ストレスは、心臓をはじめとする全身臓器に影響を及ぼす誘因となることが知られている。Sodium glucose cotransporter (SGLT2) 阻害薬である Empagliflozin (EMPA) は 2 型糖尿病治療薬として開発されたが、心不全治療薬としての有効性が近年報告されている。しかしながら口腔疾患に起因する心機能障害に対する心臓保護効果に関しては不明である。本研究では下顎前歯に厚さ 0.7 mm の歯科用レジンを着着した開口負荷 (bite-opening; BO) マウスを用いて、咬合異常に起因する心機能障害に対する EMPA の心臓保護効果を検討した。

【方法】C57BL/6J マウス (オス, 16 週齢) を用いて、Control 群, BO 処置群, EMPA 単独投与 (30 mg/kg/day) 群, BO 処置および EMPA 投与の併用群 (BO+EMPA 群) の 4 群を作製した。BO 処置 2 週後、心エコーにて心機能測定を実施し、その後心臓摘出および各臓器重量測定を行った。組織学的解析として、心筋細胞断面積 (Cross sectional area: CSA) 測定, Masson-trichrome 染色 (心筋線維化), TUNEL 染色 (心筋細胞アポトーシス) を行った。

【結果】4 群間で、体重当たりの心重量に有意差はみられなかった。心エコー測定において、Control 群に比較して BO 処置群の心機能は有意に低下したが、BO 処置および EMPA 投与の併用群では有意に低下が抑制された。また、心筋 CSA, 線維化領域およびアポトーシス陽性核割合については BO 処置群で有意に増加したが、BO 処置および EMPA 投与の併用群では有意に増加が抑制された。

【結論】咬合異常に起因する心疾患に対する EMPA の心臓保護効果が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-13 咬合不調和による咬筋の組織リモデリングにおける酸化ストレスの影響

○松原 廉¹, 吹田 憲治², 成山明具美¹, 伊藤 愛子³, 松尾 一郎⁴, 大貫 芳樹²,
朝田 芳信¹, 奥村 敏²

¹鶴大 歯 小児歯, ²鶴大 歯 生理, ³鶴大 歯 矯正, ⁴東医大 茨城医療セ 口外

【目的】歯の喪失や不正咬合, 補綴物の不適合などにより引き起こされる咬合異常は全身の諸器官に対し慢性的ストレスを誘導することが知られている。さらに咬合異常に起因する慢性的ストレスは心臓など全身の臓器に対して悪影響を及ぼすことが示唆されている。我々はこれまでに開口負荷 (bite-opening: BO) 処置を行った咬合不調和モデルマウスを用いて慢性的なストレスが咬筋に与える影響と咬筋に対する慢性的なストレスに対してアロプリノール (ALLO) を用いて検討してきた。

【方法】C57BL/6 マウス (雄性, 16 週齢) を用いて Control 群, BO 群, ALLO 群, BO+ALLO 併用群の 4 群を作製した。BO 処置後 2 週間飼育した。BO は歯科用レジンを装着して 0.7 mm 開口負荷により, 咬合不調和を誘発させ, ALLO は自由飲水とした。BO 処置後 2 週にわたり体重測定を行い, 安楽死後咬筋の摘出と重量測定を行った。組織学的分析として HE 染色, マッソントリクローム染色, TUNEL 染色, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) 染色を行い, 生化学的分析として線維化, アポトーシス, 酸化ストレスに関するタンパク発現量をウェスタンブロッティング法により解析した。

【結果】組織学的解析では Control 群と比較し BO 群では咬筋の CSA は有意に減少し, 線維化領域, アポトーシス陽性細胞率, 8-OHdG 陽性細胞率は有意に増加し BO は他群に対して有意にストレスに対する影響が認められた。ALLO は BO に対して線維化領域, アポトーシス陽性細胞率, 8-OHdG 陽性細胞率で抑制的な効果が認められた。分子化学的解析では線維化, アポトーシス, 酸化ストレスに関係する各タンパク質は BO 群では有意に増加し, ALLO は BO に対して抑制的な効果が認められた。

【結論】咬合不調和によ咬筋のリモデリング発生過程における酸化ストレスの重要性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OF2-14 マウスにおける簡便な咬合力測定方法の開発

○松尾 一郎¹, 大貫 芳樹², 吹田 憲治², 石川美佐緒⁴, 伊藤 愛子³, 関 素子³,
武田 莉³, 野村 高子², 成山明具美⁵, 奥村 敏²

¹東医大 茨城医療セ 共同研究セ, ²鶴大 歯 生理, ³鶴大 歯 矯正, ⁴鶴大 歯 解剖,
⁵鶴大 歯 小児歯

【研究背景・目的】近年口腔機能が複合的に低下している状態を指す包括的な歯科疾患として「口腔機能低下症」が定義された。疫学的研究からも口腔機能低下症に罹患している患者と心不全などの基礎疾患の発症の増加には相関関係があることが報告されており, 健康寿命の延伸の観点からも口腔機能低下の病態メカニズム解明は重要な課題である。口腔機能低下症の診断基準の一つに咬合力が含まれているが, 従来マウスなどの小動物に対する咬合力測定は咀嚼筋である咬筋の筋電図を測定することで評価されることが多かった。しかしながら筋電図計の設置は煩雑で長時間の侵襲を伴う手術が必要であること, 測定装置も高額であるため, 簡便性や動物愛護の観点からも多くの欠点を有する。口腔機能低下症の病態解明を推進する上でもマウスなどの小動物に対して簡便な咬合力測定方法の開発は必要だが, 現状適切な方法は存在しない。そこで我々はマウスの咬合力を簡便に測定可能な方法を開発することを目的に, デンタルプレスケール 2[®]を使用した方法を考案した。

【実験方法】C57BL/6J (12w) 雄性マウスを使用した (n=10)。3 種混合麻酔にて麻酔後, 脱毛クリームにて右側咬筋周囲を脱毛した。3×8 mm に切り出したデンタルプレスケール 2[®] (GC 社) を口腔内に挿入し, 電気刺激プローブを咬筋起始・停止部に接触後, 50 Hz 5 秒間, 電圧を 90 V→70 V→50 V→30 V の条件で電気刺激を与え咬筋を収縮させた。これを 2 回繰り返す, デンタルプレスケール 2 は測定毎に交換した。測定終了後, 解析スキャナーにて咬合力 (N) を測定し, 測定値が高い方を測定値とした。

【結果】70 V と 90 V 間での咬合力に有意差は認めなかったが, 50 V・30 V では 70・90 V と比較し咬合力は有意に低下した。

【結論】本測定方法はマウスなどの小動物において低侵襲に測定可能であり, 簡便に咬合力を測定できる方法であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-1 大脳皮質の抑制性シナプスで誘発される GABA_B受容体に依存した長期増強応答

○山本 清文, 小林 真之

日大 歯 薬理

大脳皮質島嶼野 (IC) には, 多様なサブタイプに分類される抑制性ニューロンが存在し, 周囲ニューロンへ投射している。このうち, 高頻度発火型抑制性ニューロン (FSN) は, 興奮性錐体ニューロン (PN) に対して強力な抑制性シナプスを形成する。これまで, 中枢神経系の多くの興奮性シナプスにおいて, シナプス伝達の変化が長時間持続する長期可塑性が誘発されることが知られており, 様々な長期抑制 (LTD) および長期増強 (LTP) の誘発機序が提唱されてきた。しかし, FSN-PN シナプスにおける長期可塑性の分子機構は未だ十分に解明されていない。そこで本研究では, FSN-PN 抑制性シナプスにおける長期可塑性の機構解明を目的とした。最大 4 ニューロンからの同時ホールセル・パッチクランプ記録法を用いて, 単一 FSN から複数の PN への単一抑制性シナプス応答 (uIPSC) を解析し, 2 連刺激に基づく *paired-pulse ratio* (PPR) を算出した。その結果, θ バースト刺激 (TBS) により, 同一刺激条件下であるにもかかわらず, LTP が生じる PN と LTD が生じる PN が存在することが明らかとなった。低濃度バクロフェンの投与は, FSN-PN シナプスにおいて LTP 様応答を誘導したことから, LTP 誘発には GABA_B 受容体を介したシグナル伝達が関与することが示唆された。実際に, GABA_B 受容体拮抗薬やシナプス前 FSN への GTPase 阻害薬の細胞内投与によって LTP 誘導は抑制され, さらに PLC 阻害薬 U73122 の細胞内適用でも同様に LTP が抑制された。FSN に Ca²⁺ 蛍光色素を細胞内灌流したイメージングでは, 低濃度バクロフェンにより細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇が観察された。加えて, IP₃ の細胞内投与により LTP 様応答が誘導された。以上の結果から, TBS 前の PPR が可塑性の方向性を規定し, FSN-PN 抑制性シナプスにおける LTP は, シナプス前 GABA_B 受容体—PLC—Ca²⁺ シグナル経路に依存して誘導されることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-2 閉口筋に生じる固有感覚が入力する小脳核から視床への投射の特徴

○吉田 篤^{1,2}, 佐藤 文彦¹, 堤 友美³, 橘 吉寿⁴, 大井 優紀⁵, 森田 章子²,
孫 在隣¹, 古田 貴寛¹

¹阪大 院歯 口腔解剖 2, ²宝塚医療大 口腔保健, ³兵庫医大 医 解剖, ⁴神戸大 院医 生理, ⁵宝塚医療大 鍼灸

運動制御に関わる小脳の神経機構は十分には解明されていない。ラットを用い, 咬筋の電気刺激および受動的開口に対する応答を記録して, 閉口筋筋紡錘 (jcms) に生じる固有感覚が入力する小脳の中位核背外側瘤 (IntDL) と内側核背外側隆起 (MedDL) を同定した。そこに順行性神経トレーサーである BDA を微量注入して視床投射を調べた。jcms に生じる固有感覚が入力する IntDL と MedDL を, それぞれ jcms-IntDL, jcms-MedDL と呼ぶ。jcms-IntDL と jcms-MedDL からの投射が終止する視床部位は, BDA 注入部位に対して対側優位で両側の背側視床に認められた。全体的には, jcms-IntDL からよりも jcms-MedDL からの投射が強いように見えた。両小脳部位からの投射部位はかなり重複していたが, 違いも認められた。つまり, jcms-IntDL は主に, 視床の内側腹側核と外側腹側核, 前腹側核, 中心傍核, oval paracentral nucleus (楕円形中心傍核) に, jcms-MedDL は主に, 内側腹側核と外側腹側核, 中心傍核に加え束傍核と外側中心核にも投射した。対側の外側腹側核と外側中心核, 中心傍核, 束傍核への投射は, jcms-MedDL からのほうが jcms-IntDL からよりも強かったが, 対側の前腹側核と楕円形中心傍核への投射は逆であった。jcms に生じる固有感覚が三叉神経上核から出る三叉神経毛帯を通して入力することが報告されている視床の楕円形中心傍核と後内側腹側核尾腹内側縁のうち, 前者へは jcms-IntDL からの強い投射に加えて jcms-MedDL からの弱い投射も認められたが, 後者へは両小脳部位のいずれも投射しなかった。本研究で明らかになった小脳視床路の機能を, 既に報告されている視床-大脳皮質路と小脳-橋延髄路の機能と比較して考察した。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-3 眼窩下神経損傷モデルにおける島皮質出力抑制による疼痛制御

○小林 理美^{1,2}, 藤田 智史², 小林 真之¹

¹日大 歯 薬理, ²日大 歯 生物

口腔顔面領域の痛み情報は島皮質を含む痛み関連領域に送られる。島皮質から腕傍核または三叉神経脊髄路核尾側亜核への下行性投射をそれぞれ選択的に活性化すると、痛み関連行動が増加することが知られている。すなわち、島皮質の出力を抑制することで口腔顔面領域の痛みを抑制できる可能性が高い。そこで本研究では、DREADD システムを用いて、抑制性ニューロンの一つである parvalbumin 陽性細胞 (PV 細胞) を選択的に活性化、もしくは興奮性出力細胞である錐体細胞を抑制することで島皮質の出力を制御し、正常ラットまたは眼窩下神経損傷モデルにおいて、口腔顔面領域の痛み関連行動に及ぼす影響を調べた。実験では、右頬に赤外線レーザーによる侵害熱刺激を与えたときの痛み関連行動を評価した。口腔顔面痛に対する PV 細胞の選択的活性化の効果を評価するために、parvalbumin-Cre ラットの両側島皮質に、アデノ随伴ウイルス AAV-DIO-hM3Dq を注入した。ラットに deschloroclozapine (DCZ; 0.1 mg/kg, i.p.) を投与し、人工ムスカリン型受容体である hM3Dq を介して PV 細胞を活性化させた。その結果、島皮質の PV 細胞の活性化によって正常なラットでは侵害熱刺激に対する痛み関連行動は抑制されたが、眼窩下神経損傷モデルラットではその効果がなかった。次に、両側島皮質にアデノ随伴ウイルス AAV-CaMK2 α -hM4Di を注入し、人工ムスカリン型受容体である hM4Di を介して島皮質の錐体細胞を選択的に抑制すると、DCZ の投与によって正常なラットで侵害熱刺激に対する痛み関連行動は抑制され、この効果は眼窩下神経損傷モデルラットでも認められた。これらの結果は、神経障害性疼痛が、島皮質の PV 細胞→錐体細胞の抑制性シナプス伝達を可塑的に抑制している可能性を示唆する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-4 生後発達から老化に至るまでにみられる、視床の樹状突起スパインの形態変化

○倉本恵梨子¹, 後藤 哲哉²

¹鹿大 院医歯 2 生化, ²鹿大 院医歯 機能形態

神経細胞の樹状突起スパインは、他の興奮性の神経細胞からの軸索入力を受けるための、シナプス形成の場として働く。スパインは、シナプス特異的な情報伝達や可塑性に関与しており、大脳皮質、海馬、小脳において集中的に研究されてきた。出生後の大脳の発達過程において、スパインは過剰に形成され、その後、適切な除去によって機能的な神経回路が形成されることが知られている。一方、視床の神経細胞のスパインについては、100 年以上前にゴルジ染色法を用いて、その存在が初めて実証されて以来、研究の進展はほとんど見られていない。我々は最近、ゴルジ染色法およびアデノ随伴ウイルスベクター標識法を用いて、マウス、ラット、およびサルの大脳皮質における視床の樹状突起にスパインが存在することを発見し、電子顕微鏡観察、カルシウムイメージングおよびパッチクランプ記録法を用いて、それらがシナプスとして機能していることを明らかにした。本研究では、主にゴルジ染色法を用いてマウス視床の樹状突起スパインを可視化し、出生後の発達過程における樹状突起とスパインの形態および密度の変化を解析した。生後 8 日以前は、視床の神経細胞の樹状突起は短く、分枝やスパインも少なかった。生後 12 日目頃から、樹状突起が伸長し、filopodia 型スパインが形成され始めた。生後 14 日目までに、filopodia 型スパインの長さや密度は増加した。生後 16 日以降、多くのスパインが stubby 型または mushroom 型スパインへと移行した。スパインの密度は生後 30 日頃にピークに達し、その後は加齢に伴い徐々に減少した。視床におけるスパインの出生後の発達過程は、以前に報告された大脳皮質におけるスパインの出生後の発達と類似している。これは、視床のスパインもまた、出生後の発達過程において過剰に形成された後、適切に除去され、その結果として機能的な神経回路が形成されることを示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-5 歯根膜由来 Wnt5a を介した口腔-脳連関機構の解析 — 行動解析・MRI・NanoTerasu 放射光解析による検討 —

○高橋かおり¹, 佐藤 匡², 赤坂龍之介¹, 小久江優希¹, 加藤 大花¹, 吉田 卓史³,
中村 卓史¹, 若森 実¹

¹東北大 院歯 歯科薬理, ²北大 院歯 口腔機能解剖, ³帝京平成大 薬

近年、口腔機能低下と中枢神経機能低下との関連が注目されているが、その分子機序は十分に解明されていない。我々はこれまでに、生理的機械刺激を受けた歯根膜細胞において Wnt5a 産生が亢進し、末梢神経細胞分化を誘導することを報告した (Takahashi, et al, 2022)。本研究では、歯根膜への生理的機械刺激によって誘導される Wnt5a に着目し、口腔由来液性因子が中枢神経機能に及ぼす影響について検討した。さらに、NanoTerasu 放射光解析および MRI 解析を用いて、口腔機能低下による中枢神経系の構造変化および元素局在変化を解析した。

初代培養歯根膜細胞に対し、生理的機械刺激 (15% 伸展刺激, 0.5 Hz) を負荷し、Wnt5a 発現変化を qPCR および ELISA 法により解析した。さらに、機械刺激により放出された歯根膜由来エクソソームを海馬神経系細胞へ投与し、神経細胞への取り込み、神経突起形成および細胞生存への影響を評価した。また、臼歯抜歯による口腔機能低下モデルマウスを作製し、海馬における Wnt5a 関連因子の発現解析を行った。行動解析として Open field test, Y-maze test, Novel Object Recognition test を実施した。加えて、MRI による脳構造解析および NanoTerasu 軟 X 線透過法による微量元素 X, Y の局在解析を行った。

その結果、生理的機械刺激により歯根膜細胞の Wnt5a 発現は有意に増加した。また、機械刺激負荷 PDL 細胞由来エクソソームは神経細胞の神経突起伸長および生存率を促進した。口腔機能低下モデルマウスでは、海馬の Wnt5a 関連因子の低下が認められ、Y-maze test および Novel Object Recognition test では認知機能低下傾向を示した。さらに、MRI 解析では海馬領域に構造変化傾向が認められ、NanoTerasu 軟 X 線透過法による解析では脳組織内微量元素 X, Y 素局在分布に変化が観察された。

以上より、歯根膜由来 Wnt5a を含む液性因子が中枢神経機能維持に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-6 Intraflagellar transport protein 88 による細胞恒常性制御における YAP と VGLL4 の象牙芽前駆細胞特異的関与

○河田かずみ^{1,2}, 青山絵理子², 滝川 正春², 久保田 聡^{1,2}

¹岡大 院医歯薬 口腔生化, ²岡大 院医歯薬 歯先端研セ

Intraflagellar transport protein 88 (IFT88) は、細胞周期停止期には一次繊毛形成に、さらには子宮頸がん由来細胞株等の増殖期では細胞周期移行抑制に機能する。しかし、*Ift88* をノックダウン (KD) した象牙芽前駆細胞株 (*Ift88* KD KN-3 細胞) の増殖速度はこれに反して抑制されることを我々は明らかにしている。そこで今回、*Ift88* KD 時、既報通り細胞増殖が促進される乳がん細胞由来細胞株 (*Ift88* KD MRMT-1 細胞) と対比しつつ、象牙芽前駆細胞の増殖期における IFT88 の機能の検討を行った。まず、細胞増殖制御機構の Hippo 経路の転写共役因子 Yes-associated protein (YAP) の核移行を検討した結果、*Ift88* KD MRMT-1 細胞において、それは増加したが、*Ift88* KD KN-3 細胞では増加と減少の二極性を示した。YAP 標的遺伝子の発現レベルは、*Ift88* KD MRMT-1 細胞では YAP の核内移行量と一致して増加していた。一方、*Ift88* KD KN-3 細胞においては減少しており、YAP による転写活性化が抑制されている可能性が示唆された。さらに、YAP 拮抗因子 *Vgll4* mRNA の発現レベルは、MRMT-1 細胞と比較して KN-3 細胞では高いことが分かった。また、*Ift88* KD により、VGLL4 が核移行する細胞数は MRMT-1 細胞では変動は認められなかったが、KN-3 細胞では増加した。そのため、*Ift88* KD KN-3 細胞において *Vgll4* を KD したところ、*Ift88* KD により抑制されていた細胞増殖速度がレスキューされた。しかし、発現レベルが *Ift88* KD により減少していた遺伝子のうち *Vgll4* KD によりレスキューされたのは、細胞周期制御因子ではなく、アポトーシス抑制因子 *Areg* のみだった。さらに *Ift88* KD により活性化されていたアポトーシス関連因子 Caspase3/7 は、*Vgll4* KD により抑制された。以上より、増殖期の KN-3 細胞において IFT88 は、既報と異なる特異的メカニズムにより、YAP と VGLL4 の協調的な制御を通じて、細胞恒常性をコントロールしている可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-7 I型受容体 ALK2 ノックアウトで明らかとなった BMP の新たなシグナル制御機構

○片桐 岳信

埼玉大 先端研 ゲノム基礎

骨形成に重要な成長因子 BMP の細胞内シグナルは、標的細胞が発現する I 型と II 型の膜貫通型キナーゼ受容体によって伝達される。ALK2 は、他の ALK1, ALK3, ALK6 と共に BMP を結合する I 型受容体の一つであり、細胞内領域のアミノ酸変異による機能亢進が異所性骨化 (FOP や DISH) や小児脳腫瘍 (DIPG) などの遺伝性疾患の原因となる。本研究では、筋芽細胞 C2C12 の内在性 ALK2 をゲノム編集でノックアウト (KO) すると共に、ALK2 コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製し、ALK2 による BMP シグナルの制御機構を解析した。内在性 ALK2 を KO した C2C12 細胞は、BMP7 刺激で誘導される ALP 活性が消失した。一方、親の C2C12 細胞は GDF5 刺激で ALP 活性が誘導されないのに対し、ALK2 KO 細胞は GDF5 刺激で ALP 活性が誘導された。ALK2 と ALK3 のダブル KO 細胞では、GDF5 による ALP 活性は誘導されなかった。GDF5 をマウス骨格筋に移植して異所性骨を誘導すると、コントロールマウスに比して ALK2 cKO マウスで著しく骨量が増加した。我々が確立した NanoBiT を用いた ALK2 のリアルタイム二分子会合測定法で解析すると、GDF5 刺激は 60 分後まで ALK2 ホモダイマーの形成を誘導しないものの、II 型受容体 BMPR-II 存在下では数分以内に別の I 型受容体 ALK3 のホモダイマー形成を誘導した。GDF5 刺激による ALK3 のホモダイマー形成は、ALK2 の共発現で阻害された。さらに、ALK2 の共発現は、リガンド未刺激で形成される ALK3 と BMPR-II の複合体形成を競合的に阻害した。以上の結果から、I 型受容体の ALK2 と ALK3 が II 型受容体 BMPR-II を取り合い、GDF5 の細胞内シグナルが制御される新たな機構が明らかとなった。

【会員外共同研究者：塚本翔，倉谷麻衣，福田枝里子】

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-8 咬合異常はレニン-アンジオテンシン系の活性化により、咬筋のサルコペニアならびにリモデリングを誘導する

○伊藤 愛子¹，大貫 芳樹²，吹田 憲治²，石川美佐緒³，松尾 一朗⁴，安部真理子¹，
関 素子¹，武田 莉¹，友成 博¹，奥村 敏²

¹鶴大 歯 矯正，²鶴大 歯 生理，³鶴大 歯 解剖，⁴東医大 茨城医療セ 共同研究セ

【目的】マウスの下顎切歯に歯科用レジン装着した咬合異常モデルマウス (Bite-opening; BO) を用いて、咬合異常がレニン-アンジオテンシン (RAS) 系の活性化を誘導し、心臓リモデリング (心肥大，線維化，アポトーシス) と、心機能低下を誘導すること、RAS 阻害剤 (カプトプリル: Cap) によりその効果が抑制されることを明らかにした (Ito, et al, Sci Rep 2023)。しかし、咬合異常のストレス等が咀嚼筋に与える影響についての詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では、BO マウスを用いて咬合異常が咀嚼に重要な咬筋への影響について検討を試みた。

【方法】雄性マウス (16 週令, C57/BL6) を、対照群，BO 群，Cap (0.1 g/l を含む飲料水) 群，Cap + BO 群の 4 群に分け、BO 処置 2 週後、咬筋を摘出し、体重，筋重量を調べた。組織学的解析として、線維化の割合の計測のためマッソントリクローム染色，アポトーシスの割合の計測のため TUNEL 染色，酸化ストレスの割合の計測のため 8-OHdG 染色を行った。

【結果】対照群に比べ BO 群では咬筋の重量および筋細胞横断面積は有意に減少していたが、Cap + BO 投与群では有意な減少は認められなかった。咬筋の線維化，アポトーシスと酸化ストレスの割合は、BO 群で有意に増加し、BO + Cap 群では、その効果が抑制された。

【結論】咬合異常による RAS 系の活性化は、咬筋の委縮ならびにリモデリング (線維化，アポトーシス，酸化ストレス) を誘導し、オーラルフレイルの危険因子になる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-9 小胞体ストレスは Toll 様受容体依存的炎症応答を増幅・遷延化する

○村上 智彦¹, 中南 友里¹, 高畑 佳史^{1,2}, 波多 賢二¹

¹阪大 院歯 生化, ²阪大 院歯 ゲノム編集

小胞体内腔における折り畳み不全タンパク質の蓄積は、小胞体ストレスと呼ばれる。小胞体ストレスは、糖尿病、神経変性疾患、骨・軟骨疾患、悪性腫瘍、歯周病など、多様な疾患の発症および進展に関与することが報告されている。一方、これらの疾患の病変部位では慢性炎症が認められる。これらの知見は、小胞体ストレスと炎症が密接に関連し、その相互作用が疾患病態の形成に寄与している可能性を示唆している。本研究では、炎症応答において中心的役割を担うマクロファージに着目し、小胞体ストレスと炎症との関連機構を分子レベルで解明することを目的とした。炎症刺激としてリポ多糖 (LPS)、小胞体ストレス誘導因子としてツニカマイシン (Tm) を用い、LPS、Tm、またはその併用条件下で処置したマクロファージの遺伝子発現を網羅的に解析した。その結果、LPS により誘導される炎症関連遺伝子群の一部は、Tm 併用により発現がさらに顕著に増強されることが明らかとなった。詳細な解析により、Toll 様受容体シグナルに起因する炎症応答は、小胞体ストレスによって増幅されるだけでなく、遷延化することが示された。一方、小胞体ストレス単独では十分な炎症応答は誘導されなかった。さらに、その分子機序を検討したところ、小胞体ストレスは炎症の一次応答には比較的限定的な影響しか及ぼさない一方、炎症応答の負の制御因子である Regnase-1 の発現を低下させるとともに、炎症の二次応答に重要な転写因子 IκBζ の発現増強に深く関与していた。加えて、IκBζ 欠損細胞を用いた解析から、この IκBζ の発現増強が、小胞体ストレス依存的な炎症増強における重要な因子であることが示された。さらに、小胞体ストレス依存的な炎症応答の増強は、マウス敗血症モデルにおいても確認された。以上の結果から、小胞体ストレスは炎症応答を増幅し、かつ遷延化させることが明らかとなった。

共同研究者：阪大 院歯 西村理行

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-10 miR-15b-5p によるマクロファージの炎症応答制御と歯周炎における機能的役割

○佐野 朋美¹, Yuan Meiqun¹, 溝上 顕子², 兼松 隆¹

¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ

【背景・目的】歯周炎は細菌感染に起因する慢性炎症性疾患であり、マクロファージが産生する炎症性サイトカインや活性酸素種 (ROS) が歯周組織を破壊する。近年、マクロファージが炎症性表現型へ分極する過程において、miRNA が重要な役割を担うことが注目されている。本研究は、LPS と IFN-γ 刺激に伴い発現変動する miRNA を同定し、歯周炎における機能的役割を解明することを目的とした。

【方法と結果】公開データを用いて、LPS と IFN-γ で刺激した RAW264.7 細胞で発現が低下する miRNA 群を探索した。その中から、マウス骨髄細胞由来マクロファージ (BMDM) において、定常状態では高発現しているが LPS と IFN-γ 刺激により発現が低下し、歯周炎モデルマウスの歯周組織でも健常歯周組織と比較して発現が低下する miR-15b-5p を同定した。BMDM に miR-15b-5p を導入し LPS と IFN-γ で刺激すると、対照群と比較して iNOS, CD86, CXCL10 の発現が有意に抑制された。また、培養液中の ROS や NO の産生量および炎症性サイトカインの分泌量も低下した。さらに、BMDM と ESK-1 歯肉線維芽細胞との共培養において、LPS 刺激により誘導される ESK-1 細胞の NF-κB シグナリング経路の活性化と炎症性サイトカイン発現の増強は、miR-15b-5p 導入 BMDM との共培養により有意に抑制された。標的予測と KEGG 解析の結果、miR-15b-5p の標的候補には MAPK シグナル関連分子が含まれ、BMDM へ miR-15b-5p を導入するとこれら標的遺伝子の発現は低下した。

【結論】miR-15b-5p は、マクロファージの炎症応答を負に制御することで、歯周組織破壊を抑制する可能性が示された。本結果は、マクロファージへの miR-15b-5p 導入が歯周炎の新規治療標的となり得ることを示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-11 線維芽細胞特異的ヘパラン硫酸鎖の欠失は、線維芽細胞のアポトーシス抑制を通じて創傷治癒を遅延する

○宇佐美 悠¹, Li-Jie Li^{1,2}, 廣瀬 勝俊¹, 豊澤 悟¹

¹阪大 院歯 口腔病理, ²台湾台北医学大 歯学研究科

ケロイドは、皮膚の外傷や熱傷を契機に生じる良性の線維増殖性疾患で、その病態形成メカニズムは解明されておらず、未だ確実な治療法は存在しない。我々は、*Ext1* 遺伝子の機能喪失型変異により生じる遺伝性多発性外骨腫症 (HME) 患者にケロイドが高頻度に生じるという報告をもとに、ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSP) のヘパラン硫酸鎖 (HSC) 合成と伸長に関わる *Ext1* 遺伝子がケロイド形成に関わる、という仮説をたて、線維芽細胞特異的 *Ext1* 機能欠失マウス (*Ext1KO* マウス) を作製した。まず、*Ext1KO* マウスおよびコントロールマウス (*Cont* マウス) の背部に作製した皮膚全層欠損創の治癒過程を比較したところ、*Ext1KO* マウスでは *Cont* マウスに比べ創傷の治癒が遅延することを見出した。さらに、創部の組織学的・免疫組織化学的解析を行なったところ *Ext1KO* マウスでは *Cont* マウスと比較して、線維芽細胞の筋線維芽細胞分化、線維芽細胞のアポトーシス抑制、アポトーシス細胞を貪食するマクロファージ浸潤の低下が起こっていることが明らかとなった。創傷治癒には、線維化とともに線維化を引き起こした線維芽細胞のアポトーシスとマクロファージによるクリアランスが必要と言われており、この過程が障害されることにより、ケロイドが形成される可能性が示唆された。これらの変化は、非 HME 患者のケロイドに出現する変化と共通しており、HSC の機能不全を介した創傷治癒不全の解明は、通常のケロイドの病態解明にもつながることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-12 ラットにおける気道浮腫再現組織モデル

○山崎 信也¹, 古山 昭¹, 大須賀謙二¹, 佐藤 光², 安部 将太², 川合 宏仁²

¹奥羽大 歯 口腔生理, ²奥羽大 歯 麻酔

【緒言】歯科治療でも気管挿管を伴う日帰り全身麻酔が行われているが、気管チューブの気管留置が気道へ及ぼす組織学的影響を詳細に分析した報告は少ない。そこで、ラットにおいて気道浮腫再現組織モデルの作成を試みたので報告する。

【方法】雄性 Wistar ラット (40 週齢, 12 匹, 700 ± 50 g) に 5% Sevoflurane で全身麻酔を行い、ラット用喉頭鏡でベベル付き気管チューブを経口挿管した。気管チューブに 100 g の負荷をかけ 10 分維持した後、麻酔から覚醒させ、抜管したラットをゲージに戻した。非挿管、抜管後 1h, 12h, 24h の各 3 匹のラットを、左心室から生食灌流して脱血し、4% パラホルムアルデヒドで灌流固定した。10% EDTA 緩衝液で脱灰し、パラフィン包埋後、厚さ 7 μm の気管連続切片を作製し、パラフィンを除去した。HE 染色し、封入後に光学顕微鏡で観察し、気管内腔面積と気管軟骨から上皮までの厚みを画像解析ソフトで計測した。

【結果】非挿管から 24 時間まで経時的に、気管内腔面積は約 2/3 まで有意に減少し、気管軟骨から上皮までの厚みは約 2.6 倍まで有意に増加した。本モデルにおける気道浮腫は再現性が良好であることが確認された。

【考察】本モデルでは気管挿管の機械的刺激後の経過時間により、気道粘膜の炎症が組織学的に確認された。炎症が起きた場合、ヒトよりもラットの気道閉塞度は高く、より感度が高いことが示唆された。したがって、本モデルは、気道浮腫を防止する薬剤や対策の研究に有用であると思われ、今後、日帰り全身麻酔などにおける気管挿管後の安全管理の種々の研究に有用な研究モデルになり得ると思われる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-13 模擬微小重力環境下で培養した骨芽細胞様細胞に対する LED 光の照射が細胞代謝活性に与える影響について

○永谷 理恵¹, 杉田 好彦^{2,3}, 平野 光起¹, 川口美須津^{1,3}, 田渕 雅子^{1,3}, 宮澤 健^{1,3}, 前田 初彦³

¹愛院大 歯 矯正, ²愛院大 歯 病理, ³愛院大 未来口腔医療研セ

【目的】重力負荷の変化は骨リモデリングに影響を及ぼし、帰還した宇宙飛行士には骨粗鬆症の発症が報告されている。帰還後にはリハビリテーションが行われるが、骨密度の回復にはある程度の期間が必要である。一方、LED 光の照射は骨芽細胞の活性化や骨形成促進効果が報告されている。そこで本研究では、模擬微小重力環境下で培養した骨芽細胞様細胞に LED 光を照射し、細胞代謝活性への影響を検討した。

【試料・方法】ラット大腿骨から骨髓細胞を採取した後、分化誘導培地で培養し、骨芽細胞様細胞として使用した。模擬微小重力環境 ($10^{-3}G$) の再現には重力制御装置 Gravite[®], LED 光照射には Led Hub[®] を用いた。細胞代謝活性は Cell Counting Kit-8 により評価した。

【結果】模擬微小重力環境下で 48 時間培養した細胞では、培養の直後および 3 時間後で細胞代謝活性は低下傾向を示し、6 時間後では上昇傾向を示した。また、同様に 48 時間培養した後に LED 光を照射すると、非照射群と比較して光照射直後、3 時間後、6 時間後のいずれにおいても細胞代謝活性は有意に上昇していた。

【結論・考察】今回の結果より、LED 光の照射はミトコンドリア内のシトクロム C オキシダーゼを活性化して ATP 産生を増加させることにより、低下した細胞代謝活性を改善させた可能性が示唆された。また、模擬微小重力環境下ではミトコンドリア機能が細胞代謝活性に影響を与えていると報告されていることから、今後検討する予定である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-14 骨粗鬆症における新規治療標的細胞の探索と機能解明

○神園 藍¹, 李 傲男¹, 自見英治郎^{1,2}

¹九大 院歯 口腔細胞工学, ²九大 院歯 OBT 研究セ

閉経後骨粗鬆症は、エストロゲン低下に伴う骨代謝恒常性の破綻によって生じ、高齢者の要介護化の主要因の一つである。エストロゲンシグナルは炎症応答や免疫制御に関与する NF- κ B シグナルと拮抗的に作用することが知られているが、エストロゲン欠乏時に骨量減少を誘導する細胞集団の実態は十分に明らかではない。本研究では、マクロファージ系細胞特異的 p65 欠損マウス (*p65cKO*) を用いて、エストロゲン欠乏下における骨量減少抑制機構を解析した。*p65^{flox/flox}* (*p65^{f/f}*) マウスと Tamoxifen 誘導性 *LysM-Cre* マウスを交配し、Tamoxifen 投与によりマクロファージ系細胞特異的に p65 を欠損させた *p65cKO* マウスを作製した。雌マウスに卵巣摘出術 (OVX) または偽手術 (sham) を施行し、マイクロ CT および骨形態計測により骨量を解析した。その結果、*p65^{f/f}* 群では OVX により骨密度、骨梁数、骨梁厚の低下および骨梁間隔の増大を認めた。一方、*p65cKO* 群ではこれらの変化が有意に抑制された。また、sham 群間では骨量に有意差を認めなかった。さらに、脛骨骨髓細胞を M-CSF および RANKL 存在下で培養し、破骨細胞分化を誘導したところ、*p65cKO* 由来細胞において破骨細胞の形成が抑制された。加えて、ウエスタンブロット解析により、*p65cKO* 由来細胞では p65 タンパク発現の低下を確認した。以上より、マクロファージ系細胞における p65 欠損は、エストロゲン欠乏に伴う骨量減少を抑制する可能性が示された。これらの結果は、p65 依存的にエストロゲン欠乏環境へ応答し、破骨細胞分化および骨吸収を促進する新規マクロファージ集団の存在を示唆する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-15 自然免疫応答制御分子 STING の骨形成能における新たな機能の解析

○鈴木 啓

北大 遺制研 分子生体防御

免疫アダプター分子 STING (Stimulator of Interferon Genes) は、細胞内に侵入したウイルス DNA に対する速やかなインターフェロン (IFN) や炎症性サイトカインの産生を誘導し、病原体の排除を行うことが知られている。この機構は DNA センサーである cGAS と合わせて cGAS-STING pathway と呼ばれ、ほとんど全ての多細胞生物に存在する基本的な生体防御機構である。近年、この STING はオルガネラの pH を制御するほか、骨代謝にも影響することが報告されており、その関連するシグナル経路が免疫応答に留まらない可能性が示唆されている。我々はマウス骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 において、STING が免疫応答と独立して恒常的に活性化しており、STING のリガンドが IFN の産生を誘導しない一方で細胞増殖と分化マーカーの発現抑制、特にアルカリフォスファターゼ (Alp) mRNA の転写および細胞外 ALP 活性の変化を引き起こすことを確認した。多くの細胞において、刺激により活性化された STING はエンドソーム上でクラスリン小胞による輸送を誘導し、最終的にリソソームで分解されることが報告されている。我々は MC3T3-E1 における STING の活性化阻害は骨芽細胞の形態や分化に重要な YAP の輸送とそのシグナルを抑制し、最終的に細胞形態、 β カテニンや p21 シグナルを変化させることを見いだした。本報告は骨代謝における STING の新たな機能を報告するとともに、DNA ウイルスと骨代謝疾患の関連を示唆するものであり、老化と骨代謝異常に新たな知見を提供しうるものと考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-16 転写因子 Zic1 は骨芽細胞特異的エンハンサーの活性化を介して骨芽細胞分化を促進する

○若森 幹太¹, 杉原真衣子¹, 高畑 佳史², 村上 智彦¹, 波多 賢二¹

¹阪大 院歯 生化, ²阪大 院歯 ゲノム編集

頭蓋骨は骨芽細胞が直接的に骨基質を産生し骨を形成する膜性骨化により形成される。骨形成における骨芽細胞の分化と機能は、エンハンサーが司る時空間的な遺伝子発現によって厳密に制御されている。そこで本研究では、骨芽細胞特異的エンハンサーの同定と制御機構の解明を行った。骨芽細胞、軟骨細胞、肢芽間葉系細胞のゲノムワイド解析から得られた ATAC-seq と H3K27ac ChIP-seq のデータを統合し、骨芽細胞特異的なエンハンサー領域を 5,527 領域同定した。転写因子結合モチーフ解析および RNA-seq との統合解析により、骨芽細胞特異的エンハンサーに結合し機能する転写因子の候補として Zic1 を同定した。ヒト ZIC1 遺伝子の機能獲得型変異 c.1165C>T (NM_003412.3; p.Gln389*) は、頭蓋縫合早期癒合症の原因となることが報告されている。免疫組織学的検討の結果、Zic1 は骨芽細胞およびその前駆細胞が局在する頭蓋縫合部に発現していた。Zic1 KO マウスは頭蓋縫合部の癒合不全を示す一方で、C3H10T1/2 細胞ならびに NIH3T3 細胞における Zic1 の過剰発現は骨芽細胞分化を促進した。エピゲノム解析の結果、Zic1 は Alpl 遺伝子の 35 kb 上流に位置するエンハンサー (Alpl-35 kb) に結合し活性化することを見いだした。さらに、p.Gln389* 変異は野生型に比較し Alpl-35 kb エンハンサー活性を顕著に亢進させることが明らかとなった。本研究より、Zic1 は骨芽細胞特異的エンハンサーの活性化を介して骨芽細胞分化を制御することが明らかとなった。骨芽細胞分化における Zic1 のさらなる機能解析は、頭蓋縫合早期癒合症の病態メカニズム解明に貢献すると期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-17 糖代謝障害は軟骨細胞の細胞老化と肥大軟骨様変化を引き起こす

○西田 崇¹, 長尾有里香^{1,2}, 久保田 聡¹

¹岡大 院医歯薬 口腔生化, ²岡大 院医歯薬 口腔再建外科

無血管組織の軟骨は、解糖によって主要なエネルギーを獲得しており、その阻害は重篤な軟骨変性を引き起こす。しかし、糖代謝障害が軟骨細胞にどのような変性を引き起こすのかは未だ不明である。本研究は、解糖酵素の一つであるエノラーゼを阻害するフッ化ナトリウム (NaF) を軟骨細胞に加えた時とグルコース飢餓状態にした時の影響を細胞老化の観点から検討した。4 mM の NaF をラット軟骨肉腫由来の軟骨細胞様細胞株 RCS に添加し、細胞老化マーカーである p53, p21, p16 及び軟骨細胞の肥大化マーカーである *Col10a1*, *Mmp13*, *Runx2* の発現レベルを定量 RT-PCR 法で調べた。NaF 添加 48 時間で *Tp53*, *Cdkn1a*, *Cdkn2a* の遺伝子発現レベルは有意に上昇し、*Col10a1*, *Mmp13*, *Runx2* の発現レベルも有意に上昇した。また、Senescence associated secreted phenotype (SASP) 因子である *Tnf* 及び *Il6* の発現量も著明に増加した。興味深いことに、NaF 添加 12 時間後に NaF を除去して、通常培地に戻すと細胞老化マーカー遺伝子や *Col10a1*, *Mmp13* の遺伝子発現レベルは減弱した。次に、これら遺伝子発現レベルの変動が糖代謝障害に起因するかを確認するため、RCS 細胞をグルコース飢餓状態にすると、細胞老化マーカーや *Col10a1*, *Mmp13* の遺伝子発現量は増加し、この培養系にグルコースを添加して飢餓状態を解消すると、これら遺伝子発現量の増加は減弱した。これらの結果は NaF 処置やグルコース飢餓による糖代謝障害が軟骨細胞の細胞老化と肥大化様変化を誘導するものの、その影響は可逆的であり、糖によるエネルギー獲得が軟骨細胞の分化だけでなく、細胞老化にも影響を与えることを示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-18 CCN3 は半月板欠損変形性関節症マウスモデルにおける軟骨変性に必須である

○服部 高子, 久保田 聡

岡大 院医歯薬 口腔生化

【目的】CCN (cellular communication network factor) 3 はいくつかの細胞種で細胞増殖を抑制すると報告されているが、我々のグループは最近変形性関節症の進行にともなった関節軟骨における CCN3 の発現亢進を見いだした。今回 Ccn3-KO マウスに半月板損傷 (DMM) OA モデルを作製し、Ccn3 が関節変性の進行に及ぼす役割について検討した。

【方法】Ccn3-KO マウスで DMM-OA モデルを作製し、マーカータンパク質の発現の有無を免疫組織解析により検討した。また Sox9 欠失 OA モデル軟骨組織の scRNA-Seq データの再解析を行い、CCN3 発現細胞クラスターを同定した。

【結果と考察】野生型 (WT) では DMM により関節軟骨の顕著な変性が見られ、軟骨基質分解因子の発現亢進が観察された。蛍光免疫染色により WT-DMM 軟骨組織で CCN3⁺細胞が増加していた。Sox9 欠失 OA モデル軟骨組織の scRNA-Seq の解析を行ったところ、Ccn3 は 3 つの細胞クラスターで発現しており、いずれも間葉系幹細胞マーカー CD44 positive 細胞であることから CCN3⁺細胞は間葉系幹細胞である可能性が示唆された。一方、CCN3 KO マウスでは軟骨損傷は軽減しており、Ki67⁺CD44⁺細胞が著しく増加していた。また、WT-DMM で見られた軟骨基質分解因子の発現亢進は観察されなかった。さらに *in vitro* でラット軟骨細胞株 RCS に IL-1 β を添加することによって誘導した基質分解は、Ccn3 siRNA によって有意に抑制された。これらの結果は、OA 進行下では関節軟骨における CD44⁺間葉系幹細胞の増殖が著しく誘導されるが、同細胞における増殖誘導は Ccn3 の発現上昇によって抑制され、それが OA 病態進行時における軟骨組織修復能の抑制につながっていることを示唆している。

会員外共同研究者: Janvier Habumugisha, 奥田龍一郎, 桑原実穂, 廣瀬一樹, 上岡寛

【利益相反】利益相反状態にはありません。

OG2-19 BMP9 による強力な骨分化誘導能は解糖系活性化と乳酸シグナルを介して発揮される

○成 昌典, 楠山 譲二

科学大 院医歯 生体情報継承

Bone morphogenetic protein 9 (BMP9) は, BMP2 や BMP4 を凌駕する強力な骨誘導能を有することが報告されてきたが, BMP9 による骨分化能の特異性を説明づける分子機構は十分に解明されていない. 細胞の分化プロセスには, 成熟細胞に特徴的な形質を獲得するためのエネルギー産生を達成するために, 細胞内代謝の再編が必要である. そこで我々は, BMP9 が骨芽細胞分化に特異的な代謝プログラムを促進することで, 高い骨分化能を発揮すると考えた. マウス骨芽細胞株 MC3T3-E1 およびヒト骨芽細胞株 MG63 を BMP2, BMP4, BMP9 で刺激し, 細胞外フラックス解析, メタボローム解析, RNA-seq 解析を行った. その結果, BMP9 は BMP2 や BMP4 と比較して解糖系活性化が顕著であり, ATP および乳酸産生を強く誘導した. BMP9 による乳酸増加は, 乳酸結合タンパク質 NDRG3 の安定化と, ヒストンラクチル化 H3K18la の上昇を誘導し, それぞれ骨分化関連遺伝子群の発現促進に寄与していた. さらに BMP9 による乳酸産生の主要因子として, 解糖系初期酵素 Hexokinase2 (HK2) の発現上昇を同定した. BMP9 誘導性骨分化は HK2 ノックダウンで抑制され, グルコース添加では回復せず, 乳酸添加でのみ回復したことから, 乳酸の重要性が示された. 加えて BMP9 は, 初期には KLF4 と NFATC2, 後期には KLF4 と NDRG3 が協調して HK2 発現を制御していた. このように BMP9 は, 解糖系活性化を起点とした基盤的な ATP 産生の増強に加え, 乳酸を介して活性化される NDRG3 シグナルとヒストンラクチル化による骨分化関連遺伝子の発現上昇という 3 つ組を同時に活性化することで, 強力な骨分化能を発揮していると考えられる.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

OG2-20 骨芽細胞と骨細胞のビタミン D 受容体 (VDR) は, 慢性腎臓病-ミネラル骨代謝病 (CKD-MBD) 前臨床モデルにおいて, 高リン血症, 炎症, 骨代謝回転異常症の進行を抑制する

○中道 裕子^{1,2}, 劉 子洋^{2,3}, 曹 宇航², 堀部 寛治⁴, 何 治鋒¹, 宇田川信之^{1,2,5}

¹松歯大 総歯研, ²松歯大 院 歯学独立研究科, ³河北医大, ⁴松歯大 解剖, ⁵松歯大 生化

【背景】骨芽細胞 (Ob) と骨細胞 (Ocy) が, 骨構成細胞の中では最も高く VDR を発現する. しかし, Ob・Ocy 内 VDR のカルシウム (Ca)・リン (Pi) 代謝性疾患における役割は不明である. 我々と他のグループは, Ob・Ocy 内 VDR の Ca・Pi・骨に関する生理的恒常性への寄与は限定的であることを報告した (JBMR 2017, ほか). 対照的に, Ca・Pi 代謝性疾患である高ビタミン D 症や CKD-MBD の前臨床モデルにおいて, Ob・Ocy 内 VDR は, 血中 Ca・Pi レベルと骨代謝調節に強く関与することを報告した (JSBMB 2023・2025). Ob・Ocy 内 VDR は, Ca・Pi 代謝性疾患の病態制御鍵分子である可能性がある.

【目的・結果】Ob・Ocy 内 VDR の CKD-MBD における役割を明らかにするため, 4 週間アデニン餌を Ob・Ocy 特異的 VDR 欠損 (Ob.Ocy-VDR-cKO) マウスと対照 (Osterix-Cre: VDR+/+) マウスに与え, 脛骨の RNA-seq, 組織学解析および血清生化学解析を行った. アデニン給餌は, Ob.Ocy-VDR-cKO マウスと対照マウスの双方で CKD-MBD を誘導した. 脛骨バルク RNA-seq の主成分解析を行うと, 通常餌では Ob・Ocy 内 VDR 欠損は mRNA 発現ランドスケープに殆ど影響しなかったが, アデニン給餌では大きく変化させた. GO 解析によると, CKD に伴う骨形成・骨吸収関連遺伝子群, 炎症関連遺伝子群の発現変化が, Ob・Ocy 内 VDR の欠損により増大した. また, CKD に伴う血清 Pi, PTH, FGF23, Sclerostin, 骨吸収マーカー CTX-1 レベルの上昇も, Ob・Ocy 内 VDR の欠損により更に上昇した. CKD に伴う破骨細胞数増加と皮質骨密度低下も, Ob・Ocy 内 VDR の欠損により悪化した. 一方, CKD における腎機能低下を示す血清クレアチニン, 尿素窒素の上昇は, Ob・Ocy 内 VDR 欠損により変化しなかった.

