

## 岩手医科大学歯学会第67回例会抄録

日時：平成21年2月28日（土）午後1時

会場：岩手医科大学歯学部第四講義室（C棟6F）

## 特別講演

細胞増殖因子の細胞内シグナル伝達機構の解明とそのシグナル伝達制御による細胞増殖・分化調節

石崎 明

岩手医科大学歯学部口腔生化学講座

線維芽細胞増殖因子（fibroblast growth factor: FGF）ファミリーと transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) スーパーファミリーとは、歯牙の形成や四肢の伸長において、それらを拮抗的に調節するという他の研究グループからの報告があったことから、これら2種の細胞内シグナルを調節することにより種々の細胞の増殖や分化を制御したいと考え、研究を開始した。

まず、この中でも TGF- $\beta$  スーパーファミリーの細胞内シグナルを制御することを考え、当時、不明であった TGF- $\beta$  スーパーファミリーの細胞内シグナル抑制分子 Smad6, 7 のリンド特異性（伝達経路特異的抑制効果）について明確にして報告した。すなわち、これらのシグナル抑制分子のうち、Smad6 は TGF- $\beta$  スーパーファミリーのうちの bone morphogenetic protein (BMP) のシグナルのみを抑制し、一方、Smad7 は activin と BMP の両方のシグナルを抑制することを発見した。これらの結果より、Smad7 を利用すれば、いずれの TGF- $\beta$  スーパーファミリーの細胞内シグナルも抑制できるということが判明した。また、この知見にもとづき、Smad7 を利用して、ヒト臍帯静脈内皮由来細胞の有する平滑筋細胞様分化能力が、FGF ファミリーと TGF- $\beta$  スーパーファミリーにより拮抗的に調節されていることを明らかにして報告した。

このように、拮抗的な調節作用の目立つ

FGF と TGF- $\beta$  であるが、細胞分化の種類によっては協調的に働く場合もある。PC12 細胞を用いた神経細胞様分化誘導系においては、BMP による刺激がこの細胞の FGF 受容体の発現を促進することにより、FGF による神経細胞様分化誘導作用を増強することを報告した。

以上のように、FGF ファミリーと TGF- $\beta$  スーパーファミリーは、種々の細胞分化系において、協調的あるいは拮抗的にその分化を制御していることが明らかとなった。興味深いことに、ミニプタ歯根膜由来細胞を *hTERT* 遺伝子導入により不死化させた細胞株においては、BMP 刺激で骨芽細胞様分化、FGF 刺激で血管内皮細胞様分化誘導効果が認められるが、これらの分化も BMP と FGF で拮抗的に調節されることを明らかとした。

## 教育講演

口臭診療の実際

岸 光男

岩手医科大学歯学部予防歯科学講座

口臭診療では多くの場合、口臭強度を測定することが必要である。1970 年代の初めに Tonzetich<sup>1)</sup> がガスクロマトグラフィで口臭の主たる原因が揮発性硫黄化合物 (VSC) であることを示して以来、機器による口臭測定でターゲットとしているのは専ら VSC である。ガスクロマトグラフィは設置規模、ランニングコストの大きさや分析に時間がかかるなどの難点を持つため歯科医院への普及は困難であったが、1990 年代初めに Rosenberg<sup>2)</sup> らが半導体膜を応用したポータブルガスセンサーを開発し、広く普及した。しかし VSC は 3 種の主成分（硫化水素、メチルメルカプタン、ジメチルサルファ

イド)の複合体であり,ポータブルガスセンサーはそれらの総量を計測し,成分ごとの弁別定量はできない。それ故今日でもなお,口臭測定ゴールドスタンダードはガスクロマトグラフィと考えられている。さらに,機器による測定ではVSC以外の臭気物質を検出しないため,通常ヒト口臭の評価には,官能試験を併用することが標準となっている。

