

岩手医科大学歯学会 第 87 回例会抄録

日時：令和元年 12 月 7 日（土）午後 1 時より

会場：岩手医科大学歯学部第四講義室（C 棟 6 階）

特別講演

臨床から研究生活へ

ーヒスタミン研究から学んだ多くのことー

From bedside to research

ー Learned a lot of lessons from histamine research ー

○小笠原 正人

岩手医科大学薬理学講座病態制御学分野

私は東邦大学医学部を卒業してから本学の内科（旧第二内科）に入局し、循環器を専門とする医師としての第一歩を踏み出しました。肥大型心筋症の兄弟例の経験を機に遺伝病、遺伝学に興味を持ち、小児の先天代謝異常症から筋萎縮性側索硬化症の遺伝子解析まで手掛けて参りました。米国 NIH 留学を機に生化学、細胞生物学に取り組むことになり、低分子量 GTP 結合蛋白質 ARF の新規調節因子の精製、遺伝子クローニング取り組んでまいりました。愛媛大学医学部薬理学教室に助手として赴任してからは本格的にヒスタミンの研究に取り組むこととなりました。ヒスタミンは今から 100 年以上も前に発見された生体内物質で、その拮抗薬は抗アレルギー薬、消化性潰瘍治療薬、ピロリ菌の除菌にも使われ、抗ヒスタミン薬の臨床応用はよく知られています。現在ヒスタミン受容体は 4 種類知られ、ヒスタミンは産生酵素（HDC）によって触媒され、肥満細胞、好塩基球、ECL 細胞、神経細胞などで産生され、受容体刺激を介して開口分泌されます。しかしながら HDC が欠損しても血液中、皮膚などのヒスタミンはゼロにはなりません。腸内細菌が産生するヒスタミンの腸管から吸収が原因で、OCT 3 トランスポーターによって腸管から血中に取り込まれます。体内（血液中）のヒスタミンのおよそ 3 分の 1 は腸管からの吸収によるものです。ヒスタ

ミンを産生する腸内細菌や赤身魚に寄生するヒスタミン産生菌はヒスタミン中毒の原因となります。OCT3 の注目し、オランダの癌研究所から OCT3 欠損マウスの提供を受け感染症モデル、脳虚血モデル、ドキシソルピシン誘発心筋障害モデルを扱ってきました。本学に赴任してからは抗ヒスタミン薬の口腔癌の癌関連微小環境に対する効果について口腔外科との共同研究を行っております。

優秀論文賞受賞講演

1. インスリン様成長因子はヘルトヴィッヒ上皮鞘の断裂と有細胞セメント質形成を促進する。

Insulin-like growth factor-I stimulates the disintegration of Hertwig's epithelial root sheath and cellular cementogenesis in mouse molars in vitro.

○藤原 尚樹

岩手医科大学解剖学講座機能形態学分野

歯根形成は歯冠形成が終了したあと、エナメル器の歯頸部端のエナメル上皮から 2 層の細胞層であるヘルトヴィッヒ上皮鞘（HERS）が形成され、伸長することから始まる。我々は歯根形成の観察に特化したオリジナルの器官培養系を報告し、歯根形成初期での成長因子の役割を報告してきた。この方法は従来の器官培養法を応用し、気相と液相の界面で培養する試料において歯周組織を歯胚周囲に残すよう処理を施したものである。また我々は歯根形成初期のマウス臼歯を用いて HERS に対するインスリン様成長因子（IGF-I）の役割について検討し、IGF-I は 2 層の上皮のうち特に外層を構成する細胞の増殖を促進し HERS を伸長させ、結果として歯根伸長を促すことを報告した。IGF-I は歯根形成の間 HERS に発現していることが報告されており、

今回我々は歯根形成後期でのその役割を検討した。本実験系で歯根形成が *in vivo* とほぼ同様の発生過程をとることを確認した後、実験を行った。歯根形成後期での IGF-I は HERS の細胞増殖を減少させ、mitotic index の減少は特に外層に強く見られた。一方 IGF-I はこの時期にみられる発生過程である HERS の歯頸側でみられる断裂と有細胞セメント質形成に促進的な作用を示した。HERS の断裂後に歯根膜へ遊走し形成される Malassez の上皮遺残の数が増加し、歯根象牙質上に形成される有細胞セメント質の基質を増加させた。IGF-I の添加による今回の結果は、歯根伸長からセメント質形成へと移行する後期の歯根形成を促進したものと考えられた。

今後は、HERS において IGF-I の作用の切り替えのタイミングやそのメカニズムについて、またセメント質基質の増加の原因が HERS の断裂を促進したこと付随した結果なのか、セメント芽細胞分化を促進した結果なのかについて、さらに検討していく予定である。

2. 歯根膜由来線維芽細胞においてリポ多糖は Toll 様受容体 4 を介したシグナル伝達によりトランスフォーミング成長因子ベータにより誘導される神経成長因子の発現を抑制する

Toll-like receptor 4-mediated signaling activated by lipopolysaccharide suppresses transforming growth factor-beta-induced nerve growth factor expression in periodontal ligament-derived fibroblasts

○太田 麻衣子

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座
歯科麻酔学分野

神経栄養因子 (NGF) は受傷後の神経組織の再生に働くニューロトロフィンである。近年の研究ではラットのオトガイ神経損傷モデルにおいてヒト歯周靭帯由来細胞の受傷部への投与が治癒促進的に働いたことが報告されている。しかし、再生機構について細胞分子レベルでは明らかとされていない。本研究では、ラット歯根膜由来線維芽細胞 (SCDC2) の NGF 産生能力に対して炎症環境はどのような影響を及ぼすかについて調査した。

SCDC2 を TGF- β 1 で刺激したところ NGF の発現量ならびに分泌量は、有意に増加した。また、TGF- β 1 の刺激により Smad2/3 や p38MAPK のリン酸化が誘導された。そして、炎症性サイトカインと LPS はそれぞれ異なる作用機序で NGF 発現誘導効果を負に制御することが示唆された。さらに、SCDC2 と PC12 細胞との共培養系にて、産生される NGF が神経栄養因子としての生理活性を有していることを確認した。本研究より歯周靭帯に配する感覚神経の受傷後における神経再生機構が効率よく働くためには、歯周靭帯中の間葉系細胞に対する炎症性サイトカインや口腔内グラム陰性菌由来 LPS による影響から逃れるための方策が大切であると考えられた。

今後の展開として、歯周靭帯損傷モデルマウスをつくり、炎症の急性期から治癒に向かう時期の組織切片を製作し、M2 マクロファージの存在、TGF- β 1 や NGF の分泌を免疫的あるいは形態組織学的に確認する必要がある。また、TLR4 受容体阻害薬、抗 IL-1 β ならびに抗 TNF- α 中和抗体での神経再生治療への応用の可能性を探るため、TGF- β 1 の局所投与や、現在医療応用されているカナキヌマブなどの局所あるいは全身投与による影響をモデルマウスで評価する必要がある。さらに、NGF は神経細胞の治癒に働く一方で、侵害受容神経を興奮させることが知られているため、NGF による局所疼痛誘発を回避しつつ、神経再生効果を最大限に引き出すための分子学的基盤を確立すると共に、歯周靭帯由来間葉系幹細胞ならびに抗炎症性細胞を併用した神経再生療法の樹立を目指したい。

研究助成成果報告

周術期における口腔カンジダ菌量と口腔粘膜炎の関連についての検討

Examination of the relationship between oral Candida and oral mucositis in the perioperative period

○須田 美樹

岩手医科大学歯学部口腔医学講座予防歯科学分野