【考察】以上の所見は, Ob・Ocy 内 VDR が腎機能非依存的に CKD-MBD 進行を防御していることを示す. 現在, CKD-MBD に伴い Ob・Ocy 内 VDR 依存的変動を示す druggable 分子を見つけており, 治療標的分子となり得るか検証中である.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

P-1 下顎孔伝達麻酔法における解剖学用語の体系的分析と手技別ランドマークの検討

○井上 卓俊¹, 山本 徹², 崎山 浩司³

¹帝京大 医 解剖, ²新潟大 院医歯保 麻酔, ³明海大 歯 解剖

【目的】近年、ご遺体に対する倫理観の高まりを背景に「臨床医学・歯学の教育及び研究におけるご遺体の取扱いに関する共同声明」が発表されたが、この声明に一般社団法人歯科基礎医学会、一般社団法人日本歯科麻酔学会、一般社団法人日本口腔顔面痛学会は参加していない。また、下顎孔伝達麻酔法（inferior alveolar nerve block ; IANB）は広く行われているが、日常臨床で手技習得に必要な解剖学用語は統一されていない。そこで本研究は文献に基づき用語の使用状況を分析し、臨床的に重要な解剖学用語を整理することを目的とした。

【方法】本研究はPRISMA2020 声明に従い、PubMed と Web of Science を用いて IANB を解剖学用語で解説する英語文献を抽出した。従来法、Gow-Gates 法、Akinosi 法に分類し、Terminologia Anatomica 第2版（TA2）に基づき用語を抽出し、同義語および類似語も含めて解析した。統計解析には Fisher の正確検定を用いた。

【結果、考察、結論】159 編を採択し、従来法 143 編、Gow-Gates 法 33 編、Akinosi 法 22 編であった。3 手技に共通する用語は、51 語であり、一部に TA2 非準拠用語を認めた。さらに複数の用語で手技間に有意差を認め、特に下顎神経、舌神経など神経系や、下顎頭や下顎頭など骨性ランドマークで差がみられた。Gow-Gates 法では高位骨性ランドマークに基づく到達が特徴であり、Akinosi 法では翼突下顎隙や上顎咬合平面など空間的指標の使用が特徴的であった。これらは各手技の刺入経路および到達目標の違いを反映しており、IANB 習得における解剖学用語の体系的理解に有用であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-2 陳旧性肩関節脱臼を呈した解剖体の解析

○井上 知, 福島美和子, 野中 直子

昭医大 歯 口腔解剖

【目的】歯科領域では顎関節脱臼が治療対象となり、まれに脱臼位で固定された症例やご遺体の報告がある。全身の関節では肩関節脱臼の発症頻度が最も高いものの、長期間未整復となった場合に生じる変化については十分に明らかにされていない。本研究では、陳旧性肩関節脱臼を呈したご遺体を解析し、解剖学的構造の変化を検討した。

【方法】肩関節脱臼が1年以上、未整復であった89歳のご遺体1例を対象とした。単純X線撮影後、表層から深層へ段階的に剖出を行った。採取した関節包および周辺組織の組織学的観察を実施した。

【結果】右上腕骨頭は前方へ脱臼しており、肩峰下には認められなかった。右肩峰には骨折および偽関節形成を認めた。三角筋は健側と比較して筋量低下を認めた。三角筋下の結合組織は著明に肥厚し、周囲組織と癒着していた。小胸筋および上腕二頭筋短頭は上腕骨内側へ停止していた。棘下筋は筋腹の著明な萎縮および脂肪変性を呈していたが断裂は認めず、小円筋も断裂なく伸長していた。棘上筋腱は断裂し、前方へ偏位していた。肩甲下筋は高度の脂肪変性を呈し、上腕骨への停止を確認できなかった。関節包の著明な肥厚を認め、特に肩甲下筋周囲には骨化を示唆する硬組織形成が観察された。骨性変化として、烏口突起下方には二次的関節窩の形成を認めた。既存の関節窩は変形し、上腕骨頭にも著明な変形が観察された。烏口突起先端部は欠損し、骨片は上腕内側へ転位していた。組織学的には、関節包の肥厚に加え、肩甲下筋部では筋組織の消失とともに軟骨様および骨様組織の形成が確認された。

【考察】本症例では、長期間未整復の肩関節脱臼に伴い、筋萎縮、脂肪変性、関節包肥厚、異所性骨化および二次的関節構造形成が認められた。顎関節脱臼においても慢性化に伴う組織再構築が報告されており、本症例は陳旧性脱臼に伴う組織適応および関節再構成の機序を考える上で重要な所見であると思われる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-3 顎関節におけるコーンビームCT由来三次元下顎頭モデルの幾何学的再現性： 献体を用いた Standard Triangulated Language 直接比較による検証

○杉元 敬弘, 山根 款, 高田 智史, 杉山 千真, 森 圭右, 上村 守
大歯大 歯 解剖

歯科補綴治療において、下顎頭と下顎窩の位置関係は上下顎間関係に大きな影響を及ぼすため、顎関節形態の正確な把握は重要である。本研究の目的は、同一遺体から剖出した下顎頭の実測形態と、Cone Beam Computed Tomography (CBCT) から生成した下顎頭三次元モデルの形態を比較することにより、CBCT の形態的正確性を検証することである。本学献体部に登録されたホルマリン固定遺体 11 体を対象とした。顎関節部を CBCT 撮影し、セグメンテーションにより下顎頭の三次元モデルを作成した。次いで肉眼解剖学的手法により下顎頭を剖出し、イントラオーラルスキャナーを用いて表面形態を取得した。剖出下顎頭のスキャン STL を参照データ、CBCT 由来 STL を比較データとし、下顎頭関節面を Region of Interest (ROI) として Iterative Closest Point (ICP) 法により位置合わせを行った。下顎頭の横幅および前後幅を各データについて計測し、再現性および両者の差分を評価した。全症例で ICP 法による位置合わせは安定して収束し、明らかな誤収束は認められなかった。繰り返し計測の標準偏差はいずれも 0.1 mm 未満であり、高い再現性が確認された。CBCT 由来モデルと実測形態との差は、前後幅で 0.23 ± 0.20 mm、横幅で 0.22 ± 0.23 mm であり、CBCT 由来モデルのほうがわずかに大きな値を示す傾向が認められた。CBCT から生成した下顎頭三次元モデルは、実測形態と比較して平均約 0.2 mm の差を示したが、その差は一定範囲内に収束していた。顎関節領域における CBCT 三次元形態評価は有用な情報を提供し得る一方で、平均約 0.2 mm 程度の系統的過大評価を伴う可能性を理解したうえで解釈される必要がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-4 トランスクリプトーム解析に QIAGEN IPA および AI 推論を併用した secondary calciprotein particles による骨格筋分化抑制機序の探索

○河野 尚平, 内部 健太, 寺山 隆司
広大院医系科学 顎顔面解剖

サルコペニアは慢性腎臓病に頻発する合併症であり、その増悪因子として secondary calciprotein particles (CPP2) が示唆されている。我々はヒト初代培養筋芽細胞 (hMb) を用いた筋分化モデルにおいて、CPP2 が MYOG 発現増加および MYF5 発現低下を阻害する一方、MYOD1 発現は維持されることを見いだした。しかしながら、その起点となる分子機序は不明である。そこで本研究では、hMb 筋分化モデルに CPP2 を同時添加し、12 時間後に RNA-seq を実施した。分化前・正常分化群・CPP2 添加群の 3 群比較の発現変動遺伝子を iDEP で算出後、decoupleR による転写因子 (TF) 活性推定・GSEA・ORA および Ingenuity Pathway Analysis を行った。TF 活性推定の結果、筋分化マスターレギュレーターである MYOD1 をはじめ、CPP2 処理で活性変動が示唆された上流因子の mRNA はいずれも変動せず、タンパク質レベルでの制御が主体であることが示唆された。すなわち CPP2 による骨格筋分化抑制には、転写レベルの変動よりも翻訳後制御が重要である可能性が浮かび上がった。さらに decoupleR/GSEA/ORA を用いた TF 活性・パスウェイ推定と IPA の Upstream Regulator 予測という独立した 2 つのアプローチがいずれもライソゾーム膜傷害を端緒とした経路に収束した。CPP2 のエンドサイトーシス後にライソゾーム膜傷害が生じ、NLRP3 インフラマソームの活性化を介した IL-1 β ・IL-6 産生および NF- κ B の持続的活性化によって MYOD1 の DNA 結合が競合的に阻害され、分化コミットメントが障害される経路が有力視された。なお SREBF1/2 の活性化を介した脂質代謝変動も CPP2 特異的な変動として両解析で一致して検出されており、その意義については今後の検討課題である。本研究により、CPP2 は骨格筋分化プログラムの開始スイッチそのものを障害する因子である可能性が示された。NLRP3 阻害剤および NF- κ B 阻害剤を用いたレスキュー実験により、これらの経路の因果関係を直接検証し得ると考えている。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-5 遊離前腕皮弁移植術を前提にした前腕及び手の解剖学的構造物のヴァリエーション

○森田 一真, 松永 智, 鈴木佐弥子, 石束 叡, 田中 智人, 楊 天意,
宮本 依利, 関谷 凌, 阿部 伸一

東歯大 解剖

【目的】遊離前腕皮弁移植術は、皮弁採取の容易さと信頼性の高さ、さらに一定の再現性がある点で汎用性が高い移植術であり、頭頸部再建のために高頻度で使用する術式である。一方で、前腕皮弁を採取する際に避けられない合併症として機能的、審美的な問題等の患部部の罹患が挙げられる。これらの合併症は前腕および手の動脈における構造的な多様性が原因であると考えられるが、いまだ不明な点が多く残されている。そこで前腕皮弁採取の臨床術式に即した前腕および手の解剖学的ヴァリエーションを明らかにすることを目的として、日本人成人遺体の前腕および手の肉眼解剖を行った。

【方法】東京歯科大学解剖学講座所蔵の実習用遺体 24 体 48 側を用いた。前腕および手を剖出し、橈骨動脈、尺骨動脈、橈骨神経、外側前腕皮神経、深・浅掌動脈弓をはじめとする脈管・神経の走行と周囲組織との位置関係について検索した。

【結果】橈骨動脈は大多数が教科書的な走行を示していたが、尺骨動脈は前腕皮弁領域内における走行異方性を認めた。前腕皮弁領域内の橈骨神経浅枝は、多数が皮弁領域内の深層を走行していた。これに対し、外側前腕皮神経の半数は橈骨動脈の浅層を重なるように走行していた。また深・浅掌動脈弓の分布については橈骨動脈と尺骨動脈の分布にヴァリエーションが見られた。

【考察】前腕皮弁を挙上するにあたり、尺骨動脈の走行如何によっては前腕皮弁採取時に思わぬ損傷をきたし、手術中止につながる可能性が示唆された。また、多くの文献で橈骨神経浅枝の障害による術後麻痺について言及されているが、本研究結果から外側前腕皮神経の損傷による麻痺が起きている可能性が示唆された。また手掌に関しては Allen テストだけでなく血管造影による血管走行パターンの確認、特に各指に入る栄養動脈の数と血管口径の精査の重要性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-6 解剖実習環境における微生物汚染の施設間比較と耐性真菌の関与

○永井 春菜^{1,2}, 眞島いづみ³, 芹川 雅光^{1,4}, 宇佐美晶信^{1,4}

¹奥羽大 院歯 口腔機能解剖, ²奥羽大 歯 保存, ³奥羽大 歯 口腔病態解析制御, ⁴奥羽大 歯 生体構造

【目的】「実習体を汚染するカビ」は学生の学習効率や意欲の低下を招く、感染源となって健康を害する可能性の高い、早急に解決すべき課題である。本研究では、本学における実習体および解剖実習室由来微生物と、他大学から提供されたサンプルを比較し、実習体関連微生物の共通性および特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】実習体及び実習室に発生したカビを採取後、寒天培地に播種し、25℃、10 日間培養した。またホルマリン耐性菌の分離培養も同時に行った。生育したコロニーを判別後、純培養し DNA を抽出した。真菌は ITS 遺伝子、細菌は 16S rRNA 遺伝子を標的として PCR、シーケンス解析後、得られた配列を BLAST 検索し、菌種の同定を行った。他大学由来サンプルについても同様に解析を行った。

【結果】本学では *Cladosporium* 属および *Penicillium* 属を中心とする環境真菌と、*Bacillus velezensis* および *Cutibacterium acnes* などが実習体および実習室の両者から分離された。また *Penicillium corylophilum* はホルマリン耐性を示した。他大学サンプルでは、全てのサンプルから *Byssoschlamys spectabilis* および *Bacillus velezensis* が共通して分離され、*Byssoschlamys spectabilis* はホルマリン耐性を示した。

【考察】本研究により、解剖実習体関連環境には施設を超えて共通する細菌およびホルマリン耐性真菌が存在する可能性が示唆された。特に *Byssoschlamys spectabilis* および *Penicillium corylophilum* のような耐性真菌は、化学固定後の環境においても生存し、実習体のカビ汚染に関与する可能性がある。また真菌組成の施設差は環境条件の違いを反映していると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-7 右鎖骨下動脈を最終枝とする動脈起始異常及び非反回下喉頭神経の1例

○伊藤 太郎

愛院大 歯

通常大動脈弓からは腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈の3本が分枝しさらに腕頭動脈からは右総頸動脈と右鎖骨下動脈が分枝する。2025年度愛知学院大学歯学部解剖実習において、右鎖骨下動脈を最終枝とする大動脈弓異常に遭遇した。本例では大動脈弓から3本の分枝を認めたが腕頭動脈は存在しなかった。1本目は左右の総頸動脈が共通の管からなる共同幹(Truncus bicaroticus)、2本目は左鎖骨下動脈、3本目は気管及び食道の背側を通る右鎖骨下動脈が分枝していた。これはAdachi-Williams-Nakagawaの分類でType Hに該当する。右鎖骨下動脈起始異常(ARSA)では大動脈弓から分枝する際基部に嚢状の構造物としてKommerel憩室がしばしば見られることが知られている。本例のARSAでは認めなかったが、臨床的には動脈瘤として留意が必要となる。また、通常右反回神経は鎖骨下動脈腹側を通過した後折り返し背側へ向かう。ARSAに合併して右迷走神経から喉頭への神経として非反回下喉頭神経を認めることが知られている。本例では左側は反回神経を認めたが、右側では反回神経のようなループは存在せず、直接迷走神経から喉頭への複数の神経走行を認めた。通常右反回神経は鎖骨下動脈によって胸腔内に引き込まれるが、本来と異なる箇所が消退したことで迷走神経から喉頭へ分枝する神経が気管方向へ引き込まれなかったことにより非反回下喉頭神経になると考えられている。また、本例では上喉頭神経は左右とも正常の走行をしていた。本例について発生学的、形態学的、臨床的観点から考察したため報告する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-8 ヒト歯髄幹細胞における機械刺激応答チャネルPIEZO1の血管新生制御への関与

○折本 愛¹, 中富 千尋², 北村 知昭³, 小野堅太郎¹

¹愛知医大 口外, ²九歯大 生理, ³九歯大 保存

歯髄幹細胞(DPSCs)は多分化能を有し、象牙芽細胞への分化や血管新生を介して歯髄再生に寄与することが知られている。一方で、う蝕が進行し歯髄炎が惹起されると歯髄内圧が亢進し疼痛が生じるとされている。しかしながら、このような機械的刺激を感知するメカノセンサー分子の実態は十分に解明されていない。近年、メカノ感受性イオンチャネルであるPIEZO1が間葉系幹細胞やDPSCsに発現し、細胞分化や血管新生に関与することが報告されているが、機械的刺激下におけるDPSCsの血管新生制御への関与については未だ不明な点が多い。本研究では、歯髄炎時の圧迫ストレスを模倣するため、48ウェルプレート内に挿入可能な2gの分銅を用いた*in vitro*圧力付加モデルを構築し、無限分裂ヒト歯髄幹細胞(hDPSC-K4DT)に2.4 g/cm²の圧負荷を付与して検証を行った。圧力負荷により、血管新生関連遺伝子であるVEGFAの発現量は有意に上昇した。さらに、PIEZO1特異的アゴニストであるYoda1による刺激により、VEGFAに加えHIF-1αおよびFGF2の発現を増強したが、硬組織分化関連遺伝子(ALPおよびCOL1A1)には有意な変化を認めなかった。一方、PIEZO1のsiRNAによるノックダウンは、これら血管新生関連遺伝子の発現上昇を抑制し、さらに3次元血管新生アッセイにおいて毛細血管様構造の形成を阻害した。以上より、PIEZO1はDPSCsにおける機械刺激受容体として機能し、血管新生シグナルを介して内皮分化および血管構造形成を促進することが示唆された。PIEZO1の制御は、血管新生を伴う歯髄再生療法の新たな戦略となる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-9 乳酸および酢酸緩衝ゲル二層法による *in vitro* 根面齲蝕モデルの開発

○佐藤 涼一¹, 小高 研人², 杉原 直樹¹

¹東歯大 衛生, ²東歯大 放射線

【目的】根面齲蝕の *in vitro* モデル構築は、環境条件・酸の種類・pH・脱灰時間を精密に制御し、病態生理および進行メカニズムの解明に不可欠である。本研究では、牛歯頸部象牙質を用いた *in vitro* 根面齲蝕モデルを開発し、適切な脱灰酸の種類と脱灰日数をカリオロジー的・組織学的に検討した。

【方法】牛歯頸部象牙質から作製した4×4 mmの鏡面研磨ブロック（各群 n=5）を試料とした。8.0%カルボキシメチルセルロース（CMC）ゲルと、0.05 M 酢酸緩衝溶液（AA 群）および0.1 M 乳酸緩衝溶液（LA 群）（いずれも Ca：1.5 mM, P：0.9 mM, pH 5.0）を用いた二層法（脱灰溶液・ゲル比=4：1, w/w）により、5日間および10日間の脱灰処理を施し、LA5・LA10・AA5・AA10の計4群を設定した。

【結果と考察】3D レーザー顕微鏡による実質欠損量・算術平均粗さ（Sa）は脱灰時間に依存して有意に増加し、同時間群ではAA群がLA群より脱灰進行速度が大きかった。ビッカース硬さ試験でも同様の傾向が認められ、走査型電子顕微鏡観察ではAA群において象牙細管開口部の拡大と管周象牙質の構造破壊が確認された。マイクロCTによる三次元解析では、AA群で境界明瞭かつ顕著な表層下脱灰像が短期間で再現され、乳酸より酢酸が短時間での安定的な *in vitro* 根面齲蝕モデルの作製に有効であることが示唆された。本モデルは、根面齲蝕の病変評価および新規予防・治療法の検証における信頼性の高い実験基盤となることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-10 TGF- β 依存的に制御される炭酸脱水酵素 12 の成熟期エナメル質形成における役割

○片岡 伶惟¹, 大熊理紗子², 高野 隼人³, 山本 竜司², 唐木田丈夫², 野々山 駿¹,
長野 孝俊¹, 山越 康雄²

¹鶴大 歯 歯周病, ²鶴大 歯 生化, ³鶴大 歯 小児歯

エナメル質の石灰化は形成期と成熟期の二段階で進行する。成熟期には急速な結晶成長に伴いプロトンが産生され、その中和には炭酸脱水酵素（CA）が関与する。CAには複数のアイソザイムが存在し、エナメル質形成においてはCA2およびCA6の関与が報告されているが、TGF- β により発現誘導されるCA12の役割は明らかでない。

【目的】CA12のノックアウトマウスを用いて、エナメル質形成におけるCA12の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】野生型（CA12+/+）、ヘテロ接合体（CA12+/-）、ホモ接合体（CA12-/-）の生後5、11および70日齢マウス下顎を対象とし、免疫染色による組織学的解析、マイクロCT（ μ CT）による硬組織解析、走査型電子顕微鏡（SEM）による形態学的解析および電子線プローブ微小分析（EPMA）による元素分析を行った。

【結果】免疫染色では、CA12は生後11日齢のエナメル芽細胞遠位端に局在したが、生後5日齢では認められなかった。 μ CT解析では、CA12-/-において生後11日齢および70日齢の第一大臼歯のエナメル質体積の減少と、低石灰化領域の拡大が認められた。SEM解析では、CA12+/+と比較してCA12+/-およびCA12-/-でエナメル質厚の有意な低下が認められた。EPMA解析では、CA12+/+と比較してCA12+/-およびCA12-/-でCa/P比の有意な低下が認められた。

【考察】CA12は成熟期エナメル芽細胞膜に局在することから、細胞外微小環境におけるpH調節に関与する可能性が示唆された。さらに、欠損マウスで認められた石灰化低下および構造異常は、CA12が結晶成長過程において産生される酸の緩衝に寄与し、適切な石灰化環境の維持に関与することが示唆された。

【結論】CA12は成熟期エナメル質形成においてpH制御を介して石灰化を調節する分子である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-11 TNAP 依存的加水分解は、エナメル質における局所的なリン酸生成に寄与する

○戸田 恭果¹, 児玉 羽矢¹, 大熊理紗子², 山本 竜司², 濱仲 正士², 長野 孝俊¹,
山越 康雄²

¹鶴大 歯 歯周病, ²鶴大 歯 生化

【目的】エナメル質形成には無機リン (Pi) の精密な供給が不可欠であるが, エナメルマトリックス (EM) 内における Pi 生成機構は十分に解明されていない。本研究では, 組織非特異的アルカリホスファターゼ (TNAP) の EM における存在および機能的役割の解明を目的とした。

【方法】ブタ EM を用い, 形成期および成熟期における TNAP の局在と発現を免疫組織化学, 遺伝子発現解析により評価した。さらに, EM 抽出液を用いた *ex vivo* 反応系において TNAP 活性, 低分子リン酸関連化合物, レバミゾール感受性 Pi 生成を定量した。さらに, 精製エナメルタンパク質を TNAP とともにインキュベートし, リン酸遊離能を検討した。加えて, EM 抽出液中のエナメルシンおよびカリクレイン 4 によるエナメルタンパクのプロテオリシスが TNAP 依存的な脱リン酸化に及ぼす影響も調べた。

【結果】TNAP は EM 中に存在し, 触媒活性を有することが確認された。PPi および ATP も EM 中に存在し, Pi 生成はレバミゾールにより有意に抑制されたことから, TNAP 依存的であることが示された。また, TNAP はアメロゲニンやエナメルリンなどのリン酸化エナメルタンパク質および ATP を加水分解し, PPi の分解も確認された。さらに, アメロゲニン, エナメルリンのプロテオリシスは TNAP 依存的なリン酸遊離を増強した。

【考察】これらの結果は, EM が受動的な石灰化の場ではなく, リン酸代謝に関与する機能的区画であることを示唆する。また, TNAP は複数基質を介し, プロテアーゼによるタンパク質分解と協調して Pi 生成を調節する可能性が示された。

【結論】TNAP は EM 内で触媒活性を有し, 局所的 Pi 生成に寄与する中心的因子であることが示された。さらに, プロテアーゼ依存的なエナメルタンパク質プロセッシングと連携し, エナメル質の石灰化制御にも関与する可能性が考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-12 エナメルマトリックスにおける TNAP の遊離機構の検討

○菊地 開斗¹, 山本 竜司², 大熊理紗子², 児玉 羽矢³, 今井千賀子³, 山越 康雄²

¹鶴大 歯 口腔リハビリ, ²鶴大 歯 生化, ³鶴大 歯 歯周病

【目的】組織非特異性アルカリホスファターゼ (TNAP) は, グリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) アンカーにより細胞膜に係留される膜タンパク質であるが, エナメルマトリックス (EM) 中にも検出されることが知られている。しかし, TNAP の膜からの遊離機構および可溶型としての EM 中の出現については未だ不明である。本研究では, この遊離機構の解明を目的とした。

【方法】生後約 5 か月齢のブタ永久切歯エナメル器 (EOE) を用い, 各種タンパク分解酵素阻害剤存在下, あるいはエナメルシン (MMP20) またはカリクレイン 4 (KLK4) 添加下で反応を行い, 遊離 TNAP 活性を測定した。また, EOE から膜タンパク質画分を抽出し, ザイモグラフィーによりプロテアーゼ活性を検出した。さらに, RNA シーケンス (RNA-seq) によるトランスクリプトーム解析を行い, 定量 PCR (qPCR) にて遺伝子発現を解析した。

【結果と考察】EOE の TNAP 活性は時間依存的に上昇し, セリンプロテアーゼ阻害剤により抑制された。MMP20 および KLK4 は, EOE からの TNAP 遊離および EM 中の TNAP 活性に影響しなかった。これらの結果から, EOE からの GPI アンカー型 TNAP の遊離には, KLK4 以外の EOE 由来セリンプロテアーゼが関与することが考えられた。この関与酵素の同定を目的として RNA-seq および定量 PCR 解析を行ったところ, トリプシン様セリンプロテアーゼ 11b, 11d およびセリン型エンドペプチダーゼ 23 の発現が高いことが明らかとなった。加えて, ザイモグラフィーの結果, 膜タンパク質画分にプロテアーゼ活性が検出され, これらの活性はセリンプロテアーゼ阻害剤により抑制された。

【結論】EOE 由来のセリンプロテアーゼは, GPI アンカー型 TNAP の膜からの遊離に関与し, EM 中における可溶型 TNAP の存在に寄与する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-13 骨細胞における低酸素環境による OPG の上昇と Sclerostin の低下を介する骨形成促進作用

○富永 知里^{1,2,3}, 鍛冶屋 浩^{2,3}, 山木 莉子^{1,2,3}, 河野 祐里^{1,2}, 藤田 亜美²

¹福歯大 矯正, ²福歯大 細胞生理, ³福歯大 口腔医学研究セ

【目的】矯正歯科治療による歯の移動 (OTM) では、機械的ストレス (MS) により圧迫側で骨吸収、牽引側で骨形成を伴う骨リモデリングが誘導される。圧迫側では血流減少による低酸素状態も生じる。骨細胞は RANKL, OPG, Sclerostin を発現し骨代謝を制御する。一方、骨細胞の機械的センサー Piezo1 の関与が報告されているが、低酸素環境との関連や分子発現への影響は未解明である。本研究は、低酸素環境が骨細胞の分子発現と Piezo1 の役割に及ぼす影響の解明を目的とした。

【材料および方法】マウス骨細胞 MLO-Y4 を用い、低酸素 (2-5% O₂)、CoCl₂ 処理、5% 圧縮刺激下、Piezo1 アゴニスト Yoda1 添加で培養した。CCK-8、定量性 RT-PCR、ウェスタンブロット、免疫染色、ELISA、カルシウムイメージングで評価した。

【結果および考察】低酸素および CoCl₂ 処理は細胞増殖に影響せず HIF-1 α 発現を増加させた。同時に RANKL と OPG の上昇、Sclerostin の低下を認めた。一方、圧縮刺激では RANKL は上昇したが OPG は変化しなかった。低酸素と圧縮刺激は共に Akt および CREB のリン酸化を亢進させた。また MLO-Y4 は Piezo1 を恒常的に発現し、Yoda1 刺激により Ca²⁺ 濃度を上昇させ HIF-1 α 発現を増加させた。以上より、OTM 圧迫側では初期に RANKL 上昇により骨吸収が促進され、後期には OPG 上昇および Sclerostin 低下を介して骨形成が促進される可能性が示唆された。この作用は、Piezo1/HIF-1 α /Akt/CREB シグナル軸を介して制御されることが示唆された。

【結論】OTM 中の低酸素状態は、骨細胞の Sclerostin 低下および RANKL/OPG 比の低下を介し一過性に骨形成を促進する可能性が明らかになった。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-14 日本人下顎第三大臼歯 CBCT 画像における歯髄・歯根膜評価と年齢との関連

○落合 朗大¹, 岩脇 淳志¹, 坂 英樹^{1,2}

¹明海大 歯 歯科法医, ²明海大 歯 歯法医セ

【目的】下顎第三大臼歯の歯髄および歯根膜評価と年齢との関連については、他民族集団において報告されているが、その報告の多くは若年者を対象としており、また日本人 Cone Beam Computed Tomography (CBCT) 画像を用いた検討は十分ではない。本研究では、より広い年齢層を対象として、日本人下顎第三大臼歯 CBCT 画像における歯髄および歯根膜評価と年齢との関連について検討した。

【材料および方法】対象は、明海大学歯学部付属病院歯科放射線科において、診断および治療目的で撮影された 18 歳から 59 歳日本人 100 名の下顎第三大臼歯 CBCT 画像とした。骨系統疾患および先天異常を有する症例は除外した。対象歯は左右側下顎第三大臼歯とし、両側に存在する場合は 1 歯のみを評価対象とした。CBCT 画像上で歯軸を基準として断面を設定し、歯髄の可視性は Olze 法、歯根膜の可視性は Guo 法を用いて 4 段階評価を行った。統計解析には Spearman 順位相関係数および Kruskal-Wallis 検定を用い、有意水準は 5% とした。

【結果】歯髄評価と年齢との間に有意な正の相関を認めた ($p = 0.385$, $p < 0.01$)。歯髄 Grade 0-3 における平均年齢はそれぞれ 30.44 歳, 34.50 歳, 41.36 歳, 45.83 歳であり、Grade の上昇に伴い年齢の増加傾向を認めた。また、Kruskal-Wallis 検定では歯髄 Grade 間の年齢分布に有意傾向を認めた ($H = 12.567$, $p = 0.06$)。一方、歯根膜評価と年齢との間にも有意な正の相関を認め ($p = 0.465$, $p < 0.01$)、各 Grade 間の年齢分布に有意差を認めた ($H = 26.813$, $p < 0.01$)。

【考察】日本人集団においても、CBCT 画像を用いた下顎第三大臼歯の歯髄・歯根膜評価が年齢関連指標となる可能性が示唆された。特に歯根膜評価は歯髄評価よりも年齢との関連が強く、今後法歯学的年齢評価への応用が期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-15 ウシ歯根象牙質上で共培養した歯髄幹細胞の分化に対する半導体レーザー照射の影響

○鎗田 将史¹, 山口 晴香², 三上 正人³, 両角 俊哉¹

¹日歯大新潟 保存 1, ²日歯大新潟 生化, ³日歯大新潟 微生物

【目的】低出力半導体レーザー照射は細胞を活性化し、創傷治癒促進や疼痛緩和をもたらすことが知られており、Photobiomodulation (PBM) として組織再生分野で応用されている。しかし、その細胞レベルでの作用機序は完全には解明されていない。本研究では、象牙質共培養下においてヒト歯髄幹細胞 (hDPSC) に半導体レーザー照射を行い、象牙芽細胞様細胞 (OLC) への分化に及ぼす影響をアルカリホスファターゼ (ALP) 活性により評価した。

【方法】ヒト成人第三大臼歯由来の hDPSC (継代数 4~6, Lonza) を 96 well プレートに 8×10^2 cells/Well で播種した。OLC 分化誘導培地 (ODM) で培養したものを単純培養 (O 群) とした。また、hDPSC を厚さ 200 μ m, 直径 5 mm に調整したウシ下顎前歯歯根由来象牙質ディスク上に播種し、ODM で培養したものを共培養 (OD 群) とした。レーザー照射は、波長 650 nm の半導体レーザー (P2 Dental Laser, Pioon) を使用し、出力 30 mW, 連続波, 照射時間 40 秒で、播種 6 時間後および以後 4 日毎に計 6 回照射した。O 群および OD 群にレーザー照射を行ったものをそれぞれ OL 群および ODL 群とし、各群について培養 2 週および 3 週後に ALP 活性を測定した。

【結果】培養 2 週では、O 群は ODL 群より、OL 群は OD 群および ODL 群より有意に高い ALP 活性を示した。培養 3 週でも同様の結果を認めた。経時的には OL 群のみで有意な増加が認められた。

【結論】PBM は hDPSC における ALP 活性を増加させ、OLC への分化過程に影響を及ぼす可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-16 *Runx2* によるマウス上顎第一大臼歯歯根分岐部および髄床底形成の制御

○小川 咲希^{1,2}, 吉本 由紀^{2,3}, 三浦 重徳², 濱田 充子⁴, 緒方 駿^{1,2}, 内部 健太⁵, 國松 亮¹, 小守 壽文⁶, 宿南 知佐²

¹Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Orthod, ²Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Mol Biol Biochem, ³Science Tokyo, Dept Mol Craniofac Embryol Oral Histol, ⁴Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Oral Oncol, ⁵Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Calcif Tissue Biol, ⁶Nagasaki Univ Grad Sch Biomed Sci, Dept Skel Dev Regener Biol

鎖骨頭蓋異形成症 (CCD) の原因遺伝子である Runt-related transcription factor 2 (*RUNX2*) は、骨芽細胞の分化に必須の転写因子である。CCD では、鎖骨の形成不全と頭蓋骨の大泉門の開存だけでなく、乳歯の晩期残存、永久歯の萌出遅延、多発性過剰歯などの歯科的異常が随伴する。*Runx2* 欠失マウスでは、ホモ接合体において歯胚形成が帽状期で停止する。一方、ヒトとは対照的に、ヘテロ接合体では歯の萌出に軽度の遅延が見られるにとどまる。CCD は *RUNX2* 病的バリエントのヘテロ接合により発症し、その多くは DNA 結合に重要な Runt homology domain に生じる変異である。我々は、CCD 患者に認められる *RUNX2* ミスセンス変異の一つである p.R225Q (225 番目のアミノ酸であるアルギニンがグルタミンに置換される変異) に相当する変異をマウスに導入し、p.R232Q 変異を有する疾患モデルマウスの系統を確立した。*Runx2* p.R232Q 変異ヘテロ接合マウスの顎骨を解析した結果、上顎第一大臼歯の歯根分岐部に、これまで報告のない小さな歯根様突起を見出した。この突起は多くの場合 1 本であるが、2 本認められるものや、口蓋根と癒合しているものも観察された。マイクロ CT による経時的観察の結果、この根様突起は生後 8 週まではわずかな伸長が認められた。組織切片では、生後 2 週で形成が開始し、生後 8 週では突起の外側にセメント様組織が見られ、内部には歯髄様細胞がわずかに存在する像が観察された。この根様突起は、*Runx2* p.R232Q 変異マウスだけでなく、*Runx2* 欠失ヘテロ接合マウスにおいても認められた。複根歯における歯根分岐部は、髄床底を構築するために伸長するヘルトヴィッヒの上皮鞘により誘導される象牙質突起の癒合によって形成されることから、*Runx2* はその最終段階である象牙質突起の癒合過程を制御している可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-17 FDC-SP を用いたインプラント周囲上皮接着強化に関する研究

○城戸 勇磨¹, 池崎晶二郎², 新藤 美湖¹, 高満 正宜², 大津 圭史², 加倉 加恵¹,
原田 英光²

¹福歯大 インプラント, ²岩医大 歯 発生生物

インプラント喪失の主な原因の一つとして、歯周病に類似したインプラント周囲炎が知られており、その予防と対策は極めて重要な課題である。天然歯では、接合上皮がエナメル質表面に直接強固に接着することで、細菌や有害刺激の侵入を防ぐ生物学的バリアとして機能している。一方、インプラントの粘膜貫通部周囲に形成される上皮は、天然歯の接合上皮とは構造的・機能的に異なり、バリア機構が十分ではないと考えられる。本研究では、接合上皮に発現する Follicular Dendritic Cell-Secreted Protein (FDC-SP) に着目し、FDC-SP をインプラント粘膜貫通部と上皮細胞間の接着強化へ応用することで、インプラント周囲粘膜上皮のバリア機能向上を目的とした。実験では、チタン表面に FDC-SP を塗布し、マウス口腔粘膜上皮細胞 (mOE-T2) の初期付着、増殖および細胞遊走に及ぼす影響を評価した。細胞遊走能についてはスクラッチアッセイを用いて解析した。また、細胞接着関連分子であるインテグリン、細胞増殖関連分子である Ki-67、ならびに細胞骨格であるアクチンの発現について、免疫染色および RT-qPCR により解析を行った。その結果、FDC-SP は上皮細胞の接着性、増殖性および遊走性を向上させる傾向を示した。さらに、細胞接着関連分子や細胞骨格関連分子の発現増加も認められた。以上より、FDC-SP はインプラント周囲粘膜上皮の封鎖性を高め、生物学的バリア機能の向上に寄与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-18 低浸透圧刺激による膜伸展は象牙芽細胞内の ATP 濃度を低下する

○藤野 后加^{1,2}, 木村 麻記¹, 黄地 健仁¹, 倉島 竜哉¹, 岩澤菜々恵^{1,3}, 澁川 義幸¹,
山田 雅司²

¹東歯大 生理, ²東歯大 歯内, ³東歯大 短大

露出した象牙質表面への様々な刺激は、象牙芽細胞の機械感受性イオンチャネルを活性化し、細胞内 Ca²⁺ 濃度が増加する。その細胞内 Ca²⁺ シグナルは象牙芽細胞の Pannexin-1 チャネルから ATP の放出を生じる。放出された ATP は三叉神経節ニューロンの P2X3 受容体を活性化し、結果としての象牙質痛が発生する。一方、ATP は象牙質形成を担う細胞膜 Ca²⁺-ATPase の駆動エネルギーである。さらに我々は、象牙芽細胞の細胞内 ATP が、ATP 感受性 K⁺ チャネルと結合し、K⁺ 流出を抑制することで、静止膜電位の脱分極シフトが生じるであろうことを示唆してきた。このように ATP は象牙質感覚伝達と象牙質形成、象牙芽細胞の静止膜電位維持に重要な役割を果たしている。しかし、象牙芽細胞の細胞内 ATP の存在状態やその象牙芽細胞機能に対する影響は不明である。本研究は ATP による象牙芽細胞機能調節と象牙芽細胞内 ATP 動態を解明するため、低浸透圧刺激で誘発される細胞膜伸展による象牙芽細胞内 ATP 濃度の動的变化を検討した。ヒト培養象牙芽細胞を播種した後、蛍光 ATP バイオセンサーをコードする plasmid (GO-ATeam1) または蛍光 ATP バイオセンサーをコードしない plasmid (GO-ATeam3) をトランスフェクションした。その 48 時間後に細胞内 ATP 濃度を FRET 現象のもと測定した。細胞内 ATP 濃度は 482 nm と 520 nm の蛍光波長における蛍光強度比として計測した。ヒト培養象牙芽細胞に低張液 (200 mOsm/l) を投与すると GO-ATeam1 をトランスフェクションした細胞は細胞内 ATP 濃度が低下したが、GO-ATeam3 をトランスフェクションした細胞では変化しなかった。これらの結果は、低張液による細胞膜伸展で生じた機械刺激が象牙芽細胞内の ATP 濃度を低下することを示唆している。また細胞膜機械刺激を行うと、ATP が象牙芽細胞から細胞外へと実効的に放出されることが示された。

会員外共同研究者：今村博臣, 古家喜四夫

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-19 ラット臼歯皮下移植後の硬組織形成に関わる幹細胞の局在

○渋谷 徹^{1,2}, 高橋 晶巳¹, 柴田 俊一¹, 入江 一元¹, 建部 廣明²

¹北医大 歯 解剖, ²北医大 歯 組織

【目的】歯髄はう蝕や外傷などの外的侵襲に応答して歯髄腔内に新たな硬組織を形成することが知られているが、その細胞学的起源や組織学的性状は十分に解明されていない。本研究は、ラット上顎第一大臼歯の皮下移植後に歯髄腔内および移植歯周囲に形成される硬組織について、幹細胞マーカー（CD90, CD105）、硬組織関連マーカー（OPN, DSP）、象牙芽細胞・骨芽細胞分化マーカー（OSX）、血管内皮細胞マーカー（CD31）を用いた免疫組織化学的解析を行い、その性状と形成に関与する細胞集団を明らかにすることを目的とした。

【方法】生後 28 日齢 Wistar 系雄性ラット上顎第一大臼歯を抜歯後皮下移植し、移植前（P28）および移植後 3, 7, 14, 28 日に組織学的評価を行った。

【結果】移植後 3 日では歯髄腔内は疎な結合組織と CD31 陽性の血管が散在したが、CD90・CD105 陽性細胞はほとんど認められなかった。移植 7 日後には歯髄腔内に硬組織は認められなかったが、移植歯周囲では硬組織が形成されその表面に CD90 陽性細胞と OSX 陽性細胞が観察された。一方、CD105 陽性細胞は CD31 陽性血管周囲に局限して観察された。移植 14 日後には移植歯周囲だけでなく歯髄腔内に硬組織が形成され、いずれも表面に CD90 陽性細胞と OSX 陽性細胞が認められたが、CD105 陽性細胞は血管周囲でのみ観察された。移植 28 日後には歯髄腔の大部分が硬組織で満たされ、CD90 陽性細胞は硬組織内に埋入された細胞周囲に散在していた。OSX 陽性細胞は移植歯周囲に形成された硬組織の一部に局限して認められた。一方、CD105 陽性細胞は骨髓様構造内部に存在する細胞でのみ観察された。形成された硬組織はいずれも OPN 陽性であったが DSP 陽性反応は認められなかった。

【結論】移植後に歯髄腔内や移植歯周囲に形成された硬組織は主に CD90 陽性細胞により形成され CD105 陽性細胞の関与は限定的であること、また OPN 陽性で DSP 陰性であることから、その性状は骨様組織であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-20 Dental pulp response in mature teeth after extra-oral subcutaneous transplantation from mice treated with NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950

○Montenegro Raudales Jorge Luis, Honda Masaki

Aichi-Gakuin Univ Sch Dent

The NLRP3 inflammasome (NLRP3) may hinder vascularization by suppressing autophagy. We previously showed that NLRP3 inhibition increased odontoblast-like cell survival after 5 weeks of extra-oral transplantation in mature molars. This study analyzed pre-transplantation autophagy status and post-transplantation vessel formation via LC3 and CD31 staining, respectively. Donor wild-type and recipient GFP mice received 40 mg/kg of NLRP3 inhibitor, MCC950, intraperitoneally (IP) for 1 week or were left untreated (control). Mature molars were transplanted into the dorsum of GFP mice, receiving MCC950 IP every 3 days for 5 weeks or left untreated. H&E, NLRP3, and LC3 (autophagy marker) staining on immediately extracted molars assessed baseline status in dental pulp. CD31 was used to evaluate pulp vessel density at 5 weeks post-transplantation. Baseline NLRP3 expression was higher in controls, though not significantly, while LC3 showed no apparent tendency. After 5 weeks, control group samples had less cellular matrix and more mineralized tissue than the samples in the MCC950-treated group. CD31 vessel density trended higher in the MCC950 group but lacked statistical significance. These data indicate that the observed odontoblast survival was not reliant on new vessel formation. Further analyses are warranted to confirm the higher survival mechanism of odontoblasts in mature molars from MCC950-treated mice.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-21 小白歯と大白歯の形態差を生み出す歯胚成長と咬頭形成の異時性の解析

○山中 淳之, 田中裕太郎, 後藤 哲哉

鹿大 院医歯 機能形態

【背景】歯列は歯の繰り返し構造であり、顎上の部位により歯種に分化している。個々の歯の形態形成メカニズムは基本的に同じだが、歯種ごとの形態差を生み出す違いが存在するはずである。小白歯は、大白歯よりも咬頭の数が少なく、より単純な歯冠形態を持っている。咬頭は、歯胚中に出現する2次エナメル結節（secondary enamel knot, SEK）の位置に形成されるので、SEKが数多く形成される程、多咬頭の複雑な歯になる。我々は、小白歯では大白歯より形態形成中のSEKの付加スピードが遅いために、咬頭数が少ない単純な歯になる、という仮説を立てた。一般的な哺乳類のモデル動物マウスの歯列には小白歯がないので、真無盲腸目トガリネズミ科の実験動物スunks（*Suncus murinus*）を使って、小白歯と大白歯の形態形成を比較した。

【材料と方法】スunks胎仔の上顎から歯胚列のみを切り出し、第4小白歯（P4）と第1大白歯（M1）の歯胚のサイズを計測した。その後、whole-mount in situ hybridizationによりSEKのマーカー遺伝子 *Fgf4* の発現を調べた。さらに、P4とM1の歯胚のRNA-seqを行い、遺伝子発現の違いを調べた。

【結果と考察】P4とM1の歯胚で、発生の時間軸に対して、歯胚サイズの成長スピードとSEK数の増加スピードを比較した。歯胚の成長スピードは、P4とM1の間に有意な差は見られなかった。一方、SEK数の増加スピードは、P4の方がM1よりも遅く、それが最終的な咬頭数の少なさにつながっていた。SEK間の距離は、P4の方がM1より長かった。こうした結果は、形態形成中の歯胚サイズの成長スピードと咬頭数の増加スピードの変化、すなわち異時性（heterochrony）が、小白歯と大白歯の形の違いを生み出していることを意味する。両者の遺伝子発現の違いとの関連性も考察した。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-22 ブラジル産グリーンプロポリス抽出液とその成分の歯周病関連細菌への作用の検討

○古澤なつき¹, 上野 恭平², 新谷 耕平³, 池野久美子⁴, 中村源次郎⁴, 大森 俊和¹, 堀田 正人⁵, 川木 晴美²

¹朝日大 PDI 岐阜歯科診療所, ²朝日大 歯 口腔生化, ³朝日大 歯 理工, ⁴ (株) 秋田屋本店, ⁵朝日大

プロポリスはミツバチが産生する天然物質であり、古くから民間療法に利用されてきた。ブラジル産グリーンプロポリスは、その起源植物である Alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) の分布地域であるブラジル南東部ミナスジェライス州を中心に産出され、他地域由来のプロポリスとは異なる特徴的な化学組成と生物活性を有することが知られている。特に主要成分として Artepillin C (3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid) が注目されているが、口腔領域における作用機序については、十分に解明されていない。本研究では、ブラジル産グリーンプロポリスの歯周病予防および治療への応用可能性を検討することを目的として、その抽出液および各種含有成分が歯周病関連細菌に及ぼす影響を解析した。実験には、ブラジル産グリーンプロポリスのエタノール抽出液に加え、Artepillin C, p-Coumaric acid, Kaempferol, Quercetin, Pinocembrin を使用した。ヒト口腔由来細胞として、ヒト歯肉由来角化上皮細胞 (hGK)、上皮前駆細胞 (hGEP)、線維芽細胞 (hGF)、ヒト歯髄由来幹細胞 (hDPSC) を用い、歯周病関連細菌として *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) (ATCC 33277) を使用した。各培養系に対し、抽出液 (1/500-1/10000 (v/v)) または各成分試薬 (1.5-30 $\mu\text{g/mL}$) を5段階濃度で添加し、ヒト細胞では生存率の指標として代謝活性およびATP産生量を、細菌培養では培養液のOD値およびATP産生量を測定した。その結果、ヒト由来細胞に対して殆ど生存率低下を示さない濃度条件において、プロポリス抽出液は *P. gingivalis* の増殖を有意に抑制した。さらに、特に高い抗菌効果を示した Artepillin C の作用機序を解析するため、*P. gingivalis* を Artepillin C 添加群、プロポリス抽出液添加群、およびコントロール群の3群に分けて培養し、RNAを抽出後、RNA-seq解析を実施した。その結果、各処理群において発現変動を示す遺伝子群を同定した。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-23 FGF2 によるヒト臍帯血管周囲細胞の基質小胞性石灰化促進機構の解析

○浅田 桜子¹, 大熊理紗子², 唐木田丈夫², 山本 竜司², 野々山 駿¹, 山越 康雄², 長野 孝俊¹

¹鶴大 歯 歯周病, ²鶴大 歯 生化

【目的】ヒト臍帯血管周囲細胞（HUCPVCs）は高い増殖能および間葉系幹細胞様性質を有し、骨再生医療への応用が期待されている。本研究では、HUCPVCs の骨分化および石灰化に対する線維芽細胞増殖因子 2（FGF2）の作用と、基質小胞性石灰化機構との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】HUCPVCs をビタミン D₃, LDN-193189, および TGF- β 1 を含む骨分化誘導条件下で培養し、FGF2 添加群（FGF（+））と非添加群（FGF（-））を比較した。石灰化は、アルカリホスファターゼ（ALP）活性、ALP 染色、アリザリンレッド S 染色、カルシウム量、および細胞外ピロリン酸（PPi）量により評価した。さらに、FGF 受容体阻害剤 LY2874455 および組織非特異性 ALP（TNAP）を用いて FGF2 シグナルとの関連を検討した。RNA-seq および qPCR による遺伝子発現解析、免疫蛍光染色によるタンパク質局在解析を行い、チタン（Ti）およびジルコニア（Zr）ディスク上での石灰化能も評価した。

【結果及び考察】FGF2 は HUCPVCs の ALP 活性および石灰化を促進し、その効果は LY2874455 により抑制された。FGF2 は TNAP およびリン酸トランスポーター 1 の発現を増加させ、一方でエクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ 1（ENPP1）および α -平滑筋アクチンの発現を低下させた。FGF（-）群では ENPP1 および PPi 量の増加と石灰化低下が認められたが、TNAP 添加により石灰化能は回復した。RNA-seq 解析では基質小胞性石灰化関連遺伝子群の発現亢進が認められ、FGF（+）群は Ti および Zr ディスク上で顕著な石灰化を示した。以上より、FGF2 は TNAP 発現促進および ENPP1-PPi 経路抑制を介して HUCPVCs の石灰化を促進することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-24 侵襲性歯周炎関連 MMD2 変異における ER-Golgi 恒常性異常の解析

○吉本 哲也¹, 水野 智仁², 加治屋幹人¹

¹广大 口腔先端治療開発, ²广大 歯周

侵襲性歯周炎は、若年発症性かつ劇症型の歯槽骨破壊を特徴とする難治性疾患であり、その発症には遺伝的要因の関与が示唆されてきた。近年、我々は monocyte to macrophage differentiation-associated 2（MMD2）遺伝子のミスセンス変異（A116V）が本疾患の原因遺伝子の一つであることを同定し、その病態形成に好中球遊走障害が寄与することを報告した（Yoshimoto, et al, *J Exp Med* 2025）。しかしながら、MMD2 変異による好中球機能異常の分子機序は依然として未解明である。本研究では、HEK293A 細胞に MMD2-WT または MMD2-A116V 変異体を過剰発現させ、免疫染色、western blot, qPCR 解析を行った。患者由来好中球のプロテオーム解析において、vesicle transport および ER-to-Golgi transport 関連経路の異常が示唆されたことから、まず MMD2 の細胞内局在を検討した。その結果、MMD2 は Golgi marker である GM130 と共局在を示し、ゴルジ体膜への局在が確認された。さらに、Dithiothreitol（DTT）刺激後の小胞体ストレス応答（UPR）関連遺伝子発現を解析した結果、WT では UPR 関連遺伝子の誘導を認めた一方、A116V 変異体ではその応答が一部減弱していた。また、DDIT3（CHOP）の誘導パターンにも差異を認めた。加えて、western blot 解析から PERK-eIF2 α 経路および ATF6 経路への影響が示唆された。さらに、膜タンパク質の局在解析では、A116V 変異体において Golgi 近傍への異常蓄積像を認めた。以上より、MMD2 変異は ER-Golgi 輸送障害および UPR 異常を介して細胞恒常性破綻を引き起こし、好中球機能異常に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-25 TRPV4 による加齢に伴う歯周組織破壊の抑制

○吉本 怜子, 澤田 孟志, 高 玮琦, 城戸 瑞穂

佐賀大 医 組織神経解剖

歯周病は加齢とともに有病率が増加するが、組織破壊が進行するメカニズムやその責任分子は十分に解明されておらず、医療介入は対症療法の域を出ていない。歯周病は歯肉接合上皮から発症する。私たちは、歯肉接合上皮のバリア機能すなわち上皮の透過性や増殖能や細胞移動にカルシウム透過性陽イオンチャネル transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) が関わることを報告している。本研究では、加齢に伴う歯周組織の変化への TRPV4 の関与を明らかにすることを目的とした。若齢(8-9 週齢)および老齢(80 週齢以上)の野生型(WT)または TRPV4 遺伝子欠失マウス(TRPV4KO)を用い、上下顎の Micro-CT 解析と組織学的評価を行った。老齢 WT は若齢 WT に比べて臼歯部の歯槽骨頂からセメント-エナメル境までの距離が大きく、加齢に伴う歯槽骨吸収が確認された。この変化は TRPV4KO でより顕著であった。また、歯槽骨における ALP 染色は若齢よりも老齢で減少し、TRAP 染色は増加する傾向を示したが、TRPV4KO では ALP, TRAP 染色ともに WT より強い傾向があった。歯周組織破壊に関わる Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) の免疫組織化学では、若齢 WT では付着上皮に限局した発現が認められた一方、若齢 TRPV4KO および老齢マウスでは付着上皮下の結合組織を含む広範囲に発現を呈した。以上より、TRPV4 の欠失は若齢期から歯周組織の破壊をきたし、加齢に伴う歯槽骨減少を増悪させることが示唆された。