これまで多くの研究者が歯周病と口臭の関連について報告している。そのなかでYaegakiとSanada<sup>3)</sup>は歯周病患者の口臭では,VSC総量が高いのと同時に総VSCに占めるメチルメルカプタンの割合が高いことを示した。Persson<sup>4)</sup>らが行った歯肉縁下歯垢中細菌のVSC産生能の検討で,*Porphyromonas gingivalis*のメチルメルカプタン産生能が非常に高いことと,多くの歯周病関連の研究で*P. gingivalis*が歯周病ともっとも関連の強い細菌であることから,それら結果の整合性は高いものと考えられる。一方,口臭と舌苔の関連もこれまで多く報告されていることから,我々はPCR法で歯周病健全者の舌苔中の歯周病原性細菌を検出し,口中VSC強度との関連を検討した。その結果,舌苔付着量と同時にそこに*P. gingivalis*が定着していることがVSC強度と強い関連を示した<sup>5)</sup>。さらに舌苔の総細菌量とVSCのうち,硫化水素濃度が強く関連すること<sup>6)</sup>なども観察された。これらのことから生理的口臭は主として舌苔に由来し,その臭気成分は硫化水素主体であることが一般的にも認識されている。

以上のことから,口臭を減じるためには歯周病の治療はもちろんのこと,舌苔のコントロールが有効である。現在市場には多くの舌清掃用具が存在しているが,歯ブラシを含め,清掃用具の違いで清掃効果およびVSC抑制効果に差は見られないという報告がある<sup>7)</sup>。そこで最近我々は,機器を用い,プロフェッショナルケアとして行う舌清掃方法を考案した。検討の結果,舌苔の視診検査においても,舌背採取試料中細菌数においても手用ブラシに比べ,高い清掃効果が認められた<sup>8)</sup>。今後,口臭抑制効果や長期的効果について検討し,臨床へ応用したいと考えている。

一方,口臭を訴える患者のなかには器質的原因や明らかな他覚臭を認めない者が多く存在す

る。これらの者に対して,現在我々は十分な病態説明やカウンセリングで対応している。しかしその効果を評価することは難しい。Donabedian<sup>9)</sup>は,医療は「構造」,「プロセス」,「アウトカム」のそれぞれについて評価されなければならないとしている。口臭を訴える者にとって最も重要なアウトカムは他覚的にも自覚的にも口臭が無くなることである。しかし,医療介入前のベースラインで他覚的口臭を検出できないこれらのケースでは,測定値としてのアウトカムを得ることはできない。それ故現在岩手医科大学附属病院歯科医療センター口臭外来では,健康関連QOL測定のためのアンケート(Medical Outcome Short form 36: SF-36)などを用いた患者報告型アウトカムを診療の指標としている。これまで当診療科においては,口臭を訴える者のSF-36下位尺度スコアのうち,「全体的健康感」,「活力」,「社会生活機能」,「メンタルヘルス」が日本人の平均値に比べて低く,診療効果が高かったと思われるケースでは「社会生活機能」が改善される傾向にある。さらに初診時のSF-36スコアがドロップアウトの予測に利用できる可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

今後の口臭診療の発展のため,患者への説明などをより充実させる口臭に対する知見の集積,専門的舌清掃方法のさらなる検討,口臭有訴者に対する感度の高い口臭症特異的QOL評価尺度の開発,カウンセリングガイドラインの設定,などが必要と考えられる。

#### 参考文献

- 1) Tonzetich J, Arch Oral Biol 16, 1971.
- 2) Rosenberg M, et al., J Dent Res 70, 1991.
- 3) Yaegaki K and Sanada K, J Periodont Res 27, 1992.
- 4) Persson S, et al., Oral Microbiol Immunol 5, 1990.
- 5) Kishi M, et al., Dent Jpn 38, 2002.
- 6) 岸光男, 他, 口腔衛生会誌 56, 2006.
- 7) Quirynen M, et al., J Clin Periodontol 31, 2004.
- 8) 小野寺奈津子, 他, 日本歯科衛生会誌, 投稿中.
- 9) Donabedian A, Eval Health Prof 6, 1983.
- 10) Kishi M, et al., Oral Dis 11, 2005.