会員外共同研究者：古田土陸、福山空（佐賀大・医・組織神経解剖）、徳田信子、江原鮎香（獨協医大・医・解剖）

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-26 骨アパタイト-二酸化チタン界面の新組成非晶質有機物層はオッセオインテグレーションを抑制する

○斉藤 まり, 小沼 一雄, 山越 康雄

鶴大 歯 生化

【目的】骨ハイドロキシアパタイト (HAP) と歯科インプラントの結合には、強固かつ安定した界面の形成が必要である。インプラント材であるチタンは表面が酸化し二酸化チタンとなっているが、骨 HAP-チタン間の界面構造、特に二酸化チタンの多形がもたらす結合の差については、未だ解明されていない。本研究は、骨 HAP-二酸化チタン界面の各多形型による微細構造と、オッセオインテグレーションへの効果の解明を目的とする。

【方法】二酸化チタン多形型のうちブルッカイト表面、およびアナターゼ表面を有する基板を用いて、骨 HAP との接触界面構造を調べた。両基板上で骨芽細胞を 2 週間培養し、界面を透過電子顕微鏡で観察、エネルギー分散型 X 線分光法で化学組成分析を行った。

【結果】両界面には 5-13 nm 厚の非晶質層が形成され、C と O に富むが N に乏しいことが判明した。これは、HAP-チタン界面に形成すると従来考えられてきた 20-50 nm 厚の非晶質タンパク質層とは、明らかに異なる組成の構造であることを示す。さらに、HAP がこれらの非晶質層から電子線照射により瞬時に剝離したことから、HAP と非晶質層の結合は極めて弱いことが示唆された。従来、HAP-チタン界面の非晶質タンパク質層は骨-チタン結合を強化すると考えられていたが、本研究で発見された非晶質層は、全く逆の効果をもたらしていた。この新組成の非晶質層による HAP-チタン間の結合強度低下は、剝離強度試験により比較実証された。界面に非晶質層が形成しないセリア部分安定化ジルコニア基板と比較し、チタン基板上の細胞+HAP 層の剝離強度は有意に低かった。

【結論】骨 HAP-二酸化チタン界面に発見された新組成の非晶質有機物層は、骨アパタイトとチタンとの結合を阻害し、オッセオインテグレーションを強く抑制する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-27 糖尿病環境下における接合上皮および周囲微小環境の構造学的変化

○池崎晶二郎, 小原 康輔, 大津 圭史, 原田 英光

岩医大 歯 発生生物

糖尿病は歯周病の重要なリスク因子として知られているが、糖尿病環境下において接合上皮 (junctional epithelium: JE) およびその周囲微小環境に生じる構造学的変化については未だ十分に明らかとなっていない。JE は歯面に直接付着する特殊な上皮組織であり、細菌侵入に対する重要なバリア機能を担っている。このバリア機能の破綻と、糖尿病関連歯周病の発症および進行の関与については不明な点が残っている。本研究では、streptozotocin (STZ) 誘導 1 型糖尿病モデルマウスを用いて、糖尿病環境下における JE および周囲微小環境の変化について検討した。糖尿病条件下における接合上皮および周囲結合組織の構造変化を評価するため、組織学的、免疫組織化学的および超微形態学的解析を実施した。また、JE 周囲における低酸素環境の可能性を検討するため、歯肉組織における血管構築の変化ならびに低酸素関連マーカーの発現について解析した。その結果、糖尿病条件下において接合上皮周囲微小血管の拡張傾向を認めるとともに、低酸素マーカー CA9 の発現増加を認めた。また、接合上皮における細胞間接着関連分子の発現変化を認めた。さらに、本現象についてより詳細に検討するため、接合上皮細胞株 mHAT-JE01 を用いて上皮シートを作製し、低酸素環境下で培養したところ、接合上皮バリア関連分子の発現低下を認めた。以上より、糖尿病環境は JE 周囲に構造学的および微小環境学的変化を惹起し、低酸素環境を介した上皮バリア機能の破綻に関与する可能性が示唆された。本発表では、接合上皮および周囲微小環境に生じる超微形態学的変化についても併せて報告する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-28 歯髄・歯根膜細胞間のリン酸依存性石灰化機構の比較検討

○松澤 綾美, 小寺 稜, 石川美佐緒

鶴大 歯 解剖

【背景と目的】ヒトの歯および歯周組織標本観察では、歯髄には異所性石灰化が認められる一方、歯根膜では認められない。この差異の背景となる歯髄細胞 (pulp) と歯根膜細胞 (PDL) の石灰化機構は十分に解明されていない。近年、慢性腎障害に伴う高リン酸血症により、血清中無機リン酸の血管平滑筋細胞内への取り込みが促進され、その結果、血管平滑筋細胞の骨芽細胞様分化が誘導されることが報告されている。本研究では、リン酸濃度変化に対する pulp および PDL の応答の違いと、その石灰化機構の解明を目的とした。

【方法】ラット pulp および PDL の初代培養細胞を用い、高リン酸濃度石灰化誘導培養液で培養した。石灰化物形成の時期および程度をアリザリンレッド S 染色により評価し、両細胞間で比較した。また、ナトリウム依存性リン酸トランスポーター (Pit-1) の関与を検討するため、競合拮抗薬であるフォスフォノギ酸を添加した。さらに、MAPK (Erk1/2) シグナル伝達経路の関与を検討するため、Erk1/2 阻害薬を添加し、石灰化への影響を解析した。加えて、real time RT-PCR 法によりリン酸輸送に関与する遺伝子発現解析を行った。

【結果とまとめ】高リン酸濃度条件下において、pulp および PDL は石灰化を示したが、培養 3 日目の PDL では pulp と比較して石灰化物形成が低いことが確認された。一方で、両細胞においてリン酸輸送とその下流シグナルを介した共通の石灰化機構が働いていることが明らかとなった。さらに、pulp と PDL ではリン酸輸送に関与する遺伝子発現に差異が認められ、これが石灰化物形成の時期に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-29 唾液腺血流を標的とした新規口腔乾燥症治療法の開発

○根津 顕弘, 谷村 明彦

北医療大 歯 薬理

口腔乾燥症治療薬であるピロカルピンは、臨床使用量では患者が自覚できる十分な唾液分泌を誘発しにくい一方で、多汗や頻尿などの副作用は高頻度に認められ、服薬中止に至る症例も少なくない。そのため、副作用の少ない新規治療薬の開発が強く求められている。そこで本研究では、唾液腺血流が生理的唾液分泌の調節に重要である点に着目し、この機構を利用した新規口腔乾燥症治療法の開発を試みた。麻酔下ラットの頸部を脱毛し、血管拡張薬を混和した白色ワセリンを局所塗布した。唾液分泌は、大腿静脈からアセチルコリン (ACh) を持続投与して誘発し、綿球法により測定した。低用量 ACh (60 nmol/min) 投与による唾液分泌量は、基剤ワセリン塗布前後では変化を認めなかった。一方、血管拡張薬ニフェジピン (Nif: 1 mM) 塗布 30 分後には、全例で唾液分泌量が増加し、 728 ± 320 mg から 1474 ± 390 mg (平均 $\pm$ 標準偏差) へと約 2 倍となった。さらに、0.03–10 mM の範囲で Nif 濃度依存的な分泌増加効果を認め、Nif 局所投与により低用量 ACh による唾液分泌を増加させることが明らかとなった。次に作用持続時間を検討したところ、塗布 15 分後では有意な変化を認めなかったが、30 分後から効果が発現し、200 分後以降に減弱するまで少なくとも 3 時間持続した。さらに、全身血圧への影響を検討した結果、Nif 塗布 30 分後においても未塗布時と比較して有意な血圧低下は認められず、全身循環への明らかな影響は認められなかった。以上より、血管拡張薬の頸部局所投与は、唾液腺血流を増加させることで、低用量刺激に対する唾液腺の分泌応答を顕著に増強する有効な手法であり、副作用の少ない新たな口腔乾燥症治療戦略として有望であることが示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-30 LAMP3 Gly388Arg 変異による肺・唾液腺上皮障害の横断的解析

○皆木 瞳¹, 阪井 丘芳², 滝川 正春¹, 上岡 寛³

¹岡大 学術院医歯薬 歯先端研セ, ²阪大 院歯 顎治, ³岡大 学術院医歯薬 矯正

【目的】Lysosome-associated membrane protein 3 (LAMP3) は肺胞上皮 II 型細胞および唾液腺上皮細胞に高発現する膜タンパクである。本研究では、家族集積性かつ原因不明の間質性肺炎 (ILD) 患者から同定した LAMP3-Gly388Arg 変異体に着目し、その機能的影響を肺・唾液腺で横断的に検討した。

【方法】5 家系 13 例の ILD 患者から LAMP3 変異体を同定し機能解析を行った。次に A549 細胞および HSG 細胞に LAMP3-Gly388Arg を発現させ、アポトーシス・ER ストレス・カスパーゼ 3 活性化をウエスタンブロット・フローサイトメトリーで評価した。また AAV2 ベクターを用いてマウス肺と顎下腺に LAMP3-Gly388Arg を導入し、唾液分泌量・線維化を評価した。

【結果】LAMP3-Gly388Arg 変異体は膜貫通ドメイン内に位置し、種間保存性が高いことから、構造的に不安定になっていることが示された。また細胞を用いた実験ではアポトーシス亢進・ER ストレス増大・カスパーゼ 3 活性化が確認された。同様にマウス顎下腺への導入実験でも唾液分泌の有意な低下と腺房線維化が誘導され、肺と唾液腺で共通の上皮障害メカニズムが示された。

【結論】LAMP3-Gly388Arg は ER ストレスおよび内因性アポトーシスを介して肺・唾液腺の分泌上皮障害を誘導した。本研究は、LAMP3 異常が臓器横断的な上皮障害基盤となり、ILD と SjD 関連病態を結びつける新たな分子機序である可能性を示した。さらに、臓器特異的に高発現する分子に生じたレアバリエントが、障害臓器の選択性や疾患進展方向を規定しうることを示唆する重要な知見であり、自己免疫疾患や線維化疾患における新たな病態理解につながることを期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-31 唾液腺由来の細胞外小胞に含まれる口腔粘膜の治癒促進因子の検出

○加藤 治, 横山 愛, 吉垣 純子

日大松戸歯 生理

【目的】口腔内の損傷は皮膚に比べて治癒しやすい。これは唾液の抗菌作用や粘膜保護作用による効果と考えられるが、その詳細は不明である。唾液には細胞外小胞の一つであるエクソソームが存在し、その内部に miRNA やタンパク質を含んでいることからその作用に注目が集まっている。我々は体調不良時などには口内炎が悪化することから、健常時に唾液中に口腔内環境を維持する因子が放出されているのではないかと想定した。そこで、唾液腺細胞を炎症メディエーターである TNF- α で刺激し、放出された細胞外小胞を精製し、miRNA 解析を行った。

【方法】細胞外小胞はヒト唾液腺由来細胞の培養上清から遠心法により分離した。細胞外小胞は電子顕微鏡にて観察した。唾液腺細胞を 0, 20 ng/mL TNF- α で 48 時間刺激した後、培養液中に放出された細胞外小胞を精製し、ウエスタンブロット法にて膜タンパク質組成を検討した。さらに細胞外小胞から総 RNA を抽出し、次世代シーケンシングにより miRNA を検出した。

【結果】電子顕微鏡観察により直径約 100 nm の均一な細胞外小胞が確認された。細胞外小胞には Hsp70, CD9, GAPDH が検出され、TNF- α 刺激による変化は認められなかった。しかし、TNF- α 刺激により発現量が半減する miRNA として、hsa-miR-21-5p, hsa-miR-338-3p, hsa-miR-106b-5p などが検出された。

【結論】今回、唾液腺の細胞外小胞から検出された hsa-miR-21-5p は創傷治癒への関与が報告されている。また hsa-miR-338-3p, hsa-miR-106b-5p も細胞の分化調節や、上皮間葉転換、細胞外マトリックス形成などへの関与が報告されている。これらの miRNA は炎症性刺激により発現が低下することから、健常時の口腔粘膜の維持に関与している可能性が示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-32 中年期マウス顎下腺における細胞増殖能の加齢変化

○柴垣 皓一, 小川 清美, 菊池憲一郎

日歯大 生命歯 解剖 2

【目的】加齢に伴う唾液腺の機能低下は、口腔乾燥、齲蝕、歯周炎、摂食嚥下障害などに関与する。しかし、これらの変化が顕在化する前段階である中年期の唾液腺組織における組織構造の変化については不明な点が多い。本研究では、成熟期および中年期の雌雄マウス顎下腺を対象に、細胞増殖マーカーである proliferating cell nuclear antigen (PCNA) の発現動態を組織学的および免疫組織化学的に解析し、老化初期に生じる組織変化の一端を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】C57BL/6Jcl 系雌雄マウスを用い、18 週齢を成熟期、48 週齢を中年期として解析した。採取した顎下腺は 10% 中性緩衝ホルマリンで固定後、パラフィン包埋し、hematoxylin and eosin (HE) 染色、Alcian blue (AB) 染色、periodic acid-Schiff (PAS) 染色および PCNA による免疫組織化学染色を行った。各群で無作為に選択した視野における PCNA 陽性細胞数を ImageJ/Fiji で計測し、週齢による差を性別ごとに評価した。

【結果と考察】雄の顎下腺では漿液粘液性腺房、介在部導管、顆粒性導管および線条部導管が観察され、雌では顆粒性導管を欠く性差が認められた。48 週齢では 18 週齢と比較して全体的な腺構造は保たれていたものの、小葉内にリンパ球浸潤が認められた。PCNA 陽性細胞は腺房、介在部導管および線条部導管に分布し、雄では顆粒性導管にも認められた。PCNA 陽性細胞数の定量解析の結果、雌雄いずれにおいても、48 週齢では 18 週齢と比較して PCNA 陽性細胞数が有意に低下した。

【結論】本研究により、中年期のマウス顎下腺では、雌雄ともに細胞増殖能の低下およびリンパ球浸潤が生じる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-33 唾液エクソソーム精製過程における細胞外小胞の電子顕微鏡解析

○今井あかね^{1,2}, 山口 晴香², 岡 俊哉³, 福井佳代子⁴, 河内 美帆⁵, 辻村麻衣子⁵

¹日歯大新潟短大 歯科衛生, ²日歯大新潟 生化, ³日歯大新潟 生物, ⁴日歯大新潟 薬理, ⁵日歯大新潟 解剖 2

【目的】唾液にはエクソソームを含む多くの細胞外小胞が存在する。これらは臨床医学で診断材料として期待されているが、十分に解明されていない。解析には唾液そのものより、細胞外小胞を調製、濃縮した検体が適すると考えられるが、40～100 nm の粒子であるエクソソームを均一に単離することは容易ではない。本研究では、唾液中の細胞外小胞をエクソソームに精製する過程における粒子を電子顕微鏡で解析した。

【対象・方法】複数の健康成人女性より全唾液の提供を受けた（研究倫理委員会の承認（NDUC-70-1））。全唾液は混合してペレットダウン超遠心法（PDUC）により細胞外小胞の調製を行い、さらにゲル濾過カラムである qEV カラムを用いて唾液エクソソームを精製し（PDUC/qEV）、タンパク質濃度を基準に全唾液からの精製度を算出した。また、PDUC と PDUC/qEV サンプルに対し、LC-MS/MS によるショットガン解析で内包タンパク質の違い、電子顕微鏡解析（TEM）で粒子の形状の違いを明らかにした。

【結果・考察】PDUC 法では安定的な細胞外小胞の調製が行えたが、エクソソーム外の多くの唾液タンパク質の混入があると考えられた。PDUC/qEV を行うことにより精製度が格段に上昇した。PDUC/qEV は夾雑物タンパク質を取り除くことで、PDUC だけでは検出できなかったタンパク質を検知することが可能と考えられる。PDUC ではエクソソーム様の形状の粒子も存在したが、大小の不定型な粒子が数多く混在していた。これらを PDUC/qEV により、100 nm 程度の均一な粒子を観察することができたが、粒子数は著しく減少した。唾液細胞外小胞を疾病の診断材料とする場合、特異的タンパク質の発現量に応じて精製法を選択するべきであると考えられる。

【結論】唾液中細胞外小胞は PDUC/qEV 法により均一な粒子となり、エクソソームとしての精製度が上昇した。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-34 傷害後の耳下腺回復期における網羅的遺伝子解析

○横山 愛, 加藤 治, 吉垣 純子

日大松戸歯 生理

組織の再生には細胞の増殖と分化が必要である。唾液腺には再生能があることが知られており、傷害を受けると腺房細胞が萎縮し導管様構造を呈し未分化な状態となることが報告されている。傷害が軽度な場合、腺房細胞は元の状態にまで回復する。本研究の目的はマウスを用いて唾液腺回復モデルを作製し唾液腺が回復する過程において、どのような因子が発現し回復を促すのかを検索することである。野生型マウスの左側耳下腺排泄導管をマイクロクリップにて結紮し耳下腺に傷害を与え、結紮7日目にクリップを除去し結紮を開放した。結紮開放後1日目から14日目の回復過程の耳下腺を摘出しタンパク質の抽出を行い、唾液腺腺房細胞前駆細胞マーカーである *Mist1* の発現量の変化を観察したところ、結紮解放後3日目と4日目に有意な差が認められた。このことから、結紮開放後3日目と4日目の耳下腺から RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行った。解析結果から結紮開放後4日目では成長、発達、分化関連遺伝子の発現量が低発現であったことから、分化誘導は結紮開放後3日目までに完了していることが推察された。結紮解放後3日目と比較して4日目に細胞増殖、細胞分化などの GO タームを持った遺伝子のうち、 $p < 0.05$ かつ $FC \geq -2.0$ の遺伝子を抽出し、遺伝子発現の信頼性も考慮した結果、*Postn* が分化誘導に関与しているのではないかと考えられた。また、抗 *Postn* 抗体を使用したウェスタンブロット法により、結紮解放後の回復期の耳下腺では *Postn* タンパク質が発現していることが確認された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-35 腺房 Cdc42 欠損による外分泌組織喪失下における膵機能解析

○長瀬 春奈¹, 乙訓 貴之^{1,2}, 松岡 涼太^{1,2}, 大野 雄太¹, 設楽 彰子³, 柏保 正典⁴, 佐藤慶太郎¹

¹朝日大 歯 薬理, ²岐阜医療大 臨床検査, ³朝日大 歯 生物, ⁴朝日大 歯 基礎教育

唾液腺、涙腺、膵臓などの外分泌腺は、加齢や疾患に伴い組織萎縮や機能低下を呈する。我々はこれまでに、細胞極性維持に重要な Cdc42 を腺房細胞特異的に欠損すると、唾液腺・涙腺ともに腺房でアポトーシス様細胞死が誘導される一方で、外分泌機能への影響は腺種によって異なることを報告した。この知見は、「組織喪失の量と細胞死の質（様式）が臓器全体の機能維持や破綻にどのように影響するか」という問いを提起した。特に膵臓では、外分泌破綻が血糖調節機能へ悪影響を及ぼす『膵性糖尿病』が知られており、組織喪失の波及効果を理解することは臨床的にも重要である。本研究では同一モデルを膵臓に適用し、外分泌組織喪失が膵機能へ及ぼす影響を検討した。

Cdc42^{cKO}マウスでは顕著な膵外分泌組織喪失が認められ、膵臓重量は対照群比約 80% 減少した。一方、空腹時経口ブドウ糖負荷試験では耐糖能が維持されており、体重にも群間差は認められなかった。血清生化学解析では、リパーゼは低下傾向を示したが、LDH・アミラーゼ・血糖値は対照群と同程度であった。組織学的には広範な壊死性像や顕著な炎症細胞浸潤は認められず、腺房細胞特異的な TUNEL 陽性細胞の増加が確認された。膵島内のインスリン・グルカゴン陽性細胞および残存腺房細胞の Mist1 発現は維持されており、カルバコール刺激下での総アミラーゼ分泌量は低下したものの、組織重量あたりの分泌応答はむしろ増加した。

膵外分泌組織の大規模喪失下でも内分泌機能が温存されたことは、組織喪失量のみでは機能破綻を規定できないことを示唆する。壊死性変化や顕著な炎症を伴わないアポトーシス様の細胞死様式が、周囲の内分泌組織への障害波及を最小限に留めた可能性が考えられる。本結果は、口腔乾燥症やシェーグレン症候群を含む外分泌腺疾患に共通する病態制御機構の理解に貢献しうる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-36 ラット顎下腺・舌下腺切除後の耳下腺筋上皮細胞の経時的变化

○小野澤 豪^{1,2}, 長坂 新¹, 藤井みゆき¹, 板東 康彦¹, 天野 修¹

¹明海大 歯 組織, ²明海大 歯 口腔顎顔面外科

唾液腺の筋上皮細胞は腺房と介在部導管に局在し、原唾液の分泌と導管輸送に寄与する。演者らは腺房に筋上皮細胞をもたないラット耳下腺で、顎下腺・舌下腺全摘によって介在部導管の筋上皮細胞の突起が腺房に向かって伸長することを見出した。本研究ではさらに実験期間の延長と大きな負荷を与える実験系を加えて、その結果を比較することとした。8 週齢 Wistar 系雄ラットの両側顎下腺・舌下腺（4/6 切除群）、さらに片側耳下腺も摘出（5/6 切除群）し、切開のみで閉鎖した同齢のラットを対照群とした。術後 2, 4, 8, 16 週後に 4% パラホルムアルデヒドで灌流固定を行って耳下腺を摘出した。その後、厚さ 20 μ m の凍結切片を作製し、筋上皮細胞マーカーの抗 α 平滑筋アクチン抗体と細胞分裂 M 期マーカーの抗 PH3 抗体を用いた免疫組織学的染色を行い、レーザー顕微鏡による観察と三次元形態解析を行った。対照群では術後いずれの時期でも筋上皮細胞や腺房・導管系を含む組織構造に顕著な変化は認められなかった。4/6 摘出群では、術後 2 週では対照群と比較して筋上皮細胞に明らかな変化は認められなかったが、術後 4~16 週齢にかけて筋上皮細胞の突起は腺房周囲に次第に伸び、腺房の遠位端に達するものも認められた。また術後 16 週では腺房に細胞体が存在する筋上皮細胞が出現した。その形態はラット顎下腺の腺房筋上皮細胞と酷似していた。5/6 切除群では筋上皮細胞突起の伸長速度は 4/6 切除群より早く、腺房に細胞体をもつ筋上皮細胞も術後 8 週で出現した。4/6 切除群と 5/6 切除群で、PH3 陽性の核は筋上皮細胞の一部に認められたが、対照群ではほとんど存在しなかった。以上の結果から、顎下腺・舌下腺全摘により、残存耳下腺の介在部導管の筋上皮細胞の突起の伸長、腺房への移動、増殖により、腺房での唾液分泌促進に寄与すると考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-37 スケーリング解析および多様性解析による唾液プロテオーム構造変化の定量化：喫煙およびうま味刺激の影響

○古山 昭¹, 大須賀謙二¹, 川合 宏仁², 山崎 信也¹

¹奥羽大 歯 口腔生理, ²奥羽大 歯 麻酔

【緒言】唾液タンパク質は疾患診断マーカーとして注目されているが、個人差が大きく、再現性に課題がある。本研究では、個々のタンパク質ではなく、唾液プロテオーム全体の構造変化を定量化し、疾患診断への応用可能性を検討することを目的とした。

【材料と方法】被験者は本学歯学部学生ボランティア 14 名（非喫煙者 7 名、喫煙者 7 名）とした。本研究は奥羽大学倫理審査委員会の承認を受けて実施した（受付番号 355 号）。安静時およびうま味刺激後 2 分、22 分に唾液を採取し、各群 7 名分を混合サンプルとして二次元電気泳動に供した。colloidal CBB 染色によりタンパク質スポットを可視化し、PDQuest によりスポット強度を測定した。得られたデータについて、Python を用いてスケーリング解析および多様性解析を行った。

【結果】スポット強度 T と累積頻度 ϕ を両対数プロットし、 $\phi < 0.25$ の領域で累乗関数近似を行った。非喫煙者安静時では $\beta = -1.053$, $R^2 = 0.965$ と良好な近似を示し、Zipf 則に近い分布を示した。一方、喫煙者安静時では β の絶対値が大きく、タンパク質発現量分布の構造が異なることが示された。うま味刺激後、非喫煙者では β が低下したのに対し、喫煙者では増加した。多様性解析では、安静時に喫煙者の D1, D2 が非喫煙者より高値を示したが、うま味刺激後には非喫煙者で多様性が増大し、喫煙者では低下した。特に D2 の変動が大きく、主要タンパク質群の変化を反映していると考えられた。

【考察と結論】非喫煙者の安静時唾液プロテオームは Zipf 則に近い構造を示したが、喫煙者では発現量上位のタンパク質群に構造的変化が認められた。うま味刺激は非喫煙者において主要タンパク質群の多様性を高める一方、喫煙者ではその応答が低下していた。以上より、スケーリング解析および多様性解析は、健康な若年喫煙者に生じる軽微な生理的変動を捉える手法として有用であり、唾液を用いた疾患診断への応用可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-38 唾液腺分泌顆粒の処理機構に対するメトホルミンの影響

○藤井みゆき¹, 吉垣 純子², 長坂 新¹, 坂東 康彦¹, 小野澤 豪³, 天野 修¹

¹明海大 歯 組織, ²日大松戸歯 生理, ³明海大 歯 口腔顎顔面外科

【目的】唾液腺腺房細胞は唾液タンパク質を合成し、分泌刺激を受けるまで分泌顆粒に貯蔵する。分泌顆粒の細胞内貯留が長期化すると、顆粒を構成する膜タンパク質や脂質が劣化することが予想される。我々は、形成後 3 時間以上経過した分泌顆粒は、新規に形成された顆粒と比較して刺激依存的な分泌能が低下することを見いだしている。劣化した分泌顆粒が細胞内に貯留すると、顆粒内のタンパク質が細胞内外に漏出し組織損傷を引き起こす可能性があるため、組織の恒常性維持には、劣化した分泌顆粒を適切に処理する必要がある。一方、唾液腺腺房細胞は組織傷害に応答して分泌顆粒を速やかに喪失することから、細胞ストレスに応じた分泌顆粒の処理機構を持つことが予想される。本研究では、分泌顆粒の処理機構を解析するためにオートファジー誘導剤であるメトホルミンの効果を調べた。

【方法】8 週齢の SD 雄性ラットから単離した耳下腺腺房細胞にメトホルミンを添加し、2 日間培養を行った。その後、細胞を回収して電気泳動を行った後、PVDF 膜に転写した。抗アミラーゼ抗体および抗カテプシン B 抗体を用いたウェスタンブロット解析により、それぞれのタンパク質量を測定した。

【結果と考察】分泌顆粒で輸送される唾液タンパク質であるアミラーゼおよびリソゾーム酵素であるカテプシン B の量の変化を解析した。メトホルミン無添加群と比較して、メトホルミンを添加した細胞は細胞内に貯蔵されたアミラーゼが増加した。一方、未成熟カテプシン B の量には差がみられなかったが、成熟カテプシン B はメトホルミン添加により減少した。メトホルミンはリソゾーム酵素の活性化を抑制して分泌顆粒の減少を抑制したと考えられる。メトホルミンは唾液腺細胞においては、AMPK の活性化を促進することにより細胞ストレスを回避し分泌顆粒の減少を抑制している可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-39 舌下腺腺房細胞の振動性 Cl^- 分泌電流に対する STING activator の急性作用

○岩本 友馬, 酒寄 信幸, 杉田 誠

広大院医系科学 口腔生理

自然免疫に関与する小胞体局在膜タンパク質 Stimulator of Interferon Genes (STING) の活性化因子である dimethylxanthone-4-acetic acid (DMXAA) をマウスに一定期間投与することでシェーグレン症候群様の病態を引き起こすことができ、DMXAA 投与は副交感神経性作動薬カルバコール (CCh) 刺激に対する唾液腺腺房細胞内 Ca^{2+} 動態異常やミトコンドリア形態の異常などを引き起こすことが報告されている。しかし、DMXAA の短時間投与による唾液腺腺房細胞への急性作用は渉猟の限り確認できていない。本研究では、舌下腺腺房細胞を対象に、その唾液分泌の駆動力となる Cl^- 分泌の分子・細胞機構および DMXAA の唾液腺腺房細胞への急性作用について明らかにするために、主に細胞内への Cl^- 流入経路機能評価に有効なグラミシジン穿孔パッチクランプ法による Cl^- 電流計測および Ca^{2+} イメージングを用い、CCh 刺激による反応の経時的変化を記録、解析した。

その結果、CCh による舌下腺腺房細胞への刺激は、持続的な細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇と Cl^- チャネル TMEM16A を介して放出される振動性 Cl^- 電流を誘導した。また、CCh 刺激中に $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体 (NKCC1) 阻害剤を投与すると、振動性 Cl^- 電流は著明に減弱した。一方、CCh 刺激中の DMXAA の急性投与は細胞内 Ca^{2+} 動態に明確な影響を及ぼさなかったが、グラミシジン穿孔パッチクランプ法による記録では、CCh 誘導 Cl^- 電流を顕著に抑制した。

以上のことから、舌下腺腺房細胞における CCh 誘導 Cl^- 分泌を維持するための細胞内への Cl^- 供給は、主に NKCC1 に依存していることが示唆された。さらに、DMXAA の急性投与は、STING の活性化を経て NKCC1 を介する Cl^- 流入経路に対し阻害的作用を及ぼす可能性が示された。この結果は、ウイルス感染による急性唾液腺炎やそれに付随して生じるシェーグレン症候群における唾液腺腺房細胞内での機能異常の初期病態の解明の一助となりうる材料を提供するものである。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-40 卵巣摘出歯周炎ラットの損傷機構-エストロゲンの直接作用と禁忌因子の模索

○千田 寧々¹, 稲葉啓太郎², 浜田 信城², 天野カオリ¹

¹神歯大院歯 解剖, ²神歯大院歯 口腔細菌

【目的】閉経前後女性はエストロゲンの急激な減少により生じる疾患に加え歯周炎のリスクが高まることが知られている。本研究の目的は、卵巣摘出ラット (OVX) モデルを用いてエストロゲン補充により生じる唾液腺組織の構造変化を観察し、*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) を感染させた感染群と非感染群に分け比較検討する、また歯周組織に中等度機械的刺激を与え損傷レベルをみることである。

【材料・方法】感染群は9週齢19匹のOVX群と6匹のSham (偽手術) 群の25匹のラットと非感染群は9週齢19匹のOVX群と6匹のSham群の25匹のWistar系ラットを使用し、感染群ラットは *P. gingivalis* に感染させた。両者は1卵巣摘出+普通飼料 (普通) 群2卵巣摘出+大豆イソフラボン含有飼料 (ISO) 群3卵巣摘出+17 β -エストラジオール移植 (E2) 群4偽手術+普通飼料 (Sham) 群に分けた。全群毎週体重測定を行った。全てのラットは深麻酔下にて電動歯ブラシで下顎前歯部歯肉と舌にブラッシングし30分後に4%PA/PBS溶液で灌流固定を行い、耳下腺・顎下腺・舌下腺・舌・上下顎前歯部歯肉を摘出後、凍結切片を作成しHEで染色した。

【結果】体重測定開始83日後、OVXラットの平均体重増加は、非感染群において普通群でSham群より62.8g重量が増加していた。感染群では普通群がSham群より46.6g重量が増加していた。HE染色では、顎下腺・舌下腺・耳下腺においてE2群・Sham群に比較して普通群・ISO群で唾液腺組織の収縮が見られた。またMasson's Trichrome染色ではSham群・E2群と比較して普通群は線維化が明瞭に見られた。

【考察】閉経前後の女性の唾液分泌量の減少はエストロゲンの補充により改善するという報告もあり、エストロゲンの減少が唾液腺の組織構造に変化をもたらす可能性が示唆される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-41 老化が耳下腺の副交感性コリン作動性血流増加反応に及ぼす影響と唾液分泌低下との関連性

○佐藤 寿哉, 島谷 真梨, 石井 久淑

北医療大 歯 生理

【目的】我々はこれまでに、口腔感覚入力により三大唾液腺に副交感性血流増加反応が誘発され、特に耳下腺ではコリン作動性機序により血流増加が生じ、唾液分泌と密接に関わることを報告してきた。高齢者ではしばしば唾液分泌低下がみられるが、その発症機序における唾液腺の副交感性血流増加反応の関与については十分に検討されていない。我々はこれまでに老化により咬筋におけるコリン作動性血流増加反応が低下することを報告している。したがって、耳下腺のコリン作動性血流増加反応もまた老化の影響を強く受けることが推察される。そこで本研究は老化が耳下腺のコリン作動性血流増加反応および唾液分泌に及ぼす影響を検討することを目的とした。

【方法】10週齢（若齢）および78週齢（老齢）のWistar系雄性ラットをウレタン麻酔し、人工呼吸下で管理した。耳下腺を支配する副交感神経は、舌咽神経を求心性に電気刺激し反射的に活性化させた。唾液分泌は綿球法により定量し、耳下腺血流は2次元血流計を用いて記録した。大腿動静脈にカニューレを挿入し、それぞれ体幹血圧の測定と各種薬物の投与に用いた。

【結果】舌咽神経刺激は若齢・老齢ラットの耳下腺において刺激頻度依存性の血流増加と唾液分泌を誘発したが、老齢群ではいずれも若齢群と比較して約40%の有意な低下が認められた。また、血流増加と唾液分泌には正の相関が認められた（ $r=0.90$, $p=0.003$ ）。これらの反応は自律神経節遮断薬またはムスカリン受容体遮断薬の静脈内投与により80%以上抑制された。さらに、AChの静脈内投与による血流増加は、老齢群では若齢群と比較して約40%の有意な低下が認められた。

【結論】本研究により、耳下腺のコリン作動性血流増加反応および唾液分泌は老化により低下することが明らかとなり、耳下腺周囲血管におけるムスカリン受容体の機能や発現に対する老化の影響が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-42 胎生期マウス上顎臼歯歯胚における *PLOD2* および血管内皮細胞マーカー遺伝子の時空間発現解析

○春原 正隆, 平田 夏子, 鈴木 金吾

日歯大 生命歯 解剖 1

血管新生は、胎生期の器官形成や生後の組織修復において必須である。歯の発生過程では、帽状期以降に血管内皮細胞が歯乳頭に侵入し、血管網を構築する。一般的に、血管内皮細胞侵入予定領域では血管内皮細胞増殖因子（VEGF）やアンジオポエチン1（Ang-1）などの血管新生促進因子が発現・分泌され、血管内皮細胞を誘引すると考えられている。また、血管新生先端部の内皮細胞は血管網構築に必要なコラーゲンの合成・架橋・リモデリングを行う。近年、リシン水酸化酵素（LH）ファミリーがコラーゲン架橋によるリモデリングを担うことが示されている。本研究では、*in situ* ハイブリダイゼーションを用いて、胎生期マウス上顎臼歯発生過程におけるLH2コード遺伝子（*PLOD2*）の時空間発現変化を解析し、血管内皮細胞マーカー（CD34, VEGF受容体2（VEGFR2）, Ang-1受容体（Tie-2））のmRNA発現パターンとの比較を行った。その結果、*PLOD2*陽性細胞は蕾状期初期（胎生12.5日（E12.5））の歯胚およびその周囲には認められなかったが、帽状期（E15.5）になると、口腔上皮下間葉細胞で強いシグナルが検出され、歯乳頭やその周囲の凝集間葉にもシグナルが認められた。鐘状期（E18.5）には、歯乳頭組織全体に*PLOD2*陽性細胞が分布し、特に象牙芽細胞分化予定領域に陽性細胞が集まる様子が確認された。一方、CD34, VEGFR2およびTie-2のmRNA発現細胞はE12.5には既に歯胚周囲の凝集間葉内に多く点在しており、この段階においては歯胚周囲の血管内皮細胞は*PLOD2*を発現しておらず、血管新生に向けた挙動は未だ示していないことが示唆された。帽状期以降に血管内皮細胞の歯乳頭組織への活発な侵入が確認された。今後は歯乳頭内血管内皮細胞による*PLOD2*発現を二重標識により調査する予定である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-43 プロスタサイクリン類似体が MC3T3-E1 細胞に与える影響の比較検討

○汪 子傑¹, 寒川 延子², 井上 博², 合田 征司², 柏木 宏介³

¹大歯大 院 有歯, ²大歯大 生理, ³大歯大 有歯

【目的】プロスタサイクリンは血管拡張, 抗血小板凝集, 免疫調節および抗炎症作用を有し, その類似体は肺動脈性肺高血圧症治療に広く用いられている。近年, 骨再生や炎症制御への応用が注目されているが, 骨芽細胞に対する直接作用および抗炎症機序の比較検討は十分ではない。本研究では, MC3T3-E1 細胞を用い, 3 種プロスタサイクリン類似体の生物学的作用と抗炎症機序について検討した。

【方法】MC3T3-E1 細胞に Treprostinil, Epoprostenol, Iloprost を添加し, 細胞増殖 (CCK-8), 細胞毒性 (LDH), 骨分化 (ALP 活性, 石灰化結節, 骨関連遺伝子発現) を評価した。細胞移動能はスクラッチアッセイおよび Transwell 法により解析した。炎症モデルとして, E. coli 由来 LPS を用いて前処理を行い, 炎症性サイトカイン (IL-6, IL-1 β , TNF- α) の発現を qPCR および ELISA により測定した。さらに, TLR4 および下流シグナル伝達経路を Western blot 法により解析した。

【結果】3 薬剤はいずれも明らかな細胞毒性を示さず, ALP 活性, 石灰化結節形成, および骨分化関連遺伝子 (OCN, OSX, RUNX2, COL1) の発現を促進するとともに, 細胞移動能の亢進を認めた。細胞増殖については, Treprostinil および Epoprostenol で抑制傾向が認められた。炎症モデルにおいて, LPS 刺激により TLR4 発現は有意に上昇したが, プロスタサイクリン類似体前処理により抑制された。さらに, p65, ERK, TAK1 のリン酸化は有意に低下した一方, p38 および PKA のリン酸化には有意差を認めなかった。加えて, 炎症性サイトカイン発現はいずれの薬剤群でも有意に抑制された。

【考察】プロスタサイクリン類似体は MC3T3-E1 細胞において骨分化促進および抗炎症作用を示し, その機序として TLR4 依存的 NF- κ B および ERK/TAK1 シグナル抑制の関与が示唆された。特に Iloprost は高い生体適合性と機能維持能を示し, 炎症性骨疾患に対する新たな治療戦略として有望であると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-44 CCR3antagonist は骨・歯根吸収抑制能をもった非細胞性外傷治療薬になりうる

○林 勇輝, 井上 唯衣, 名和 弘幸

愛院大 歯 小児歯

【目的】幹細胞を用いた再生医療は細胞源の確保, 培養期間, 費用の問題から, 急患期の対応であり時間との闘いの側面をもつ外傷治療領域に適応するのは難しい。そのため, 幹細胞を用いず, 非細胞性外傷治療薬の開発は急務であると言える。外傷歯はその保存状態や根完成度によって治療方針・予後が大きく変わる。予後不良例では歯根吸収や骨置換などが起こり, これらの防止には炎症の制御が重要である。CCL11 とそのレセプター CCR3 は, アレルギー反応や炎症反応に関与していると報告されている。そのため, CCL11 の中和あるいは CCR3 antagonist (CCR3A) による炎症の制御が着目されている。そこで本実験では CCR3A の抗炎症作用に着目し, 外傷後炎症の代表例である骨吸収の評価とその抑制メカニズムを検索する。

【方法】まず CCR3A を単球に添加し, 骨吸収能及び M1/M2 マクロファージ (M ϕ) 分化能を評価した。ついで CCR3A を歯髄・歯根膜細胞に添加し, 増殖促進能・遊走促進能さらにサイトカイン分泌能について評価した。

【結果】単球において, CCR3A 添加により骨吸収は抑制された。さらに M ϕ より IL12, TNF α 分泌は減少し M1M ϕ 分化は抑制された。同様に M ϕ より IL12 分泌は増加し, M2M ϕ 分化は促進された。歯髄・歯根膜細胞において, CCR3A 添加により増殖促進能, 遊走促進能は CCR3A 添加群のほうが有意に高かった。また IL10 分泌能は促進された。

【考察】外傷後には, 炎症性の組織残存によって歯根の内外からの吸収が知られている。従って, 外傷後の歯および歯周組織の炎症の制御は非常に重要な課題と言える。本実験の結果から, CCR3A のもつ骨吸収抑制能は歯髄・歯根膜細胞を遊走, 増殖させ IL10 分泌能を向上させることで, M2M ϕ が分化しやすい環境を整えることで発揮されていることが示唆された。したがって外傷後の骨・歯根吸収を予防することのできる非細胞性外傷治療薬となり得ることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-45 マウス胎仔の舌組織内と大血管内腔に分布する一次赤芽球の β H1 グロビンと ϵ y グロビンの発現解析による一次赤芽球成熟度の比較

○横山美世子, 鈴木 金吾, 春原 正隆

日歯大 生命歯 解剖 1

マウスでは、発生の過程で2つの異なる赤血球系譜、すなわち一次赤血球と二次赤血球が、胎齢7.0~8.0日目(E7.0~8.0)に卵黄囊の胚外血島、そしてE10.5~E12.5から周産期にかけて胎仔肝臓でそれぞれ生成される。一次赤血球細胞と二次赤血球細胞では、グロビン発現パターンに顕著な違いがみられる。マウスでは、4つの機能的 β グロビン遺伝子(ϵ y, β H1, β 1 (β major), β 2 (β minor))が存在し、 ϵ yと β H1は「胚性」、 β 1と β 2は「成体型」である。そのうち ϵ yグロビンと β H1グロビンは一次赤血球系細胞に特異的に発現する。成熟過程において、 β H1が先行発現し、その後 ϵ y発現が上方制御され、 β H1発現は下方制御される。我々は先行研究において、マウス胎仔舌組織内の赤芽球が大血管内腔の赤芽球よりもCD31と β H1を高発現していることを報告した。本研究では、マウス胎仔の舌組織および大血管内腔に分布する一次赤芽球の成熟度を詳細に分析し、比較をするため、E12.5マウス胎仔における舌組織と大血管内腔に存在する赤血球細胞内の β H1グロビンと ϵ yグロビンの発現を蛍光免疫染色法を用いて比較した。一次赤芽球はDAPI染色性有核赤芽球におけるTer119発現を指標に識別した。その結果、E12.5において、 β H1グロビンは、大血管内腔の赤血球細胞と比較して、舌組織内の一次赤芽球において高発現性を示す細胞が多くみられたのに対し、 ϵ yグロビンは、舌組織内の赤血球細胞と比較して、大血管内腔の一次赤芽球において高発現性を示す細胞が多くみられた。この傾向は、ヒストグラムによる β H1と ϵ yの蛍光免疫シグナル強度解析によってより明確に示された。以上の結果から、舌組織内赤芽球が循環血液中の赤芽球よりも成熟が遅い可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-46 MSC-derived spontaneous spheroids suppress the senescence-associated secretory phenotype and promote osteogenesis via NRF2 signaling

○孔 晶晶¹, 朱 德超¹, 李 憲起^{1,2,3}

¹Dept Hard Tissue Res, Grad Sch Oral Med, Matsumoto Dent Univ, ²Dept Oral Maxillofac Surg, Matsumoto Dent Univ, ³Inst Oral Sci, Matsumoto Dent Univ

Previous studies have shown that spontaneous spheroids enhance the stemness and osteogenic potential of mesenchymal stem cells (MSCs), whereas its effects on cellular senescence and bone regeneration in aged microenvironments remain unclear. In this study, bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) were isolated from 2–4 weeks male C57BL/6J mice, and replicative senescence was established by serial passaging. Senescence in passage >10 BMSCs was confirmed by SA- β -gal and γ H2AX staining. Senescent BMSCs were cultured to form spontaneous spheroids. RT-PCR and Western blotting analyses showed that spheroid formation significantly reduced the expression of senescence-associated secretory phenotype (SASP). RNA-seq analysis identified the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2), a key regulator of oxidative stress, as significantly upregulated in spheroids, and increased p-NRF2 expression further confirmed activation of the NRF2 pathway. To evaluate osteogenesis in an aged microenvironment, aged mouse tibial defect model was established and grouped with control, hydrogel alone, monolayer BMSCs + hydrogel, spheroid BMSCs + hydrogel. Micro-CT, HE, and Masson staining demonstrated significantly enhanced bone regeneration in the spheroid BMSCs + hydrogel group. These findings suggest that spontaneous BMSC spheroids alleviate senescence phenotypes and promote osteogenesis in aged microenvironments, potentially via NRF2 pathway activation.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-47 Crouzon 症候群患者由来歯髄幹細胞における発現変動遺伝子解析

○鳥居 大祐, 筒井 健夫

日歯大 生命歯 薬理

【目的】歯髄幹細胞（Dental pulp stem cells：DPSCs）は、歯科治療時に患者の抜去歯より非侵襲的に採取可能で、多分化能や組織再生能を有し、再生医療への応用について研究が進められている。本研究で解析を行っている Crouzon 症候群（CS）は、fibroblast growth factor receptor（FGFR）関連頭蓋縫合早期癒合症候群の一つで、乳幼児期から多段階的な外科処置を要し、患者や家族にとって負担が大きい。CS では上顎骨や中顔面の低形成、歯の形成異常等が見られることから、DPSCs による多分化能や組織再生能の解析、および発現変動遺伝子（differentially expressed genes：DEG）解析等は将来的な治療法や治療薬の開発に有用であると考えられる。これまでに我々は、CS 患者由来 DPSCs（CS-DPSCs）において protein kinase C（PKC）活性化に際し硬組織関連遺伝子発現と p38 のリン酸化に異常がみられることを報告してきた。本研究では、CS-DPSCs において PKC 刺激剤である phorbol 12-myristate 13-acetate（PMA）を作用させ DEG 解析を行った。

【方法】CS-DPSCs を培養し、PMA を作用させ、total RNA 抽出・精製後、RNA シーケンスを行い、DEG 解析およびパスウェイ解析ツールを用いた上流制御因子予測を行った。

【結果】DPSCs と CS-DPSCs における PMA 作用前後の DEG 解析から DEG 上流制御因子予測を行った結果、DPSCs では活性化せず CS-DPSCs で PMA 作用後に活性化されると予測された上流制御因子で他の分子ネットワークと関連する可能性があるものは 68 個であった。一方、DPSCs で抑制されず CS-DPSCs で PMA 作用後に抑制されると予測された上流制御因子で他の分子ネットワークと関連する可能性があるものは 12 個であった。

【考察】CS-DPSCs の硬組織形成において、PKC を介するシグナル伝達系の異常に複数の DEG 上流制御因子の変動が関連することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-48 アカハライモリ下顎再生過程における組織分化マーカーの発現プロファイリング

○藤田 和也, 坪崎 健斗, 埴 太宥, 田谷 雄二, 工藤 朝雄, 佐藤かおり, 添野 雄一

日歯大 生命歯 病理

【背景・目的】有尾両生類のイモリは、成体においても顎などの複合器官を機能的に完全再生する特異な再生能力を有する。我々はこれまでに、アカハライモリ（*Cynops pyrrhogaster*）の下顎切断モデルを用いた組織学的解析により、切断後の間葉系細胞集団の形成と再生軟骨の介在を経て、歯牙を含む顎組織全体が段階的に再生することを明らかにしてきた。本研究では、これらの形態学的イベントを支える分子基盤を明らかにすることを目的として、下顎再生過程における組織分化因子の発現推移に焦点を当てた遺伝子発現解析を実施した。

【材料・方法】成体アカハライモリの下顎前方 1/2 を切断し、4, 8, 12, 16, 24 週の再生組織から RNA を採取した。qPCR 解析に向けては、公開 NGS リソースを用いた *in silico* 解析により、骨（*runx2*）、軟骨（*sox9*）、歯牙（*amelogenin*）、再生芽（*kazald1*）、神経（*tubb3*, *gap43*）の各分化系統に特異的なプライマーセットを構築し、相対定量解析を行った。

【結果・考察】各分化マーカーの発現動態は、再生組織の形態学的変遷と概ね整合しており、四肢再生芽の指標として注目される *kazald1* が下顎再生においても特徴的な発現上昇を示すことが確認できた。また、神経関連因子については、*tubb3* と *gap43* が非同期的な発現パターンを示し、それぞれ異なるタイミングで発現が高まることが明らかとなった。免疫組織学的な発現局在の検証からも、神経系の再構築と下顎組織全体の再生進行が密接に連動していることがわかった。

【結論】本研究により、複雑な下顎再生を駆動する分子基盤の一端を明らかにすることができた。特に、末梢神経に関連する遺伝子発現動態が、肉芽形成を伴わず迅速に組織を再構築するイモリ特有の再生プロセスにおいて重要な役割を担っている可能性が示唆された。

【会員外研究者】慶応義塾大学：貴志和夫・石井龍之、筑波大学：千葉親文

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-49 アネキシン A5 はセメント質石灰化を抑制する

○出野 尚, 中島 和久, 二藤 彰

鶴大 歯 薬理

Annexin A5 (ANXA5) は, Matrix Vesicle (MV) に存在しカルシウム結合能を持つことから, 石灰化を正に制御することが示唆されている。しかし, Anxa5 欠損マウスの骨格組織に大きな変化は無い, 骨組織中の MV も野生型と同様に存在する, など石灰化における ANXA5 の機能は不明な点が多い。我々は以前, Anxa5 欠損マウスでは腱靱帯付着部の石灰化組織が増大することから, ANXA5 が石灰化を負に制御する可能性を報告した (Shimada et al., JBMR 2018)。今回 Anxa5 欠損マウスを解析したところ, 別の石灰化組織であるセメント質石灰化にも抑制的に働くことを見出した。Anxa5 欠損マウスでは, 臼歯歯根根尖周囲の細胞性セメント質層が有意に増加していた。また, セメント芽細胞を含む歯根膜組織においてアルカリホスファターゼ (ALPL) タンパク質発現が増加していた。このメカニズムを明らかにするため, ヒト歯根膜細胞 (hPDLF) の石灰化モデルを用い, ANXA5 ノックダウン (KD) の影響を検討した。ANXA5 KD 細胞では ALPL 染色およびアリザリンレッド染色が増強した。この石灰化は骨芽細胞分化あるいはセメント芽細胞分化いずれの促進によるものかを調べるために各分化マーカーを解析したところ, 骨芽細胞マーカーである RUNX2, BGLP は発現が低下し, セメント芽細胞マーカーである IBSP, SPARCL1 は発現が亢進した。さらに石灰化調節因子では ALPL 発現が亢進し, ANKH および ENPP1 発現は低下した。ANXA5 KD 細胞の分泌性タンパク質を網羅的に解析した結果, WNT5A の関与が示唆された。実際に WNT5A 添加により ALPL 染色およびアリザリンレッド染色は亢進した。さらに ANXA5 KD による石灰化亢進が ANXA5/WNT5A ダブル KD により抑制されたため, ANXA5 の下流で WNT5A が機能する可能性が示された。以上より, ANXA5 は WNT5A および ALPL を介して歯根膜細胞からセメント芽細胞への分化・石灰化を負に制御する可能性が示唆された。

非会員共同研究者: 小松浩一郎 (鶴大 歯 薬理)

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-50 胎生期マウスの口唇および指趾形成過程における *Msx1* 遺伝子の発現解析

○中富 満城¹, 楠山 譲二²

¹産業医大 産業保健 人間情報科, ²科学大 院医歯 生体情報継承

【背景】ヒトの口唇口蓋裂は全身の先天異常の中でも特に高頻度で起こり, しばしば指趾の形態形成異常を併発する事が知られている。我々はこれまでに遺伝要因としての *Msx1* 遺伝子変異マウスと環境要因としての胎生期の低酸素負荷を組み合わせ, 同一胎仔で口唇裂と指趾形成異常を併発する新規研究モデルを開発してきた。*Msx1* を中心として口唇と指趾の形態形成に共通する分子メカニズムが存在すると考えられる為, 本研究にて両組織における *Msx1* の発現パターンを解析した。

【方法】野生型マウスの胎齢 10 日～13 日の胎仔を用いて, whole-mount および section *in situ* hybridization 法により *Msx1* の mRNA の発現を検出した。胎仔は摘出後に 4%パラホルムアルデヒド溶液にて固定処理を行い, whole-mount 用にはメタノール系列で脱水し, section 用にはエタノール系列およびキシレンで脱水後, パラフィンに包埋した。

【結果】口唇形成領域では胎齢 10 日および 11 日の内側鼻突起・外側鼻突起・上顎突起に強く発現し, 切片では間葉組織に局限していた。指趾形成領域では胎齢 10 日～13 日の肢芽の外胚葉性頂堤 (AER) 付近に強い発現が認められた。切片では口唇同様に上皮組織には発現せず, AER 近傍の上皮直下の間葉組織に局限した発現が観察された。肢芽の基部では発現は認められなかった。

【考察】歯や口蓋の発生では間葉組織における *Msx1* の発現が *Bmp4* の発現を誘導し, これが正常な形態形成に必須である事が知られている。本研究の結果より指趾の発生過程でも同様の機構が存在する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-51 歯の上皮組織の Transit-amplifying 細胞に発現する遺伝子群の同定と制御機構の解明

○中島結美子, 山川 允仁, 黒厚子璃佳, 大石 敦之, 和田 奏絵, 岩本 勉

科学大 院医歯 小児歯・障害者歯

表皮や毛包は、生涯にわたり再生と分化を繰り返す代表的な組織であり、その恒常性維持は幹細胞から分化細胞へ至る細胞系譜によって厳密に制御されている。この過程において、Transit-amplifying cell (TA 細胞) は、幹細胞と分化細胞の中間に位置し、高い増殖能を保持しながら細胞数の増幅と分化誘導を担う重要な細胞集団である。歯の発生過程においても、上皮・間葉組織それぞれに TA 細胞の存在が報告され、歯の発生および組織形成における重要性が注目されている。しかしながら、歯の TA 細胞における分子基盤や分化制御機構については未だ不明な点が多い。そこでわれわれは、歯の上皮組織の TA 細胞に発現する関連分子の同定を目的として解析を行った。まず、*in situ* hybridization 法を用いた組織学的解析より、細胞接着分子である Desmocollin 3 (Dsc3) および細胞外マトリックスタンパク質である von Willebrand factor D and EGF domains (Vwde) が歯の上皮組織における TA 細胞に発現することを見出した。さらに、Vwde 過剰発現歯原性上皮細胞株を用いた遺伝子発現解析を行った結果、Vwde の発現上昇に伴い発現が増加する細胞接着分子である Cingulin-like 1 (Cgnl1) を同定した。加えて、*in situ* hybridization 法を用いた組織学的解析により、Cgnl1 が歯の上皮組織の TA 細胞に局在することが明らかとなった。以上より、Dsc3, Vwde および Cgnl1 は歯の TA 細胞における分子ネットワークに関与し、細胞間接着や分化制御を介して歯の上皮組織の分化に関与する可能性が示唆された。細胞接着分子である Dsc3 と Cgnl1, 細胞外マトリックスタンパク質である Vwde が TA 細胞集団に局在することから、これらが TA 細胞の微小環境形成やエナメル芽細胞への分化過程の制御に関与する可能性が考えられる。本研究結果は、歯の TA 細胞における分子基盤の理解を深め、歯の発生機構の解明および歯の再生医療戦略の基盤構築につながることを期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-52 低出力超音波パルス刺激による損傷神経再生促進に対する Nerve growth factor の役割

○百瀬 千裕^{1,2}, 人見 涼露², 篠田 雅路²

¹横浜市大 院医 顎顔面口腔機能制御, ²日大 歯 生理

近年、末梢神経損傷部位への低出力超音波パルス (Low Intensity Pulsed Ultrasound, LIPUS) 刺激によって損傷部位の再生を促進することが報告されているが、詳細な神経再生メカニズムは不明である。本研究では、下歯槽神経 (IAN) 損傷後の神経再生に対する LIPUS の効果を検討した。ラット左 IAN 切断 (IANx) 後に IANx 部位へ LIPUS 照射した群を LIPUS 照射群、しなかった群を非照射群とした。IANx 当日から IANx 後 7 日目まで、毎日 20 分間 IANx 部位へ LIPUS 照射した。左オトガイ部皮膚に von Frey フィラメントを用いて機械刺激を加え、経日的に逃避反射閾値 (HWT) を測定した。LIPUS 照射群の IANx 部位にメドジェルを用いて Nerve growth factor (NGF) 中和抗体を持続投与した。また、IANx 後 7 日目に左オトガイ孔から逆行性トレーサー (FG) を注射し、IANx 後 10 日目の FG 標識三叉神経節ニューロン数をカウントした。さらに、IANx 部位の NGF 量をウェスタンブロッティング法にて定量した。LIPUS 照射群では IANx 後 7 日目、非照射群では IANx 後 14 日目に HWT の上昇が回復したことから、LIPUS 照射は神経機能再生を促進したと考えられた。7 日目における FG 標識三叉神経節ニューロン数は LIPUS 照射により増加した。IANx 部位の NGF 量は照射群で増加していたため、LIPUS 照射群の IANx 部位に NGF 中和抗体を持続投与したところ、神経再生の遅延が認められた。以上より、LIPUS 照射によって NGF が産生増加し、IANx 部位の神経再生を促進することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-53 歯冠周囲粘液線維性過形成症 20 例の臨床病理組織学的検討

○大野 淳也, 佐野 拓人, 岡田 康男

日歯大新潟 生命歯 病理

【緒言】歯冠周囲粘液線維性過形成症（PMH）は、歯原性上皮島と間葉系多核巨細胞が散在し、粘液様背景を呈する歯原性間葉組織を特徴とする歯の萌出遅延をきたす疾患である。病理組織学的には歯原性粘液腫や含歯性嚢胞との鑑別を要するが PMH についての多数例の報告はほとんどない。今回、PMH の病態を明らかにする目的で当教室における症例について病理組織学的特徴を中心に、臨床データとも対比を行い、網羅的に検討したので報告する。

【対象と方法】当教室で診断した歯冠周囲粘液線維性過形成症の 20 例で、性別、年齢、部位、臨床症状、放射線画像、病理組織学的特徴を検討した。

【結果】性別では、男性 9 例、女性 11 例、年齢は 7～37 歳（平均 14.5 歳）で、若年者が多かった。部位別では、上顎は前歯部 2 例、犬歯部 5 例、小臼歯部 2 例、大臼歯部 2 例、下顎は犬歯部 1 例、大臼歯部 8 例であった。臨床診断は、萌出遅延が 9 例、含歯性嚢胞が 11 例であった。病理組織学的には、過形成歯原性間葉組織からなり、膠原線維の間質はアルシアンブルーで青染色された。多くの症例で歯原性上皮島の集塊がみられたが、裏装上皮は認められなかった。歯原性上皮島は免疫染色で CK19 陽性であった。放射線画像診断所見では、埋伏歯冠部の境界明瞭なエックス線透過像を示す以外特徴的な所見はみられなかった。萌出遅延や含歯性嚢胞をはじめとした、歯原性嚢胞が鑑別となるため、病理組織学的に詳細に評価することが重要であると考えられる。本疾患の評価には、病理組織学的ならびに免疫組織化学染色を用いて複合的に評価を行うことが重要であると考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-54 Sost 欠損の骨形成促進作用は Opg 欠損によって誘導される皮質骨異化作用を部分的に相殺する

○小出 雅則¹, 山下 照仁^{1,2}, 小林 泰浩¹, 中村美どり^{1,3}, 宇田川信之^{1,3}

¹松歯大 総歯研, ²松歯大 化学, ³松歯大 生化

【目的】抗スクレロスチン抗体は Wnt/ β カテニンシグナルを活性化し、骨形成促進と骨吸収抑制を介して骨量を増加させる。この過程には破骨細胞分化抑制因子である osteoprotegerin (Opg) の発現誘導が関与すると考えられている。しかし、スクレロスチン欠損 (Sost-KO) マウスでは骨形成が亢進する一方で、骨吸収抑制が認められない。したがって、Sost 欠損における Opg の役割は未だ明らかではない。本研究では、Sost 欠損による骨量増加効果が Opg-Rankl 経路に依存するか否か、さらに Opg 欠損誘導性の骨喪失を回復し得るかを検討した。

【方法と結果】Sost/Opg 二重欠損 (DKO), Sost-KO, Opg-KO および野生型 (WT) マウスの大腿骨骨量を比較した。 μ CT と組織学的解析の結果、皮質骨量は DKO マウスで WT および Opg-KO マウスと比較し有意に高値を示したが、Sost-KO と比較すると有意に低下していた。一方、海綿骨量は DKO マウスで WT および Sost-KO マウスと比較して低下し、TRAP 陽性破骨細胞数および血清 CTX 値は WT および Sost-KO マウスと比較して有意に増加した。さらに、血清 Opg 値と脛骨の Opg mRNA 発現レベルは Sost-KO と WT マウスの間で有意な差を認めなかった。次に、DKO マウスにおける骨吸収の役割を検討するため、抗 RANKL 抗体 (5 mg/kg) を皮下に 1 回投与し、10 日後に評価した。その結果、海綿骨および皮質骨の両方の骨量が顕著に増加した。抗体投与 DKO マウスでは対照群と比較し、骨吸収がほぼ完全に抑制された。一方、骨形成マーカーは対照群の約 1/3 のレベルで維持された。

【結論】Sost 欠損による骨量増加効果は Opg に依存せず、主として皮質骨の骨形成促進により発揮される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-55 HDAC3 による顎骨骨髓由来間葉系間質細胞の石灰化能制御機構解明

○宮田 春香¹, 末廣 史雄²

¹鹿大 院医歯 顎顔面補綴, ²鹿大病院 義歯インプラント

【目的】顎骨骨髓内には間葉系間質細胞（顎骨 MSC）が存在し、抜歯窩の治癒やインプラント体とのオッセオインテグレーション時における骨形成に関与していることから骨再生療法の細胞源として着目している。しかし顎骨 MSC の分化能に対する制御機構については未だ不明な点が多く残されており、効率的な再生療法を開発する上ではその性質を把握することは重要である。本研究では顎骨 MSC の骨形成能に関する制御機構を解明することを目的とする。

【方法】実験は患者の同意の下に採取した顎骨 MSC（鹿児島大学倫理審査委員会承認：170263 疫-改 6）を使用した。MSC の骨分化時に Wnt signal の抑制因子である Axin2 の発現を抑制して骨分化を促進すると報告されている HDAC3 に着目し、siRNA を用いて HDAC3 のノックダウン（KD）を行った。アルカリフォスファターゼ（ALP）活性を評価するために骨分化誘導 7 日後に ALP 活性定量と ALP 染色を行った。石灰化能を評価するために骨分化誘導 21 日後にアリザリンレッド染色定量を行った。また遺伝子発現を評価するためにリアルタイム PCR を、シグナル活性を評価するためにウェスタンブロットングを行った。

【結果と考察】顎骨 MSC における HDAC3 KD を行ったところ石灰化能が有意に促進しており、石灰化能を抑制する因子である EphrinB2 の遺伝子発現が有意に抑制されていた。さらに石灰化能を負に制御する RhoA/ROCK シグナルの因子である pROCK 活性も有意に抑制されていた。さらに EphrinB2 Fc を添加したところ、HDAC3 KD による石灰化促進が抑制されることを認めた。これらの結果から HDAC3 は EphrinB2 の発現を正に制御し、RhoA/ROCK シグナルを介して石灰化能を抑制していることが示唆された。今後、顎骨 MSC の骨形成に関する制御機構の解明を行うことで顎骨 MSC を用いた再生療法の開発に繋がることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-56 骨抽出物に含まれる TGF- β とオステオポンチンの相互作用の検証

○郡 啓介^{1,2}, 山本 竜司², 大熊理紗子², 唐木田丈夫², 白井 麻衣¹, 山越 康雄²

¹鶴大 歯 口腔リハビリ, ²鶴大 歯 生化

ラット大腿骨を脱灰した脱灰骨シートは骨再生促進効果を示し、その効果は骨タンパク質に起因すると考えられている。

【目的】本研究では、脱灰骨中の骨造成に関与する生理活性物質と相互作用する非コラーゲン性タンパク質（NCP）の同定を目的とした。

【方法】6 週齢雄性 SD ラット大腿骨を塩酸グアニジンおよび塩酸・ギ酸を用いて段階的に抽出し、G1, H, G2 の各画分を得た。イオン交換クロマトグラフィーにより H 画分を H1-H4 画分に分離した。各画分のトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β) 様活性と骨形成タンパク質 (BMP-2) 様活性はアルカリホスファターゼ活性で評価した。電気泳動後に Stains-All (SA) 染色で陽性を示した NCP バンドを質量分析により同定した。次いで、最も高い ALP 活性を示した H4 画分について Dual-Luciferase Reporter (DLR) アッセイにより TGF- β 活性を測定した。同画分をイオン交換高速液体クロマトグラフィー (IE-HPLC) で分離し、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により TGF- β 1 および同定された NCP の検出と結合能を評価した。また、ヒト臍帯血管周囲細胞 (HUCPVC) を用いて、H4 画分添加の有無による石灰化誘導能を比較した。

【結果と考察】H および G2 画分で BMP-2 様活性が認められ、全画分で TGF- β 様活性が確認された。H4 画分の主要 SA 陽性 NCP は、質量分析によりオステオポンチン (OPN) であることが判明し、同画分中には DLR アッセイにより TGF- β の存在が示された。IE-HPLC 後の ELISA 解析により、TGF- β 1 は OPN と同一画分に存在し、両者が複合体を形成していることが示唆された。さらに HUCPVC に対しては、H4 画分添加により石灰化が認められた。以上より、OPN-TGF- β 1 複合体が骨形成能を有する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-57 Gb3 合成酵素欠損は骨修復を抑制する

○佐奈 愛梨^{1,2}, 長尾 麻由¹, 佐藤 琢麻², 田淵 雅子², 宮澤 健², 濱村 和紀¹

¹愛院大 歯 薬理, ²愛院大 歯 矯正

【目的】スフィンゴ糖脂質は様々な組織の細胞膜に発現し、生体恒常性の維持に関与している。我々は、骨芽細胞にグロボスフィンゴ糖脂質 Gb4 が発現していること、また、Gb4 が欠損している Gb3 合成酵素遺伝子欠損 (Gb3S KO) マウスでは、骨芽細胞数が減少することで骨形成が抑制され、骨量が減少することを示した。しかし、Gb4 が骨修復において果たす役割は不明である。本研究では、Gb4 が欠損している Gb3S KO マウスを用いて、Gb4 が骨修復に及ぼす影響を検討することとした。

【試料および方法】Gb3S KO マウスと野生型 (WT) マウスから頭蓋冠由来骨芽細胞を採取し、その骨芽細胞における Gb4 の発現をフローサイトメトリーにて検討した。次に、8 週齢の Gb3S KO マウスと WT マウスの頭蓋冠に円形骨欠損窩洞を作成した。術直後と術後 12 週で骨欠損部を μ -CT 撮影し、それぞれの骨欠損部における骨閉鎖率、新生骨形成量を比較検討した。また、頭蓋冠骨表面に存在する骨芽細胞数を組織学的解析により検討した。さらに、頭蓋冠由来骨芽細胞の増殖能を BrdU assay、遊走能を scratch assay にて比較検討した。

【結果】WT マウス由来の骨芽細胞では Gb4 の発現が認められたが、Gb3S KO マウスでは認められなかった。術後 12 週において Gb3S KO マウスでは、WT マウスと比較して骨閉鎖率、新生骨形成量が有意に低下していた。また、頭蓋冠骨表面に存在する骨芽細胞数は、Gb3S KO マウスでは WT マウスと比較して減少していた。さらに、*in vivo* の結果と一致して、Gb3S KO マウス由来の骨芽細胞の増殖能および遊走能が有意に低下していた。

【結論】本研究より、Gb3S KO マウスの骨欠損部における骨修復の低下は、骨芽細胞の増殖能および遊走能の低下に起因することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-58 Effective utilization of coral-derived prototype calcium carbonate granules for bone formation in extraction sockets

○Yamaoka Chikako¹, Okamura Tomoharu², Ikeda Hayato³, Okamori Daisuke¹, Kubo Hirohito³, Tominaga Kazuya², Nishiura Aki¹

¹Osaka Dent Univ Dept Orthodont, ²Osaka Dent Univ Dept Oral Pathol, ³Osaka Dent Univ First Dept Oral Maxillofac Surg

【Objective】Alveolar bone remodeling is essential for orthodontic tooth movement, extraction socket healing, and bone regeneration. We previously investigated bone regeneration using coral-derived calcium carbonate granules (CG). This study histologically evaluated bone formation patterns in extraction sockets filled with CG, focusing on bone formation within the porous structure of the material.

【Materials and Methods】Calcium carbonate granules prepared from land-farmed *Montipora digitata* coral exoskeletons were used. sterilization, CG was adjustment to 600–1000 μ m and stained with Alizarin Red S. CG was implanted into extraction sockets in a Beagle dog premolar extraction model, followed by tetracycline administration. Bone formation around and within CG pores was analyzed histologically using X-ray imaging, H-E staining, TRAP staining, and confocal laser microscopy.

【Results and Discussion】SEM and H-E staining demonstrated bone ingrowth into the porous structure of CG. TRAP staining showed strong positivity near host bone and weaker positivity inside CG, indicating spatial differences in bone remodeling activity. Alizarin Red S staining and tetracycline labeling confirmed calcification around and within CG. These findings suggest active bone metabolic dynamics within the porous structure. Bone formation inside CG may reflect a “coupling phenomenon,” in which material resorption and osteogenesis progress in a temporally and spatially linked manner. CG appears to function as a bioabsorbable and osteoconductive dynamic scaffold that promotes bone formation.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-59 *Runx2* ミスセンス変異マウスにおいて *Sost* 欠損は頭頂間骨の骨厚を回復させるが縫合部の成長を改善しない

○緒方 駿^{1,2}, 伊藤 翔太¹, 國松 亮¹, 小川 咲希^{1,2}, 内部 健太³, 宿南 知佐²

¹広大院医系科学 矯正, ²広大院医系科学 生体分子機能, ³広大院医系科学 顎顔面解剖

Runx2 は骨形成に必須の転写因子であり, そのハプロ不全是鎖骨頭蓋異形成症 (CCD) を引き起こす. 一方, *Sost* 遺伝子にコードされるスクレロスチンは *Wnt*/ β -カテニンシグナルのアンタゴニストとして作用し, 骨量を負に制御する. しかし, これらの因子が遺伝的にどのように相互作用し, 頭蓋成長を制御しているかは明らかになっていない. そこで, 本研究では, Runt homology domain に p.R232Q の変異を有する CCD モデルである *Runx2* ミスセンス変異マウスと *Sost* 欠損マウスを用いて, *Runx2*; *Sost* コンバウンド変異マウスを作製した. 野生型を含む各遺伝子型において, 生後 90 日齢 (P90) における頭蓋骨成長および泉門閉鎖への影響を比較解析し, *Sost* 欠損が *Runx2* ハプロ不全を伴う頭蓋の表現型にどのような影響を及ぼすかを検討した. 特に, 頭蓋骨の成長では, 周囲を縫合に囲まれた頭蓋冠構成骨である頭頂間骨に着目した. P90 におけるマイクロ CT および組織学的解析により, *Runx2*^{R232Q/+}; *Sost*^{+/+} マウスでは, 泉門閉鎖遅延ならびに頭頂間骨の骨量減少と菲薄化が認められた. 一方, *Sost* を同時に欠損させた *Runx2*^{R232Q/+}; *Sost* ^{Δ 26/ Δ 26} マウスでは, 頭頂間骨の厚みおよび骨密度が野生型レベル以上に回復していた. しかし, 骨表面積の改善は認められず, 泉門閉鎖遅延も持続していた. 以上の結果から, *Runx2* ハプロ不全を伴う頭蓋において, P90 の時点では, *Sost* 欠損は表面積を拡大させることなく主に骨厚を増加させることで頭蓋冠の骨量を回復させる一方, 泉門形態不全是正常化しないことが示された. 従って, 生後の骨量と頭蓋縫合発達が遺伝的に独立して制御されていることが示唆された.

演者ではない共同研究者の氏名: 谷本 幸太郎 (所属機関) 広島大学大学院医系科学研究科歯科矯正学

【利益相反】利益相反状態にはありません.

P-60 Biodegradation behavior of motipora digitata-derived prototype bone graft granules of different sizes in extraction sockets

○Kawahara Saki¹, Okamura Tomoharu², Ikeda Hayato³, Yoshida Aya¹, Kubo Hirohito³,
Tominaga Kazuya², Nishiura Aki¹

¹Osaka Dent Univ Dept Orthodont, ²Osaka Dent Univ Dept Oral Pathol, ³Osaka Dent Univ First Dept Oral Maxillofac Surg

【Purpose】 This study aimed to clarify how the granule size of coral-derived prototype bone graft material (CG) from *Montipora digitata* influences its resorption behavior in extraction sockets. Because CG shows high porosity and osteoconductivity but undergoes relatively rapid degradation, understanding size-dependent differences is important for selecting grafts suitable for various defect conditions.

【Methods】 Two CG types (600–1000 μ m and 1000–2000 μ m) were prepared through deproteinization and mechanical processing of the coral exoskeleton. The materials were placed into extraction sockets of 2-year-old beagle dogs. Specimens were harvested at 4 and 12 weeks and evaluated radiographically and histologically (H-E staining) to assess CG remnants, resorption patterns, and new bone formation.

【Results and Discussion】 At 4 weeks, both groups showed residual CG surrounded by granulation tissue, indicating early healing. At 12 weeks, the 600–1000 μ m group demonstrated complete radiographic disappearance and full histological resorption. In contrast, the 1000–2000 μ m group retained radiopacity and identifiable granules, showing delayed degradation. These findings indicate that larger granules persist longer within the socket, suggesting that granule size plays a key role in controlling resorption rate and maintaining space during healing.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

P-61 骨標的型 β -シクロデキストリンリン酸による骨吸収抑制

○吉川 美弘¹, 津田 進²

¹大歯大 歯 生化, ²大歯大 歯 化学

【目的】骨粗鬆症では、破骨細胞による骨吸収の亢進が骨量低下の主要因となる。既存の骨吸収抑制薬は骨粗鬆症に対して有効に作用する一方、長期投与に伴う安全性や投与対象の制限が課題であり、これまでにないアプローチで作用する新規治療薬の開発が望まれている。本研究では、ヒドロキシアパタイト（HA）結合性とコレステロール包接能を併せ持つリン酸化 β -シクロデキストリン（ β -CDP）に着目し、骨標的型骨吸収抑制薬としての有用性を検討した。

【方法】 β -CDP の HA 結合性を *in vitro* で評価し、蛍光標識 β -CDP を用いてマウス生体内での骨集積性を解析した。RAW264.7 細胞から RANKL により誘導した破骨細胞を用い、細胞毒性、TRAP 陽性多核細胞形成、骨吸収窩形成を解析した。さらに卵巣摘出（OVX）マウスに β -CDP を全身投与し、 μ CT により大腿骨海綿骨の骨量と骨微細構造を評価した。

【結果および考察】 β -CDP は HA に濃度依存的に結合し、蛍光標識体は投与後に骨組織へ集積した。HA 表面に固定化した β -CDP は細胞毒性を示さず、RANKL 誘導性の TRAP 陽性多核細胞形成を大きく阻害しなかった。一方、骨吸収窩形成は有意に抑制され、骨基質上で発揮される吸収機能が低下した。これは、 β -CDP が骨表面に保持され、破骨細胞の骨吸収面における酸性環境の形成を妨げることで、骨基質の脱灰および吸収能を低下させた可能性を示している。OVX マウスでは β -CDP 投与により海綿骨量低下、骨梁数減少、骨梁間隙拡大が抑えられ、骨梁幅などの指標も維持された。以上から、 β -CDP は分化そのものではなく成熟破骨細胞の骨吸収機能を選択的に低下させると考えられた。

【結論】 β -CDP は骨標的性と骨吸収抑制能を兼ね備え、骨粗鬆症治療に応用可能な新規候補化合物である。既存薬とは異なる骨吸収制御法への展開が期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-62 マウス脛骨におけるペリサイト-セプトクラスト系統の軟骨膜由来

○坂東 康彦¹, 長坂 新¹, 藤井みゆき¹, 小野澤 豪², 天野 修¹

¹明海大 歯 組織, ²明海大 歯 口腔顎顔面外科

軟骨内骨化において、毛細血管周囲のペリサイトは単核性の軟骨吸収細胞セプトクラストへ分化し、一次骨化中心の形成に寄与する。ペリサイト-セプトクラスト系統の起源を解明するため、本研究では、マウス脛骨の初期発生におけるペリサイト、セプトクラスト、および軟骨膜細胞の経時的な分布変化を免疫組織化学的染色により調べた。ペリサイト、セプトクラスト、軟骨膜外層（OPC）の細胞マーカーとして、それぞれ PDGFR β 、FABP5、DLX5 を用い、von Kossa 法およびペリオスチンを骨膜の指標として用いた。

軟骨原基への血管侵入およびセプトクラストの出現以前の胎生 14.5 日齢（E14.5）のマウス脛骨では、PDGFR β および DLX5 はペリサイトおよび軟骨膜外層の細胞（OPC 細胞）に共通して発現した。DLX5 陽性の OPC 細胞は内側に向かって突出し、軟骨原基の中央部においてペリサイトと連続していた。軟骨原基へ血管が侵入し、セプトクラストが出現する E15.25 では、DLX5 はペリサイトとセプトクラストの両方に局在した。以上の結果から、ペリサイトが OPC 細胞に由来し、セプトクラストへ分化することが示唆された。

また、E15.25 の OPC 細胞では E14.5 のものと比較してペリサイトの血管への集積に関与する PDGFR β の免疫活性の低下がみられ、E15.25 で外軟骨膜の基質中に von Kossa 陽性の石灰化物沈着とペリオスチンの局在が新たにみられたことから、軟骨膜外層の骨膜への移行に伴い OPC 細胞からペリサイトへの分化が抑制されることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-63 Spatiotemporal monitoring of alveolar bone remodeling dynamics during orthodontic tooth movement (OTM) in mice

○Nie Xiuping, Kurosaka Hiroshi, Inubushi Toshihiro, Yamashiro Takashi

阪大 院歯 矯正

Orthodontic tooth movement (OTM) involves bone remodeling induced by mechanical forces, characterized by bone resorption on the compression side and bone deposition on the tension side, with bone reconstruction completed during subsequent retention. However, traditional methods, such as micro-CT or tissue sections, are limited to providing endpoint information, making it difficult to track the dynamic spatiotemporal process of bone remodeling. Our study uses a spatiotemporal monitoring method based on fluorescent labeling. During the loading and retention phases of the mouse OTM model, calcium-binding fluorescent dyes were sequentially administered. We then combined tissue clearing with light sheet fluorescence microscopy, together with undecalcified hard-tissue sectioning, to analyze dynamic bone remodeling during orthodontic force loading, retention, and physiological growth. The results show that 7 days after orthodontic loading, new bone formation starts, exhibiting a “wave-like” deposition pattern; by day 14, this wave-like bone continues to grow and maintains an active osteogenic rate. After stopping orthodontic force and transitioning to retention, new bone continues to be deposited in a wave-like pattern and remodels into the regular shape of the alveolar bone. In contrast, bone remodeling in the unloaded group is marked by flat, “linear” layer-by-layer deposition. Our findings suggest that orthodontic force not only alters the rate of bone remodeling but also shifts the remodeling pattern. This method also serves as an efficient evaluation tool for bone remodeling.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-64 矯正学的歯の移動における炎症誘発性好中球による破骨細胞形成制御機構の解明：単一細胞解析による検討

○大堀 文俊¹, 北浦 英樹¹, 金高 弘恭^{1,2}

¹東北大 院歯 顎口腔矯正, ²東北大 院医工 先進歯科医工

【目的】矯正学的な歯の移動を精密に制御するためには、歯槽骨リモデリングを司る生物学的メカニズムの全容解明が不可欠である。近年の骨免疫学の進展により、免疫細胞が破骨細胞形成に及ぼす影響が注目されているが、歯の移動に伴う非感染性炎症反応における好中球の役割については依然として不明な点が多い。本研究では、矯正学的歯の移動時の歯槽骨吸収において、好中球がどのように関与しているかを明らかにすることを目的とした。

【方法】8週齢雄性 C57BL/6J マウスに Ni-Ti クローズドコイルスプリングを装着し、上顎左側第一臼歯の近心移動を行った。歯根膜を回収して scRNA-seq を行い、歯根膜の細胞多様性と細胞間コミュニケーションの解析を行った。また、擬似時間解析を用いて好中球のサブクラスターと成熟経路を解析した。さらに、抗 Ly6G 抗体による好中球の全身的除去を行い、好中球が歯の移動に及ぼす影響を組織学的に検証した。

【結果】scRNA-seq により 11 個の細胞クラスターが同定され、好中球が TNF 等の炎症性サイトカインの主要な供給源であることが明らかになった。KEGG パスウェイ解析の結果、好中球とマクロファージの両者において、破骨細胞分化パスウェイとの強い関連が認められた。細胞間コミュニケーション解析からは、好中球からマクロファージへの TNF-TNFR2 シグナル伝達経路の重要性が示唆された。さらに好中球のサブクラスターリングにより、マクロファージを圧迫側へ動員するための CCL ケモカインファミリーを発現する炎症性好中球サブセットを見出した。好中球除去マウスでは、圧迫側における CD68 陽性細胞数および破骨細胞形成が減少し、それに伴い歯の移動距離も有意に減少した。

【結論】矯正学的歯の移動において、好中球は炎症誘発性表現型へと成熟することで、TNF-TNFR2 経路を介してマクロファージの動員と活性化を制御し、破骨細胞形成を促進することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-65 骨芽細胞コラーゲン恒常性に関わる Rab ファミリーの網羅的探索

○柿原 嘉人¹, Castillo Stephanny^{1,2}, 照沼 美穂²

¹新潟大 院医歯保 歯科薬理, ²新潟大 院医歯保 口腔生化

骨芽細胞による骨基質形成において、I型コラーゲン等の巨大な細胞外マトリックスタンパク質の分泌と蓄積は極めて重要なプロセスである。一般に細胞内膜輸送は低分子量 GTP 結合蛋白質 Rab ファミリーにより制御されるが、骨芽細胞におけるコラーゲン輸送制御の全体像は不明である。我々は以前、Rab11a/b がコラーゲン分泌に関与することを報告したが、本研究ではさらなる輸送機序の全貌解明に向け、MC3T3-E1 細胞を用いた全 Rab 遺伝子の網羅的ノックダウン (KD) スクリーニングを実施した。各 Rab siRNA 導入後に分化誘導し、ピクロシリウスによるコラーゲン染色を指標にスクリーニングを行った結果、有意な変動を示す Rab 遺伝子が同定された。まず、コラーゲン蓄積を減少させる因子として、骨格形成異常症の関連遺伝子である Rab33b の KD で顕著な低下を認め、本評価系の妥当性が裏付けられた。一方、興味深いことに、KD により蓄積が増加する因子として、初期エンドソームを制御する Rab5c、逆行性輸送を担う Rab9、エンドソームリサイクリングに関わる Rab35、さらに Rab39、および機能未知の Rab42 などが同定された。本結果は、骨芽細胞におけるコラーゲン恒常性が、Rab33b が駆動する順行性分泌経路のみならず、エンドソームを介したマトリックス受容体のリサイクリングや細胞内ターンオーバー (Rab5c, Rab9, Rab35, Rab39, Rab42) といった多層的な膜輸送ネットワークにより精密に時空間制御されている可能性を示唆する。現在、これら特定された Rab 群について細胞内局在や生化学的解析を進めており、そのいくつかについて紹介する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-66 レチノイン酸シグナルによる軟骨細胞の段階的分化制御

○内部 健太, 河野 尚平, 寺山 隆司

広大 院医系科学 顎顔面解剖

【目的】ビタミン A は軟骨細胞分化の強力な阻害因子として知られているが、その詳細なメカニズムについてはいまだ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、ビタミン A の代謝産物であるレチノイン酸が、軟骨細胞の分化や成熟、またその機能においてどのような役割を担っているかを解析することを目的とした。

【方法】受容体サブタイプ特異的なアゴニスト/アンタゴニストを用いて初代培養軟骨細胞や間葉系幹細胞の分化や機能に与える影響、およびアゴニスト/アンタゴニスト投与によるマウスの成長に与える影響を検討した。遺伝子発現解析には定量 PCR ならびに RNA-seq を用いた。動物実験では軟エックス線、 μ CT による解析に加え、免疫組織化学等の組織学的検討を行った。

【結果】未分化な細胞の軟骨細胞分化においては、3つの受容体サブタイプのうち、RAR α と RAR γ が強力な抑制効果を示した。またこれに伴って軟骨基質の産生も低下した。一方で RAR β アゴニストは比較的軽微な影響であった。マウスへの投与では、RAR γ アゴニストにより成長の阻害が見られ、成長板の早期閉鎖が生じていることが分かった。遺伝子発現解析では、RAR γ アゴニストによって軟骨細胞の初期分化マーカーの発現レベルが低下している一方、MMP 等の成熟期マーカーは上昇していることが明らかとなった。

【考察】RAR γ アゴニストのマウスへの投与で見られた成長板の早期閉鎖は、未分化細胞の軟骨細胞への分化を抑制することに加え、分化した軟骨細胞の成熟を促進させることが影響していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-67 呼吸鎖複合体 I の阻害は骨芽細胞の石灰化能を強化する

○藤原 恭子¹, 鶴見 春乃², 高橋 富久¹

¹日大 歯 解剖 I, ²日大 歯 矯正

【目的】間葉系幹細胞から骨芽細胞へ分化・成熟する過程で、ATP 産生における解糖系とミトコンドリア呼吸の寄与率が大きく変化する。その生物学的意義や機序を解明することを目的として、呼吸鎖複合体 (RC) の活性を阻害し、成熟骨芽細胞への分化誘導に与える影響を調べた。

【方法】マウス前骨芽細胞由来株細胞 MC3T3-E1 を分化誘導培地中で 18 日間培養し、3 日に 1 度の培地交換時に、RC の阻害剤を添加した。RC-I の阻害には rotenone と piericidin, RC-II と RC-III の阻害には atpenin A5 と antimycin をそれぞれ用いた。細胞内 ATP 濃度はルシフェラーゼ活性を指標とした解析方法により測定し、細胞生存率は WST8 アッセイ、石灰化レベルは alizarin red 染色によって測定した。RNA-seq によって発現遺伝子の網羅的解析を行った。

【結果】RC-I を阻害すると、細胞の石灰化能が顕著に亢進した。この際、細胞内 ATP 濃度や生存率はコントロールの 70~80% 程度に低下していた。一方、同程度に ATP 濃度や生存率を低下させる濃度の RC-II 阻害剤や RC-III 阻害剤を添加しても細胞の石灰化レベルに影響はみられなかった。RC-I 阻害剤の投与時期を検討したところ、培養開始から 10 日目までの間に添加することが石灰化能の亢進に必要であることがわかった。そこで、培養 10 日目における遺伝子発現プロファイルを調べた結果、RC-I の活性を阻害した細胞では、石灰化に必要な基質タンパクやコラーゲン合成に関係する遺伝子群の上昇が認められた。

【結論】RC-I の阻害による MC3T3-E1 の石灰化能亢進は、各 RC の阻害によって共通して生じる ATP の減少等に起因するものではなく、分化誘導初期に RC-I 阻害剤によって特異的に影響を受ける何らかの因子が調節している可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-68 献体を用いた茎突舌骨靱帯と第二茎突舌骨筋の解剖組織学的解析

○高橋 昌己, 柴田 俊一, 渋谷 徹, 入江 一元

北医療大 歯

茎突舌骨靱帯および茎状突起は、発生学的には第二鰓弓由来の Reichert 軟骨から、舌骨小角とともに形成される。茎状突起に付着する筋の剖出は、顎運動や嚥下運動を理解するうえで重要である。一方で、茎突舌骨靱帯の位置や走行については、解剖学実習において十分に観察されることは少ない。そこで本研究では、茎突舌骨靱帯の形態学的観察を行うとともに、靱帯に並走する「第二茎突舌骨筋」とも考えられる筋線維を認めたため、解剖学的・組織学的に検討し、その発生学的意義について考察した。材料には、令和 7~8 年度に歯学部 2 年生の人体解剖学実習で使用した献体遺体 41 体 (平均年齢 80 歳) を用いた。茎突舌骨靱帯は全体の約 70% で確認できたが、約 30% では不明瞭であった。また、靱帯自体が筋性化したものや、靱帯と並走する第二茎突舌骨筋様の筋線維を、それぞれ約 10% に認めた。さらに、靱帯の組織標本では、線維内に骨形成を伴う軟骨組織を確認した。筋性化した靱帯では、筋-靱帯移行部を組織学的に確認することができ、現在電子顕微鏡による詳細な観察を進めている。靱帯の筋性化は加齢性変化による可能性が考えられた。一方、靱帯と並走する筋線維 (第二茎突舌骨筋) は、茎突舌筋、茎突舌骨筋、あるいは茎突咽頭筋の破格である可能性が示唆された。今後、支配神経を同定することで、その発生学的由来をさらに明確にできると考えられる。特に、顔面神経支配であれば、「第二茎突舌骨筋」として明確に位置づけられる可能性がある。また、靱帯内に認められた軟骨組織は Reichert 軟骨の遺残である可能性が考えられ、加齢や異常な刺激・負荷により石灰化変性を生じたものと推察された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-69 アレルギー炎症による骨減少における ALDH2 の関与

○余 洋, 高 玮琦, 吉本 怜子, 澤田 孟志, 城戸 瑞穂

佐賀大 医 組織神経解剖

アレルギー疾患の罹患率は国内外を問わず増加し、日本人の2人に1人は何らかのアレルギーを有すとされている。アレルギー疾患患者は骨折のリスクが高いことはよく知られている。私たちは、気管支喘息を惹起したマウスは、骨の量が少ないことを示し、アレルギー疾患そのものが骨の代謝調節を行っていることを報告した。しかし、アレルギー疾患による骨の減少のメカニズムは未だ不明な点が多い。そこで本研究では、近年、アレルギー疾患の増悪に関わるとされる酸化ストレスの調節分子であり、日本人の約半数が低酵素活性を示すアルデヒドデヒドロゲナーゼ2 (ALDH2) の骨代謝調節への関与を明らかにすることを目的として実験を行った。6週齢のC57BL/6NマウスおよびALDH2遺伝子欠失 (Aldh2KO) マウスに卵白アルブミン (OVA) をアレルゲン、アルミニウムをアジュバントとして免疫し、喘息モデルを作製した。大腿骨および脛骨を採取し、microCT、組織化学染色、免疫組織化学染色により解析した。マイクロCT解析によると、喘息を惹起したAldh2KOマウスは野生型マウスに比べ骨量が少なかった。組織化学では喘息モデルのAldh2KOマウスは野生型マウスよりも骨面における酒石酸耐性酸性フォスファターゼ陽性の多核の破骨細胞数が増加していた。脂質過酸化の代謝産物であり、酸化ストレスマーカーである4-hydroxynonenal (4-HNE) はAldh2KOの喘息モデルで増加していた。以上より、ALDH2は酸化ストレス蓄積を抑え、アレルギーによる骨減少を抑制していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-70 末梢神経損傷による隣接非損傷神経から脊髄後角ニューロンへの収束性侵害受容入力活性化

○寺山 隆司, 内部 健太, 河野 尚平

広大院医系科学 顎顔面解剖

【目的】これまでの研究により、末梢神経損傷は脊髄後角ニューロンの過剰な侵害受容応答を誘発することが示されており、この変化が神経障害性疼痛の発症機序を反映していると考えられている。本研究の目的は、末梢神経損傷により求心路遮断を受けた脊髄後角二次ニューロンにおける侵害受容入力の収束 (convergence) について検討することである。

【方法】神経損傷後の脊髄後角ニューロンへの収束性シナプス入力を検出するため、ラットの伏在神経 (下腿内側部の皮膚感覚を支配) を損傷し、脊髄切片 (L1-L5) に対してc-Fosタンパクとリン酸化型ERK (p-ERK) の二重免疫蛍光染色を実施した。c-Fos発現は後肢への侵害熱刺激により、p-ERK発現は損傷した伏在神経への侵害性電気刺激によりそれぞれ誘発させた。

【結果】伏在神経の中枢側終末領域内において、c-Fos陽性細胞数は損傷後3日目に有意に減少したが、14日目までにコントロールレベルへと回復した。一方、p-ERK陽性細胞は伏在神経の中枢側終末領域に分布しており、その組織分布パターンおよび数は神経損傷後も変化しなかった。二重標識された細胞数の経時的変化は、損傷後のc-Fos陽性細胞数の変化と同様の推移を示した。

【結論】以上の結果は、末梢神経損傷後に本来の入力を失った脊髄後角ニューロンにおいて、隣接する非損傷神経を介した収束性の一次侵害受容入力機能が機能的に動員され、脊髄後角侵害受容ニューロンの応答性増大に寄与していることを示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-71 脚橋被蓋核刺激時の嚥下反射減弱における巨大細胞網様核の関与

○押切 由衣¹, 佐藤 義英², 大橋 誠¹

¹日歯大新潟 麻酔, ²日歯大新潟 生理

【目的】我々は、嚥下反射が脚橋被蓋核 (PTg) の刺激により減弱し、巨大細胞網様核 (Gi) の刺激により変調することを報告した。形態学的研究から、PTg は Gi へ投射しており、Gi は嚥下の中枢性パターン発生器の一部である孤束核に投射していることが明らかにされている。また、PTg と Gi は延髄外側網様体にも投射している。そこで、本研究は PTg 刺激による嚥下反射の減弱に、Gi が関与しているか検索した。

【方法】実験にはウレタン麻酔下ラットを用いた。上喉頭神経 (SLN) の連続電気刺激 (刺激頻度 30 Hz, 刺激時間 10 秒) により嚥下反射を誘発し、顎舌骨筋から筋電図を記録した。＜方法 1＞最初に SLN 単独刺激を行い (Pre-control)、次に SLN と PTg の同時電気刺激 (同時刺激) を行い、再び SLN の単独刺激 (Post-control) を行った。その後、同ラットの右側 Gi を電氣的に破壊した (30 μ A, 5 分)。そして、Gi 破壊前と同様に、Pre-control、同時刺激と Post-control を測定した。＜方法 2＞方法 1 と同様に、Pre-control から Post-control までを測定後、同ラットの右側 Gi へ methyllycconitine (MLA) を注入した。その後、方法 1 と同様に再び Pre-control から Post-control までを測定した。方法 1 と 2 で嚥下反射測定後、刺激部位、破壊部位と注入部位を確認した。

【結果】Gi 破壊前または Gi への MLA 注入前は、同時刺激時に control よりも嚥下回数は有意に減少し、嚥下の開始潜時 (潜時) は有意に延長した。Gi の破壊後と MLA 注入後は、同時刺激時に control よりも嚥下回数は有意に減少した。しかし、同時刺激時の潜時は、control と有意差がなかった。

【考察】PTg 刺激による潜時の延長は、Gi が関与していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-72 脚橋被蓋核の電気刺激による開口反射の変調

○池澤 叡輔¹, 佐藤 義英², 両角 俊哉¹

¹日歯大新潟 保存 1, ²日歯大新潟 生理

【目的】脚橋被蓋核は、三叉神経脊髄路核や小細胞性網様体へ投射することが報告されている。三叉神経脊髄路核は開口反射の反射中枢であり、小細胞性網様体には三叉神経運動核に投射するプレモーターニューロンが存在する。そこで、本研究は脚橋被蓋核の電気刺激が、開口反射に及ぼす効果について検索した。

【方法】実験にはウレタン麻酔下の SD 系雄性ラット (310~360 g) を用いた。開口反射は下歯槽神経への電気刺激 (持続時間 0.2 ms, 刺激頻度 1 Hz) により誘発し、これを試験刺激とした。下歯槽神経の刺激強度は閾値の 1.2 倍 (低閾値求心性神経刺激) または 4 倍 (高閾値求心性神経刺激) とし、顎二腹筋前腹から筋電図を記録した。脚橋被蓋核への電気刺激 (持続時間 0.2 ms, 刺激頻度 1 Hz, 刺激強度 150 μ A) は条件刺激とし、条件刺激と試験刺激の間隔を 10 ms から 100 ms まで 10 ms ごとに变化させた。そして、筋電図の振幅を脚橋被蓋核刺激前後で比較した。記録終了後、脳切片を作製し刺激部位を確認した。

【結果】低閾値求心性神経刺激では、条件—試験刺激間隔が 30 ms または 40 ms のとき、顎二腹筋筋電図の振幅は有意に減少した。一方、条件—試験刺激間隔が 10 ms または 90 ms のとき、顎二腹筋筋電図の振幅は有意に増大した。高閾値求心性神経刺激では、条件—試験刺激間隔を 10 ms から 100 ms まで変化させても、顎二腹筋筋電図の振幅は変調しなかった。

【考察】脚橋被蓋核は、低閾値求心性神経刺激誘発性開口反射の調節に関与していることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-73 抜歯により誘発される認知能低下作用へのオキシトシン投与効果

○関 貴良史^{1,2}, 鍛冶屋 浩^{2,3}, 前芝 宗尚¹, 後藤加寿子⁵, 富永 知里⁴, 都築 尊¹

¹福歯大 有床義歯, ²福歯大 口腔医学研究セ, ³福歯大 細胞生理, ⁴福歯大 矯正, ⁵福医短大 歯科衛生

【目的】オキシトシン (OXT) は経鼻投与により認知機能低下を改善し, ミクログリア活性化を抑制して神経炎症を軽減することが報告されている。我々はこれまで, 抜歯による咬合不調和が IL-1 β 発現を増加させ, 認知機能低下を誘発することを報告した。しかし, この認知機能低下に対する OXT の効果は不明である。そこで本研究では, 家族性アルツハイマー病変異を有するモデルマウス (AD マウス) を用い, 歯の喪失に伴う認知機能低下に対する OXT の効果を検討した。

【方法】2 カ月齢の AD マウスに抜歯処置を施し, 無処置群, 抜歯群, 抜歯後 OXT 短期経鼻投与群に分け, 行動試験により認知機能を経時的に評価した。さらに AD マウスの血清および海馬における OXT およびアルツハイマー型認知症関連分子の発現変化を検討した。SIM-A9 マウスミクログリア細胞は無処置群, IL-1 β 投与群, IL-1 β と OXT 同時投与群に分け, OXT 受容体および APP, リン酸化 Tau などのアルツハイマー型認知症関連分子の発現を解析した。

【結果と考察】AD マウスでは血清および海馬中の OXT 発現は加齢とともに低下し, OXT 受容体およびアルツハイマー型認知症関連分子の発現は増加した。SIM-A9 細胞では IL-1 β によりアルツハイマー型認知症関連分子の発現が増加し, OXT 同時投与によりその増加は抑制された。抜歯により認知機能は低下したが, OXT 経鼻投与により一過性の改善が認められた。以上より, OXT は抜歯に伴う認知機能低下を改善する可能性が示され, その作用には海馬ミクログリアの関与が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-74 ラット閉口筋筋紡錘感覚を受容する小脳核領域から橋延髄における三叉神経運動ニューロンおよびその運動前ニューロンへの投射

○佐藤 文彦¹, 堤 友美^{1,2}, 古田 貴寛¹, 孫 在隣¹, 大井 優紀³, 天野 真衣⁴, 森田 章子⁵, 加藤 隆史⁶, 橘 吉寿⁷, 吉田 篤^{1,5}

¹阪大 院歯 系統・神経解剖, ²兵庫医大 医 解剖 (神経), ³宝塚医療大 保健 鍼灸, ⁴宝塚医療大 保健 理学療法, ⁵宝塚医療大 保健 口腔保健, ⁶阪大 院歯 生理, ⁷神戸大院医 生理

小脳は, 小脳核からの遠心性投射によって感覚運動の制御に重要な役割を果たしている。しかしながら, ラットの閉口筋筋紡錘 jaw-closing muscle spindle (jcms) 感覚を受容する小脳中位核背外側隆 (IntDL) および小脳内側核背外側隆起 (MedDL) は両側から jcms 感覚を受容するものの, 顎運動-感覚の制御に関与する小脳からの投射の特徴については, ほとんど分かっていない。そこでその様態の解明を目的とした。まず順行性トレーサーである biotinylated dextran amine (BDA) を jcms 感覚を受容する IntDL (jcms-IntDL) および MedDL (jcms-MedDL) 領域に注入した。jcms-IntDL から発生する軸索終末は, 橋延髄のいくつかの領域で同側優位に, 両側で標識終末が認められた。三叉神経運動核の背外側部 dorsolateral division of the trigeminal motor nucleus (5 dl) および腹内側部 ventromedial division of the trigeminal motor nucleus (5vm) ではごく少数の標識終末が認められた。対照的に jcms-MedDL からの標識終末は, 橋延髄のいくつかの領域で, 対側優位に両側で認められ, 対側の 5 dl および 5vm にも少数の標識終末が認められた。このように, jcms-IntDL と jcms-MedDL からの投射は明確に分離されていた。次にこれらの jcms-IntDL と jcms-MedDL から橋延髄領域への投射部位へ逆行性トレーサーである cholera toxin B subunit (CTb) を注入することにより, 標識細胞が小脳核全体の中で主に IntDL と MedDL に認められこれらの部位から投射することが示された。さらに 5 dl または 5vm の運動前ニューロンの多くは, jcms-IntDL または jcms-MedDL からの多くの軸索が投射する橋延髄領域において広く標識細胞が認められた。つまり jcms-IntDL および jcms-MedDL から 5 dl および 5vm への投射は, 直接的ではなく主にそれらの運動前ニューロンを介しての間接的な投射により, 顎運動-感覚の制御において重要な役割を果たしている可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-75 NGF 分化 PC12 細胞におけるロテノン誘発性神経突起・ミトコンドリア障害に対する植物由来芳香族化合物の保護効果

○川口 高德¹, Acra Alejandro², 松下 歩夢¹, 佐藤 元¹, 坂上 宏², 安達 一典¹

¹明海大 歯 薬理, ²明海大 歯 M-RIO

【目的】パーキンソン病 (PD) は、中脳黒質ドパミン神経細胞の変性とミトコンドリア機能障害を特徴とする神経変性疾患である。ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I 阻害薬であるロテノンは、PD 関連細胞障害を模倣する実験モデルとして広く用いられている。本研究では、抗酸化作用を有する植物由来芳香族化合物 (化合物 A) およびその構造類似代謝産物 (化合物 B) に着目し、NGF 分化 PC12 細胞におけるロテノン誘発性神経突起・ミトコンドリア障害に対する保護効果を比較検討した。

【方法】PC12 細胞を神経成長因子 (NGF, 10 ng/ml) で 7 日間分化誘導した後、ロテノン (300 nM) に 24 時間曝露した。ロテノン曝露 2 時間前に、化合物 A (10, 50 μ M), 化合物 B (10, 50 μ M), または陽性対照として N-acetyl-L-cysteine (1 mM) を前処置した。細胞生存率, 最長神経突起長, 一次神経突起数, 神経突起保有細胞数を評価し, さらに ROS 産生, ミトコンドリア膜電位 (MMP), ATP 量, Annexin V-FITC 蛍光を測定した。

【結果】300 nM ロテノン曝露は、過度な細胞死を伴わずに、明瞭な神経突起短縮, 一次神経突起数の減少, および神経突起保有細胞数の低下を誘導した。化合物 A の前処置は、50 μ M, 10 μ M の両濃度でロテノンによる細胞生存率低下を部分的に抑制し、特に残存する神経突起保有細胞における最長神経突起長および一次神経突起数を保持した。化合物 B は 50 μ M で同様の効果を示したが、10 μ M の効果は限定的であった。また、両化合物はロテノンによる ROS 増加, MMP 低下, ATP 低下, および Annexin V-FITC 蛍光増加を軽減し、ROS, ATP, Annexin V-FITC では 50 μ M でより明瞭な改善を示した。

【考察】植物由来芳香族化合物 A および B は、ROS 蓄積およびミトコンドリア機能障害の軽減を伴って、ロテノン誘発性の神経突起退縮およびアポトーシス関連膜変化を抑制する可能性が示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-76 遅発性パーキンソン病モデルマウスに表出する腸管運動障害メカニズムの探索

○佐藤 元, 川口 高德, 松下 歩夢, 安達 一典

明海大 歯 薬理

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者に頻発する体重減少は、PD の予後や QOL に直結する重要な臨床指標である。我々は、農薬ロテノンを 4 週間鼻腔内投与した遅発性 PD モデルマウスに表出する体重減少が、腸管の運動障害と有意に相関することを明らかにした。しかし、腸管運動障害の発症メカニズムそのものは依然として不明である。本研究では、ロテノンの急性および慢性投与による腸管運動機能を評価し、モデル動物に表出した腸管運動障害の発症機構の一端を明らかにすることを目的とする。

【方法】雄性 C57BL/6J マウス (20-25 週齢) の腸管 (1 cm) を摘出し、マグヌス法を用いてロテノン存在下での腸管収縮力を測定した。また、測定腸管に隣接した腸管を 0.03 μ M ロテノン含有緩衝液に 15 分間浸漬後、細胞内 ATP 濃度を計測した。一方、マウス右側鼻腔内にロテノン (0.35 mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間投与したマウスを作成し、同方法を用いて摘出腸管の収縮力を測定した。測定終了後、使用した腸管のムスカリン性アセチルコリン (M_3) 受容体およびチロシンヒドロキシラーゼ (TH) の mRNA 発現を調べた。また、測定腸管に隣接した腸管を緩衝液に 15 分間浸漬後、細胞内 ATP 濃度を計測した。

【結果】健常マウス腸管収縮力は、ロテノン濃度依存的に減少した。0.03 μ M ロテノン存在下では、収縮持続時間の減少と細胞内 ATP 濃度の有意な低下 (31% 減) を認めた。一方、1 週間ロテノン投与群では、収縮持続時間の減少は軽微であったが、細胞内 ATP 量の有意な低下 (11% 減) と M_3 受容体および TH の mRNA 発現量の有意な低下を認めた。

【考察】ロテノン急性投与による腸管収縮力の減少には、筋細胞内 ATP 量の減少が寄与する可能性が示唆された。一方、ロテノン慢性投与による腸管収縮力の減少には、筋細胞内の ATP 量だけでなく、筋細胞膜の受容体や腸管神経叢の変化も関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-77 離乳後マウスの咀嚼機能発達を解析するためのシステム開発

○山本 祐士¹, 倉本恵梨子², 金丸 祐也³, 後藤 哲哉⁴, 山座 治義¹

¹鹿大 院医歯 小児歯, ²鹿大 院医歯 2 生化, ³鹿大 歯 歯, ⁴鹿大 院医歯 機能形態

【目的】口腔機能の獲得・維持・回復が主体となる近年の歯科医療において、「口腔機能発達不全症」は重要な課題である。「食べる機能」に関するヒト小児研究は多いものの、侵襲性の高い解析や神経系解析は困難であるため、口腔機能発達不全の原因究明や介入効果のメカニズム解明には至っていない。そこで本研究では、若齢マウスの咀嚼機能発達が全身や神経系に与える影響のメカニズム解明を最終目的とし、その基盤となる咀嚼機能評価システムを構築したため報告する。

【方法】実験動物として、離乳開始期に相当する 3 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用いた。咬筋筋電図 (EMG)、咬合力、および咀嚼運動のビデオ撮影を同期記録し、咀嚼運動に由来する咬筋の筋活動と咬合力との関連を解析した。

【結果】若齢マウスの咀嚼機能を多角的に評価可能なシステムの開発に成功した。EMG は右側咬筋に留置した電極により、咬合力は円筒スプリングに接着した咬合バーとひずみゲージを用いたフルブリッジ回路により計測した。これら両信号と咀嚼運動のビデオデータは、Bonsai ソフトウェアを用いて同期記録した。さらに、マウスの自発的な咀嚼行動を誘発するため、咬合力が閾値を超えると水報酬を与える閉鎖ループシステムを構築した。このシステムにより、3 週齢マウスの咬合運動時の咬筋 EMG と、咬合力を同期的かつ高精度に計測し、解析した結果、離乳直後のマウスでも先行研究の成獣マウスと同様、咬合力と筋活動量が高い相関を示すことが明らかとなった。

【考察】本評価システムは、若齢マウスの複数の生体信号と行動を統合的に解析できる点で画期的である。これにより、離乳直後の咀嚼機能発達の多角的・定量評価が可能となる。今後、本システムを用いて食形態の違いが咀嚼機能発達や脳・身体機能に与える影響を解析し、「口腔機能発達不全症」のメカニズム解明に貢献することが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-78 ECM 嗜好性を標的とした口腔癌浸潤機序の解析

○工藤 朝雄, 埴 太寿, 佐藤かおり, 田谷 雄二, 添野 雄一

日歯大 生命歯 病理

【背景と目的】口腔扁平上皮癌 (口腔癌) は浸潤性の高い悪性腫瘍であり、組織破壊を伴う典型的な浸潤様式に加えて、末梢神経や筋線維などの組織間隙に沿って進展する特殊な浸潤様式も認められる。このような症例では局所再発のリスクが高く、予後不良の要因となる。我々は、癌細胞の細胞外基質 (ECM) に対する嗜好性とその浸潤方向を規定しているのではないかと仮説を立て、癌細胞の形質と ECM 環境の相互作用に着目した細胞動態の検討を行った。

【材料と方法】低接着性培養プレートを用いて、上皮性形質を示す HSC2 および OSC-19、部分的 EMT 形質を示す OSC-20 および HO-1-u-1 の 4 種類の口腔癌細胞株からスフェロイドを作製した。各スフェロイドをヒト歯肉由来線維芽細胞とともに組成の異なる ECM ゲル (Matrigel, Collagen, Fibronectin, Laminin の組み合わせ) に埋入してオルガノイド培養を実施し、癌細胞の形態および発現形質の変化を組織学的・免疫組織化学的に解析した。

【結果と考察】組織間質を模倣した Type I Collagen 添加環境では、部分的 EMT 形質を有する癌細胞株が、上皮性形質を維持する癌細胞株と比べて顕著な浸潤性を示した。一方、Laminin や Type IV Collagen を添加した基底膜成分主体の培養環境では、部分的 EMT 形質を有する癌細胞株と比べ、上皮性形質を維持する癌細胞株の浸潤性が高まる傾向が認められた。これらの結果から、口腔癌の浸潤パターンが個々の癌細胞が持つ特異的形質と ECM 組成の相互作用により規定されることが示唆された。この事象を裏付ける癌細胞-ECM 間の作用要因について、現在、癌細胞の浸潤先端部における ECM 分解関連分子の発現動態を解析し、詳細な浸潤メカニズムの検討を進めている。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-79 *In vivo* セレクション法を用いた高骨浸潤性口腔癌細胞の樹立と解析

○Funayama Norika^{1,2}, 若森 幹太¹, 杉原真衣子¹, 村上 智彦¹, 常松 貴明³, 波多 賢二¹

¹阪大 院歯 生化, ²阪大 院歯 口外 2, ³徳大 院医歯薬 口腔病理

口腔扁平上皮癌 (OSCC) における顎骨浸潤は患者の生命予後を左右する重大な因子である。これまで用いられてきた骨浸潤モデルは骨膜を人為的に除去した上で骨浸潤を誘導しており、臨床的な骨浸潤プロセスを正確に再現できていなかった。本研究は、マウス骨浸潤モデルを用いて臨床の病態に即した自発的な骨浸潤能を持つ新規 OSCC 細胞株を樹立し、その分子生物学的特性を明らかにすることを目的とした。C57Bl6 マウス由来 OSCC 細胞株 (HNM007) を用い、マウス頭蓋骨への同所移植と浸潤細胞の回収を繰り返す *in vivo* セレクション法を行い、高浸潤細胞株 HNM007-Bone5 を樹立した。両細胞間で細胞増殖および腫瘍形成能に有意差は認められなかったが、HNM007-Bone5 は健全な骨膜を除去しなくても骨浸潤能を示すことがマイクロ CT 解析により明らかとなった。HNM007-Bone5 は spindle 状の細胞形態を示すとともに、E-cadherin の発現が低下していた。バルク RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析の結果、HNM007-Bone5 では上皮間葉転換 (EMT) 関連遺伝子が有意に増加していることを見いだした。さらに、悪性化や浸潤を駆動する遺伝子群 (Col6a1, Calca 等) も発現増加していることが明らかとなった。*in vivo* セレクションにより獲得した高骨浸潤細胞株 HNM007-Bone5 のさらなる解析は、OSCC 顎骨浸潤の分子基盤の解明と新規治療標的の探索に大きく寄与すると期待できる。

共同研究者：阪大 院歯 口外 2 鶴澤成一

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-80 口腔扁平上皮癌における液-液相分離を介した RBM39 と YAP/TAZ 凝集体による転写制御機構の解明と新規治療法への展開

○小林 幸奈¹, 加治屋幹人², 安藤 俊範¹

¹広大 院医系科学 口腔顎顔面病理病態, ²広大 病院 口腔検査・先端治療

【背景】口腔扁平上皮癌 (OSCC) では、Hippo-YAP/TAZ 経路の異常が生じ、細胞増殖を促進している。我々はこれまでに、OSCC における EGFR 遺伝子異常が共転写因子 YAP/TAZ を活性化し、転写因子 TEAD と共に増殖関連遺伝子の転写を促進する機構を解明してきた。さらに、スプライシング因子 RBM39 が核内で YAP と直接相互作用し、転写活性を促進することを報告してきた。近年、液-液相分離 (LLPS) による YAP/TAZ-TEAD 凝集体の形成による効率的な転写制御機構が注目されているが、RBM39 の関連については未解明である。

【目的】本研究は、RBM39 が YAP/TAZ-TEAD および BRD4 とともに、LLPS を介した転写凝集体を形成する機構を解明し、凝集体形成を標的とした EGFR 阻害薬と RBM39 分解薬の併用による新規治療法の可能性を探究することを目的とした。

【結果・考察】RBM39 は LLPS 駆動性の凝集体形成に重要な天然変性領域 (IDR) を有している。細胞内で mCherry-RBM39 が凝集体を形成することを確認した。近接ライゲーシオンアッセイ (PLA) により、RBM39 が核内で YAP, TAZ, TEAD1, BRD4 と近接することが観察された。さらに、凝集体を消失させる作用を持つ 1,6-ヘキサジオールの投与により、RBM39-YAP 間の PLA 陽性シグナルは著しく減弱した。また、EGFR 阻害薬と RBM39 分解薬の併用は凝集体形成を効果的に阻害し、相乗的な増殖抑制効果を示した。

【結論】本研究により、OSCC における RBM39 と YAP/TAZ 転写凝集体の新たな転写制御機構が明らかとなった。今後、EGFR 阻害薬と RBM39 分解薬の併用など、RBM39-YAP/TAZ 転写凝集体を標的とした新規治療法開発の可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-81 マウス刺激脾細胞のインターフェロン γ 産生能におよぼす 10T1/2 の抑制効果は栄養状態によって改変される

○神谷 真子¹, 梅村 直己², 上野 恭平², 村松 泰徳³, 川木 晴美², 近藤 信夫⁴

¹朝日大 保 救急, ²朝日大 歯 口腔生化, ³朝日大 歯 口外, ⁴朝日大 歯 化学

【目的】我々はマウス胎児由来線維芽細胞（10T1/2）をがん関連線維芽細胞（CAF）の代替モデル細胞として用い、口腔扁平上皮癌細胞株と 10T1/2 を単独あるいは組合せて刺激脾細胞と共培養することで、腫瘍組織内微小環境モデルを構築し解析を進めてきた。その結果、10T1/2 が刺激脾細胞の Th1 型免疫反応を抑制的に調節し、鎮静薬であるミダゾラムはこれらの効果を減弱することを明らかにしている。一方近年、腫瘍組織内の低栄養状態（特にグルタミンの欠乏）が腫瘍の悪化や CAF の誘導に関与するという報告がなされてきている。そこで、本研究では、グルタミンの欠乏が 10T1/2 の Th1 型免疫反応の抑制効果に与える影響を検討した。

【方法】脾細胞は C3H/HeN マウスより単離した。10T1/2 は、刺激培養開始 48 時間前からグルタミン（Gln）含有 BME 培地および Gln 不含有 BME 培地中でそれぞれ培養したものを用いた。10T1/2 共存下で抗 CD3 抗体を用いて脾細胞を 48 時間刺激培養し、培養上清中の IFN- γ 産生量を ELISA 法にて測定して 10T1/2 の Th1 型免疫反応抑制効果の指標とした。

【結果と考察】Gln 含有培地で培養された 10T1/2 では、刺激脾細胞からの IFN- γ 産生は 10T1/2 非共存下（対称群）の約 3 割に、Gln 不含有培地で培養された 10T1/2 では約 2 割以下にまでそれぞれ減少した。本培養系にミダゾラムを添加したところ、Gln 含有培地で培養された 10T1/2 の IFN- γ 産生抑制効果はミダゾラム濃度依存的に減弱していきミダゾラム 10 $\mu\text{g/ml}$ では対称群との有意差は認められなかった。一方、Gln 不含有培地で培養された 10T1/2 においても、ミダゾラム濃度依存的な IFN- γ 産生抑制効果の減弱は認められたものの、ミダゾラム 10 $\mu\text{g/ml}$ 濃度下においても IFN- γ 産生抑制効果を保持していた。以上の結果から、10T1/2 の抑制効果やミダゾラムに対する抵抗性にグルタミンが影響を与える可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-82 CD44 バリエーションによる上皮間葉移行制御機構の解明

○池内 美優, 北尾 洋之

福歯大 口腔医学研究セ

CD44 は細胞膜に発現する糖タンパク質で、がん進展において重要な役割を果たす。がん進展初期過程の重要なステップとなる上皮間葉移行（EMT）において CD44 が重要な役割を果たすことが知られているが、そのメカニズムは不明な部分が多い。また CD44 遺伝子は選択的スプライシングを受け、標準型（CD44s）やバリエーション型（CD44v）と呼ばれ、様々なアイソフォームが産生されるが、その発現制御については不明な部分が多い。我々の研究室では、ヒトがん細胞株 NUGC3 において CD44v3,8-10 という 1 つの CD44 アイソフォームが TGF- β 1 による EMT 誘導時の Vimentin 発現誘導に必須であることを報告した（Qiu, et al, Cancer Sci. 2022）。RT-PCR 法を用いた解析から、NUGC3 において 6 種の CD44 アイソフォーム（CD44v3-10, CD44v6-10, CD44v3,8-10, CD44v8-10, CD44v3,8, CD44s）が発現し、発現量は CD44v8-10 が最も多く、他のアイソフォームの数倍であることが明らかとなった。また TGF- β 1 による EMT 誘導時、Vimentin 発現が強く誘導されるが CD44 アイソフォーム発現パターンに変化は見られなかった。またスプライシング制御因子 ESRP1 の発現を siRNA により抑制した場合、CD44 アイソフォーム発現パターンに変化が見られ、CD44s の発現量が亢進した。さらにこの ESRP1 の発現を抑制した NUGC3 細胞では、コントロールに比べ TGF- β 1 による EMT 誘導時の Vimentin 発現誘導が抑制されていた。口腔がんなど他のヒトがん細胞株についての解析も加え、CD44 アイソフォーム発現と EMT 誘導および Vimentin 発現誘導との関連性について考察したい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-83 HERS 細胞の EMT/MET 可塑性に着目した歯原性腫瘍発生機序の解析

○原田 英光, 池崎晶二郎, 小原 康輔, 大津 圭史

岩医大 歯 発生生物

歯原性嚢胞・腫瘍は、エナメル器上皮、ヘルトビッチ上皮根鞘（HERS）およびマラッセ上皮遺残（ERM）などの歯原性上皮に由来すると考えられており、良性腫瘍でありながら顎骨内浸潤、嚢胞形成、石灰化など多様な病理組織像を呈する。しかし、その多様性を生み出す腫瘍発生メカニズムは十分に解明されていない。我々は歯根形成を誘導する HERS に着目し、その細胞動態を解析した結果、HERS 細胞が ERM を形成する過程で、上皮間葉転換（EMT）および間葉上皮転換（MET）を示す特異な細胞集団であること、また EMT/MET には、歯根発生に伴う歯根膜線維形成とトランスファージ成長因子（TGF）- β の活性化/不活性化が深く関与することを明らかにした。そこで、HERS 細胞の可塑性が歯原性嚢胞・腫瘍の発生に関与すると考え、赤色蛍光を発現する HERS 細胞株（HERS02T）を用いて、HERS02T の細胞の動態変化を追跡する歯原性腫瘍マウスモデルを構築した。HERS02T 細胞を EMT 誘導条件下でヌードマウスへ移植し組織学的解析を行ったところ、上皮性形質を維持した細胞は上皮性腫瘍および嚢胞様構造を形成し、一方 EMT を生じた細胞は結合組織や石灰化組織などの間葉系組織を形成する複合的な組織像が観察できた。以上の結果から、HERS 細胞が有する EMT/MET を介した可塑性と周囲微小環境との相互作用が、歯原性腫瘍における多彩な組織像の形成に関与している可能性が示唆された。HERS 細胞の特異的な細胞挙動を規定する分子機構の解明は、歯原性嚢胞・腫瘍をはじめとする歯原性疾患の病態理解に重要な知見をもたらすと考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-84 全ゲノム倍化を経由するがんの不均一性獲得の分子機構

○新開 穂波, 北尾 洋之

福歯大 口腔医学研究セ

全ゲノム倍化（Whole-Genome Doubling；WGD）は、がんの約 30% でみられる現象である。WGD を起こしたがん細胞はその後染色体不安定性を引き起こし、がんの発生や悪性化、抗がん剤耐性および予後不良などに寄与すると考えられている。ごく最近、口腔扁平上皮がんにおいても WGD を起こし予後不良との相関することが報告された。WGD を起こすメカニズムは多岐にわたることが知られているが、最終的には染色体と紡錘体微小管の形成中心である中心体が娘細胞に分配されないまま分裂期から脱出して細胞内の染色体全体と中心体の両方が倍化した四倍体細胞が形成される。四倍体は異数性へと至る中間状態であると考えられているが、その根本的なメカニズムについては十分に理解されていない。そこで本研究では WGD により形成される四倍体細胞の振る舞いを観察して、がんの悪性化につながるメカニズムを明らかにすることを目的とした。

まず、がん細胞株の分裂期の進行を阻害することで WGD を誘導して観察したところ、四倍体細胞の分裂期における紡錘体極の極性が細胞株によって異なっていることを発見した。この違いが何に起因するのか探索したところ、分裂期のキネシンモータータンパク質である Eg5 の紡錘体上の局在性が重要であることが考えられ、活性化型のリン酸化 Eg5 の紡錘体上の局在性レベルが高いと多極分裂を起こし、その結果不均一な異数体集団が生成された。一方でリン酸化 Eg5 のレベルが低い細胞は二極分裂を継続し、四倍体細胞が維持されていた。さらにそのような紡錘体極の極性が分裂期以前の間期（S-G2 期）における中心体動態により影響されるのかを観察するために、中心体と細胞周期の状態を可視化できる細胞株を樹立している。間期における過剰中心体の動態について解析を進めており、分裂時の紡錘体極形成との関係について議論したい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-85 NF- κ B p65 deamidation at N139 promotes malignant progression and bone destruction in oral squamous cell carcinoma

○Tu Yiran¹, Katagiri Takenobu², Jimi Eijiro^{1,3}

¹Kyushu Univ Fac Dent Sci, Lab Mol Cell Biochem, ²Saitama Med Univ Adv Res Cent, Div Biomed Sci, ³Kyushu Univ Fac Dent Sci, OBT Res Cent

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignancy of the oral cavity and head and neck region, and aberrant NF- κ B signaling is implicated in its progression. Deamidation is a post-translational modification that can alter protein activity and function; but the biological significance of deamidation of the NF- κ B subunit p65 in OSCC remains unclear. In this study, we investigated the roles of deamidation-mimetic substitutions at two asparagine residues of p65, N64 and N139, in OSCC cells. Endogenous p65 was deleted in SCCVII cells using CRISPR-Cas9 and reconstituted with Flag-tagged wild-type (WT), N64D, N139D, or N64D/N139D (DD). NF- κ B transcriptional activity was assessed by luciferase reporter assay, and cell proliferation, migration, and invasion were evaluated *in vitro*. Tumor formation and mandibular bone destruction were further examined in a mouse xenograft model. Luc assays showed that N139D and DD, but not N64D, markedly reduced NF- κ B transcriptional activity, suggesting a main regulatory role for N139. Functionally, N139D significantly increased cell proliferation, migration and invasion following TNF- α stimulation, whereas N64D showed phenotypes comparable to WT cells and DD exhibited similar but weaker than N139D. *In vivo*, N139D- and DD-expressing cells formed substantially larger tumors with severe mandibular bone destruction, but N64D suppressed tumor growth. These findings suggest that deamidation of p65 at N139 promotes OSCC aggressiveness and bone destruction, and N139 deamidation may serve as a critical regulator of malignant progression in OSCC.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-86 抗癌剤投与は抜歯部マクロファージの階層構造を変化させる

○黒嶋伸一郎^{1,2}, 長谷川智香³

¹北大 院歯 冠橋義歯補綴, ²長大 院医歯薬 インプラント, ³北大 院歯 硬組織微細構造

【緒言】薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) は、さまざまな薬剤で惹起される可能性があることが報告されており、病態形成機構が不明で確定的な治療がなく、歯科治療現場では混乱が続いている。一方、マクロファージは、自然免疫と獲得免疫の両者に重要な役割を果たしている。本研究の目的は、抗癌剤の単独投与がマウス抜歯部マクロファージに与える影響を明らかにすることにある。

【材料と方法】8週齢の雌性 C57BL/6J マウスに抗癌剤 (CY) を単独投与し、3週間後に上顎両側第一臼歯を抜歯した。抜歯2と4週間後にマウスを屠殺して血清、長管骨、上顎を採取し、マイクロCT撮像、ヘマトキシリン・エオジン染色、トライクローム染色、各種組織染色免疫組織化学的染色、ならびにELISAを行って各種解析をした。対照群は生理食塩水投与群 (VC) とした (n=5/各群)。

【結果】一部のCY投与群ではVCと比較して創部開放が惹起され、骨量と骨密度は有意に低下した。空の骨小腔数と壊死骨の有意な増大に加え、生きている骨の有意な減少が起こり、創部開放の有無によらず、MRONJ様病変が惹起されていた。また、抜歯部におけるDcstamp+樹状細胞の有意な分布増大と抜歯部硬組織におけるCD169+Osteomacsの有意な分布減少に加え、CD38+M1マクロファージの有意な分布増大とCD163+M2マクロファージの有意な分布減少から、M1/M2比は大きくM1へシフトしていた。

【考察】本研究結果から、抗癌剤であるCYはMRONJの起因薬またはハイリスク因子になり得ることがわかった。また、CYの単独投与はMRONJ様病変部におけるマクロファージの階層構造を大きく変化させたことから、マクロファージがMRONJの病態形成機構に関与する可能性が考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-87 マウス薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ) モデルにおける骨治癒不全と全身免疫応答の解析

○梅村 直己, 上野 恭平, 川木 晴美

朝日大 歯 口腔生化

【目的】薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw : MRONJ) はビスホスホネート製剤や免疫抑制薬の投与後に発症しうる難治性疾患であり、抜歯後の治癒不全や顎骨壊死を特徴とする。その発症には局所骨代謝異常のみならず、全身免疫の関与が示唆されているが、その詳細な病態機構が未だ十分に解明されていない。そこで本研究では、マウス薬剤関連顎骨壊死モデルを作製し、抜歯窩の治癒不全および顎骨病変の評価に加え、全身免疫応答の変化について検討した。

【方法】C57BL/6j マウスに対し、ビスホスホネートおよび免疫抑制薬を一定期間投与後、上顎臼歯を抜歯し、2週間後に解析を行った。顎骨の評価はマイクロコンピュータ断層撮影による骨量/組織量比 bone volume/tissue volume (BV/TV) の測定および脱灰パラフィン切片を用いた組織学的観察により行った。さらに、全身免疫応答の評価のため、脾臓を摘出し、脾細胞を用いて bulk RNA シーケンス解析を行った。

【結果と考察】マウス薬剤関連顎骨壊死モデルでは抜歯窩における骨形成の遅延および骨量/組織量比の低下が認められ、抜歯窩治癒不全が確認された。組織学的には壊死骨および炎症細胞浸潤が確認された。さらに RNA シーケンス解析より、炎症応答および免疫シグナルに関連する遺伝子群の発現変動が認められた。以上より、本マウス薬剤関連顎骨壊死モデルは顎骨壊死の再現に有用であり、局所病変に加えて全身免疫応答の変化が本疾患に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-88 メカニカルストレスが歯肉上皮細胞の pro-IL-1 β 発現におよぼす影響

○Li Chengwei, 井上 博, 合田 征司, 寒川 延子

大歯大 生理

【目的】本研究の目的は、ヒト歯肉上皮細胞株 Ca9-22 において、アダプタータンパク質 p130Cas が周期的伸展刺激による炎症性サイトカイン産生に及ぼす影響およびその分子機序を明らかにすることである。歯周組織は咬合力やブラキシズムなどによる機械的刺激を受けており、これらが歯肉上皮細胞の炎症応答に関与することが報告されている。しかし、機械刺激に応答する細胞内シグナル伝達機構、特に p130Cas の役割については十分に解明されていない。そこで本研究では、p130Cas の機械刺激応答における役割を検討した。

【方法】Ca9-22 細胞に対して p130Cas ノックダウンを行った後、Type IV コラーゲンでコートしたシリコンチャンバーに播種し、10%FBS 存在下で培養した。細胞が 80-90% の密度に達した後、5 Hz・20% 伸展率の条件下で、10 分伸展・10 分休止を 1 サイクルとして計 5 サイクルの周期的伸展刺激を加えた群を実験群、静置した細胞を対照群とした。その後、IL-1 β などの炎症性サイトカイン産生の変化を解析するとともに、ERK1/2 および FAK のリン酸化状態を Western blot 法により評価した。

【結果】p130Cas をノックダウンした Ca9-22 細胞では、周期的伸展刺激による IL-1 β などの炎症性サイトカイン産生に変化が認められた。また、ERK1/2 および FAK のリン酸化レベルにも変動がみられ、p130Cas が機械刺激応答に関連するシグナル伝達経路に関与する可能性が示唆された。

【考察】以上の結果より、p130Cas は Ca9-22 細胞における周期的機械的刺激応答に関与し、ERK1/2 および FAK を介したシグナル伝達を通じて炎症性サイトカイン産生を調節している可能性が示唆された。これらの知見は、歯周組織における機械的ストレス関連炎症の分子機序解明に寄与すると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-89 LTA がヒト歯髄線維芽細胞様細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響

○Hou Yuxi¹, 井上 博², 寒川 延子², 合田 征司², 柏木 宏介¹

¹大歯大 有歯, ²大歯大 生理

【目的】 歯の最前線であり齲蝕による歯髄の炎症調節においても重要な役割を果たす。歯髄組織の主な構成要素である歯髄細胞は、パターン認識受容体 (PRR) を発現しており PRR は病原体関連分子パターン (PAMP) と呼ばれる微生物特異的分子を認識して自然免疫応答を惹起する。リポテイコ酸 (LTA) はグラム陽性細菌の細胞表層の主要構成成分の一つで、Toll 様受容体 2 (TLR2) により認識される病原体関連分子パターン (PAMP) である。LTA は自然免疫応答により宿主の免疫応答を惹起させ炎症反応やサイトカイン産生を誘発する。本研究ではヒト歯髄線維芽細胞様細胞 (HDPF) における炎症の発症と発展機序を解明するために HDPF を用いて LTA 刺激による各種サイトカイン (IL-1 β , IL-6, IL-8) 産生について検討した。本研究は、大阪歯科大学医の倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 111300)。

【方法】 (1) HDPF を 96 well plate に 2.0×10^4 cells / well で播種し、各種濃度 (2, 5, 10 μ g/ml) の LTA で 24 時間刺激した。(2) 刺激後に上清を回収し、各種サイトカインの産生 (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) を ELISA にて測定した。

【結果】 (1) HDPF の IL-1 β の産生に対して LTA の影響は認められなかった。(2) IL-6 の産生に対して LTA は濃度依存的に産生量を増加させた。(3) IL-8 の産生に対して LTA は濃度依存的に産生量を増加させた。(4) TNF- α の産生に対して LTA は濃度依存的に産生量を増加させた。

【考察】 以上の結果から、LTA が HDPF を刺激することで IL-6, IL-8 及び TNF- α 産生を増強し炎症が連鎖的に広がることで血管拡張などの血流障害が起こり最終的に歯痛の発生に関与している可能性が示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-90 *P. gingivalis* LPS impairs inflammation-associated macrophage phagocytosis under low A β conditions

○Fang Xinbei¹, 武 洲^{1,2}, 桂 淑格^{1,3}, 佐野 朋美¹, 兼松 隆¹

¹九大 院歯 口腔機能分子, ²九大 院歯 OBT 研究セ, ³九大 院歯 口腔顎顔面外科

Background & Aim: Abnormal brain amyloid β (A β) accumulation is a hallmark of Alzheimer's disease (AD), driven by its overproduction or impaired clearance. As A β is present in the blood during periodontitis and detected in inflammatory macrophages, this study aimed to investigate the effects of *P. gingivalis* lipopolysaccharide (*P. gLPS*) on inflammatory responses and phagocytosis under low A β conditions. Methods & Results: RAW 264.7 cells were exposed to A β (0.1 μ M) or A β plus *P. gLPS* (0.1 μ g/mL) (AL). Cell viability was not affected by either treatment, and no significant changes were observed in cells exposed to A β alone compared with untreated controls. In contrast, mRNA expression levels of TLR2, IL-1 β , and TNF- α increased, peaking at 3 hours after co-exposure to A β and *P. gLPS*. This upregulation was markedly suppressed by inhibitors of TLR2 (MMG-11) and NF- κ B (SN50). Consistently, TNF- α release was significantly elevated in AL-treated cells. Conversely, the expression of A β phagocytosis-related receptors, Scara1 and Trem2, was significantly decreased in AL-treated cells but remained unchanged in A β -treated ones. Notably, their expression levels were negatively correlated with TNF- α release. Conclusion: These findings suggest that *P. gLPS* induces acute inflammation-associated impairment of phagocytosis in macrophages under low A β conditions, potentially contributing to impaired A β clearance in AD.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-91 *P.gingivalis* LPS promotes neurotoxic microglial polarization in an Amyloid- β exposure environment through NF- κ B activation and mitochondrial dysfunction

○桂 淑格¹, 武 洲^{2,3}, 佐野 朋美², 兼松 隆²

¹九大 院歯 口腔顎顔面外科, ²九大 院歯 口腔機能分子, ³九大 院歯 OBT 研究セ

Background & Aim: *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide (*P.g*LPS) has been detected in the brains of Alzheimer's disease (AD) patients, and neurotoxic microglia-induced neuroinflammation is implicated in cognitive decline in AD. In this study, we investigated the effects of *P.g*LPS on microglial polarization and its underlying mechanisms in an Amyloid- β exposure environment. Methods & Results: MG6 microglial cells were exposed to Amyloid- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$ 1 μ M) and *P.g*LPS (1 μ g/ml). Exposure to $A\beta_{1-42}$ and *P.g*LPS (AL), but not $A\beta_{1-42}$ alone, for 1 hour significantly increased the mRNA expression levels of TNF- α and IL-6 (6.1-fold and 7.0-fold increases, respectively), as well as IL-10 and BDNF (2.0-fold and 2.4-fold increases, respectively), in MG6 cells. Furthermore, AL exposure for 30 minutes significantly promoted the nuclear translocation of p65 NF- κ B (3.3-fold increase) in MG6 cells. Moreover, exposure to $A\beta_{1-42}$ or AL for 1 hour increased mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production (1.4-fold and 1.6-fold increases, respectively) in MG6 cells. Conclusion: These findings strongly suggest that *P.g*LPS promotes neurotoxic microglial polarization through NF- κ B activation and mitochondrial dysfunction. Modulation of microglial polarization may represent an effective therapeutic strategy for preventing cognitive decline and enabling early intervention in periodontitis-related AD.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-92 TNF- α 刺激によるセメント芽細胞の炎症応答および MAPK 経路の関与

○Liu Daoyi¹, 井上 博², 根本 英二³, 山田 聡³, 合田 征司², 本田 義知¹

¹大歯大 解剖, ²大歯大 生理, ³東北大 歯内歯周

【背景】矯正治療では歯の移動に伴い慢性炎症が生じ、歯根吸収が誘導される。破歯細胞の分化・活性化には RANKL が重要であり、セメント芽細胞を含む歯根周囲細胞から産生される。また、矯正力により TNF- α 発現が増加することが知られているが、セメント芽細胞への影響や炎症応答機構については十分に明らかではない。本研究では、TNF- α 刺激によるセメント芽細胞の炎症応答および MAPK 経路の関与について検討した。

【方法】マウス由来セメント芽細胞株 OCCM-30 を用い、TNF- α で刺激した。細胞生存率は CCK-8、IL-6 および IL-1 β 分泌量は ELISA 法により測定した。さらに、MAPK 阻害剤を用いて TNF- α 刺激下における IL-6 分泌量の変化を解析した。

【結果】OCCM-30 の播種条件を検討した結果、 2×10^4 (4) cells/well で安定した増殖が確認されたため、以降の実験条件として採用した。TNF- α 刺激後 24 時間以内では、0-20 ng/mL の濃度範囲において細胞生存率に有意な変化は認められなかった。ELISA 解析の結果、IL-1 β 分泌量には明らかな変化は認められなかった。一方、IL-6 分泌量は TNF- α 刺激により有意に増加し、5 ng/mL 以上の濃度から顕著な上昇が確認された。さらに、MAPK 阻害剤を用いた解析では、p38 阻害剤および JNK 阻害剤の前処理により、TNF- α 刺激による IL-6 分泌増加が有意に抑制された。一方、ERK 阻害剤では IL-6 分泌抑制効果は限定的であった。

【考察】TNF- α 刺激により OCCM-30 の IL-6 分泌は有意に増加した。また、p38 阻害剤および JNK 阻害剤によって IL-6 分泌が抑制されたことから、TNF- α による炎症応答には p38 MAPK 経路および JNK 経路が関与する可能性が示唆された。今後は RANKL 発現解析を進め、炎症刺激と歯根吸収機構との関連をさらに検討する予定である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-93 IL-34 欠損レポーターマウスを用いた歯周組織炎症における IL-34 の役割の解析

○堀部 寛治¹, 西田 大輔¹, 中道 裕子², 平賀 徹¹

¹松歯大 解剖, ²松歯大 総歯研

IL-34 は、M-CSF（別名 CSF-1）と受容体 CSF-1R を共有するほか、syndecan-1 や PTP- ζ などの受容体にも結合するサイトカインである。IL-34 欠損マウスは、M-CSF 欠損マウスとは異なり、全身性の著明なマクロファージの減少や、破骨細胞減少に伴う骨組織異常、歯の萌出遅延などは認められない。一方で、上皮組織におけるランゲルハンス細胞の欠失、中枢神経におけるミクログリアの減少などが認められる。このように、M-CSF 欠損と IL-34 欠損で大きく表現型が異なることから、IL-34 は M-CSF とは異なる機能を有すると考えられる。IL-34 は、炎症性腸疾患やシェーグレン症候群では炎症スコアと発現量に正の相関が示されている一方、アトピー性皮膚炎や自己免疫性肝炎では炎症抑制作用も報告されており、炎症制御における役割は未だ明確ではない。本研究では、IL-34 遺伝子に LacZ-stop カセットを両アリル導入した IL-34 欠損レポーターマウス（IL-34 LacZ/LacZ マウス）を用い、臼歯部への絹糸結紮による歯周炎を誘導した。結紮部位の cement-enamel junction-alveolar bone crest distance（CEJ-ABC distance）を μ CT により解析したところ、結紮 1 週間後では野生型マウスとの間に有意差は認められなかった。一方、結紮 2 週間後では、野生型マウスの CEJ-ABC distance が 1 週間とほぼ同程度であったのに対し、IL-34 LacZ/LacZ マウスでは歯肉粘膜の壊死性剝離が認められ、CEJ-ABC distance の増大、すなわち歯槽骨吸収の進行が認められた。さらに組織学的解析により、IL-34 LacZ/LacZ マウスでは、歯槽骨表面の破骨細胞数および歯周組織中の Ly6G 陽性好中球数が有意に増加していた。また、歯肉粘膜における IL-17A および TNF mRNA 発現も有意に上昇していた。以上より、IL-34 欠損下では歯周炎誘導後の急性炎症が遷延し、炎症性組織破壊が進行することが示された。これらの結果から、IL-34 は歯周炎における急性炎症の収束に関与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-94 カフェイン酸フェネチルエステル（CAPE）による刺激脾細胞の Th2 サイトカイン群制御と IL-2 の役割

○ラハマン シィファ¹, 鶴田はねみ¹, 神谷 真子², 池野久美子³, 中村源次郎³,
川木 晴美⁴, 奥山 克史¹, 近藤 信夫⁵

¹朝日大 歯 保存・歯冠修復, ²朝日大 保健医療 化学, ³(株)秋田屋本店 研究開発部,
⁴朝日大 歯 口腔生化, ⁵朝日大 歯 化学

【背景と目的】プロポリスはミツバチが植物から採取した花粉、蜜や樹液に自身の唾液などを混合して作る樹脂状の天然産物で、様々な薬理作用を示す。われわれは中国産プロポリス（CP）の主要成分である CAPE が、抗 CD3 抗体刺激マウス脾細胞において IL-2 を特異的に活性化し、その結果 IL-4 および IL-10 産生を促進していることを報告している（Takahashi M, 2024）。本研究では、CAPE による刺激脾細胞の Th2 サイトカイン群制御を観察するとともに、その背景にある IL-2 の役割について検討し、他の炎症性サイトカイン制御と比較した。

【材料と方法】マウス脾細胞を異なる濃度の CAPE 存在下で抗 CD3 モノクローナル抗体により刺激し、96 時間後にサイトカイン産生を ELISA 法で測定した。IL-2 の機能は抗 IL-2 中和抗体を用いて評価した。

【結果】刺激脾細胞の IL-2 産生は CAPE の容量に依存して増加し、11 μ M から 44 μ M までほぼ同様の産生量が維持された。IL-4 産生も容量依存的に増加したが 22 μ M をピークとして 44 μ M では低下した。IL-10 および IL-5 産生も容量依存的に増加し 5 μ M をピークとして減少に転じ、22 μ M 以上では顕著に抑制された。IL-13 の産生は 5 μ M まで CAPE の容量が増加してもほぼ同程度のレベルだったが、それ以上の容量では顕著に抑制された。これら Th2 サイトカイン産生は抗 IL-2 中和抗体存在下で有意に抑制され、特に 22 μ M の CAPE 存在下の IL-4 産生は顕著に抑制された。一方、Th1 サイトカインの IFN- γ 産生は CAPE 存在下で容量に依存して低下し、抗 IL-2 中和抗体の影響は観察されなかった。

【結論】Th2 サイトカイン群は CAPE により特異的に制御され、IL-2 はその発現維持に部分的に関与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-95 *Candida* 属真菌による多様な免疫背景を有するマウス脾細胞における IL-18 および PD-L1 産生の誘導

○玉井利代子, 山家 尚仁, 清浦 有祐

奥羽大 歯 口腔病態解析制御

【背景と目的】*Candida* 属真菌は、免疫系の調節などの過程を介して様々な癌に関与していることが示唆されている。インターロイキン-18 (IL-18) は、プログラム細胞死リガンド 1 (PD-L1) の発現を増強し、ナチュラルキラー (NK) 細胞を免疫抑制型にすることが示されている。本研究では、*Candida* 属真菌または *Nakaseomyces glabratus* による IL-18 および PD-L1 の産生誘導を検討した。

【方法】ICR マウス、2 型糖尿病マウスモデルである BKS.Cg-Dock^{7m}+/+Lepr^{db}/Jcl マウス、または T 細胞および B 細胞を欠損する免疫不全マウス CB17/IcrJcl-Prkdc^{scid} に *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, または *N. glabratus* を感染させた。以上の真菌をマウスに腹腔内投与し、感染 5 時間後または 24 時間後にマウスから採取した脾臓を含む溶液中の IL-18 および PD-L1 を ELISA で定量した。

【結果と考察】1. *C. albicans* 感染は、ICR マウスおよび糖尿病マウス脾細胞の PD-L1 産生を有意に増加した。しかし、IL-18 産生は *C. albicans* 感染または加熱死菌投与によって糖尿病マウスでは有意に増加したが、ICR マウスでは増加しなかった。2. *C. tropicalis* 感染は、重度免疫不全マウスおよび糖尿病マウスの IL-18 および PD-L1 産生を有意に増加した。3. *C. parapsilosis* 感染は、糖尿病マウスの PD-L1 産生を有意に増加したが、ICR マウスおよび重度免疫不全マウスでは有意な変化はみられなかった。重度免疫不全マウスの IL-18 産生は、*C. parapsilosis* 感染後に有意に増加した。4. *N. glabratus* 感染は、ICR マウス、糖尿病マウス、および重度免疫不全マウスの IL-18 および PD-L1 産生を有意に増加した。以上の結果は、加熱死菌を含む様々な *Candida* 属菌種が、宿主の免疫状態に応じて IL-18 および PD-L1 産生を異なる様式で調節することを示している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-96 可溶性タンパク質抗原に対する水酸アパタイトのアジュバント効果

○瀧澤 智美, 齋藤 真規, 泉福 英信

日大松戸歯 感染免疫

水酸アパタイトに代表されるリン酸カルシウムは共投与抗原に対する特異的免疫応答の誘導を賦活化する作用を示すことが知られる。加えて、われわれは *Streptococcus mutans* が分泌する不溶性の膜小胞を抗原とし水酸アパタイトと共に経鼻免疫すると膜小胞特異的粘膜 IgA 応答が増強されることを報告した。そこで本研究では、可溶性抗原に対する水酸アパタイトの粘膜アジュバント効果について検討した。7 週令の BALB/c マウスへ、0, 3, 5 週間後に、50 µg の卵白アルブミン (OVA) 単独、100 µg の水酸アパタイト単独、あるいは 2 つの混合液、または OVA と poly (I : C) との混合液を経鼻免疫した。追加免疫および最終免疫から 2 週間後に唾液、血液、鼻腔洗浄液、肺洗浄液を回収し、OVA 特異的抗体応答について解析した。また、各免疫後 3 日目に頸部リンパ節を回収し誘導された T 細胞応答の極性を遺伝子レベルで解析した。OVA 単独免疫ではほとんど誘導されなかった唾液中 OVA 特異的分泌型 IgA 応答だが、水酸アパタイトの併用により明らかに増強された。Poly (I : C) の併用により最も高レベルの IgA 応答が誘導された。同様の傾向が鼻腔洗浄液中でも確認された。一方、肺洗浄液では、水酸アパタイトの併用により IgA 応答が増強されたが、poly (I : C) の併用により劇的に高い IgA 応答が誘導された。OVA 特異的全身 IgG 応答は、OVA 単独免疫で一定レベル誘導された。この IgG レベルは、水酸アパタイトの併用により上昇し、さらに、poly (I : C) の併用によっていっそう増強された。追加免疫 1 回目の 3 日後では、OVA 単独免疫群に比較して OVA + 水酸アパタイト免疫群において、Th1 型サイトカインの IFN-γ および Th2 型サイトカインの IL-4 の mRNA 発現が増加傾向を示した。これらの結果から、水酸アパタイトは可溶性抗原に対して粘膜アジュバント効果を示すことが明らかとなった。また、Th1 ならびに Th2 応答を増強する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-97 腸内細菌叢 dysbiosis に伴う Treg 機能異常を介した口腔扁平苔癬の病態形成

○横溝 志保¹, 金子 直樹^{2,3}, 森山 雅文³, 川野真太郎¹

¹九大 院歯 顎顔面腫瘍制御, ²九大 院歯 OBT 研究セ, ³九大 院歯 口腔顎顔面外科

【緒言】口腔扁平苔癬（OLP）は口腔粘膜に生じる慢性炎症性疾患であり、病因や発症機序の多くは未解明である。病理学的に基底膜直下の帯状のリンパ球浸潤が特徴の一つとしてあげられ、われわれはこれまでに CD4 陽性 T 細胞が病態形成に関与することを報告してきた。近年、同じく T 細胞が病態形成に関与するアレルギー疾患や炎症性腸疾患で、腸内細菌叢の異常（dysbiosis）がその発症に関与するとの報告が相次いでいる。OLP が炎症性粘膜炎であることを考慮すると、dysbiosis が病態形成に関与する可能性は十分に考えうる。本研究は、OLP の病態と dysbiosis との関連を解明することを目的とした。

【方法】九州大学病院で病理学的に診断された OLP 患者 34 名と、健常者（HC）30 名を比較対象とし、糞便を用いた 16S rRNA 解析および高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法、組織を用いた多重蛍光免疫染色、シングルセル RNA シーケンス解析、TCR 解析、末梢血を用いたフローサイトメトリー、ELISA による解析を行った。

【結果】OLP では、HC と比較して腸内細菌叢の多様性が低下し、制御性 T 細胞（Treg）の分化・活性化に重要とされる短鎖脂肪酸産生菌の構成比率が低下していた。腸内で産出される短鎖脂肪酸の総量は OLP では減少していた。組織では多数の Treg が浸潤していたが、免疫抑制分子の発現が低く、機能的に不完全な Treg であること示唆された。また、短鎖脂肪酸産生菌の比率と機能的 Treg の数の間には正の相関関係を認めた。末梢血でも Treg の割合は増加していたが、免疫抑制機能をもつ Treg の割合は低下していた。実際に OLP の Treg は HC と比較し、T 細胞の増殖抑制機能が低下しており、短鎖脂肪酸と共培養するとその機能は回復した。

【考察】腸内細菌叢の dysbiosis、特に短鎖脂肪酸産生菌の減少により、循環血液と病変局所において機能不全の Treg が増加し、炎症の持続と病態の慢性化に寄与している可能性があることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-98 *Candida auris* による播種性真菌感染症におけるサイトカインの役割

○森 正太郎¹, 豊永 憲司^{1,2}, 永尾 潤一^{1,2}, 岸川 咲吏^{1,2}, 岩沼 青葉¹, 國井 貴文¹, 田中 芳彦^{1,2}

¹福歯大 感染生物, ²福歯大 口腔医学セ

常在真菌として皮膚や粘膜に定着している *Candida* 属真菌は、時に口腔カンジダ症や播種性カンジダ症を引き起こす。こうした *Candida* 属真菌感染に対する宿主防御には、マクロファージや樹状細胞上に発現している C 型レクチン受容体（CLR）を介した自然免疫応答や、それに引き続いて誘導される IL-17 産生を特徴とする Th17 細胞による獲得免疫応答が重要な役割を担う。

近年、新興真菌である *Candida auris* (*C. auris*) 血流感染による侵襲性感染症や抗真菌薬への耐性が国際的に問題となっている。諸外国での急速な感染拡大に加え、医療機関や介護施設等におけるアウトブレイクも既に報告されており、発見からわずか 10 年ほどで注意を要する真菌として認識されるようになった。一方で、有効な予防法・治療法開発に不可欠な宿主防御機構に関する研究はあまり進んでいない。我々は、マウスを用いた血流感染モデルにおいて、*C. albicans* の場合と異なり、*C. auris* の感染後早期の末梢血中に多量の IFN γ が検出されることを見出した。皮膚に長期間定着可能なことが、*C. auris* のユニークな特徴の一つと考えられているが、この際に IFN γ が寄与しているとの報告もある。本演題では、*C. auris* 血流感染マウスモデルにおける IFN γ の役割について議論したい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-99 ミュータンス連鎖球菌によって誘導されるう蝕における自然免疫の役割○岩沼 青葉¹, 豊永 憲司^{1,3}, 永尾 潤一^{1,3}, 岸川 咲吏^{1,3}, 森 正太郎¹, 國井 貴文¹, 岡 暁子^{2,3}, 田中 芳彦^{1,3}¹福歯大 感染生物, ²福歯大 小児歯, ³福歯大 口腔医学研究セ

口腔内には様々な病原微生物が存在しているが、これらの病原微生物が宿主免疫を介して病態形成に至る機構には不明な点が多い。例えば、う蝕原性細菌として知られるミュータンス連鎖球菌 *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) に関しては、グルコシルトランスフェラーゼなどの病原因子については解析が行われてきたものの、肝心の宿主側の免疫応答については不明な点が多い。病原体感染に対する宿主防御応答において重要な役割を担うマクロファージや樹状細胞には、病原体センサーとして様々な自然免疫受容体が発現している。これらの受容体は、PAMPs と呼ばれる病原体に特徴的な繰り返し構造を認識することから、パターン認識受容体 (PRRs) とも呼ばれ、そのリガンドは、タンパク質や核酸、糖鎖など多岐にわたる。近年では、糖脂質を認識する受容体群の存在も明らかとなってきた。我々は、*S. mutans* による自然免疫活性化に、こうした受容体のシグナル関連分子である CARD9 が寄与していることを見出した。これまでの解析によって、*S. mutans* を口腔感染させたマウスにスクロース含有飼料を与え、う蝕を誘導するモデルでは、CARD9 欠損によってう蝕が増悪化する傾向にあることを見出している。そのメカニズムを明らかにするため、現在、う蝕病態と口腔内 *S. mutans* 菌数や *S. mutans* 特異的抗体量の解析を行っている。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-100 細菌性リポペプチドの細胞内認識は caspase-4/5 依存的 non-canonical インフラマソーム経路を活性化する

○堂前 英資, 森 大気, 花岡麻里子, 引頭 毅

朝日大 歯 口腔微生物

病原体関連分子パターン (PAMP) の自然免疫系による認識は、感染防御において極めて重要である。代表的な PAMP の一つであるグラム陰性菌のリポ多糖 (LPS) は、細胞表面で TLR4 により認識され炎症応答を誘導する。一方、LPS は細胞内では caspase-4 および caspase-5 により認識され、non-canonical インフラマソーム経路の活性化を介して炎症性サイトカインである IL-18 の成熟化や、gasdermin D (GSDMD) 依存的なパイロトーシスが誘導され、細胞表面とは異なる LPS 認識機構が機能する。細菌性リポペプチドは TLR2 により細胞表面で認識される PAMP として知られているが、細胞内認識機構については十分に明らかにされていない。本研究では、細菌性リポペプチドの細胞内認識機構と、それに伴う炎症応答および細胞死誘導機序について検討した。細胞はヒト単球系細胞株 THP-1 を用いた。細菌性リポペプチドとして Pam3CSK4 を用い、electroporation 法により細胞内へ導入し、細胞死は LDH 遊離量測定および propidium iodide 染色により評価した。また炎症関連分子の活性化については免疫学的手法を用いて解析した。その結果、細胞内に導入された Pam3CSK4 は caspase-4 および caspase-5 を活性化し、IL-18 の成熟化ならびに GSDMD の活性化を伴うパイロトーシスを誘導した。また、caspase-4/5 阻害剤で細胞を処理するとこれらの細胞応答は大きく減弱した。以上より、細菌性リポペプチドは細胞内認識機構を介して caspase-4/5 依存的に non-canonical インフラマソーム経路を活性化し、IL-18 成熟化、GSDMD 活性化およびパイロトーシスを誘導することが示された。本研究結果は、細菌性リポペプチドに対する新たな自然免疫認識機構の理解に寄与することが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-101 敗血症起因グラム陰性菌由来 LPS のヒト caspase-4 活性化能における菌種差の解析

○花岡麻里子, 堂前 英資, 森 大気, 引頭 毅

朝日大 歯 口腔微生物

敗血症は重篤な全身性炎症を引き起こし高い死亡率を伴う疾患であり、特にグラム陰性菌である大腸菌、緑膿菌および肺炎桿菌は重要な起因菌である。グラム陰性菌による敗血症の病態形成にはリポ多糖（LPS）が深く関与することが知られている。LPS は細胞表面において TLR4 による認識を受け、炎症性サイトカイン産生を誘導することが広く知られている。一方、細胞内へ侵入した LPS は caspase-4（CASP4）による認識を受け、非カノニカルインフラマソームを介した炎症応答や細胞死を誘導することが明らかにされている。近年、敗血症の重症化に CASP4 が関与していることが示唆されているが、敗血症起因菌由来 LPS の CASP4 活性化能の違いや、その病態生理学的意義については十分に明らかとなっていない。本研究では、敗血症起因グラム陰性菌である大腸菌、緑膿菌、および肺炎桿菌由来 LPS を用い、組換えヒト CASP4 タンパク質のプロテアーゼ活性を *in vitro* 実験系により比較し、菌種差を解析することを目的とした。CASP4 活性化は、蛍光基質を用いた酵素活性測定に加え、天然基質である IL-18 の切断活性も評価した。その結果、大腸菌由来 LPS および肺炎桿菌由来 LPS は CASP4 を顕著に活性化した。一方、緑膿菌由来 LPS による CASP4 活性化は有意に低かった。この傾向は蛍光基質および IL-18 を用いた評価系の双方において一致して認められ、評価系間で再現性を示した。以上より、敗血症起因グラム陰性菌由来 LPS の CASP4 活性化能には菌種差が存在する可能性が示された。これらの差異は LPS の構造、とくにリピド A 部分の構造差異を反映している可能性があり、CASP4 を介した細胞応答や敗血症病態の多様性に寄与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-102 プロバイオティクスの腸管投与による歯周病の抑制効果

○國井 貴文^{1,2}, 永尾 潤一^{1,3}, 岸川 咲吏^{1,3}, 豊永 憲司^{1,3}, 森 正太郎¹, 岩沼 青葉¹, 吉永 泰周^{2,3}, 田中 芳彦^{1,3}

¹福歯大 感染生物, ²福歯大 歯周, ³福歯大 口腔医学研究セ

歯周病は歯科の 2 大疾患の一つであり、歯を喪失する最も大きな原因となる。高齢化が急速に進む我が国において、歯周病の患者数は増加しており、社会的関心は高い。歯周病は口腔内に常在する歯周病原細菌によって引き起こされる慢性炎症疾患であり、アタッチメントロスや歯槽骨吸収といった歯周組織の破壊が起こる。近年、歯周病の病態には歯周病原細菌に対する宿主の免疫応答、その中でサイトカイン IL-17A を産生する Th17 細胞が重要な役割を果たすことが明らかとなっている。我々のグループは、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* により歯周病を発症するマウスモデルを構築し、歯周病の病態は、口腔と腸管の連関を介した Th17 細胞により形成されることを報告している。また、腸管で誘導される Th17 細胞は腸内細菌叢により制御されることを明らかにしている。しかしながら、歯周病の病態形成に及ぼす腸内細菌の役割は未だよく分かっていない。近年、プロバイオティクスなどの生菌製剤が種々の疾患の抑制に関与することが報告され注目されている。我々は、歯周病の病態形成に関わる腸内細菌叢に対して生菌製剤を投与することで、歯周病の病態を抑制できるのではないかと考えた。本発表では歯周病の発症に及ぼす生菌製剤の効果を検証した成果を報告する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-103 病原真菌カンジダに対する特異的な免疫応答を誘導する抗原の特定○有働 優香^{1,2}, 浦崎 奈緒^{1,2}, 西原 理央^{1,2}, 永尾 潤一^{2,3}, 田中 芳彦^{2,3}¹福歯大 リサーチスチューデント, ²福歯大 感染生物, ³福歯大 口腔医学セ

口腔カンジダ症は病原真菌である *Candida albicans* (*C. albicans*) が原因となる日和見感染症である。超高齢社会を迎えて、口腔カンジダ症の罹患者は義歯使用に相まって増加している。有効な抗真菌薬はあるものの、再発率の高さや薬剤耐性菌の出現が課題となっており、新たな予防・治療法の確立が待たれている。近年の報告により、*C. albicans* に対する宿主免疫応答として、サイトカイン IL-17A 産生を特徴とする Th17 細胞が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。我々のグループは、*C. albicans* 感染により口腔カンジダ症を発症するマウスモデルを構築し、口腔カンジダ症の病態は、腸-口腔連関を介した Th17 細胞により制御されることを報告している。本研究では、腸-口腔連関を介して *C. albicans* 特異的な Th17 細胞を誘導することで口腔カンジダ症を抑制するカンジダワクチンを開発することを目的とする。我々はこれまでに *C. albicans* 菌体から Th17 細胞を活性化する抗原をタンパク質レベルで絞り込んでいる。本発表では、カンジダワクチン開発に向けた Th17 細胞を誘導する抗原タンパク質の絞り込みについて報告する。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-104 新興真菌 *Candida auris* 血流感染における免疫受容体シグナル関連分子の機能解析○豊永 憲司^{1,2}, 岸川 咲吏^{1,2}, 永尾 潤一^{1,2}, 岩沼 青葉¹, 森 正太郎¹, 田崎 園子¹, 國井 貴文¹, 田中 芳彦^{1,2}¹福歯大 感染生物, ²福歯大 口腔医学研究セ

Candida auris (*C. auris*) は、2009 年に本邦の佐藤・楨村らによって初めて報告された酵母型真菌であるが、近年、血流感染による侵襲性感染症や抗真菌薬への耐性が国際的に問題となっている。一般に、カンジダ属真菌に対する感染防御には、Dectin-1/Dectin-2 といった ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) 共役型 C 型レクチン受容体 (CLR) を介した自然免疫活性化と、それに引き続いて誘導される T 細胞、特にインターロイキン 17 (IL-17) 産生を特徴とする Th17 細胞による獲得免疫が重要な役割を担うことが知られている。*C. auris* によって誘導される自然免疫応答の活性化も、他の真菌種同様に、これらの受容体による認識が引き金である可能性が報告されている。我々は、ITAM 共役型 CLR のシグナル伝達において重要なシグナル関連分子である Card9 の遺伝子欠損マウスが、*C. auris* 全身感染モデルにおいて致死的事象を見出した。Card9 欠損マウスでは、感染に伴う炎症性サイトカインの産生といった自然免疫活性化がほとんど消失しており、腎臓において顕著な病変が認められた。感染後の腎臓における浸潤細胞の解析によって、Card9 欠損マウスの腎臓では好中球の細胞死が亢進しており、このことが感染増悪に寄与している可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-105 マスト細胞における骨代謝関連分子の役割の解析

○千葉 紀香, 大西 智和, 松口 徹也

鹿大 院医歯 口腔生化

免疫担当細胞であるマスト細胞はFc受容体を持ち、IgEを介した抗原抗体反応により惹起されるI型アレルギーの責任細胞として知られているが、元来は寄生虫に対する生体防御に主要な役割を果たすことが知られている細胞である。近年になってリポ多糖(LPS)などの細菌の菌体成分(エンドトキシン)の分子パターンを認識する受容体であるToll-like receptor (TLR)を発現し、細菌に対する生体防御にも重要な役割を果たす細胞であることが認知されている。また、マスト細胞は体内組織に広範に存在しており、皮質骨内部や重度歯周病の炎症部位にマスト細胞が多数存在していることが報告されている。これまで我々はマスト細胞においてLPS刺激により誘導されるサイトカインなどの免疫関連分子について様々な解析を行ってきた。今回、我々はマスト細胞へのIgEクロスリンク刺激によりオステオポンチン(OPN, 非コラーゲン性の骨基質であるが、近年では生理活性をもつサイトカインとして考えられている)が誘導され、さらにその発現がLPSにより増強されること、また、強力な骨形成誘導サイトカインであるBMPファミリーのうち、骨形成誘導能が最も強力であるとされるBMP9によりSMAD1/5のリン酸化がマスト細胞内で誘導されること、BMP9受容体のサブユニットであるALK-1分子の遺伝子発現量が低酸素により上昇することも確認した。これらは骨代謝に関係する分子とマスト細胞の間の新たなクロストークの存在の可能性を示唆しているものである。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-106 大規模コホートデータに基づく生理的口臭に関する舌苔細菌叢の特徴解析：ネットワーク内で中心性の高い菌の探索と生理的口臭の機序検討

○藤井 秀駿¹, 田村 好弘², 小林 恒²

¹小林製薬(株), ²弘前大 院医 歯科口腔外科

【目的】生理的口臭の主成分である硫化水素(H₂S)は舌苔中の細菌代謝に由来する。単独培養でH₂S産生する菌や、臨床研究で口臭を有する方の舌苔に多い菌が確認されている。一方、舌苔細菌叢全体がどう協調してH₂S産生するか詳細は明らかでない。

【方法】岩木健康増進プロジェクト健診による大規模コホートデータを用い、舌苔細菌間の関係性と代謝機能の両面からH₂S産生メカニズムを検討した。口臭測定器(オーラルクロマ)による呼気中H₂S濃度測定とアンプリコン解析を実施した。オーラルクロマにおけるH₂Sの嗅覚閾値である112ppbを基準に、対象者を口臭あり群となし群に分けた。Greengenes2による種の同定後、口臭あり群の舌苔細菌叢の特徴を明らかにするために、多変量解析(ANCOM-BC)、ネットワーク解析、機能予測解析(PICRUSt2)を行った。

【結果】ANCOM-BCにより、口臭の有無により29種の菌で存在比が有意に異なることが示された。対象者の20%以上で検出された菌の存在量の相関についてネットワーク解析を実施し、*Fusobacterium periodonticum* (*F. periodonticum*)をはじめとする口臭あり群のネットワークで中心性指標が高い菌を見出した。また機能予測解析の結果、H₂S産生関連酵素およびその補酵素であるピリドキサル5'-リン酸(PLP)の産生関連酵素遺伝子群の存在比は口臭あり群で有意に高かった。また、H₂S産生関連遺伝子を豊富に持つ菌、PLP産生関連遺伝子を豊富に持つ菌はそれぞれがネットワーク内で近接しあっていた。さらに2つの菌集団どうしもネットワーク内で近接していた。

【考察】口臭を有する者の舌苔上では、H₂Sを産生する菌集団と補酵素(PLP)を供給する菌集団がそれぞれ独自のクラスターを形成し、舌苔細菌叢内で役割分担をしている可能性が示唆された。*F. periodonticum*等の中核候補菌が、このような細菌間の協調的な代謝システムにおいて重要な役割を担っていると推察され、新たな口臭制御の標的となりうると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-107 *Streptococcus gordonii* を活用したプロバイオティクスの開発に向けた基礎研究

○林田 尚斗¹, 金淵 英莉², 田代有美子², 堀江 哲郎¹, 内川真由美³, 田中とも子¹

¹日歯大 歯 衛生, ²日歯大 歯 微生物, ³日歯大 歯 小児歯

Streptococcus gordonii は歯面に初期定着する口腔常在菌であり、口腔バイオフィーム形成の初期段階に関与する。近年、*Streptococcus mutans* ではスクロース存在下でD-マンノース添加により増殖およびpH低下が抑制されることが報告されているが、*S. gordonii* における影響は十分に明らかでない。そこで本研究では、スクロース存在下におけるD-マンノース添加が*S. gordonii*の酸産生性および短時間の生菌数変化に及ぼす影響を検討した。*S. gordonii* DL1をBHIで37℃一晩培養後、BHIで2回洗浄し、BHI、BHI+D-マンノース100mM、BHI+スクロース1%、BHI+スクロース1%+D-マンノース100mMの4群を設定した。培養上清pHを0、2、6、8、12時間で測定し、CFUは0時間および2時間で算出した。培養上清pHは全群で経時的に低下し、12時間後pH（平均±SD）はそれぞれ5.84±0.17、4.73±0.27、4.71±0.27、4.81±0.22であった。スクロース存在下ではD-マンノース添加群は非添加群よりわずかに高値を示したが、pH低下抑制は限定的であった。一方、CFU増加率（2時間/0時間×100）は172.8±27.1%、136.1±19.8%、149.9±17.1%、121.8±6.0%であり、D-マンノース添加群で一貫して低値を示した。以上より、BHI条件下ではD-マンノースは*S. gordonii*の酸性化抑制よりも、短時間の菌数増加抑制に強く影響する可能性が示唆された。本菌に対するD-マンノースの作用は、酸産生そのものよりも初期増殖あるいは生存性に関連する可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-108 感染部位依存的に発現する肺炎球菌タンパク質の解析

○平山 悟¹, 磯野 俊仁¹, 土門 久哲^{1,2}, 寺尾 豊^{1,2}

¹新潟大 院医歯保 微生物, ²新潟大 院医歯保 高度口腔

肺炎球菌はヒト鼻咽頭に定着し常在細菌叢を構成する一方で、肺炎や敗血症等の感染症を引き起こす。このような多様な生息環境への適応には、宿主環境に応じた肺炎球菌のタンパク質発現制御が関与するとの仮説を立てた。本研究では、肺炎球菌をマウスの鼻腔・肺・血中にそれぞれ感染させ、鼻腔洗浄液（NLF）・気管支肺胞洗浄液（BALF）・血漿を採取した。これらの*in vivo* サンプルを対象に、Tandem Mass Tagを用いた相対定量MS/MSプロテオーム解析を行い、検出タンパク質のプロファイルを比較するとともに、機能解析を行った。相対定量プロテオーム解析により、各サンプルから計10種の肺炎球菌タンパク質を検出した。NLFではGpsB（細菌細胞周期制御関連タンパク質）が、BALFおよび血漿ではEno（多機能タンパク質エノラーゼ）が最も多く検出され、感染部位に応じた特徴的な発現パターンが認められた。特に、EnoはBALFにおいて顕著に多く検出された。次に、同定したタンパク質群の組換え体を作製し、種々の宿主タンパク質との相互作用をfar-western blottingにより解析した。その結果、フィブロネクチン、プラスミノーゲン、フィブリノーゲン、サイトカイン等に結合するタンパク質を複数見出した。一方、これら全ての組換えタンパク質群は、試験条件下において宿主タンパク質に対する明確なプロテアーゼ活性を示さなかった。続いて、NLFで最も多く検出されたGpsBに着目し、肺炎球菌の*gpsB* 遺伝子欠失株を用いて宿主細胞への影響を解析したところ、ヒト咽頭上皮細胞Detroit 562への侵入能が著しく低下した。以上より、肺炎球菌が感染部位に応じてタンパク質発現を変化させること、そして同タンパク質群が宿主分子との相互作用や細胞侵入を担うことで、宿主環境への適応および感染成立に寄与する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-109 ウシラクトフェリンは JAK/STAT 経路を介して抗ウイルス作用を部分的に阻害する

○小林美智代¹, 前田 豊信², 遊佐 淳子³, 加藤 靖正²

¹奥羽大 歯 口腔衛生, ²奥羽大 歯 口腔生化, ³奥羽大 歯 口腔病理

【緒言】ラクトフェリンは生体由来の、免疫力向上に関与する多機能タンパク質である。しかし、ウイルス感染におけるラクトフェリンの作用は、いまだ不明である。一方、自然免疫受容体の Toll-like receptor 3 (TLR3) の活性化により、IFN 等が産生され、ウイルス感染が抑制される。我々は、ウシラクトフェリン (bLF) と TLR3 活性化による抗ウイルス作用に注目し、TLR3 の活性化により産生される抗ウイルス因子と、bLF との相互作用とについて検討した。

【材料と方法】細胞は、ヒト肺癌由来 A549 細胞における II 型膜貫通型セリンプロテアーゼとアンジオテンシン変換酵素 2 の過剰発現株 (A549-TMPRSS2-ACE2) を用いた。TLR3 のアゴニストである Poly (I:C) で刺激し、IFN やサイトカインが放出された A549-TMPRSS2-ACE2 の培養上清に、bLF および JAK 阻害剤である Baricitinib、または I 型 IFN の阻害剤である B18R を添加し、新たな細胞と共に培養した。その後、水疱性口内炎ウイルス (VSV) の疑似ウイルスを感染させ、ルシフェラーゼ酵素の発光量の測定により感染量を比較した。

【結果】bLF は単独で、VSV に対する感染を 17%抑制した。Poly (I:C) で活性化された A549-TMPRSS2-ACE2 培養上清は、VSV に対する感染を 65%抑制したが、bLF の添加は、感染抑制を 39%に低下させた。活性化された細胞の培養上清に B18R を添加すると、VSV に対する感染抑制は 25%であった。しかし、bLF の添加により、感染抑制はほぼ消失した。また、活性化された細胞の培養上清に Baricitinib を添加すると、bLF の有無に関わらず、VSV に対する感染抑制は消失した。

【考察】bLF は単独で VSV の感染を抑制する。しかし、bLF は I 型 IFN 以外の抗ウイルス因子が関与した、JAK/STAT 経路を介した抗ウイルス作用を、部分的に阻害する可能性が示された。

【非会員共同研究者】谷 英樹 (富山県衛生研究所ウイルス部)

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-110 *Prevotella intermedia* 前刺激による IL-1 β 産生および NLRP3 インフラマソーム活性化の抑制

○笠井満知子¹, 武部 克希¹, 内藤真理子², 長谷部 晃¹

¹北大 院歯 微生物, ²長大 院医歯薬 微生物

Prevotella intermedia (Pi) は慢性歯周炎や妊娠性歯周炎など歯周疾患に関連するグラム陰性偏性嫌気性細菌である。近年、歯周病の発症と進行に炎症性サイトカインである IL-1 β およびその産生経路であるインフラマソームが関与していることが明らかになった。代表的なインフラマソームである NLRP3 インフラマソームによる IL-1 β 成熟には、一般にプライミング刺激と活性化刺激の 2 段階が必要であり、NLRP3 インフラマソームの活性化により caspase-1 が活性化され炎症性サイトカイン IL-1 β や IL-18 が成熟・放出される。これまで、歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* などがインフラマソームを活性化し、IL-1 β の産生を増加させるという報告がある。しかし Pi とインフラマソームの関連については明らかとなっていない点が多い。

本研究ではマウス不死化マクロファージを用いて、*Prevotella intermedia* OMA14 株による刺激が炎症性サイトカインである IL-6 および TNF- α を誘導する一方、IL-1 β はほとんど誘導しないことを見いだした。またマウス不死化マクロファージに対して、Pi で 24 時間前刺激した後、大腸菌由来 LPS によりプライミングを行い、さらに NLRP3 インフラマソーム活性化物質である nigericin で刺激したところ、Pi の前刺激により細胞培養上清中の cleaved caspase-1 および cleaved IL-1 β が低下した。さらに、熱 (100℃, 30 分) あるいは proteinase K で処理した Pi による前刺激でも cleaved caspase-1 および cleaved IL-1 β が低下したことから、この抑制に Pi 由来タンパク質が関与する可能性は低いと考えられた。また Pi の前刺激は、大腸菌由来 LPS を用いたプライミングの段階で既に細胞中の pro IL-1 β の発現を低下させ、細胞表面の TLR4 の発現も低下させた。

以上のことから、Pi 前刺激は、大腸菌由来 LPS に対するプライミング応答を低下させることにより IL-1 β 産生や NLRP3 インフラマソームの活性化を抑制する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-111 年齢と唾液細菌叢の関連および *Porphyromonas gingivalis* を含む歯周病関連細菌の存在比率の特徴

○山 和馬¹, 南木 悠², 堤 康太¹, 近澤 貴士¹, 牧 利一¹, 工藤 宏史²

¹ライオン（株） 研究技術セ, ²(株) サイキンソー

【目的】歯周病と口腔細菌叢との関連が報告されており、加齢も歯周病のリスク因子の一つと考えられている。また、年齢と口腔細菌叢の関連についても報告はあるものの、幅広い年齢層を対象として、歯周病関連細菌を含む各菌種の存在比率まで評価した研究は多くない。そこで本研究では、唾液細菌叢を対象に、年齢と菌叢構成および各菌種の存在比率の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】20～97歳の669名を対象に、アンケート調査と唾液採取を行った。唾液から抽出したDNAを用いて16S rRNA遺伝子V1-V2領域のシーケンス解析を行い、種レベルの組成比を推定した。菌叢全体の構造はBray-Curtis距離に基づく主座標分析(PCoA)により評価した。また、年齢と各菌種の関連については、各菌種の対数変換した存在比率を目的変数、年齢を説明変数、さらにBMI、歯磨き時の出血、スナックおよび甘味飲料の摂取頻度などの菌叢に影響し得るアンケート項目を調整変数とする重回帰分析を実施し、年齢が独立して関連する菌種を抽出した。

【結果】PCoA解析の結果、年齢に応じて唾液細菌叢の分布パターンが異なり、年齢ごとに口腔細菌叢構造が異なることが示唆された。各菌種を対象とした重回帰分析により年齢と有意に正の関連を示す菌種を抽出した結果、歯周病関連細菌の中でもRed complexに属する*Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*)、*Tannerella forsythia*、*Treponema denticola*が偏重回帰係数の上位3菌種を占めた。さらに、10歳ごとの年齢層別に*P. gingivalis*存在比率を確認した結果、年齢が高くなるほどその比率が増加する傾向が認められた。

【結論】年齢と唾液細菌叢の構造との関連が認められ、年齢が高くなるに従い*P. gingivalis*をはじめとする歯周病関連細菌の存在比率が高いことが明らかになった。これらの結果は、加齢が歯周病のリスク因子となる要因の一つに、加齢に伴う口腔細菌叢変化が寄与する可能性を示唆している。

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-112 S-PRG フィラーの口腔微生物に対する抗菌効果と臨床応用の可能性について

○田村 宗明^{1,2}, 今井 健一^{1,2}

¹日大 歯 感染免疫, ²日大 総歯研 生体防御

【目的】口腔常在菌のコントロールは、う蝕や歯周病の予防のみならず、関連性が報告されている全身疾患を防げることから健康維持と深く関わる。S-PRG フィラーはフッ素など6種のイオンを放出するリチャージ可能なバイオマテリアルでさまざまな生理学的効果を発揮することから臨床への使用が期待されている。演者らはこのマテリアルの口腔微生物に及ぼす影響を明らかにする目的で、口腔微生物に対する抗菌効果と臨床応用への可能性について検討した。

【方法】試料はS-PRG フィラーを含むジェルとフィラーから放出したイオン水とを用いた。ジェルと*Streptococcus mutans*などの口腔常在細菌とを供試し、改良型寒天拡散法で発育阻止効果を検討した。さらに義歯用レジンにこのジェルを塗布することによる*Candida albicans*の付着抑制効果をCFUで評価した。また、イオン水と*Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) など歯周病原菌を用いて凝集抑制効果も調べた。

【結果および考察】S-PRG フィラー含有ジェルは供試した口腔常在細菌で発育阻止帯を形成し、特に*F. nucleatum*で顕著に大きな阻止帯がみられた。レジンにジェル塗布した結果、*C. albicans*の付着数の減少が認められた。一方、イオン水は*F. nucleatum*と他の歯周病原菌との凝集を抑制した。これらの結果からS-PRG フィラー含有ジェルとフィラーから放出したイオン水の抗菌効果が明確となり、臨床応用への可能性が示唆された。

学会会員外協力者：株式会社松風 中塚稔之

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-113 *Porphyromonas gingivalis* 由来細胞外膜小胞の肝移行とクッパー細胞活性化による MASH 発症機序の検討

○吉田 賀弥¹, 大塚 邦紘², 廣島 佑香³, 尾崎 和美¹

¹徳大 口腔保健支援, ²徳大 口腔病理, ³徳大 口腔微生物

【目的】代謝異常を背景とする脂肪性肝疾患（MASLD）の進展型である代謝機能障害関連脂肪性肝炎（MASH）は、肝線維化を経て肝硬変や肝臓に至る。肝組織マクロファージであるクッパー細胞は、MASH の進行において中心的な役割を果たす。近年、歯周病が MASH の発症進行に関与すると報告されているが、詳細な分子機序は不明である。本研究では、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) 由来の細胞外膜小胞（OMVs）が肝臓へ移行し、クッパー細胞の活性化を誘導するかを検討した。

【方法】Pg 由来 OMVs をポリマー法により抽出した。蛍光標識した Pg OMVs をマウスへ腹腔内投与し、*in vivo* イメージングおよび各臓器の蛍光値測定により臓器移行性を評価した。また、マウスクッパー細胞株 KUP5 への Pg OMVs の取り込みを観察・定量化した。さらに、KUP5 におけるサイトカイン発現、分極状態、スカベンジャー受容体発現および貪食応答を指標に、Pg OMVs によるクッパー細胞活性化を判定した。

【結果と考察】Pg OMVs は肝、肺、腎、脾へ移行・集積し、KUP5 細胞内にも取り込まれた。KUP5 への Pg OMVs 添加は炎症性サイトカイン mRNA 発現を顕著に誘導し、TLR2 依存的に TNF- α および IL-6 の産生を亢進した。Pg OMVs は KUP5 を M1 型へ分極させ、受容体 MARCO の発現亢進と貪食応答を誘導したが、これらには TLR2/4 は関与しなかった。以上より、肝臓に到達した Pg OMVs はクッパー細胞に取り込まれ、TLR2/4 経路や未知の経路を介して同細胞を活性化させることが示唆された。本結果は、Pg OMVs がクッパー細胞活性化を介して MASH 進展に関与する可能性を示し、歯周病と MASLD/MASH の病態関連における新たな基礎的知見となる。

会員外共同演者：生田あゆ（徳大 口腔保健支援）、安井武史（徳大 ポスト LED フォトニクス研究所）、安友康二（徳大 生体防御医学）

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-114 グリチルリチン酸ジカリウムのディスバイオーシス抑制を介した口臭関連物質の産生抑制

○小原 幹太¹, 富山 潔², 山 和馬¹, 堤 康太¹, 近澤 貴士¹, 牧 利一¹,
向井 義晴²

¹ライオン（株） 研究技術セ, ²神歯大 歯 保存修復

【目的】ディスバイオーシス状態の口腔細菌叢では歯周病原細菌が増加し、炎症や口臭に関連する代謝物が産生されるため、その抑制は歯周病と口臭の予防戦略となりうる。グリチルリチン酸ジカリウム（GK2）は、歯周病原細菌を選択的に抗菌し、菌叢のディスバイオーシスを抑制することで歯周病予防に寄与すると考えられているが、この菌叢変化が口臭関連物質の産生に及ぼす影響は明らかでない。そこで本研究では、*in vitro* 多菌種混合バイオフィームを用いて、GK2 によるディスバイオーシス抑制を介した口臭予防効果の可能性を明らかにすることを目的とした。

【方法】唾液を種菌としたバイオフィーム形成時に歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* を添加することで、菌叢のディスバイオーシスを誘導した。GK2 はバイオフィーム形成過程の培地に添加して処置した。形成されたバイオフィームについて、16S rRNA 遺伝子に基づく細菌叢解析、定量 PCR による菌量解析を行った。さらに、揮発性硫黄化合物（VSC）など口臭関連物質を GC-MS で分析し、総菌量で補正した産生能を算出した。

【結果】GK2 処置によって、総菌量に変化は認められなかったが、*P. gingivalis* 菌量は有意に減少した。菌構成比率では *Porphyromonas* 属の有意な減少と *Veillonella* 属・*Abiotrophia* 属の有意な増加が認められ、*P. gingivalis* 未添加のディスバイオーシスが誘導されていない状態に類似する菌叢構造を示した。また、口臭関連物質（VSC、短鎖脂肪酸、アミン化合物、芳香族化合物）の産生能はディスバイオーシスの誘導により増加したが、GK2 処置によっていずれも有意に減少した。

【結論】本研究より、GK2 は歯周病原細菌を抑制することで口腔細菌叢のディスバイオーシスを抑制し、口臭関連物質の産生能が低いバイオフィームを形成させることが示唆された。したがって、GK2 はディスバイオーシス抑制を介して、歯周病および口臭の予防に貢献することが期待される。

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-115 希少糖による *Streptococcus mutans* の増殖およびう蝕関連因子への影響

○竹本 瑞季¹, 飯島 重樹¹, 三上 正人²

¹日歯大新潟 矯正, ²日歯大新潟 微生物

【目的】矯正装置の装着により清掃性が低下すると、プラークが停滞しやすくなりう蝕の発生リスクが高まる。う蝕の主要な病原細菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) は、グルカン産生を介したバイオフィルムの形成に重要な役割を担う。希少糖は自然界に微量しか存在しない単糖およびその誘導体の総称であり、xylitol や D-tagatose などが知られ、近年それらの口腔内細菌への影響が検討されている。本研究では、複数の希少糖が *S. mutans* の増殖およびう蝕関連因子に及ぼす影響を比較検討した。

【材料および方法】xylitol, D-tagatose, L-ribose, L-gulose をそれぞれ 5% 添加した BHI 液体培地を用いて *S. mutans* を培養し、培養液の濁度を経時的に測定した。また、1% スクロース添加 BHI 液体培地に各希少糖を加え、pH 測定、フェノール硫酸法による不溶性グルカン定量、および qRT-PCR 法によるグルコシルトランスフェラーゼ関連遺伝子発現解析を行った。各実験は独立して 3 回実施し、統計学的解析により有意差を評価した。

【結果および考察】D-tagatose および L-gulose 添加群では、不溶性グルカン産生量の有意な低下を認めた。L-ribose 添加群では細菌増殖および pH 低下の抑制を認めた。これらの結果から希少糖は種類によって異なる作用様式を示す可能性が考えられた。D-tagatose および L-gulose は主としてバイオフィルム形成関連因子に作用し、L-ribose は細菌増殖や代謝活性に影響を及ぼすことで、う蝕関連因子を抑制している可能性が示唆された。

【結論】各希少糖は *S. mutans* に対して異なる抑制作用を示し、う蝕関連因子の制御に有効である可能性が示された。希少糖は、う蝕予防への応用が期待される新たな機能性素材となり得ると考える。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-116 Alterations in Hepatic Drug-Metabolizing Responses Induced by Periodontal Pathogenic Bacteria

○Miura Toshitaka, Ishikawa Taichi

Iwate Med Univ Sch Div Mol Microbiol

Periodontal pathogenic bacteria are known not only to contribute to periodontal disease in the oral cavity but also to affect systemic diseases. In the liver, these bacteria have been implicated in the progression of Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, suggesting that their effects may extend to hepatic function. Because the liver is the primary organ responsible for drug metabolism, periodontal pathogenic bacteria may influence hepatic drug metabolism; however, this possibility remains unclear.

In this study, we examined the effects of *Porphyromonas gingivalis* (*P. g*) and *Fusobacterium nucleatum* (*F. n*) on drug-metabolizing enzyme expression in a human hepatocellular carcinoma cell line. Exposure to bacterial cells altered the expression of several drug-metabolizing enzymes, including cytochrome P450 (CYP) enzymes. *CYP1B1* and *CYP3A4* expression increased following exposure to both *P. g* and *F. n*. In contrast, *UGT1A1* expression differed by bacterial species, decreasing after *P. g* exposure but increasing after *F. n* exposure, suggesting regulation through distinct pathways. *CYP1B1* is transcriptionally regulated by the aryl hydrocarbon receptor (AhR). AhR knockdown by siRNA markedly suppressed bacteria-induced *CYP1B1* expression, suggesting involvement of the AhR pathway in bacteria-associated gene regulation.

These findings suggest that periodontal pathogenic bacteria reaching the liver may alter hepatic drug-metabolizing enzyme expression and affect drug efficacy.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-117 歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* と *Chlamydia pneumoniae* の共感染がオートファジー動態に与える影響の検討

○加藤 綾香^{1,2}, 内記 良一², 長谷川義明², 名和 弘幸¹

¹愛院大 歯 小児歯, ²愛院大 歯 微生物

【背景】小児、高齢者の肺炎の一つに偏性細胞内寄生細菌である *Chlamydia pneumoniae* (*C. p*) が原因のクラミジア肺炎がある。本菌は、宿主の細胞内免疫機構からどのように回避しているのかについては不明な点が多い。また、重症例では歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. g*) との共感染が報告されており、病態増悪への関与も示唆されている。*C. p* がオートファジー機構をどのように回避するのか、さらに *P. g* との共感染によって病態をどのように変化するのかを明らかにすることを目的とした。

【方法】ヒト咽頭癌由来培養細胞に *C. p* を感染させ、経時的なタンパク質発現の変化を解析した。オートファジーマーカーである LC3 および p62 をウェスタンブロット法にて検出し感染後の動態を評価した。また、リソソーム融合阻害剤である Bafilomycin A1 (Baf A) を添加し、LC3 の変化からオートファジー誘導の有無を評価した。さらに、同様の細胞に *C. p* と *P. g* を共感染させ、LC3 および p62 の検出動態を比較検討した。

【結果】Baf A 添加群では、いずれの感染条件でも非添加群に比べ LC3 および p62 が明瞭に検出された。LC3-I/LC3-II 比は、*C. p* 単独感染では感染 1.5 時間後、*P. g* 単独感染では 2 時間後、共感染では 1 時間後に上昇した。さらに、p62 は *C. p* 単独感染時には減少傾向を示した一方、*P. g* 単独感染、共感染では、LC3 上昇時に増加を認めた。

【考察】Baf A 添加群では、いずれの感染条件でも非添加群に比べ LC3 が明瞭にバンドが検出されたことからリソソームとの融合阻害により、LC3-II の分解が抑制されたためと考えられる。また、p62 の発現動態より、*C. p* 単独感染ではオートファジー以外の分解経路が働いている可能性が示唆された。一方、*P. g* 単独感染および共感染では p62 の蓄積が認められたため、オートファジーフラックスが障害されている可能性が考えられる。今後は、他の関連タンパク質の発現解析を進め、*C. p* および *P. g* がどの段階でオートファジーを制御しているのかのメカニズム解明につなげたい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-118 Nutritional stunting is linked to reduced oral microbiome stability and reconfigured microbial networks in children : A pilot intervention study

○Widyarman Armelia Sari¹, Sumardy Ma Swiluva Sigalovada Swilly^{1,2}, 桑田 啓貴³

¹Tzu Chi School, Jakarta, Indonesia, ²トリサクティ大 歯, ³昭医大 歯

【Objectives】This pilot study evaluated the effects of a 14-day intervention with probiotics or essential oil mouthwash on oral hygiene, measured through the Oral Hygiene Index Simplified (OHI-S); gingival inflammation measured through the Papillary Bleeding Index (PBI); salivary vitamin D; and plaque microbiome profiles in stunted and non-stunted children. Methods This open-label, parallel-group randomized controlled pilot trial included children aged 8–12 years divided into two groups: children classified as stunted (n=18) and a healthy, non-stunted control group (n=18). Participants received daily probiotic intervention, essential oil mouthwash, or water control for 14 days. Saliva, plaque, and gingival fluid were collected at baseline and day 14. Salivary vitamin D was measured using ELISA. Oral microbiome profiling was conducted via targeted next-generation sequencing (NGS) targeting the 16S rRNA.

【Result】Stunted children exhibited significantly higher PBI (p=0.002), lower microbial alpha diversity, depleted *Streptococcus* spp., and enriched anaerobic pathobionts compared with non-stunted peers. Microbial co-occurrence networks in stunted individuals showed increased connectivity among keystone pathobionts (e.g., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*). Vitamin D levels remained stable across groups and time.

【Conclusion】These findings highlight its potential as a preventive strategy for stunting-associated oral and metabolic complications, including early mitigation of obesity and inflammatory risks through the microbiome–vitamin D axis.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-119 Growth-inhibitory effects of specific IgY against fusobacterium nucleatum and its application to a five-species oral biofilm model

○Sin Tszhei^{1,2,3}

¹大歯大, ²Graduate School of Dentistry (Department of Removable Prosthodontics and Occlusion), Osaka Dental University, ³Department of Microbiology, Osaka Dental University, ⁴Department of Removable Prosthodontics and Occlusion, Osaka Dental University

Fusobacterium nucleatum is a key bridging organism in oral biofilm formation, connecting early and late colonizers within polymicrobial communities. Immunoglobulin Y (IgY), a type of antibody found in birds, has been proposed as a low-cost passive immunotherapeutic approach for treating oral infectious diseases. However, the effects of Fn IgY on the growth of *F. nucleatum* former subspecies and on polymicrobial biofilm formation are not well understood. In this study, we generated four types of IgY antibodies specific to different former subspecies of *F. nucleatum* and evaluated their inhibitory effects on bacterial growth. Each Fn IgY antibody specifically inhibited the growth of its respective *F. nucleatum* subspecies. We further established a five-species in vitro biofilm model consisting of *Streptococcus oralis*, *Actinomyces oris*, *Veillonella parvula*, *F. nucleatum*, and *Porphyromonas gingivalis* to examine the influence of Fn IgY on oral biofilm formation. Biofilms were formed in the presence or absence of Fn IgY. Total biofilm biomass was assessed by crystal violet staining, and the bacterial composition of the formed biofilms was analyzed by SYBR Green-based quantitative PCR using species-specific primers. The aim of this study is to clarify whether Fn IgY affects biofilm formation and alters bacterial community composition in a former subspecies-dependent manner. These findings may provide useful insights into antibody-based approaches for controlling polymicrobial oral biofilms.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-120 *Porphyromonas gingivalis* による歯肉細胞の剥離作用に対するストレプトリシンが及ぼす影響の解析

○広瀬雄二郎¹, 坂東 絢子¹, 田村 レネ^{1,2}, 森 あり沙^{1,3}, 西村 祐真^{1,3}, 大野 誠之^{1,4}, 川端 重忠^{1,5}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 院歯 クラウンブリッジ, ³阪大 院歯 口外 2, ⁴阪大 院歯 バイオインフォ, ⁵阪大 CiDER

Porphyromonas gingivalis は歯周病の歯周ポケットよりで高頻度に分離され、歯肉上皮細胞の剥離を誘導することが知られているが、この過程に影響する他の細菌因子および宿主因子は十分には解明されていない。そこで本研究では、*P. gingivalis* により誘導される歯肉上皮由来 Ca9-22 細胞の剥離作用における、レンサ球菌由来サイトリシン、血清成分、唾液成分の影響を明らかにすることを目的とした。まず、*Streptococcus pyogenes* のサイトリシン streptolysin S (SLS) または streptolysin O (SLO) の欠失株を用いて、SLS または SLO の活性を選択的に作用させることができる培養条件を同定した。そして、*P. gingivalis* と *S. pyogenes* を Ca9-22 細胞に共感染させることで実験を行った。結果として、両サイトリシンはいずれも *P. gingivalis* 誘導性上皮細胞剥離を増強した。一方、血清添加条件下では、レンサ球菌 SLS の毒性が保持されているにもかかわらず、*P. gingivalis* による Ca9-22 細胞の剥離作用の増強が消失した。さらに解析を進めた結果、アルブミンが *P. gingivalis* 誘導性の歯肉上皮細胞の剥離作用を用量依存的に抑制する阻害因子であることが明らかとなった。以上より、SLS および SLO は *P. gingivalis* による歯肉上皮細胞剥離を促進する一方、アルブミンはこれに拮抗することが示され、歯周環境における上皮バリア破綻の制御には、細菌毒素と宿主因子との両面からの相互作用が重要であることが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-121 *Prevotella intermedia* の DNase はバイオフィルムと NET 形成を阻害する

○哲翁 ふみ, 佐々木祐子, 雪竹 英治, 内藤真理子

長大 院医歯薬 口腔病原微生物

慢性歯周炎の病態形成には、歯周病原性細菌によるバイオフィルム形成が重要な役割を果たしている。歯周ポケット内に生息するグラム陰性偏性嫌気性菌である *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) は、バイオフィルム形成に関与するとともに、強い DNA 分解活性を有することが知られている。細胞外 DNA はバイオフィルムの重要な構成要素であるため、DNase 活性は *P. intermedia* のバイオフィルム形成に影響を及ぼす可能性がある。また、DNA、ヒストン、抗菌タンパク質から構成される好中球細胞外トラップ (NETs) は宿主防御に重要な役割を果たすが、*P. intermedia* の DNase はこれを破壊する可能性がある。これまで、本菌の遺伝子操作系が存在しなかったため DNase に関する遺伝学的解析は十分に行われてこなかったが、近年我々はその系を確立した。本研究では、高度に保存された 2 つの DNase 候補遺伝子である *nucA* (PIOMA14_I_0621) および *nucD* (PIOMA14_IL_0624) の欠損変異株を作製し、DNase 活性、バイオフィルム形成への影響、および NETs との相互作用について解析した。その結果、NucA および NucD はいずれも DNase 活性を示し、本菌が有する DNase 活性のほぼ全てを担っていることが明らかとなった。さらに変異株解析により、NucA と NucD は協調的に作用し、バイオフィルムおよび NETs の分解に関与することが示された。いずれか一方の遺伝子のみが主要な役割を果たすのではなく、その寄与は条件に応じて変化していた。以上より、*nucA* および *nucD* は、*P. intermedia* において協調的に機能する DNase をコードし、バイオフィルム形成の制御および NETs からの免疫回避に寄与することが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-122 Effects of probiotics water kefir consumption on systemic health in Indonesian women: A controlled pilot study○Sumardy Ma Swiluva Sigalovada Swilly^{1,2}, Widyarman Armelia Sari^{1,2}, 桑田 啓貴³¹Tzu Chi School, Jakarta, Indonesia, ²トリサクティ大 歯, ³昭医大 歯学部

【Objectives】 This study aimed to evaluate the effects of water kefir consumption on systemic health parameters in Indonesian women such as: anthropometric measures, lipid profiles, glycaemic parameters, and inflammatory cytokine levels.

【Methods】 This study was an open-label, controlled, and prospective trial to investigate the use of probiotics. A total of 50 women (n = 25 probiotic, n = 25 control) aged 18 to 45 years were recruited using purposive sampling. Treatment group received 250 mL of water kefir containing (9x10⁵ CFU/mL) daily for 4 weeks, and control group received 250 mL of water. Anthropometric measurements: blood lipid profiles, and glycemic parameters were recorded using standardized clinical procedures. Cytokine inflammatory markers were quantified using ELISA assay specific for human cytokines, including tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6). All statistical tests were two-tailed, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

【Result】 showed a significant decrease in IL-6 and TNF- α in kefir group (p<0.05). This probiotic intervention produced a significant increase in HDL cholesterol kefir group.

【Conclusion】 This pilot study demonstrates that water kefir consumption was associated with a significant increase in HDL cholesterol, without adverse effects on anthropometric parameters and attenuation of pro-inflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α). These findings support water kefir as a promising, accessible functional food for integrated oral and systemic health promotion.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-123 *Fusobacterium nucleatum* 由来外膜小胞によるミクログリア神経炎症反応に対するオレイン酸の抑制効果

○Huang Zhexi, 南部 隆之, 円山 由郷, 瀧川 博樹, 沖永 敏則

大歯大 微生物

【背景】アルツハイマー病 (AD) は代表的な神経変性疾患であり、近年、歯周病と AD の発症・進行との密接な関連が注目されている。歯周病の主要な橋渡し菌の一つであるグラム陰性嫌気性菌 *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) は、多種多様な病原因子を産生する。病原因子の一つである外膜小胞 (OMVs) は、体循環を経て血液脳関門を透過し、脳内のミクログリアを活性化させることで神経炎症カスケードを誘発し、AD の病態進展を加速させると考えられている。また、肥満などの代謝異常は AD の重要なリスク因子であり、脂肪酸は主要な代謝調節分子としてミクログリアの炎症応答性を修飾することで本病態に関与している。飽和脂肪酸が炎症を増悪させる一方で、一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸などは、逆に炎症反応を抑制的に制御することで病態進展に関与している可能性が示唆されている。

【目的】本研究では、オレイン酸 (OA) が、*F. nucleatum* 由来 OMVs によって誘発されるミクログリアの神経炎症に対してどのような効果を示すか検討した。

【方法】マウスミクログリア細胞株 (MG6 細胞) に対して、*F. nucleatum* subspecies *animalis* (*Fna*) 由来 OMVs (50 µg/ml) による刺激を行い、OA (200 µM) 前処理群と未処理群とで比較検討した。炎症シグナル伝達因子の発現および活性化状態は、Western Blotting を用いて解析した。

【結果および結論】MG6 細胞において、*Fna* 由来 OMVs の刺激は、p-IKKαβ, p-p65, および p-JNK のタンパク質発現を著しく誘導した。しかし、OA 前処理は、これらのシグナル分子のリン酸化レベルを有意に抑制していた。以上の結果から、OA は NF-κB および MAPK シグナル伝達経路を阻害することにより、*Fna* 由来 OMVs が誘発するミクログリアの炎症反応を抑制する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-124 メディカルハーブ抽出液の口腔細菌に対する抗菌作用およびマクロファージ炎症応答制御能の解析

○沖田 楓, 川野 亜希

神常大 口保

【目的】近年、薬剤耐性菌の出現や化学合成成分に対する安全性の懸念から、天然由来の抗菌素材への関心が高まっている。特に口腔領域において、日常的な衛生管理に使用できる安全かつ効果的な素材の探索は重要な課題である。本研究では、抗菌性が期待されるハイビスカスやローズヒップを含む 15 種類のメディカルハーブ抽出液を用い、主要な口腔細菌に対する殺菌効果と、宿主細胞に対する安全性を定量的に評価することを目的とした。

【方法】本実験では、15 種類のメディカルハーブの茶葉から蒸留水を用いて抽出液を調製した。抗菌活性の評価には複数の口腔細菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*) を用い、ハーブ抽出液添加後の菌数変化を測定した。また、安全性評価としてマクロファージ系細胞を用い、各抽出液曝露後の細胞生存率を定量化した。さらに、ハーブに含まれる主要成分と炎症応答の関連を検討するため、細菌刺激下におけるマクロファージの活性化制御能を解析した。

【結果】実験の結果、特定のメディカルハーブ抽出液において、口腔細菌に対する有意な抗菌活性が確認された。また、細胞生存率の評価においても、高い生存率が確認され、宿主細胞に対する安全性が示された。さらに、一部の抽出液では細菌刺激下における炎症応答の制御が示唆された。

【考察】本研究により、特定のメディカルハーブ抽出液が口腔細菌に対する抗菌性と宿主細胞への安全性を併せ持つ可能性が示された。これらの知見は、歯磨剤や洗口液などの口腔ケア用品への応用に有用な基礎的知見となることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-125 バンコマイシン曝露下における肺炎球菌の転写応答の解析

○坂東 絢子¹, 広瀬雄二郎¹, 田村 レネ^{1,2}, 森 あり沙^{1,3}, 西村 祐真^{1,3}, 池田 恵莉¹, 大野 誠之^{1,4}, 川端 重忠^{1,5}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 院歯 クラウンブリッジ, ³阪大 院歯 口外2, ⁴阪大 院歯 バイオインフォ, ⁵阪大 CiDER

肺炎球菌は上咽頭に常在性があり、肺炎や中耳炎等の局所感染症だけでなく全身に伝播した場合には髄膜炎や敗血症など致死性の高い疾患を引き起こす。こうした多様な宿主環境への適応には転写調節ネットワークが重要な役割を担っている。我々はこれまで公共 RNA-seq データを用いて独立主成分分析を実行し、肺炎球菌のモジュロン（複数の転写制御因子や環境要因による遺伝子発現制御の結果、ともに挙動する遺伝子群；iModulon）を世界で初めて同定し、データベース上に公開した（imodulondb.org）。

我々が公開 RNA-seq データを用いて実施した先行研究では、THY 栄養培地で培養した肺炎球菌について、バンコマイシン曝露時における CiaRH iModulon（バンコマイシン耐性に寄与することが知られる CiaRH レギュロンに類似したモジュロン）および PfiR iModulon（ラクトース利用・代謝関連遺伝子群を含むモジュロン）の活性上昇を見出している。

そこで本研究では、化学合成培地で培養した肺炎球菌について RNA-seq 解析を実施し、THY 栄養培地で見られた転写応答が合成培地においても観察されるかを検証した。その結果、CiaRH iModulon はバンコマイシン曝露時に合成培地においても活性上昇が認められ、先行研究と一致する結果が得られた。一方、PfiR iModulon では、バンコマイシン曝露に伴う明確な活性上昇は観察されなかった。これらの結果から、CiaRH iModulon の応答は培地条件に依存せず誘導される一方、PfiR iModulon の応答は培地条件に依存する可能性が示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-126 歯周病原細菌 *Capnocytophaga ochracea* における ECF シグマ因子 Coch_0230 の変異株作製と性状解析

○菊池有一郎, 国分 栄仁, 米澤 英雄

東歯大 微生物

【目的】口腔内には約 700 種類の細菌が生息しており、歯周病原細菌は主に歯周ポケット内にバイオフィルムを形成して定着する。口腔内環境は飲食に伴う温度および pH 変化や酸素暴露など、細菌にとって過酷なストレス環境に曝されているが、歯周病原細菌はこれらに対し適応することで慢性感染を引き起こし、病原性を発現する。歯周病原細菌 *Capnocytophaga ochracea* (*C. ochracea*) は通性嫌気性細菌であるが、それらのストレス回避機構に関する知見は乏しい。本研究では、菌体外ストレスの消去に重要な役割を果たす ECF (extracytoplasmic function) シグマ因子の一つ Coch_0230 に着目し、変異株を作製後その表現型を解析することで、Coch_0230 の機能解明を試みた。

【方法】*C. ochracea* ATCC 27872 株を親株とし、相同組換え法を用いて Coch_0230 遺伝子内にエリスロマイシン耐性遺伝子カセットを挿入した変異株を作製した。野生株および Coch_0230 変異株を用い、嫌気条件下での増殖曲線の測定、およびディスク拡散法による過酸化水素に対する酸化ストレス感受性試験を実施し、両株間での比較検討を行った。

【結果と考察】本研究にて、*C. ochracea* の Coch_0230 変異株の作製に成功した。変異株が生存可能であったことから、Coch_0230 は本菌の定常的な生育において必須ではないことが示唆された。嫌気培養下における増殖速度を比較した結果、野生株と Coch_0230 変異株の間に顕著な差は認められなかった。一方で、過酸化水素に対する感受性試験では、野生株と比較して変異株で感受性の有意な増加が確認された。以上の結果から、*C. ochracea* における ECF シグマ因子 Coch_0230 は、酸化ストレス回避に関与する遺伝子群の発現を制御する転写調節因子である可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-127 硝酸塩による口腔 *Rothia* 属の増殖促進メカニズム～代謝の観点から～

○柴田 怜^{1,2}, 鷲尾 純平¹, 江副 和子¹, 安彦 友希¹, 佐藤 聡子¹, 金高 弘恭², 高橋 信博³

¹東北大 院歯 口腔生化, ²東北大 院歯 顎口腔矯正, ³東北大 院歯

【目的】口腔マイクロバイオーム（OMB）構成細菌が、緑黄色野菜や唾液に含まれる硝酸塩を抗菌効果や血管拡張効果を持つ亜硝酸塩へと代謝することで、細菌性口腔疾患や循環器疾患の抑制に寄与している可能性に近年注目が集まっている。そこで我々は、これまでに OMB 内の亜硝酸塩産生菌を網羅的に分離・同定し、*Actinomyces* 属、*Neisseria* 属、*Veillonella* 属、*Rothia* 属などの常在細菌が主な亜硝酸塩産生菌であることを確認した。そのうち *Rothia* 属は、硝酸塩摂取により OMB 内の割合が増加傾向を示すことが報告されており、また我々も *R. dentocariosa* を用いた *in vitro* 実験で、硝酸塩共存下での増殖促進が見られた（歯科基礎医学会 2025 年）。そこで本研究では、対象菌種を広げ、硝酸塩による *Rothia* 属の増殖への影響を検証すると共に、培養中の代謝産物を解析し、その増殖促進のメカニズムについて、代謝の観点から検討した。

【方法】*R. aeria*, *R. dentocariosa*, *R. mucilaginosa* の標準株を、硝酸塩（最終濃度 1, 10 mM）を添加（もしくは非添加）した BHI 培地において好気培養し、24 時間後の増殖程度を濁度（吸光度 at 660 nm）を指標に評価した。また、培養上清中の代謝産物（有機酸）の変化を、高速液体クロマトグラフを用いて解析した。

【結果・考察】3 菌種共に、硝酸塩による増殖促進が確認された。1 mM 添加時に 17-62%、10 mM 添加時に 90-170% と、高濃度下でより顕著な促進が確認された。また、代謝産物産生量を比較したところ、10 mM 添加群では乳酸が減少した一方で、酢酸の増加傾向を認め、さらに CO₂ 産生の増加を示唆するピークも確認された。1 mM 添加群でも、10 mM と比して差は小さいものの類似した傾向を認めた。これらの結果から、硝酸塩が電子受容体になることによる糖代謝経路のシフトや硝酸呼吸の活発化などにより、エネルギー産生効率が高まることで、増殖能が向上したものと考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-128 義歯装着高齢者における口腔内カンジダ属真菌の分布と病原性

○西村 尚弘^{1,2}, 池田 恵莉¹, 広瀬雄二郎¹, 東 孝太郎², 川端 重忠^{1,3}

¹阪大 院歯 口腔細菌, ²阪大 院歯 義歯・高齢, ³阪大 感染症総合教育研究拠点

【目的】カンジダ属真菌は日和見感染症の主要な原因真菌であり、その病原性発揮には菌糸形態への移行が重要な役割を果たす。本研究では、義歯装着高齢者の唾液および義歯表面におけるカンジダ属真菌の検出状況と菌種分布を明らかにするとともに、菌の病原性因子（菌糸形成能）と口腔衛生状態との関連を探索することを目的とした。

【方法】大阪大学歯学部附属病院咀嚼補綴科に通院する患者を対象とし、唾液および義歯洗浄懸濁液を採取した。採取したサンプルはカンジダ菌種鑑別培地を用いて菌種推定を行い、さらに PCR 法で同定した。*Candida albicans* (*C. albicans*) と同定された株に対して、菌糸誘導培地を用いて菌糸形成能評価を行った。

【結果と考察】参加者 73 名のうち、義歯のみからカンジダが検出された者は 18 名、唾液のみから検出された者は 7 名、両者から検出された者は 34 名であった。カンジダ検出の有無と残存菌数、最大プロービングデプス、BOP、歯の動揺度との比較では、いずれの指標においても有意差は認められなかった。ただし最大プロービングデプスについては、カンジダ検出群 (4.98 ± 1.66 mm) が非検出群 (6.75 ± 2.55 mm) と比較して小さい傾向が示された ($p=0.054$)。また、*C. albicans* の菌糸形成能と義歯清掃状態に有意な相関を認めなかった。以上の結果から、カンジダを保菌する患者では歯周ポケットが浅い傾向がある可能性が示唆された。今後はサンプル数を増やして同定・解析を進め、この傾向の統計学的な裏付けを得るとともに、カンジダ保菌と口腔・全身状態との関連をより詳細に明らかにしていく予定である。

非会員共同研究者：阪大 院歯 義歯・高齢 池邊一典

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-129 インフルエンザに合併する肺炎球菌性肺炎の病態増悪機構における GP96 の役割

○橋本 梨央^{1,2}, 高原 悠樹^{3,4}, 赤松由佳子^{3,5}, 石本 由祐^{1,2}, 田中 栄二², 川端 重忠³, 住友 倫子¹

¹徳大 院医歯薬 口腔微生物, ²徳大 院医歯薬 顎顔面矯正, ³阪大 院歯 口腔細菌, ⁴阪大 院歯 クラウンブリッジ, ⁵阪大 歯病障害歯

【目的】インフルエンザはウイルス性呼吸器感染症であり、高齢者では口腔や鼻咽腔に常在する細菌による二次性細菌性肺炎の合併が重症化の一因となる。我々はこれまでに、ウイルス感染に伴い気道上皮表層に異所性に誘導される小胞体シャペロン GP96 が二次性細菌性肺炎の発症に関与し、治療標的となり得ることを示した。本研究では、GP96 と宿主免疫応答との関連を明らかにし、細菌性肺炎の病態増悪機構の解明につなげることを目的とした。

【方法】Balb/c マウス（雌、6 週齢）に A 型インフルエンザウイルス（H1N1）を経鼻感染させた後、肺炎球菌 D39 株（血清型 2 型）を経鼻感染させた。感染上気道組織における病態形成および GP96 の発現は、ヘマトキシリン・エオジン染色および抗 GP96 抗体を用いた免疫組織化学染色により評価した。気管支肺胞洗浄液（BALF）中の GP96、炎症性サイトカインおよびケモカインは ELISA により定量した。さらに、GP96 の経鼻投与が肺炎球菌の肺組織への定着に及ぼす影響を検討した。

【結果と考察】ウイルス感染マウスでは、唾液腺の導管上皮細胞、ならびに気管および気管腺において GP96 の発現の増加を認めた。また、重複感染マウスの BALF 中では、高値の GP96、CXCL2、CXCL10 が検出され、これらの産生は GP96 抑制剤の投与により有意に阻害された。さらに、GP96 の経鼻投与は肺炎球菌の肺組織への定着を亢進させた。以上の結果から、ウイルス感染により上気道組織に誘導された GP96 は唾液や気道分泌液中に放出され、細菌感染を助長する気道環境の形成に寄与する可能性が示唆された。現在、感染組織に集積するマクロファージにおける GP96 発現と病態増悪との関連について検討を進めている。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-130 歯周病原細菌感染は脳に神経免疫学的変化を引き起こす

○岸川 咲吏¹, 永尾 潤一^{1,2}, 豊永 憲司^{1,2}, 岩沼 青葉¹, 國井 貴文¹, 森 正太郎¹, 田崎 園子¹, 田中 芳彦^{1,2}

¹福歯大 感染生物, ²福歯大 口腔医学研究セ

歯周病は慢性の口腔感染症であり、歯肉の炎症と歯槽骨の吸収を特徴とする疾患である。歯周病は全身疾患との関連性が高く、中でも認知症発症のリスクファクターとして広く知られている。近年、歯周病の発症に Th17 細胞が関与することが報告されているが、これが認知症発症に寄与するかどうかは不明な点が多い。我々の研究室では、歯周病原細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* を用いてマウス歯周病モデルを構築した。歯周病原細菌感染によって歯周病を惹起したマウスでは、非感染マウスに比べて認知機能が低下していることを見出した。同時に、歯周病モデルマウス脳内の細胞動態をフローサイトメトリーで解析したところ、歯周病モデルマウスの脳内には IL-17A を産生する免疫細胞が集積していることがわかった。これを踏まえて、歯周病モデルマウスの行動異常は脳内に過剰な IL-17A が集積したために発症したと仮定し、治療目的で IL-17A 中和抗体を投与した。結果、歯周病モデルマウスに中和抗体を投与した群は、中和抗体非投与マウスに比べて行動異常が改善した。しかし、IL-17A を産生する免疫細胞が脳へ到達する仕組みと、脳細胞に与える神経学的な作用については不明なままである。本研究では歯周病によって脳内に誘導される免疫細胞の特徴を解析し、脳細胞に与える影響を調べることによって、歯周病起因性の免疫細胞が認知機能低下症を引き起こす分子メカニズムを明らかにする。本研究の成果は、歯周病による新しい免疫-脳機能制御機構メカニズムを解明し、それを基盤とした新しい認知症予防法や治療法の提示・開発に繋がると期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-131 アユ冷水病由来 *Flavobacterium oncorhynchi* の病原関連性状解析

○佐藤 啓子¹, 近藤 好夫¹, 吉津 智樹¹, 内藤真理子¹, 佐藤 主税^{2,3}, 門脇 知子¹

¹長大, ²産総研, ³日大

歯周細菌叢は、9 型分泌装置（Type IX Secretion System：T9SS）を有する数種の細菌、特に *Porphyromonas gingivalis* の存在下で病的細菌叢へと変化する。一方、T9SS はバクテロイデーテス門細菌に広く保存される病原因子分泌装置であり、魚類疾病である冷水病にも関与している。アユ冷水病は、主に *Flavobacterium psychrophilum* により引き起こされる魚病とされる。しかし近年、冷水病発症魚から *F. psychrophilum* 以外の *Flavobacterium* 属細菌も分離されており、冷水病における複数菌種の関与が注目されている。本研究では、岐阜県内の河川および養殖場において、冷水病アユ由来の黄色色素産生菌を分離した。冷水病アユ由来分離株 100 株について遺伝子解析を行った結果、13 種の *Flavobacterium* 属細菌が確認された。このうち、*Flavobacterium oncorhynchi* (*F. oncorhynchi*) を含む複数種において、Type IX secretion system (T9SS) 関連遺伝子および滑走運動関連遺伝子が保存されていた。そこで、本研究では *F. oncorhynchi* の性状解析を行った。アユへの感染実験では、感染魚 10 匹中 5 匹に下顎欠損などの病態が認められた。さらに、本菌の培養上清には、アユゼラチンを用いたザイモグラム解析において分解活性を示し、この活性は EDTA により阻害されたことから、メタロプロテアーゼが含まれていることが示唆された。次に、プレート上での spreading 能が低下した変異株を分離した。ゲノム解析の結果、spreading 能低下株では *remG* に 1 塩基置換が認められた。単一菌体の観察においても、*remG* 変異株では滑走運動能の低下が確認された。*F. oncorhynchi* は、これまで冷水病原菌としては知られていない。しかし本研究結果より、本菌は滑走運動能やメタロプロテアーゼ活性など、冷水病関連細菌に共通する病原関連性状を有することが示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-132 *Candida albicans* のペプチド毒素カンジダリシンのアミロイド様線維形成性の解析

○森 大気, 花岡麻里子, 堂前 英資, 引頭 毅

朝日大 歯 口腔微生物

カンジダリシン (Clys) は菌糸型の *Candida albicans* が分泌する 31 残基からなる両親媒性の細胞膜傷害性ペプチド毒素である。近年、Clys は水溶液中で自己集合し、8 量体から成るオリゴマーを形成し、これが線状やループ状に凝集して短いポリマーを形成することで細胞膜傷害活性を示すことが報告されている。しかし、バイオフィームや口腔環境等で実際にこれらのポリマーが形成されるかどうかは不明である。本研究では Clys の自己集合能に着目し、水溶液中および酸性溶液中で形成される Clys 凝集体を調査し、配列依存性と形態の両面から詳細に解析した。

野生型の Clys ペプチドに加え、*in silico* 解析でアミロイド線維形成性が低下すると予測されたアミノ酸置換体を合成し、超純水または酸性溶液に溶解した。室温および 37℃ で経時的にインキュベートし、チオフラビン T (ThT) 蛍光法によりアミロイド様凝集体形成を評価した。透過型電子顕微鏡 (TEM) により、凝集体の構造の有無と形態を観察した。

室温条件では、野生型および置換体のいずれも ThT 蛍光値の上昇は認められず、TEM 観察でも凝集体等の構造物は確認されなかった。一方、37℃ で 7 日間反応させると、超純水溶液中では野生型および置換体のいずれも経時的な ThT 蛍光値の上昇を示した。酸性溶液中では、野生型で ThT 蛍光値が上昇したが、置換体では上昇が一時的に抑制された。凝集体の TEM 観察において、超純水溶液中では細長い円柱状かつ表面の滑らかな線維が観察されたのに対し、酸性溶液中では細長く角張った格子状の線維構造が観察された。

本研究結果より、Clys が温度および pH に応じて異なる ThT 応答性と線維形態の異なるアミロイド様線維構造体を形成し得ることが示唆された。特に酸性溶液中では、置換体で ThT 蛍光値の上昇が抑制されたことから、アミロイド形成に関わる一次配列が酸性条件下でのアミロイド様線維形成に関与する可能性が考えられる。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-133 Inhibitory effect of former *Lactobacillus* species on the growth of *Candida albicans*

○Pareson Thanaporn^{1,2}, Mousa Haneen Raafat Fathi^{1,3}, 安彦 友希¹, 鷺尾 純平¹,
高橋 信博⁴

¹Div Oral Ecol Biochem, Tohoku Univ Grad Sch Dent, ²Div Ped Dent, Dept Orthod Ped Dent, Fac Dent, Chiang Mai Univ, ³Ped Dent Dent Public Health Dept, Fac Dent, Ain Shams Univ, ⁴Tohoku Univ Grad Sch Dent

【Objective】 *Candida albicans* is associated with oral microbial dysbiosis and may contribute to dental caries. “*Lactobacillus species*” are linked to caries development, but they are also known to suppress cariogenic bacteria like *Streptococcus mutans* through acidifying the environment and producing antimicrobial products. This study, therefore, evaluated the anticandidal activity of former *Lactobacillus* and *Lactococcus* species against *Candida albicans*.

【Methodology】 Four former *Lactobacillus* species (*L. casei* JCM1134^T, *L. plantarum* JCM1149^T, *L. fermentum* JCM1173^T, and *L. rhamnosus* JCM1136^T) and *Lactococcus* (*L. lactis* JCM5805^T) were tested against three *C. albicans* strains (JCM1537^T, JCM2085, and JCM2903) using agar well diffusion method. *C. albicans* suspensions were spread over MRS agar plates, and *Lactobacillus* cultures were subsequently introduced into 7 mm wells. After 24-hour incubation at 37°C, diameters of clear zones (complete inhibition) and hazy zones (partial inhibition) were measured.

【Results】 All tested species induced complete inhibition of *C. albicans* except *L. lactis*, which induced only partial inhibition. Hazy and clear zones measured (9.2–19.9 mm) and (9.4–15.9 mm) respectively.

【Conclusion】 Antimicrobial products of the former *Lactobacillus* species effectively inhibited the growth of *C. albicans*, suggesting potential applications in preventing and treating *Candida*-associated oral diseases. Further research is needed to identify the specific active antifungal compounds and to clarify their role in fungal-bacterial interkingdom interactions within oral biofilms.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-134 口腔バイオフィルム構成細菌の表面抗原と凝集機構について

○水野 有梨^{1,2}, 森崎 弘史², 深町はるか², 牧浦 知輝², 桑田 啓貴²

¹昭医大 歯 保存修復, ²昭医大 歯 口腔微生物

口腔内には 700 種以上の細菌が生息しており、これらが形成する口腔バイオフィルムはう蝕や歯周病の主要な病因として位置づけられている。口腔連鎖球菌である *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) は初期定着細菌として口腔バイオフィルム形成の起点となり、*Actinomyces* 属菌とのコアグリゲーション（共凝集）を介して多菌種バイオフィルムの構築を促進する。共凝集には菌体表層タンパク質が深く関与していると考えられているが、その分子機構について十分に解明されていない。

Sortase A (SrtA) はグラム陽性菌において表層タンパク質を LPXTG モチーフ依存的に細胞壁へ固定する酵素であり、*S. gordonii* をはじめとした各種口腔連鎖球菌では SrtA が他の細菌との共凝集に重要な役割を担うことが報告されている。これらの知見から、*S. oralis* においても SrtA 依存的な表層タンパク質提示が *Actinomyces* 属菌との共凝集を規定すると仮説を立て、本研究ではその検証を行った。

まず *S. oralis* と 4 種の *Actinomyces* 属菌との凝集能を OD 測定により比較した結果、*A. naeslundii* との共凝集が最も強いことが示された。そこで srtA 欠損株 (KO 株) を作製し、生理的条件 (Ca^{2+} ・ Mg^{2+} 共存および唾液添加) 下での野生株との共凝集能を比較した。唾液とイオンが共存する条件で共凝集は最大となり、野生株は KO 株に対して有意に強い共凝集を示した ($p < 0.01$)。蛍光標識菌を用いた顕微鏡解析においても、野生株と *A. naeslundii* の共局在が明確に確認された一方、KO 株では共凝集が顕著に減少した。これらの結果は、SrtA が *S. oralis* と *A. naeslundii* の共凝集に必須の役割を担うことを示している。

さらに共凝集サンプルから RNA を抽出し qPCR による遺伝子発現解析を実施した結果、一部の遺伝子において発現変動が認められた。SrtA を介して細胞壁に固定された表層タンパク質が、共凝集を通じて相互の菌における遺伝子発現に影響を与えている可能性が示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-135 微小重力環境下における口腔細菌の増殖動態およびタンパク質発現変化の解析

○花井 亮丞^{1,2}, 廣畑 誠人², 杉田 好彦³, 佐藤 琢麻¹, 前田 初彦⁴, 長谷川義明², 宮澤 健¹

¹愛院大 歯 矯正, ²愛院大 歯 微生物, ³愛院大 歯 口腔病理・歯科法医, ⁴愛院大 未来口腔医療研セ

【目的】矯正歯科治療では装置装着により清掃性が低下し、プラーク停滞によるう蝕や歯周病のリスクが増加することが知られている。近年、微小重力環境下では細菌の増殖様式や病原性、タンパク質発現が変化することが報告されており、これらの変化はバイオフィーム形成や細菌間相互作用に影響を及ぼす可能性がある。本研究は、微小重力環境が口腔細菌の増殖およびタンパク質発現に及ぼす影響を解析し、口腔内バイオフィーム形成機構への基礎的知見を得ることを目的とした。

【材料および方法】*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius* および *Staphylococcus aureus* を用い、5%スクロース添加 BHI 培地中で 37℃, 5%CO₂ 条件下にて 2 日間培養した。微小重力環境での培養については、三次元的に試料を回転させることで模擬的に微小重力環境を作り出す 3-D 回転装置を使用した。培養後、菌体タンパク質を抽出し、SDS-PAGE により主要タンパク質バンドパターンを比較した。さらに、*Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 株および各種線毛欠損株についても同様に検討した。

【結果および考察】地上重力下では分散して増殖する傾向が認められた一方、微小重力環境下では *S. mutans*, *S. salivarius* および *S. aureus* において球状凝集塊の形成が認められ、特に *S. salivarius* および *S. aureus* では直径 0.5 cm 以上の大型凝集塊を形成した。一方、主要タンパク質バンドパターンに顕著な差異は認められなかった。

【結論】微小重力環境は細菌の凝集・集塊形成を促進する一方、主要タンパク質発現には大きな変化を及ぼさない可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-136 *Streptococcus mitis* が保有する ABC トランスポーターの機能の探索

○倉茂 遥佳^{1,2}, 松本 愛理¹, 大貝 悠一¹, 中田 匡宣¹

¹鹿大 院医歯 口腔微生物, ²鹿大 院医歯 歯周病

【目的】レンサ球菌は、遊離金属イオンが乏しい生体内環境において、ABC トランスポーターを介する金属イオンの取り込みにより生存・定着する。取り込まれた金属イオンは活性酸素への抵抗性に寄与し、トランスポーター構成タンパク質は付着因子として機能することが報告されてきた。本研究の目的は、未解明な点が多い *Streptococcus mitis* (*S. mitis*) の ABC トランスポーターの機能を解明することである。

【方法】*S. mitis* NCTC12261 株を親株として、ABC トランスポーター遺伝子 (*SM12261_0549*, *SM12261_0548*, *SM12261_1743*) のそれぞれを欠失させた菌株 ($\Delta 0549$, $\Delta 0548$, $\Delta 1743$) を作製した。既知組成培地を用いて、金属イオン欠乏・添加の条件下での増殖能を評価した。過酸化水素に対する感受性および A549 細胞への菌体付着に与える影響を検討した。

【結果】金属イオン欠乏培地に亜鉛 (ZnSO_4 , 1.4 mM) のみを添加した場合、野生株と比較して $\Delta 0549$ と $\Delta 0548$ の増殖能は低下した。マンガン (MnSO_4 , 1.3 mM) のみを添加した条件下では、野生株と比較して $\Delta 1743$ の増殖能が低下した。A549 細胞を用いた菌体付着試験では、野生株と欠失株の間に付着率の有意差は認められなかった。また、すべての欠失株において野生株と比較して過酸化水素に対する感受性の上昇が認められた。

【結論・考察】*SM12261_0549/0548* と *SM12261_1743* は、それぞれ亜鉛イオンとマンガンイオンの取り込みに関与することが示唆された。また、これらの欠失株では金属イオンの恒常性が破綻し、酸化ストレスに対する抵抗性が低下すると考えられた。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-137 *Streptococcus sobrinus* における two-component system を介したバシトラシン耐性獲得機構の解析

○有田 拓矢^{1,2}, 松尾 美樹¹, 西濱 早紀¹, 柴 秀樹², 小松澤 均¹

¹ 広大院医系科学 細菌, ² 広大院医系科学 歯髄生物

Streptococcus sobrinus (*S. sobrinus*) はう蝕関連細菌として知られており、バシトラシン (BC) 耐性であることが知られている。本研究では、当教室で分離した臨床株 11 株を用いて、細菌特有の情報伝達系である two-component system (TCS) を介した BC 耐性機構の解析を行った。BC の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果、9 株は MIC 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した一方、HSB7, HSB8 株は 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。次に全分離株でゲノム解析を行い、BC 耐性に関与する TCS 候補を探索した。その結果、BceRS は全株で保有されていたが、低 MIC 株ではセンサーヒスチジンキナーゼ BceS の 179 番目のグルタミン酸がリジンに置換されていた (以下、BceS-E179K 株)。そこで BceRS 下流に認める ABC トランスポーター *bceAB* 遺伝子の欠損株 ($\Delta bceAB$) を作製し BC の MIC を検証した結果、MIC が高い株では $\Delta bceAB$ は野生株に比較し MIC の低下を認め、BceS-E179K 株同等の MIC を示した。遺伝子発現解析では、BC 刺激により *bceAB* 発現上昇を認めたが、BceS-E179K 株では誘導応答を認めなかった。構造予測システム AlphaFold2 (DeepMind 社) による立体構造予測解析より、BceS におけるアミノ酸置換を認めた 179 部位は、HisKA ドメインと HATPase_c ドメインの境界部に位置していた。本研究では、*S. sobrinus* における BC 耐性に、BceRS-BceAB システムが関与していることを明らかにし、耐性獲得においてはセンサー領域の 179 番目アミノ酸が BC 耐性に重要な役割を果たすことが示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-138 歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* の *lolA* および *lolB* 単独欠損株を用いた LolA 様および LolB 様タンパク質の機能解析

○廣畑 誠人, 内記 良一, 大石 明広, 西川 清, 長谷川義明

愛大院大 歯 微生物

歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) は、外膜タンパク質や線毛を介して宿主と相互作用する。本菌の Mfa1 線毛構成因子 Mfa1-4 はリポタンパク質として外膜へ輸送されるが、その詳細な輸送機構は未解明である。一般にグラム陰性細菌では、リポタンパク質は LolCDE-LolA-LolB から成る Lol システムによって外膜へ輸送されるが、本菌では本システムに相当する分子が不明確で、非典型的な輸送機構の存在が示唆されていた。近年、既知 Lol タンパク質との立体構造類似性に基づくゲノム解析により、本菌においても LolA 様および LolB 様タンパク質の存在が明らかとなり、LolB 様タンパク質の結晶構造解析および LolA 様タンパク質との相互作用解析が行われている。本研究では、*P. gingivalis* における LolA 様および LolB 様タンパク質の機能の解明を目的とした、*lolA* および *lolB* 単独欠損株 ($\Delta lolA$ および $\Delta lolB$) を作製し、FimA および Mfa1 線毛の発現ならびに重合を解析した。また、Mfa1 線毛の構成因子である Mfa2 および Mfa3 の細胞内局在についても検討した。全菌体抽出液および細胞分画試料 (細胞質、エンベロープ、外膜、内膜) を用いたタンパク質の解析は、SDS-PAGE および Western Blot により行った。結果、 $\Delta lolA$ および $\Delta lolB$ では、FimA および Mfa1 の発現量に顕著な変化は認められなかった。Western Blot 解析の結果、FimA および Mfa1 の高分子重合体形成にも明らかな異常は認められなかった。また、Mfa2 および Mfa3 の局在についても野生株と比較して大きな差異は確認されなかった。これらの結果より LolA 様および LolB 様タンパク質は単独では線毛タンパク質の局在や成熟化に必須でなく、両者が相補的または協調的に機能している可能性が示唆された。今後は *lolA/lolB* 二重欠損株を用いて、外膜タンパク質輸送および病原性への影響を解析する予定である。本研究は *P. gingivalis* に特有の Lol 様輸送機構ならびに外膜構築機構の解明に繋がることを期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-139 Classification of tongue microbiota composition based on absolute abundance data using the 16S rRNA gene amplicon analysis with spike-in DNA

○Wu Dong, Ma Jiale, Kageyama Shinya, Asakawa Mikari, Takeshita Tora

九大 院菌 口腔予防

【Objective】 Although oral microbiota composition had traditionally been analyzed based on relative abundance (RA) data, this approach cannot capture absolute abundance differences in microbial communities. This study aimed to evaluate a classification method for the tongue microbiota using absolute abundance (AA) data, based on 16S rRNA gene amplicon analysis with spike-in DNA.

【Methods】 We examined tongue microbiota samples collected from 200 community-dwelling adults aged 40, 50, 60, 70, and 80 years. The total bacterial load, RA and AA of bacterial taxa in each sample were determined using the 16S rRNA gene amplicon sequencing (V1-V2 regions, Ion GeneStudio S5 system) with 16S DNA Quantitative Standard for Microbiome (Takara Bio), which is a cocktail of 12 different synthetic 16S rRNA gene sequences.

【Results】 Based on RA data, tongue microbiota composition was classified into two community types: type 1 was dominated by *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* and type 2 was dominated by *Porphyromonas*, *Neisseria*, and *Fusobacterium*. On the other hand, tongue microbiota composition was classified into three types based on AA data. The type 3 community was associated with a low total bacterial load and a high *Candida* load in the microbiota. Furthermore, this type of microbiota was characteristically observed in individuals aged 80 years.

【Conclusion】 These results suggest that AA-based profiling provides a novel insight in ecological patterns of the tongue microbiota, not captured by RA-based profiling.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-140 *Streptococcus mutans* における RNA 抽出効率向上を目的とした抽出条件の検討

○浅見 瑠璃, 佐藤 卓也, 崎山 浩司

明海大 菌 解剖

う蝕の主要原因菌である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) は、厚いペプチドグリカン層を有するグラム陽性菌である。その遺伝子発現機構を分子レベルで解析するためには、高品質かつ十分量の RNA 抽出が不可欠である。しかし、AGPC 法に基づく市販試薬である TRIzol Reagent を用いて既存プロトコルに従い RNA 抽出を試みたところ、試料の収量および純度の確保が困難であった。そこで発表者らは、抽出効率向上の方法を検討する中で、*Saccharomyces cerevisiae* のタンパク質抽出において有効とされる Post Alkali Treatment (PAT) 法 (Kushnirov VV. Yeast. 16: 857-860, 2000.) に着目し、これを *S. mutans* の RNA 抽出に応用することで抽出効率の改善が可能になるのではないかと考えた。さらに、安定した RNA 抽出を実現するため、特許番号 5906740 に基づき、市販試薬より高濃度のフェノールに加え、グアニジニウム塩、チオシアン酸塩および多価アルコールを主成分とする RNA 抽出溶液を用いた。同特許において、フェノール含有量の増加により、RNA が抽出される水層に、不純物としての DNA の混入が減少するとの報告から、RNA 抽出効率および品質向上に寄与すると考えた。加えて、さらなる抽出効率の極大化を目指し、抽出工程に高温抽出処理を組み込んだ。*S. mutans* の厚いペプチドグリカン層は、加熱処理のみでは十分な物理的破壊が困難である一方、RNA と結合しているタンパク質の変性および核酸・タンパク質複合体の解離が促進されることで、遺伝子発現解析に供しうる RNA 取得を目指した。本研究では、得られた RNA についてナノドロップにより収量および純度を測定した。次に変性アガロースゲル電気泳動を用いて RNA の状態を確認し、さらに RT-qPCR により遺伝子発現解析への適用性について検証した。その結果、PAT 法および高温抽出処理を組み合わせることで、RNA 収量および純度の向上が確認され、遺伝子発現解析に有用な RNA 抽出法となる可能性が示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-141 フルクトースは口腔 *Veillonella* の代謝ネットワークを再編成する

○眞島いづみ¹, 中澤 太², 村田 清志³

¹奥羽大 歯 口腔病態解析制御, ²インドネシア大 歯 口腔生物, ³奥羽大 薬 天然資源

【目的】 *Veillonella* はヒト口腔内における優勢細菌属である。これまで、本属細菌は乳酸を中心とした有機酸のみをエネルギー源とすると報告されていたが、近年の我々の研究成果からフルクトースも代謝できることが明らかになった。そこで本研究ではバイオインフォマティクス解析により、口腔 *Veillonella* のフルクトース代謝の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 TYH 液体培地をコントロールとし、それぞれ 1% 乳酸添加、1% 乳酸および 0.25% フルクトースを添加した培地を用いた。 *V. atypica* 標準株を嫌気条件下、37℃ で定常期まで培養後、その菌体細胞を用いて CE-TOFMS によるメタボローム解析を行った。得られたデータに対し、Pathway impact analysis を実施した。

【結果】 フルクトース添加条件において、alanine, aspartate and glutamate metabolism (impact=0.588), arginine metabolism (impact ≒ 0.4) などのアミノ酸代謝経路で高い影響が認められた。また、purine および pyrimidine metabolism においても高い impact 値が観察された。

【考察】 口腔 *Veillonella* のフルクトース代謝では、アミノ酸代謝および核酸代謝が連動して再編成されることが示唆された。アミノ酸代謝はピルビン酸やオキサロ酢酸を介して相互に接続しており、炭素フラックスの再配分が生じている可能性が考えられる。また核酸代謝はエネルギー代謝や増殖関連代謝の変動を反映していると示唆される。さらに乳酸利用とフルクトース応答の関連性は、*Veillonella* における redox 制御機構との関与を示唆する可能性があり、今後は乳酸-ピルビン酸系酵素や電子伝達関連代謝との関連解析が必要と考えられる。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-142 高速切削器具使用時における飛沫拡散に対する口腔外バキュームの効果

○齋藤 真規¹, 鈴木 到², 泉福 英信¹

¹日大松戸歯 感染免疫, ²日大松戸歯 衛生

【目的】 歯科治療時に発生する飛沫およびエアロゾル感染防御は院内感染対策上重要な課題である。これまでにタービン使用時における口腔外サクシジョンの有用性について報告してきたが、本研究では 5 倍速増速コントラアングル使用時の飛沫拡散について検討し、口腔外サクシジョンの有効性を評価した。

【方法】 上顎前歯唇側齲蝕を想定した模擬切削を行い、条件をバキューム・口腔外サクシジョン未使用群 (DN)、バキュームのみ使用群 (SP)、および両者併用群 (DP) の 3 群に設定した。患者胸部、壁、床面など複数部位に BHI 培地および R2A 培地を設置し、術者マスクには BHI 培地を貼付した。回収後にコロニー形成数 (CFU) を測定し、さらに ATP ふき取り試験を実施して環境表面汚染についても評価した。

【結果】 5 倍速増速コントラアングル使用時の CFU は、患者胸部で最も高値を示し、次いで術者マスク、助手側床面の順であった。また、菌数は DN>SP>DP の順に減少した。これらの傾向は過去に報告したタービン使用時と同様であり、口腔外サクシジョン併用により飛沫拡散が抑制されることが示唆された。一方、患者胸部および助手側床面では DN および SP 条件下においてタービン使用時の方が CFU は高値を示したが、術者マスクでは DN 条件下において 5 倍速増速コントラアングル使用時の CFU がタービンの約 10 倍であった。

【考察】 5 倍速増速コントラアングルはタービンと比較して広範囲への飛沫拡散は少ない可能性がある一方、術野近傍への飛沫集中が生じやすく、術者顔面方向への飛沫到達が増加した可能性が考えられた。特に口腔外サクシジョン非使用時には術者マスクへの飛沫付着が顕著であり、術者防護および口腔外サクシジョン併用の重要性が示唆された。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-143 ヒト正常気道上皮-肺線維芽細胞共培養モデルにおける肺炎球菌感染に対する気道上皮組織応答の解析

○赤松由佳子¹, 住友 倫子², 高原 悠樹³, 広瀬雄二郎⁴, 山口 雅也⁵, 中田 匡宣⁶, 秋山 茂久¹, 川端 重忠^{4,7}

¹阪大 歯病障害歯, ²徳大 院医歯薬 口腔微生物, ³阪大 院歯 クラウンブリッジ, ⁴阪大 院歯 口腔細菌, ⁵医薬健栄研・細菌情報, ⁶鹿大 院医歯 口腔微生物, ⁷阪大 感染症総合教育研究拠点

気道上皮組織は病原微生物の侵入に対する生体防御の最前線である。病原微生物とヒト気道上皮組織との相互作用に関する解析は、呼吸器感染症の病態を理解するうえで重要である。我々はこれまでに、細胞外マトリックス成分であるフィブロネクチンとゼラチンを用いる細胞コート法により、ヒト正常肺線維芽細胞とヒト細気管支上皮細胞 (Calu-3) から構成される三次元肺組織モデルを構築し、このモデルに肺炎球菌を感染させて解析を進めてきた。しかしながら、株化上皮細胞の使用は、ヒトの正常な感染応答を十分に反映できていない可能性が懸念された。そこで本研究では、新たにヒト正常気道上皮細胞 (NHBE) とヒト正常肺線維芽細胞を用いた共培養モデルを作製し、肺炎球菌感染時の気道上皮組織応答について検討した。作製した共培養モデルおよび NHBE 単独モデルに肺炎患者から分離された肺炎球菌 D39 株 (血清型 2) を頂端側から感染させた。感染モデルの上皮バリア機能は、経上皮電気抵抗 (TEER) 値の測定により評価した。また、パラフィン包埋組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色による組織学的評価を行った。肺炎球菌感染 24 時間後において、共培養モデルおよび NHBE 単独モデルのいずれにおいても、非感染群と比較して TEER 値の有意な低下は認められなかった。また、HE 染色像においても肺炎球菌の感染による組織構造の形態学的な破壊は認められなかった。以上の結果から、本実験条件下における肺炎球菌感染では正常気道細胞のバリア機能は維持されている可能性が示唆された。今後は、肺炎球菌感染に伴う気道上皮細胞および肺線維芽細胞由来の炎症応答について、培養上清中のサイトカイン解析などを通じて検討する必要があると考えられる。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-144 真菌バイオフィルムに対する阻害効果を示す組成物の検証

○浦崎 奈緒^{1,2}, 永尾 潤一^{2,3}, 岸川 咲吏^{2,3}, 豊永 憲司^{2,3}, 田中 芳彦^{2,3}

¹福歯大 リサーチスチューデント, ²福歯大 感染生物, ³福歯大 口腔医学セ

病原真菌 *Candida albicans* (*C. albicans*) は、歯科補綴物などにバイオフィルムを形成することで口腔カンジダ症の原因となる。超高齢社会の深刻化に伴い患者数は増加しており、口腔カンジダ症の病態を改善する効果的な食品や医薬品の開発が望まれている。*C. albicans* のバイオフィルムは、酵母形と菌糸形で形成され、その周囲に多糖を主成分とする細胞外マトリックスが存在する。形成されたバイオフィルムは抗真菌薬などに対して抵抗性を示すことが報告されており、治療が困難となる要因として問題となっている。我々はこれまでにユーハ味覚糖株式会社と共同して、*in vitro* において *C. albicans* バイオフィルムの評価系を構築し、抗真菌薬や消毒薬のバイオフィルム形成阻害、およびバイオフィルム破壊活性を解析してきた。本研究では、難治性真菌感染症の要因となるバイオフィルムに着目し、その形成を抑制、あるいは構造を破壊する活性を持つ組成物の検証を行った。これまでに、バイオフィルム形成過程に作用してバイオフィルム強度を低下させる組成物、およびバイオフィルム総量に影響せず内部の生菌数を減少させて破壊活性を示す組成物を見出している。これらの組成物は、従来の抗真菌薬に代わる口腔カンジダ症の予防・治療への応用が期待される。

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-145 Clinical *Streptococcus mutans* isolates from stroke patients : Biofilm formation, acidogenicity and gtf gene expression profiling

○Wang Xuji¹, 西濱 早紀¹, 松尾 美樹¹, 柴 秀樹², 小松澤 均¹

¹Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Bacteriol, ²Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Biol Endod

Background: *Streptococcus mutans*, a primary dental caries agent, is increasingly linked to systemic diseases. Notably, Cnm-positive *S. mutans* is associated with intracerebral hemorrhage. However, the biological characteristics and virulence phenotypes of *S. mutans* isolates from stroke patients remain largely unexplored. This study aimed to characterize the core virulence traits of clinical *S. mutans* strains isolated from cerebrovascular disease patients. Methods: *S. mutans* strains were isolated and identified via PCR from stroke patients at Hiroshima University Hospital. Biofilm formation was assessed by crystal violet staining. Glucose-induced acidogenic kinetics were evaluated using the pH drop assay. Expression levels of gtfB, gtfC, and gtfD genes in representative strains were quantified by real-time PCR with gyrA as the reference. Results: Isolates showed heterogeneity in biofilm formation, with OD590 values from 0.086 to 5.307. All strains showed time-dependent acid production, with a mean pH of 3.10 ± 0.47 at 2 hours; strong acid producers reduced pH to 2.46. gtfC expression was higher in the high biofilm group ($p < 0.05$), while no correlation was found between acidogenicity and biofilm formation. Conclusion: This study characterizes virulence phenotypes of *S. mutans* from stroke patients, showing inter-strain heterogeneity. These findings are crucial for investigating the link between *S. mutans* and cerebrovascular diseases. Comparative analyses with isolates from healthy individuals are underway to identify cerebrovascular disease-specific pathogenic traits.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-146 薬剤耐性カンジダ真菌に対する抗真菌薬の感受性の評価

○西原 理央^{1,2}, 浦崎 奈緒^{1,2}, 有働 優香^{1,2}, 永尾 潤一^{2,3}, 豊永 憲司^{2,3}, 田中 芳彦^{2,3}

¹福歯大 リサーチスチューデント, ²福歯大 感染生物, ³福歯大 口腔医学セ

真菌感染症は、病原真菌が原因となり高齢者や免疫抑制剤を投与した易感染宿主において発症する。抗真菌薬による治療が有効であるが、薬剤耐性を示す真菌の出現が報告され社会問題となっている。近年、カンジダ真菌である *Candida auris* (*C. auris*) が海外でアウトブレイクを引き起こし、世界中で多剤耐性を示す菌株の出現が報告されている。我々のグループでは、*C. auris* をマウスに感染させた播種性カンジダ症モデルを構築し、生体防御機構に関して解析を進めている。本研究では、薬剤感受性および薬剤耐性を示す複数のカンジダ真菌に対して異なる作用機序を示す抗真菌薬を用いて感受性を行うことで、薬剤耐性カンジダ真菌の特性を明らかにすることを目的とする。*In vitro* においてアゾール系、ポリエン系、エキノキャンディン系を始めとする抗真菌薬を用いて感受性試験を行った結果、菌株により感受性の程度が異なることがわかってきた。本発表では、薬剤耐性カンジダ真菌に対する薬剤感受性試験の結果を報告する。本研究により、薬剤耐性カンジダ真菌に対する新しい予防法・治療法の開発に繋がることが期待される。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-147 舌苔の *Porphyromonas pasteri* の細菌量と3歳時点のう蝕発症

○袴田 美昇, 影山 伸哉, 朝川美加李, 竹下 徹

九大 院歯 口腔予防

【目的】口腔には膨大な数の細菌が常在し、複雑な微生物生態系（細菌叢）を構築している。過去の研究により、口腔の主要な常在細菌である *Porphyromonas pasteri* (*P. pasteri*) がう蝕未経験者で優勢であることが示唆されている。本研究では *P. pasteri* に着目し、生後1歳6か月、3歳時点の *P. pasteri* 菌量と3歳時点のう蝕発症との関係性について調べた。

【方法】福岡市東区で行われた乳幼児コホート研究の参加者のうち、1歳6か月健診と3歳児健診を受診した176名と3歳児健診のみを受診した127名の計303名を解析対象者とした。採取した舌スワブ検体よりDNAを抽出したのち、リアルタイムPCR法を用いて各検体中の *P. pasteri* 菌量を測定した。

【結果】3歳児303名のうち19名(6.3%)がう蝕を有していた。う蝕を持たない3歳児では、う蝕を持つ3歳児と比較して *P. pasteri* 菌量が有意に高かった (Mann-Whitney U検定, $p < 0.001$)。また、1歳6か月から3歳までう蝕を発症しなかった対象者 ($n = 170$) では、う蝕を発症した対象者 ($n = 6$) と比較して、1歳6か月時点での *P. pasteri* 菌量も有意に高かった ($p < 0.01$)。 *P. pasteri* 菌量の三分位 (Q1-Q3) による分類では、う蝕発症者はQ1で5人(8.5%)、Q2で1人(1.7%)であったのに対し、Q3では認められなかった。1歳6か月時点の *P. pasteri* 菌量の3歳までのう蝕発症の予測性能は、AUC値0.853 (95%信頼区間, 0.728-0.978) であった。

【結論】 *P. pasteri* 優勢な口腔常在細菌叢がう蝕発症リスクの低下に関連する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-148 The role of extracellular Ca^{2+} influx via TRPC3 in PGE2 production induced by *Pg* infection

○中山 真彰¹, Cao Jialu¹, 土佐 郁恵^{1,2}, 内藤真理子³, 大原 直也^{1,4}

¹岡大 院医歯薬 口腔微生物, ²岡大 歯先端研セ, ³長大 院医歯薬 微生物, ⁴岡大 院医歯薬 腸健康科学研セ

Porphyromonas gingivalis (*Pg*) is one of the representative periodontal pathogens. In periodontitis, increased expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and production of prostaglandin E2 (PGE2) are commonly observed. Previous studies have shown that gingipains produced by *Pg* induce extracellular Ca^{2+} influx in monocyte-derived cells, which contributes to COX-2 expression and PGE2 production. However, the molecular mechanisms responsible for this Ca^{2+} influx remain unclear. In this study, we investigated the involvement of transient receptor potential canonical (TRPC) channels, which are known to mediate extracellular Ca^{2+} influx in various cell types, in gingipains-induced intracellular Ca^{2+} elevation using the THP-1 monocytic cell line. To examine the role of TRPC3, we analyzed the effects of a selective TRPC3 inhibitor, pyr3, on COX-2 expression and PGE2 production induced by *Pg* infection. Treatment with pyr3 suppressed *Pg*-induced COX-2 expression and PGE2 production in a pyr3 concentration-dependent manner. In addition, similar suppression was observed in THP-1 cells expressing a dominant-negative form of TRPC3 (DN-TRPC3). These results suggest that TRPC3-mediated Ca^{2+} influx plays an important role in gingipains-induced COX-2 expression and PGE2 production during *Pg* infection and may contribute to inflammatory responses associated with periodontal disease.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-149 Quantification of tongue fungal loads in older adults using a multiplex qPCR approach and its association with health status

○馬 佳楽, 影山 伸哉, 朝川美加李, 竹下 徹

九大 院菌 口腔予防

【Objective】 Oral fungal loads are associated with oral and systemic health, making the evaluation of these specific loads clinically vital for older adults. This study aimed to quantify tongue fungal loads in older adults using a multiplex qPCR approach.

【Methods】 Tongue coating samples from 157 older adults were analyzed. Multiplex qPCR was directly performed on the extracted DNA using three triads of specific primers and TaqMan probes. These targeted the ITS2 gene specific to *Candida albicans*, the 18S rRNA gene for four *Candida* species (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. dubliniensis*), and a broad 18S rRNA gene for all fungi. Consequently, the loads of *C. albicans*, *Candida* species, and total fungi were distinctly quantified.

【Results】 Advanced age and denture use were significantly associated with elevated loads of *C. albicans*, *Candida* species, and total fungi. Fewer present teeth and lower physical function (Barthel index) specifically correlated with higher *C. albicans*. Interestingly, systemic conditions such as malnutrition and cognitive decline were significantly associated only with an increased total fungal load, suggesting a potential contribution from non-*Candida* species.

【Conclusion】 We quantified specific tongue fungal loads of older adults using a multiplex qPCR approach and found that the loads of different fungal groups were associated with oral and general health status.

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-150 波長 222 nm 紫外線の *Candida albicans* に対する殺菌効果について

○桑原 紀子¹, 網野 雄太², 齋藤 真規³, 竹内 麗理¹, 平塚 浩一¹

¹日大松戸歯 生化, ²日大松戸歯 インプラント, ³日大松戸歯 感染免疫

【目的】 波長 222 nm の紫外線は、狭帯域スペクトル紫外線技術として高い殺菌効果を示す一方で、生体への侵襲性が低いことが報告されている。歯科領域においては、診療時に発生する唾液飛沫を由来とするの口腔微生物の環境汚染に対し、生体への安全性を担保しながら殺菌効果を発揮する技術への応用が期待されている。今回、口腔常在性真菌である *Candida albicans* (*C. albicans*) に対する波長 222 nm の紫外線照射の効果について検討した。

【方法】 *C. albicans* IFM40009 を使用した。波長 222 nm 紫外線照射装置 (TAO 企画社製) と対象として 254 nm 紫外線照射装置を使用した。

【結果および考察】 寒天培地で前培養した *C. albicans* を OD600=0.1 に調製後、菌懸濁液を希釈し、一定量を寒天培地に塗抹した。その後、波長 222 nm または 254 nm 紫外線を、0 秒照射群をコントロールとして 10 秒および 20 秒照射し、37℃ で 18 時間の培養後、形成されたコロニー数を算定した。その結果、菌の発育が認められたコントロール群に対して、波長 222 nm または 254 nm 紫外線を 10 秒および 20 秒照射した実験群では、コロニー形成が認められなかった。次に、一定量の菌懸濁液に対して波長 222 nm または 254 nm 紫外線を直接 10 秒または 20 秒間照射した後、その一部を寒天培地へ塗抹するとともに、一部を液体培地に接種し、37℃ で培養して菌の増殖について検討した。その結果、菌懸濁液に紫外線を照射した場合においても、寒天培地上でコロニー形成は認められず、液体培地においても *C. albicans* の増殖に伴う培地の濁度変化は認められなかった。以上のことから、波長 222 nm の紫外線照射は *C. albicans* に対して 10 秒という短時間で有効な殺菌効果を有することが示唆された。

会員外共同発表者：小峯千明, 石川豊 (日大松戸歯 保存修復)

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-151 Characterization and antimicrobial evaluation of bacteriophage targeting oral multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*

○Song Bingxin^{1,2}, Matsuo Miki^{1,3}, Nishihama Saki¹, Shiba Hideki²,
Komatsuzawa Hitoshi^{1,3}

¹Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Bacteriol, ²Hiroshima Univ Grad Sch Biomed Health Sci, Dept Biol Endod, ³Hiroshima Univ, Proj Res Ctr Oral Infect Dis

Stenotrophomonas maltophilia is an environmental bacterium but sometimes causes severe opportunistic infections to humans as a multidrug-resistant pathogen. Previously, we demonstrated that 3rd-generation cephalosporine/carbapenem resistant Gram-negative bacteria, including multidrug-resistant *S. maltophilia*, were isolated from the oral cavity. Since *S. maltophilia* has multiple resistance to antibacterial agents, the development of new agents is expected. This study aimed to isolate bacteriophages (phages) as part of fundamental research towards the development of treatments for infections caused by oral multidrug-resistant *S. maltophilia* (OMR-*S. maltophilia*). Phages targeting *S. maltophilia* were isolated from sewage samples. The isolated phages were purified and amplified, and their lytic activity against 27 strains of OMR-*S. maltophilia* was evaluated using the soft agar overlay method. Growth inhibition curves were measured to evaluate the lytic properties of the phages. Seven phages exhibiting activity against OMR-*S. maltophilia* were isolated from sewage samples and demonstrated a broad host range. The results of the growth inhibition experiments showed that phage treatment significantly reduced the OD values of the bacterial cultures. In this study, we successfully isolated phages with antibacterial activity against OMR-*S. maltophilia*. This study suggests that phage therapy may represent a promising new therapeutic strategy for serious infections, such as sepsis and ventilator-associated pneumonia, caused by multidrug-resistant *S. maltophilia*.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-152 口腔内細菌 *Actinomyces viscosus* 感染が乾癬様皮膚炎に及ぼす影響

○小長谷美月¹, 桑田 啓貴¹, 森崎 弘史¹, 深町はるか¹, 牧浦 知輝¹, 鈴木 規元²,
奈良 麻衣¹

¹昭医大 歯 口腔微生物, ²昭医大 歯 歯内治療

Actinomyces viscosus (*A. viscosus*) は口腔常在菌の一つで、歯周炎や根尖性歯周炎などの口腔感染病巣から検出されるほか、肺炎の起原菌として報告される。一方、その宿主免疫応答への影響については十分に解明されていない。本研究では、*A. viscosus* 感染が Th17 関連免疫応答および乾癬様皮膚炎に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。c57BL/6J (8 週齢) マウスを用い、*A. viscosus* を左鼠蹊部皮下へ投与した。さらに、5% イミキモド (IMQ) クリームを背部皮膚および右耳へ 6 日間連続塗布し、乾癬様皮膚炎モデルを作製した。実験群は control 群、*A. viscosus* 群、IMQ 群、*A. viscosus* + IMQ 群の 4 群とした。乾癬様症状は PASI スコアおよび耳介厚径により評価し、HE 染色による組織学的評価、血清 IL-17A 濃度の ELISA 測定、および投与部位における菌の残存確認を行った。その結果、*A. viscosus* 単独投与により血清 IL-17A の誘導を認めた。また、投与 2 日後の投与部位周囲組織から *A. viscosus* の生菌が検出され、局所における生菌残存が確認された。IMQ 塗布により乾癬様症状が誘導され、Day 6 で症状のピークを認めた。*A. viscosus* + IMQ 群では IMQ 群と比較して PASI スコアが有意に高値を示し、耳介腫脹および表皮肥厚についても高値傾向を認めた。また、血清 IL-17A 濃度も上昇傾向を示した。以上より、*A. viscosus* は投与部位において少なくとも 2 日間生菌として残存し、単独でも血清 IL-17A を誘導しうることが示された。さらに、*A. viscosus* 感染は IMQ 誘導性乾癬様皮膚炎を修飾し、炎症の増悪および遷延化に関与する可能性が示唆された。本研究により、*A. viscosus* 感染が宿主免疫応答、とくに Th17 関連炎症に及ぼす影響の一端が明らかとなった。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-153 ENaC-dependent taste responses but limited behavioral impact on sodium ascorbate intake in ODS rats

○Yasuo Toshiaki, Takahashi Shinpei, Iwata Shusuke, Sako Noritaka

Dept Oral Physiol, Asahi Univ Sch Dent

Osteogenic disorder Shionogi/ShiJcl-*od/od* (ODS) rats lack the ability to synthesize ascorbic acid (AsA). We previously reported that these rats show no significant difference in lick rates between sodium ascorbate (AsA-Na) and NaCl at the same concentration, suggesting a salt-like taste perception of AsA-Na. However, the mechanisms underlying the relatively low long-term intake of AsA-Na remain unclear. In this study, we evaluated taste responsiveness and ingestive behavior for AsA-Na and NaCl in AsA-replete ODS rats, with or without amiloride (Ami), an epithelial Na⁺ channel (ENaC) inhibitor. Chorda tympani (CT) nerve recordings showed that responses to 100 mM NaCl were reduced by approximately 45% with 30 μ M Ami, whereas responses to 100 mM AsA-Na were suppressed by approximately 90%, suggesting substantial ENaC involvement in AsA-Na taste responses. In 48-h two-bottle choice tests, Ami significantly reduced preference scores and fluid intake for NaCl solutions, whereas behavioral responses to AsA-Na were minimally affected. Preference for AsA-Na remained low ($\sim$ 20%) regardless of Ami treatment. Ami also reduced urine volume more prominently in NaCl-exposed rats than in AsA-Na-exposed rats. These findings suggest that although ENaC substantially contributes to peripheral taste responses to AsA-Na, long-term intake of AsA-Na is regulated largely independently of ENaC-mediated sodium taste signaling. These results support a role for post-ingestive mechanisms in regulating AsA-Na intake.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-154 Stimulus repetition by artificial sweetener increases expression of a biosynthesizing enzyme of endocannabinoid in mouse taste buds

○岩田 周介¹, 安尾 敏明¹, 高橋 慎平¹, 安松 啓子², 裕 哲崇¹, 二ノ宮裕三³

¹朝日大 歯 口腔生理, ²東歯大短大 歯科衛生, ³モネル化学感覚研

2-Arachidonoylglycerol (2-AG), one of the major endocannabinoids (eCBs), has been shown to enhance sweet taste responses in sweet-sensitive taste cells through activation of cannabinoid receptor 1 (CB1). 2-AG is synthesized from diacylglycerol by diacylglycerol lipase (DAGL) in the GPCR-phospholipase signaling cascade. We recently found that DAGL is expressed in T1R3-positive taste cells, raising the possibility that activation of the sweet taste receptor T1R2/T1R3 by sweet compounds induces 2-AG production, thereby enhancing sweet taste responses. To test this hypothesis, we examined the effects of stimulus repetition with a single tastant on mouse chorda tympani (CT) nerve responses. CT nerve recordings revealed that responses to sweeteners (SC45647; artificial sweetener, sucrose; disaccharide), but not to glucose (monosaccharide) or other tastants, were gradually enhanced by stimulus repetition. This repetition-dependent enhancement was not observed in T1R3 knockout mice and was suppressed by the CB1 antagonist AM251. In addition, stimulus repetition with an artificial sweetener increased DAGL mRNA expression compared with stimulus repetition with distilled water. These findings suggest that continuous activation of T1R2/T1R3 during repeated sweetener stimulation promotes 2-AG generation in taste cells, which in turn enhances sweet taste responses via CB1 signaling.

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-155 コーヒーと増粘剤との混合によるラット鼓索神経応答の増強は、刺激物質の濃度に依存するか？

○酒井 純¹, 前田知馨代³, 大塩 茉奈¹, 高橋 慎平², 岩田 周介², 安尾 敏明², 諏訪部 武⁴, 谷口 裕重¹, 裕 哲崇²

¹朝日大 歯 摂食嚥下リハビリ, ²朝日大 歯 口腔生理, ³朝日大 歯 障害者, ⁴朝日大 歯 口腔解剖

【目的】ある種のコーヒーと増粘剤を混合したものでラットの舌に刺激すると、その鼓索神経応答が増強し、かつ、この混合物に対する嗜好性も増強することを、昨年度の本大会で報告した。本大会では、この増強と味刺激溶液中のコーヒーおよび増粘剤の濃度との関与を明らかにするため、これらを味刺激とした鼓索神経応答を電気生理学的実験により検討した。

【方法】雄性 Wistar/ST ラット（8 週齢, n=6）を用いた。通報に従い各種味溶液に対する鼓索神経束積分応答を記録した。刺激溶液には、昨年度、神経応答に増強が認められたコーヒー（C:0.1~30%）と、増粘剤のキサンタンガム（X:0.03~30%）を用い、それぞれの単独刺激、混合味溶液刺激を、これらの濃度の組み合わせを変えて記録した。応答値は、Maeda ら（2026）の方法に基づき、混合刺激に対する実測応答値（Act）と、含有単独刺激に対する応答の算術和（Arith）を計測し比較した。

【結果】X の濃度を 3.0% に固定し、C の濃度を変化させた場合、1.0~3.0% の濃度範囲で Act は Arith より有意に大きく（Newman-Keuls test: $p<0.05$ ）、この範囲でのみ増強が認められた。C の濃度を 3.0% に固定し、X の濃度を変化させた場合では、3.0~10.0% の濃度範囲で Act は Arith より有意に大きく（Newman-Keuls test: $p<0.05$ ）、この範囲でのみ増強が認められた。

【結論】C と X の混合により起こる鼓索神経応答の増強には、味刺激である X、C ともに増強の発生する濃度範囲の存在する可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-156 味覚検査を用いた幼小児の味覚感度とその特徴

○藤山 理恵¹, 小林 真之²

¹長大 院医歯薬 総歯臨教, ²日大 歯 薬理

【目的】日本人の死因や疾病負担の主要な部分を生活習慣病が占めている。生活習慣の中でも一次予防の効果が期待できるのが食習慣の改善であるが、現状の対策ではなかなか成果がみられない。考えられる理由の一つは、成人になってからでは嗜好性が確立されており、食習慣を変えることは困難だからである。そこで、幼小児の生活習慣病予防対策の確立を目指して、幼小児期の味覚をターゲットとした味覚の定量的・客観的分析（味覚機能検査）と評価を行った。

【方法】長崎大学附属幼稚園および小学校等の幼小児（4~12 歳）を対象とし、電気味覚検査および全口腔法変法の滴下法を用いた四基本味の識別検査を行った。成人（32~73 歳）をコントロールとした。

【結果】電気味覚検査による舌全体の閾値の平均は成人より幼小児の方が低かった。特に舌後方は幼小児の閾値は成人の 1/3 で著明に低く、幼小児の方が味覚に敏感であった。さらに幼小児の性差について電気味覚計より得られた閾値のデータを解析したところ、舌前方および舌後方の閾値の平均は、女兒の方が男児より小さく、味覚感度が高かった。滴下法による四基本味の識別感度を比較すると、塩味の認知閾値（塩味を感じる濃度）は幼小児の方が大人より低く、幼小児は大人より塩味に敏感だった。また苦味についても同様に、幼小児の方が敏感だった。さらに幼小児の性差について解析したところ、塩味感度のみ性差があり、電気味覚検査結果とは反対に男児の方が女兒より塩味感度が高かった。

【考察】本研究により、味細胞および味神経の感度は大人よりも子供の方が、特に舌後方で高い傾向がみられた。また塩味については子供の感度は高いため、子供の食生活を管理する大人が、幼小児の塩味の感度に合わせた塩分控えめの料理を幼小児期から食べさせることで、生活習慣病予防へ繋がる可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-157 食事性亜鉛欠乏性動物の ZnCl_2 刺激に対する視索上核における神経応答解析

○河野 彰代^{1,2}, 乾 千珠子^{2,3}, 大庭 伸介², 脇坂 聡²

¹大手前短大 歯科衛生, ²阪大 院歯 口腔解剖 1, ³大歯大 口解

亜鉛は必須微量元素の一つであり、亜鉛の欠乏は発育遅延、食欲不振、脱毛、性功能不全、感覚器特に味覚障害を生じる。亜鉛欠乏食で飼養した動物においては、亜鉛の欠乏後早期に、通常忌避する高濃度の塩味を摂取するようになり、亜鉛の再投与にて摂取行動は通常に回復することが報告されている。我々は、これまで亜鉛欠乏時の塩味嗜好性の変化は、味覚受容機構および体液バランス調節機構に関与する脳幹および視床下部における神経活動の変化と関連しているのではないかと考え、食事性亜鉛欠乏性味覚障害モデルラットを用いて、NaCl 刺激を行い、味覚の伝導路の中継核である結合腕傍核 (PBN) および体液浸透圧調節領域である視索上核 (SON) と室傍核 (PVN) において、神経活動のマーカーである c-Fos 蛋白質の発現を評価し、神経活動に及ぼす影響を調べた。その結果、亜鉛欠乏動物では高濃度 NaCl 溶液の刺激時に、通常飼料を与えた対照動物と比較して、PBN, SON, および PVN において、c-Fos 陽性ニューロンの数が有意に減少しており、亜鉛欠乏が味覚経路および体液浸透圧調節機構の両方の経路において NaCl に対する神経細胞活動の変化を引き起こすことで、NaCl の摂取行動の変化につながった可能性を報告した。本研究では、食事性亜鉛欠乏モデル動物に ZnCl_2 刺激を行い、PBN および SON における神経活動の変化について調べたところ、PBN において亜鉛欠乏の影響は認められなかったが、一方で SON において亜鉛欠乏動物では対照動物に比べて c-Fos 陽性細胞数の増加傾向を認めた。食事性亜鉛欠乏性動物への ZnCl_2 刺激で、味覚受容経路には変化を与えず体液バランス調節機構において神経活動に影響を与える可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-158 マウスを用いた口腔内および足底部の温度感受性の評価

○湯川 未郷¹, 佐藤 元², 須田 直人¹, 安達 一典²

¹明海大 歯 矯正, ²明海大 歯 薬理

【目的】口腔内と皮膚の温度感覚は、それらを構成する感覚受容器の違いから大きく異なることが示唆されているが、その詳細は不明な点が多い。我々は、齧歯類を用いた浅麻酔下の実験で、口腔内と足底部の温度感受性に違いがある可能性を認めた。そこで本研究では、自由行動下のマウスを用いて、口腔内と足底部の温度感受性を行動学的に評価し、両部位の温度感受性の差異を明らかにすることを目的とする。

【試料および方法】C57BL/6J 雌雄性マウス (10-20 週齢) を用いて、ブリーフアクセステスト (リッキング試験) および温度場所嗜好性試験を行った。試験温度はいずれも 25℃ から 55℃ の範囲で 6 段階に設定した。リッキング試験前 20 時間の絶水を行い、改造した 1 ビンリッキングテスト装置を用いて 6 段階の温水をそれぞれ 10 秒間提示し、10 秒間のリック数および最初のリックまでの時間を計測した。温度場所嗜好性試験では、床面温度を自由に変更できる 2 つの試験ボックスをオープンゲートで繋いだ装置を用い、一方のボックス床面温度を 25℃ に、他方の床面温度を 6 段階に設定した。10 分間の自由行動から 6 段階に設定したボックス内での滞在時間を計測した。

【結果】リッキング試験および温度場所嗜好性試験では、マウスの雌雄に関わらず、25℃ 試験時にリック数および滞在時間が最大値を示し、試験温度の上昇に伴い、それらの値が減少した。また、50% 最大値 (IC50) を示す温度は、温度場所嗜好性試験 (44℃) に比べてリッキング試験 (48℃) の方が高値を示した。温度場所嗜好性試験では、雄に比べて雌マウスの方が高温に対する嗜好性が高い傾向を示したが、リッキング試験では同様の雌雄差を認めなかった。

【考察】齧歯類において口腔内と足底部の温度感受性は異なる可能性が示唆された。今後、雌雄差についても考慮しながら、両部位の温度感覚の違いについて検討を進める予定である。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-159 Class C オープン受容体 GPRC5C の組織発現プロファイルと代謝制御機能の解析

○高井 信吾¹, 川端 由子², 實松 敬介^{2,3,4}, 兼松 隆⁵, 自見英治郎^{4,6}, 重村 憲徳^{1,3}

¹京府大 院 生命環境科学, ²九大 院 歯 口腔機能解析, ³九大 五感応用デバイス研究開発セ, ⁴九大 院 歯 OBT 研究セ, ⁵九大 院 歯 口腔機能分子, ⁶九大 院 歯 口腔細胞工学

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の中でも, Class C に属する受容体群は栄養素の感知において重要な役割を果たす. 本研究では, マウス味覚甘味受容細胞のトランスクリプトーム解析により浮上した, Class C GPCR に属するオープン受容体 GPRC5C に着目し, その生理的意義を分子および個体レベルで解析した. まず, 組織学的解析により GPRC5C の発現局在を検討したところ, マウスの舌有郭乳頭における甘味受容体発現細胞に加え, 小腸上皮細胞および膵島 α 細胞といった, 糖代謝に密接に関与する組織で発現が確認された. 次に, HEK293 細胞を用いた強制発現系においてリガンドスクリーニングを実施した. その結果, GPRC5C はグルコースを含む天然糖および糖アルコール刺激に対し, 顕著な一過性の細胞内カルシウムイオン濃度上昇を誘導した. 本応答は細胞外カルシウムイオンの有無に依存し, 人工甘味料や甘味アミノ酸では誘発されなかったことから, 既存の甘味受容体とは異なる糖認識メカニズムの存在が示唆された. さらに, Gprc5c-KO マウスを用いた機能解析を行った. 舌への糖刺激に対する味覚神経応答では KO と野生型と有意な差は認められなかったが, 糖負荷試験や飢餓付加時において KO マウスは野生型とは異なる血糖値動態を示した. 加えて, 肝臓組織を用いたトランスクリプトーム解析により, KO マウスでは空腹時における脂肪酸代謝関連シグナリング経路の顕著な活性化が確認された. 以上の結果は, GPRC5C が末梢組織におけるエネルギー代謝バランスを調整する全身性のセンサーとして機能している可能性を示している.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

P-160 NOD1/2 シグナルに対するマクロライド系薬の作用解析

○土門 久哲^{1,2}, 齋藤 瑠郁^{1,3}, 平山 悟¹, 寺尾 豊^{1,2}

¹新潟大 院 医歯保 微生物, ²新潟大 院 医歯保 高度口腔, ³新潟大 院 医歯保 う蝕

【目的】マクロライド系薬は, 抗菌作用に加えて免疫調節作用を有し, 非細菌性炎症疾患やウイルス感染症にも臨床的有効性が示されている. しかしながら, その分子機構は未だ十分に解明されていない. 本研究では, 自然免疫受容体 NOD1 および NOD2 を介したシグナルに対するマクロライド系薬の作用を解析した.

【方法】ヒト NOD2 を強制発現する HEK293 細胞 (HEK-NOD2) に, 各種マクロライド系薬 (アジスロマイシン, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, もしくはジョサマイシン) と MDP (NOD2 リガンド) を混合添加して培養した. 続いて, NF- κ B 活性化に伴い分泌されるアルカリフォスファターゼ (SEAP) 活性を測定した. 同様に, NOD1 発現 HEK293 細胞に, 各種マクロライド系薬と C14-Tri-LAN-Gly (NOD1 リガンド) を添加し, SEAP 活性を測定した. さらに, THP-1 細胞に各種マクロライド系薬と MDP もしくは C14-Tri-LAN-Gly を添加し, 培養上清中の IL-8 濃度を ELISA で測定した.

【結果】HEK-NOD2 培養系において, MDP 単独添加群と比較して, 各マクロライド系薬混合添加群の全てにおいて SEAP 活性が有意に低かった. NOD1 発現 HEK293 細胞では, C14-Tri-LAN-Gly 単独添加群と比較して, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, もしくはジョサマイシン混合添加群で SEAP 活性が有意に低かった. THP-1 細胞では, MDP 添加で産生される IL-8 濃度が, 各マクロライド系薬との混合添加群の全てにおいて有意に低かった. C14-Tri-LAN-Gly 添加の際は, ジョサマイシン混合添加群においてのみ, IL-8 濃度が有意に低かった.

【考察】マクロライド系薬は, NOD2 シグナル下流における NF- κ B 活性化および IL-8 産生を抑制した. また, ジョサマイシンは, NOD1 シグナルも抑制することが示された. したがって, マクロライド系薬を感染症に対して使用すると, 抗菌作用に加えて過剰な炎症応答を抑制することで, 病態の軽減に寄与する可能性が考えられる.

【利益相反】利益相反状態にはありません.

P-161 歯肉上皮細胞における機械刺激下での Laminin-332 を介したインテグリンシグナルへの影響

○Fu Yi¹, 柏木 宏介¹, 寒川 延子², 井上 博², 合田 征司²

¹大歯大 有歯, ²大歯大 生理

【目的】ブラキシズムにより生じる過度の機械的刺激は、歯周組織への負担を増大させ、歯槽骨吸収や歯周炎の進行を促進し、顎関節症を引き起こす可能性がある。インテグリン (integrins, ITG) は、細胞が機械的刺激を感知・伝達する上で重要な分子である。しかし、歯肉上皮細胞において ITG が機械的刺激応答を介する具体的な分子機構は、いまだ十分に解明されていない。本研究では、ヒト歯肉上皮細胞株 Ca9-22 を用い、ITG の機械的刺激応答における役割について検討した。

【方法】FACS により通常培養下の Ca9-22 細胞における細胞表面抗原 Integrin α (ITGA) の発現を解析し、高発現を示した ITGA サブタイプに基づき Laminin-332 (LN-332) を選択した。Ca9-22 細胞を $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $0.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の LN-332 でコーティングしたシリコンチャンバーに播種した。翌日、1% FBS 培地に交換し 12 h 静置後、5 Hz, 20% 伸展率で機械刺激を付与した。「10 min 伸展 + 10 min 静置」を 1 周期として 5 周期を実験群、静置培養細胞を対照群とした。刺激終了後、37°C で 20 分間静置後に試料を回収した。機械刺激前後における LN-332 の Ca9-22 細胞接着への影響は顕微鏡下で観察し、関与するシグナル伝達経路については Western blot 法により解析した。

【結果】(1) Ca9-22 細胞において、細胞表面抗原である ITG- $\alpha 2$, ITG- $\alpha 3$, および ITG- $\alpha 6$ の陽性率は高く、ITG- $\alpha 5$ の陽性率は中程度で、対照群と比較してそれぞれ 91.96%, 98.7%, 99.79%, 58.66% であった。(2) LN-332 は検討したすべての濃度において細胞の接着が認められ、機械的刺激後においても安定した細胞付着が維持された。(3) 機械刺激下において、LN-332 は Ca9-22 細胞における FAK および p130Cas のリン酸化を誘導した。

【考察】以上の結果は、LN-332 がインテグリンを介した機械的シグナル伝達を調節することにより、Ca9-22 細胞の力学刺激に対する応答に関与する可能性を示唆している。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-162 口腔扁平上皮癌細胞における WNT10B の β -カテニンを介した細胞増殖、細胞周期制御

○Chiba Tadashige¹, Takazawa Kento², Saiki Keitarou¹

¹日歯大 生命歯 生化, ²日歯大 生命歯 口外

【目的】口腔扁平上皮癌 (OSCC) 細胞において、Wnt10b が β -カテニンを介して High Mobility Group A2 (HMGA2) の発現を制御しているかを検討し、さらに細胞増殖および細胞周期調節における役割を解明することを目的とした。

【方法】ヒト OSCC 細胞株 (HO-1-u-1 および HSC3) に HMGA2 および WNT10B 発現プラスミドを導入し、遺伝子を過剰発現させた。また、small interfering RNA (siRNA) でノックダウンを行い、細胞増殖、細胞周期の進行、および創傷治癒への影響を評価した。HMGA2, WNT10B, およびリン酸化 β -カテニンの発現量はウェスタンブロッティングにより定量した。

【結果】WNT10B 発現プラスミドを導入した細胞では、リン酸化 β -カテニン量および G1 期細胞群が減少し、S 期・G2/M 期細胞群および HMGA2 の発現が増加した。一方、siRNA により WNT10B をノックダウンすると、リン酸化 β -カテニン量が増加し、G1 期細胞群が増加、S 期細胞群は減少して細胞増殖が抑制された。また、創傷治癒アッセイにより、WNT10B のノックダウンが細胞運動能を低下させることが示された。

【結論】WNT10B の正確な作用機序は完全には解明されていないが、本研究の結果は、WNT10B が β -カテニンシグナル伝達を介して HMGA2 の発現を調節し、OSCC 細胞における G1 期から S 期への移行を促進することで細胞増殖を誘導することを示唆している。HMGA2 および WNT10B はいずれも OSCC の病態生理において不可欠な因子であることが再確認された。これらの標的を特異的に制御することは、口腔癌における腫瘍増殖および転移を抑制するための新たな治療戦略の基盤となる可能性がある。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-163 顔面に対して温度刺激を行ったときに応答する脳領域顔面領域に対する温度刺激時の大脳皮質応答領域の検索

○竹内 颯^{1,2}, 大熊理紗子², 小林 理美¹, 藤田 智史¹

¹日大 歯 生物, ²日大 歯 矯正

三叉神経領域の触覚や痛覚などの感覚情報は三叉神経を介し、視床から一次体性感覚野や二次体性感覚野、島皮質を含む皮質へ伝達されることが知られている。一方、三叉神経領域における温度感覚情報が脳皮質のどの領域で処理されているかの詳細は不明である。そこで本研究では、マウスの顔面部に温度刺激を行い、神経活動マーカーである c-Fos タンパク質を標的とした免疫組織化学的検討を行うことで、温度変化を受容した時に活性化する脳部位を検索した。ウレタン (1.7 g/kg, i.p.) 全身麻酔下のマウス (C57BL/6J) の右側顔部に冷刺激および温刺激をそれぞれ行った。温度以外の物理的な刺激を極力排除できるベルチェ素子を利用した温度プローブを用い、冷刺激では 32℃ から 15℃ (10℃/sec)、温刺激では 32℃ から 46℃ (10℃/sec) の温度変化を 10 秒ごとに 30 分間繰り返した。刺激終了から 90 分後、4% パラホルムアルデヒドを用いて経心灌流し、脳を摘出した。その後、大脳皮質を含む範囲で 60 μm の連続冠状切片を作製した。作製した脳切片に対して 180 μm ごとに ABC-DAB 法を用いた免疫染色を行い、c-Fos 陽性細胞を可視化したのち、組織構築を確認するための Nissl 染色を行った。切片の撮像後、現在開発中のオリジナルソフトウェアを用いて c-Fos 陽性細胞を検出した。30 × 30 μm² のピクセル中に存在する c-Fos 陽性細胞の密度を算出し、sham 群 (32℃ を維持した群) と比較した。その結果、冷刺激を行った群では sham 群と比較して、島皮質において応答の増大が見られた。また、温刺激を行った群では、冷刺激と同様に島皮質の応答が増大していたほか、扁桃体においても応答の増大が認められた。以上のことから、顔面領域の温度感覚の情報処理において島皮質は重要な役割を果たしていることが示唆された。

共同研究者：日大 歯 放射 新井嘉則, 日大 歯 矯正 納村泰弘

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-164 乳がん細胞の異種移植マウスモデルを用いた VIPR2 選択的アンタゴニストペプチド KS-133 の抗腫瘍効果

○糸田川朔徳^{1,2}, 上原 輝^{1,2}, 浅野 智志¹, 吾郷由希夫¹

¹広大 院医系科学 細胞分子薬理, ²広大 院医系科学 口腔腫瘍制御

乳がんは日本人女性で最も頻度の高い悪性新生物であり、再発や転移を起こせば一般に予後不良である。その改善のためには原発巣の制御は必須であり、外科療法、放射線療法と並んで、化学療法は必要不可欠である。現在、殺細胞性抗がん剤や分子標的薬が広く用いられているものの、サブタイプによっては有効な薬剤に限られるなど課題もあり、新規治療薬の開発は急務である。これまでに当研究室では、血管作動性腸管ペプチド (VIP) とその受容体である VIPR2 が、がん細胞増殖に関与する新規の分子機構であることを発見した (Asano, et al, Peptides, 2023)。VIPR2 遺伝子の増加は、乳がんを含む多くのヒトがん細胞で認められている。更に我々は、VIPR2 の選択的アンタゴニストペプチド KS-133 を創製し (Sakamoto, et al, Front Pharmacol 2021)、本ペプチドが *in vitro* において VIP による乳がん細胞の増殖促進作用を抑制することを明らかにしたが、*in vivo* における効果は不明だった。そこで本研究では、乳がん細胞 MCF-7 を移植した免疫不全マウスを用いて、KS-133 の抗腫瘍効果を検討した。マウスの右背部に MCF-7 を移植し、その 2 日後から 4 週間にわたり、KS-133 (10 mg/kg) を隔日皮下投与した。対照群には同量の saline を投与した。4 週後、移植部位の腫瘍体積を測定したところ、対照群では体積が移植時の約 3 倍に増大した。一方、KS-133 投与群では、体積の増加は 0.5 倍程度となっており、有意な腫瘍の縮小を認めた。また、KS-133 投与群と対照群との間で摂餌量や体重変化、肝機能・腎機能に関する血液パラメーターに有意な差はみられなかった。以上の結果は、本ペプチドが新規乳がん治療薬となり得る可能性を示しており、現在、その抗腫瘍効果の詳細なメカニズムを解明するため、細胞周期や VIP-VIPR2 シグナル伝達経路の解析を行っている。なお、本研究は広島大学と一丸ファルコス株式会社との共同研究により実施したものである。

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-165 黄連湯による Interleukin-1 β 刺激ヒト口腔ケラチノサイトにおける Prostaglandin E2 産生抑制作用

○松原 陽佑

(株) ツムラ ツムラ漢方研究所

【目的】化学療法や放射線治療に伴う口内炎は、がん患者の QOL を著しく低下させる。黄連湯 (ORT) は口内炎や急性胃炎などに処方される漢方薬であり、がん患者の口内炎への有効性が支持されている半夏瀉心湯 (HST) と構成生薬の組成に相違点がみられる。本研究では、口内炎患者に対する処方選択肢の拡大を目的として、黄連湯 (ORT) の Prostaglandin E2 (PGE2) 産生抑制作用を検討した。

【方法】ヒト口腔ケラチノサイト (HOK, ScienCell Research Laboratories 社) に Interleukin-1 beta (IL-1 β) を処理し、ORT または HST エキス、ORT 構成生薬由来成分 (berberine, cinnamaldehyde, glycyrrhizin, liquiritin, homogentisic acid, [6]-shogaol, [6]-gingerol, [10]-gingerol) を共添加した。培養上清中の PGE2 量は ELISA により測定し、HOK の COX-2 および mPGES-1 の発現はウェスタンブロット法により解析した。

【結果と考察】ORT は、PGE2 産生ならびに COX-2 および mPGES-1 タンパク質発現の上昇を濃度依存的に抑制した。また、HST と ORT の PGE2 産生抑制活性は同程度であった。カンキョウに由来する [6]-shogaol, [6]-gingerol, [10]-gingerol に明確な抑制作用が認められたことから、これら HST と ORT に共通する生薬由来の成分群が、ORT の作用の一端を担うと考えられる。一方、オウゴン由来成分を含有しない ORT は、HST とは異なる成分あるいは作用機序を介して COX-2 発現を抑制する可能性が示唆された。

会員外共同研究者：大宮雄司、大泉寛明

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-166 4 本鎖 DNA 特異的結合分子による癌細胞代謝変動

○牧平 七海¹, 福田 晃¹, 東 泉², 竹内 弘²

¹九歯大 顎顔面外科, ²九歯大 口腔応用薬理

【目的】我々はテロメア領域等に存在する 4 本鎖 DNA 構造に高い結合特異性をもつ環状アントラキノン誘導体 (cyclic anthraquinone-derivative; cAQ) が、培養細胞レベルで正常細胞と比べて癌細胞に対し強い増殖抑制効果を示すことを報告してきた。網羅的遺伝子発現解析において、cAQ 処理癌細胞ではミトコンドリア DNA にコードされる複数の遺伝子発現が低下していた。本研究では、cAQ によるミトコンドリア遺伝子発現の変動とミトコンドリア機能への影響について検討した。

【材料および方法】cAQ 誘導体は、佐藤しのぶ博士ら (九州工業大学) より供与を受けた。ヒト口腔癌由来細胞株 SAS は理化学研究所バイオリソース研究センター (つくば市) より入手し、細胞増殖試験を WST-8 法により行った。各 mRNA の発現量は qPCR 法にて測定した。ミトコンドリア膜電位は JC-1 蛍光色素染色により、細胞内 ATP 量の定量には ATP 測定キット (同人化学研究所, 熊本) を用いて確認した。

【結果】SAS 細胞を cAQ 誘導体で処理すると乳酸産生量が減少し、解糖系の低下が示唆されたが、細胞 ATP 量の減少はわずかであった。このとき JC-1 蛍光色素染色結果から、ミトコンドリア膜電位の上昇が示唆された。一方、呼吸鎖複合体の構成因子をコードするミトコンドリア遺伝子 ND3, COX3, CYB, ATP6/8 の発現は低下していた。

【結論】cAQ 誘導体による癌細胞増殖抑制効果にはミトコンドリア電子伝達系の修飾が関与することが示唆された。

会員外共同研究者：佐藤しのぶ、竹中繁織 (九州工業大学工学研究院物質工学研究系応用化学部門・バイオマイクロセンシング技術研究センター)、土生学 (九州歯科大学生体機能学講座顎顔面外科学分野)

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-167 Ridge Preservation を応用した矯正歯牙移動の促進の可能性

○松永 智¹, 石東 穀¹, 笠原 典夫², 森田 一真¹, 阿部 伸一¹

¹東歯大 解剖, ²東歯大 組織・発生

【目的】近年、歯槽骨の高さや幅を維持することを目的として、リン酸オクタカルシウム・コラーゲン複合体（OCP/Col）を用いた Ridge Preservation（以下 RP）が行われるようになった。OCP/Col による RP 後の歯槽骨には、微小血管網を中心として中程度の石灰化度を有する新生骨がつくられる。そのため、抜歯後に OCP/Col を用いた RP を行うことで、歯の移動に適した歯槽骨を獲得できる可能性がある。そこで本研究では、RP 後に矯正歯牙の移動（OTM）を行うマウスを作成し、RP に用いる骨補填剤の種類別に歯の移動スピードと周囲血管および歯槽骨に与える影響について検索することとした。

【方法】6 週齢マウスの下顎右側第一後臼歯を抜歯後、OCP/Col 群、脱タンパク牛骨ミネラル（Bio-Oss）群、コントロール（CTL）群の 3 群に無作為に分けた（倫理審査委員会承認番号 262601）。抜歯後に矯正装置を装着し、下顎右側第二後臼歯を近心方向へ移動させた。マイクロ CT を用いて抜歯窩およびその周囲骨を撮像し、三次元骨形態計測を行うとともに、歯根吸収の有無を検索した。血管内皮細胞および骨系細胞の動態を評価するため、H-E 染色および蛍光免疫組織化学染色を行った。

【結果】OCP/Col 群は抜歯窩と隣接歯の歯根膜に他の群と比較して有意に多くの歯槽骨が残存し、石灰化度は中程度だが高い骨形成能を認めた。抜歯窩周囲骨髄から Type H 血管が窩底部にむけて多く新生しており、血管周囲には骨系細胞が多く認められた。OCP/Col 群の OTM 加速度は他の群と比べて有意に高く、より短時間で歯牙が移動したことが示されたが、歯根吸収はみられなかった。

【考察】OCP/Col を用いた RP により血管リッチな新生骨形成が行われた結果、その後の OTM は加速したが、移動歯に対する為害性は認めなかった。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-168 50%中毒量を算出のためのシミュレーター作成を目的としたリドカインによるけいれん発現までの時間を推定する統計モデルの作成

○荒 敏昭, 喜多村洋幸

松歯大 歯 薬理

【目的】動物愛護の観点から実験動物数の削減が望まれている。演者らは昨年の歯科基礎医学学会で 50%中毒量（TD₅₀値）を算出することを目的として、リドカインによるけいれん発現の有無を推定するための統計モデルを報告した。ただし、このモデルは任意の判定時間内における反応の有無のみを得るモデルであり、反応時間を得ることはできなかった。今回は動物実験で使用した各用量において反応時間を得るためのモデルを作成した。さらにコンピュータシミュレーションを行い、動物実験の結果と比較した。

【方法】リドカインの用量を 5 段階（各群 50 匹）とし、ddy 系マウス（5 週齢）にリドカインを腹腔内注射してからけいれんが発現するまでの時間を計測した。各用量において累積相対度数-時間曲線を作成し、この曲線に対してシグモイド曲線（ロジスティック曲線, Gompertz 曲線）をあてはめ、曲線のパラメータ値を推定した。シミュレーションではこれらのシグモイド曲線の逆関数を使用して 0-1 の一様乱数から反応時間を算出し、各判定時間（4 分から 8 分）における反応の有無を求めた。動物実験と同じ用量（各群 15 匹）で得られたデータをもとに TD₅₀を算出した。このシミュレーションを 100 回行った。

【結果】ロジスティック曲線および Gompertz 曲線とも累積相対度数-時間曲線に対して良好なあてはまりを示した。ノンパラメトリック・ブートストラップ法でパラメータ値の信頼性を確認したところ、ロジスティック曲線の方がパラメータ値の分布が狭かった。得られたパラメータ値をもとにシミュレーションを行ったところ、2 種類のモデル間の TD₅₀値の差は各反応時間で ±2 mg/kg 程度だった。また、100 回のシミュレーションによって得られた TD₅₀値の幾何平均は動物実験による値とほぼ同じであった。

【考察】今回の結果が動物実験と同程度のため、これらの統計モデルを使用したシミュレーターは動物実験代替法となりうることを示された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-169 ヒト頭蓋骨における日本語名称の変遷について

○矢倉 富子¹, 野中 直子², 島田 和幸¹

¹東医大, ²昭医大 歯

ヒトの頭蓋骨は、脳頭蓋および顔面頭蓋を含め 15 種 23 個の骨から構成される。これら頭蓋骨の日本語名称が、どのような変遷を経て今日の名称に至ったかを明らかにすることを目的とした。江戸時代に刊行された『解體新書』に始まり、解剖学用語が統一される昭和 19 年（1944 年）以前までに出版された著名な解剖書 31 冊を対象として調査した。その結果、前頭骨には額骨の表記もみられた。頭頂骨は前頂骨（盧+頁）頂骨（ラチョウコツ）などが多く、昭和 5 年頃より頭頂骨へと変わった。後頭骨は大半が後頭骨であったが、一部に枕骨も認められた。側頭骨は顳（頁+需）骨（ショウジュコツ）が主流であり、昭和 8 年以降に側頭骨となった。蝶形骨は（木+質）骨（シツコツ）、楔骨、蝴蝶骨、楔状骨など多様であったが、明治期から昭和初期には蝴蝶骨または楔状骨が多かった。鼻骨は（安+頁）骨（マンコツ）、鼻梁骨を経て鼻骨となった。涙骨は『解體新書』から現在まで涙骨であった。鋤骨は江戸期の書で（金+申）骨の記載があるが、ほぼ現在まで鋤骨である。上顎骨は上牙床骨の記載が一冊あるが、その他は「顎」「齶」と字体が異なるのみで、同じ読みである。下鼻甲介は江戸時代の書には記載がなく、明治期に下甲介骨、貝殻骨がみられ、大正時代に現在の名称となった。頬骨は顴骨（カンコツ）が昭和 9 年まで使用され、昭和 19 年の解剖学名統一により頬骨となった。口蓋骨は『重訂解體新書』以後、「蓋」を使用しているが、読み方は現在と同じである。下顎骨は「顎」「齶」「月+𪛗」の旧漢字を使用しているが、読み方は同じで名称もほぼ現在と同様である。舌骨も『解體新書』以来、名称の変化は認められない。以上より、頭蓋骨名称には漢語訳・旧字体・形態的表現に由来する多様な名称が存在したが、近代以降の解剖学教育の発展とともに現在の名称へ整理されたことが明らかとなった。※旧字で表記困難な漢字は、「○+○」で示す。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-170 青森県黒石市小学生児童における肩の高さの左右差と口周りの習慣・態癖の関連性

○梅木 桃花¹, 佐藤 啓志¹, 林 魁一¹, 森下 聡^{1,2}, 徳田 糸代^{2,3}, 横山慎太郎^{2,4}, 田中 吏⁵, 村下 公一⁶, 三上 達也^{2,7}, 小林 恒⁸

¹ライオン（株）研究技術セ, ²弘前大 院医 先制医療, ³弘前医療福祉大 保健, ⁴岡大 ヘルスシステム統合科学 未病科学, ⁵弘前大 Well-being 社会実装, ⁶弘前大 健康未来イノベーション研, ⁷弘前大 院医 健康未来イノベーションセ, ⁸弘前大 院医 歯科口腔外科

【目的】不良姿勢は健康や心理・行動面に影響を及ぼすことが報告されている。姿勢は身体各部位のアライメントが相互に作用して維持され、一部の乱れが他部位へ影響するため各部位の偏位の予防が重要である。なかでも「肩の高さの左右差（以下、肩高差）」は姿勢評価の重要な指標である。頭頸部と肩は機能的に連動しており、頬杖など顎口腔周囲に影響する行動が肩高差に関与する可能性があるが、エビデンスは乏しい。我々は歯列形成と生活習慣・態癖の関連性解明を目的に、青森県黒石市の小学生を対象とした調査を実施してきた。本研究では、同調査で得た立ち姿勢データおよび口周りの習慣・態癖に関するアンケートを用い、肩高差との関連を解析することを目的とした。

【方法】本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2019-1162, 2022-058）。2020～2024 年度調査における初参加時データのみを用い、初参加時に小学 3～6 年生であった 614 名を解析対象とした。肩高差は NEC 立ち姿勢判別システムで測定し、10 mm を基準にアンバランス群とバランス群に二値分類した。口周りの習慣・態癖（頬杖、片噛み癖、口呼吸等）はアンケートで評価し、カイ二乗検定およびロジスティック回帰分析により肩高差との関連を解析した（有意水準 5%）。

【結果】肩高差と学年および性別との関連は認められなかった。一方、生活習慣・態癖との関連解析では、頬杖および片噛み癖と有意な関連が確認され、学年および性別を調整した解析においても、有意な関連性が確認された（頬杖：オッズ比 1.8, $p=0.011$, 片噛み癖：オッズ比 1.6, $p=0.039$ ）。

【結論】肩高差は頬杖および片噛み癖と関連する可能性が示唆された。これらは顎口腔系の非対称性を生じさせる習慣であり、頭頸部を介して肩高差に影響した可能性がある。今後は縦断解析により因果関係の推定を目指す。

【利益相反】利益相反状態にあります。

P-171 青森県黒石市小学生児童における叢生と生活習慣・態癖の縦断的関連性

○佐藤 啓志¹, 林 魁一¹, 森下 聡^{1,2}, 徳田 糸代^{2,3}, 横山慎太郎^{2,4}, 田中 吏⁵, 牧 利一¹, 村下 公一⁶, 三上 達也⁷, 小林 恒⁸

¹ライオン(株) 研究技術セ, ²弘前大 院医 先制医療, ³弘前医療福祉大 保健, ⁴岡大 ヘルシステム統合科学 未病科学, ⁵弘前大 Well-being 社会実装, ⁶弘前大 健康未来イノベーション研, ⁷弘前大 院医 健康未来イノベーションセ, ⁸弘前大 院医 歯科口腔外科

【目的】 歯列不正の原因として、骨格等の先天的要因に加え、後天的要因（生活習慣・態癖）の関与も報告されているが、十分な知見が蓄積されていないのが現状である。我々は、歯列形成と生活習慣・態癖の関連性解析を目的に、2019年より混合歯列期児童を対象とした経年調査を実施している。これまでに、叢生の有無と複数の生活習慣・態癖（睡眠時口呼吸等）との横断的関連性を報告してきた。本研究では、これらの縦断的関連性を明らかにすることを目的に、経年データを活用し、叢生と生活習慣・態癖の縦断解析を実施した。

【方法】 本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2019-1162, 2022-058）。青森県黒石市内の小学3～6年生のうち、保護者及び本人の同意が得られた児童を対象とし、歯列外観写真、生活習慣・態癖アンケート（食べる速度や口呼吸の有無等）のデータを取得した。初参加時に3、4年生でその時点で叢生に該当しない計272名を対象に、2年後の叢生の有無と生活習慣・態癖との関連解析を行った。統計手法は χ^2 乗検定を用いた。

【結果】 解析対象者272名中29名が2年後に叢生該当有への変化が認められた。叢生と生活習慣・態癖の縦断解析の結果、睡眠時口呼吸（オッズ比3.34, $p=0.014$ ）、嚙む回数（オッズ比2.28, $p=0.041$ ）に有意な関連が認められた。

【考察】 本研究で叢生と関連性の示唆された項目は、いずれも口腔周囲筋の不調和に繋がり、その結果、叢生と関連することが考えられた。

【結論】 本研究により、叢生の発症に関与する可能性の考えられる生活習慣・態癖として睡眠時口呼吸及び食事時の嚙む回数を見出した。

【利益相反】 利益相反状態にあります。

P-172 人体解剖学実習における生成 AI 学習支援システムを活用した自己学習支援

○吉川 雅朗¹, 角 陽一¹, 中井真理子², 戸田 伊紀¹, 上村 守¹

¹大歯大 解剖, ²大歯大 法医

解剖学教育における生成 AI 支援学習システムの活用が、学生の人体解剖学の実習理解度や学習意欲に与える影響を検証する。生成 AI 学習支援システムの使用後にアンケート結果を収集・分析することで、生成 AI 支援システムの教育効果を明らかにし、歯科教育の質向上に貢献することを目的とする。第2学年歯学部学生を対象に、人体解剖学実習の事前学習および復習での活用を想定し、人体解剖学実習書を基盤とした質問応答型システムを構築した。ナレッジとして実習書データを登録し、質問に対する回答内容の精査を行った。さらに、誤解説や不適切なページ推奨の修正を行うとともに、関連問題および関連事項を提示する機能を付加した。従来の生成 AI は汎用的な回答提示にとどまるのに対し、本システムは、実習書と連動した知識提示に加えて、該当ページと関連問題の提示による学習誘導機能を統合した点に新規性がある。学生に実際に使ってもらい、その教育効果を検証した。途中経過ではあるが、1か月分のログを解析したところ、局所解剖・構造特定、テスト質問（試験対策）、および実習・手技プロセスに関する質問が上位を占めた。生成 AI が、特定の質問（特に、実習手順や試験対策に関するもの）に適切に回答できなかったため、追加のナレッジや設定変更で対応した。この結果、学生の理解度向上、自主学習の促進、試験対策および周辺領域学習の支援が期待される。今後、2026年度第2学年の学生131名を対象に、実習終了後にアンケートを実施し、その結果を分析する予定である。教育効果が実証されれば、国家試験対策などに応用することで、歯科医学教育の質向上に本システムが寄与することが期待される。

【利益相反】 利益相反状態にはありません。

P-173 DNA 損傷応答と細胞周期の制御を繋ぐ ETAA1 の分子機能解析

○金 大京^{1,2}, 藤兼 亮輔^{1,3}, 日高 真純^{1,3}

¹福歯大 分子機能, ²福歯大 矯正, ³福歯大 口腔医学研究セ

ゲノム安定性維持において、ATR/CHK1 経路は DNA 損傷応答（DDR）による細胞周期チェックポイント機能に大きく関わる。ATR の活性化因子としては、従来知られている TopBP1 に加え、近年、RPA との相互作用を介して働く ETAA1 が挙げられている。ETAA1 は ATR を直接的に活性化するということが報告されているが、その詳細な活性化機構や機能的意義に関してはまだ明確にはなされていない。そこで我々は ETAA1 の ATR/CHK1 経路の活性化機構及び細胞生存への影響をより明確にすることを目的とした。本研究では、ETAA1 ノックダウン HeLa MR 細胞と ETAA1 ノックアウト SAS 細胞それぞれをシスプラチンで処理し、その生存率と関連タンパク質の発現変化を Western Blotting 法にて詳細に解析した。その結果、ETAA1 欠損細胞は WT 細胞と比較してアポトーシスの誘導が顕著に増加し、ATR と CHK1 のリン酸化が減少することを見出した。また、DNA 損傷に応答した ETAA1 のリン酸化によるバンドシフトが見られ、RPA2 (S4/8, S33) のリン酸化の減少も同時に見られた。免疫蛍光染色法においては薬剤処理後の 53BP1 核内シグナルの増大を確認した。さらに、フローサイトメーター解析により、シスプラチン処理 24 時間後の S 期細胞集団が軽微に低下していることを見出した。これらの結果より、ETAA1 は DNA 損傷応答において ATR/CHK1 経路を活性化し、S 期チェックポイントの制御を介してゲノム安定性および細胞の生存に寄与していることが推察された。ETAA1 が有する AAD (ATR Activation Domain) の機能解析の結果も併せて、ETAA1 の具体的な分子機能に関して議論したい。

【利益相反】利益相反状態にはありません。

P-174 上皮ケラチノサイトにおける SOX4 結合特性の網羅的解析

○長岡 良礼¹, 神田 恭佑^{1,2}, 武田 佳奈³, 八田 光世¹

¹福歯大 分子機能, ²福歯大 冠橋義歯, ³福歯大 矯正

SOX4 は SOX (Sry-related high mobility group [HMG] box) ファミリーに属する転写因子であり、胚発生や細胞分化、組織恒常性維持など多様な生命現象において中心的な役割を担うことが知られている。近年、SOX4 は成人皮膚にも発現していることが明らかとなり、創傷治癒過程、腫瘍形成およびがん転移への関与が報告されているものの、上皮ケラチノサイトにおける具体的な機能や転写制御機構については未だ不明な点が多い。本研究では、ヒト表皮角化細胞株 HaCaT を用い、細胞フェノタイプ変化における SOX4 の役割とその分子基盤の解明を目的とした。まず、Doxycycline (DOX) 依存的に SOX4 発現を制御可能な HA タグ付き安定発現細胞株 (HA-SOX4) を樹立した。Western blotting および qRT-PCR 解析により、DOX 刺激に応じて SOX4 発現が誘導されることを確認した。続いて、DOX 処理により SOX4 を誘導した HA-SOX4 細胞を用い、抗 HA 抗体による ChIP-seq 解析を実施し、ゲノムワイドな結合部位の同定を行った。その結果、メタジーンプロットにおいてピーク中心に集積する転写因子特有のシグナルが認められ、SOX4 の特異的 DNA 結合活性が確認された。さらに既知モチーフ解析では、SOX4 を含む SOX ファミリーの結合モチーフが上位に同定された。一方、新規モチーフ解析においては、複数の転写因子モチーフと類似する AT リッチ配列が検出され、SOX4 結合領域が細胞状態やシグナル環境に応じて他の転写因子と協調的に機能する転写制御ハブとして働く可能性が示唆された。

【利益相反】利益相反状態にはありません。