

岩手医科大学歯学会第 41 回総会抄録

日時：平成 27 年 12 月 5 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

心血管病における無菌性炎症とインフラマソーム

○高橋 将文

自治医科大学分子病態治療研究センター
炎症・免疫研究部

心血管病における炎症の重要性が示されている。炎症とは、病原体による感染や有害物質に暴露された際に、免疫細胞が貪食とともにサイトカイン産生を介して生体防御と有害物質の排除に向かう反応とされる。しかし、これらの疾患では病原体や有害物質が直接的には関与しておらず、その病態で生じる炎症がどのようにして惹起されてくるのかは不明であった。近年、このような病原体の関与しない炎症は無菌性炎症（sterile inflammation）と呼ばれ、その惹起経路の一つとしてインフラマソーム（inflammasome）と呼ばれる新たな自然炎症経路が注目されている。インフラマソームとはカスペーゼ-1の活性化を誘導する細胞内分子複合体であり、無菌性炎症には主にNLRP3インフラマソームが関わっている。NLRP3インフラマソームは、パターン認識受容体であるNLRP3とアダプター分子であるASC、さらにその下流のカスペーゼ-1を結合した複合体からなり、その活性化によって強力な炎症性サイトカインであるIL-1 β の前駆体が成熟型へとプロセシングされて分泌されることにより、炎症を惹起する。近年、炎症がその病態に重要であるが、その惹起機序が不明であった痛風や動脈硬化、珪肺症などにおいて、尿酸結晶やコレステロール結晶、シリカといった危険シグナルがインフラマソームを活性化して、その無菌性炎症を誘導することがわかってきた。さらに、動脈硬化や心筋梗塞などでも、インフラマソームを介した無菌性

炎症の関与が明らかとなりつつあり、インフラマソームがこれら心血管病に対する新たな治療標的となる可能性が示されている。

大学院歯学研究所 第 3 学年研究発表会

1. ラット上頸神経節（SCG）における脳下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）受容体の発現及び反応機構の解明

○磯部可奈子，久慈 昭慶，齋野 朝幸*

口腔保健育成学講座小児歯科学・障害者歯科学分野，解剖学講座細胞生物学分野*

背景・目的：インクレチンは消化管から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進するホルモンの総称である。その中の1つとしてPituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide（下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド；PACAP）が挙げられる。PACAPは38アミノ酸からなるPACAP38と、そのN末の27アミノ酸からなるPACAP27の2つのフォームがある。PACAPは他のインクレチン同様VIPと非常に高い相同性を示しており、これらはグルカゴンスーパーファミリーとして分類されている。現在、PACAP38の神経系に対する研究、特に交感神経節に対する研究はほとんどない。糖尿病に合併する神経病変が多い事を考えればその重要性は筆舌に尽くし難い。本研究はラット上頸神経節（SCG）でのPACAP受容体の役割について、その機能を細胞内Ca²⁺（[Ca²⁺]_i）変化を指標とし検討した。方法：雄ラット（Wistar 8-13W）をCO₂ガスにて屠殺し、SCGを摘出した。組織を細切し、標本を純化コラゲナーゼ100 U/mlとCa²⁺感受性色素Indo-1/AM 10 μ Mを用い37℃、1時間反応させた。その後、標本をカバーグラス

に固着させリアルタイム共焦点レーザー顕微鏡 (Nikon RCM/Ab) を用い $[Ca^{2+}]_i$ の画像解析を行った。併せて、Indo-1/AM 付加前の検体から mRNA を採取し、RT-PCR を行った。

結果：(1) PARCAP 受容体の発現

上頸神経節には、PAC1R, VPAC1R, VPAC2R の 3 種が発現していることを RT-PCR で確認した。今まで、上頸神経節で VPACR の発現は報告されていないので新しい報告となる。

(2) Ca^{2+} イメージング

PACAP38 は $[Ca^{2+}]_i$ を上昇させた。最初に衛星細胞が反応し、その後にニューロンの $[Ca^{2+}]_i$ が上昇することが示された。ニューロンが密に衛星細胞で包まれていることも影響していることが示唆される。細胞内ストアを枯渇させる事で、衛星細胞の $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が阻害されることから、衛星細胞は IP_3 依存的な経路が強く働いている可能性が高い。PKA を抑制しても衛星細胞、ニューロンの反応はほとんど変化がないので、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇には衛星細胞、ニューロン双方とも IP_3 系が主で働いていることが示唆される。VPAC 受容体刺激の結果から、衛星細胞には PAC1R と VPAC1R と VPAC2R, ニューロンには PAC1R と VPAC1R が発現している可能性が高いことが示唆された。

考察及びまとめ：今後さらなる反応経路の詳細について検討する。特に PKC や CAMK などが反応機構に関与していないかどうか検証する必要がある。受容体の存在について、免疫組織化学を用いて検証する。

2. 加温したフッ化物塗布による表層下脱灰の再石灰化に関する研究

○氏家 隼人, 田中 光郎, 佐原 資謹*, 丸谷由里子, 中嶋 省志**

口腔保健育成学講座小児歯科学・障害者歯科学分野, 生理学講座病態生理学分野*, 東京医科歯科大学齶蝕制御学分野**

背景・目的：プラークの蓄積箇所が生じた白濁に対する対応法としてはフッ化物歯面塗布がある。健全歯質に対するフッ化物歯面塗布では、塗布液を加温することで、健全歯質中に取り込

まれるフッ化物量、歯質表面に沈着するフッ化カルシウム様物質ともに有意に増加することが報告されている。一方、この加温の効果が、脱灰したエナメル質の再石灰化促進にも有効であるかは明確になっていない。また、現行の直接塗布法には唾液の侵入による薬液の希釈、塗布液の保持の作用時間確保の困難性などの問題点がある。本研究の目的は塗布するフッ化物の温度を上昇させることによる再石灰化促進効果を検証し、臨床におけるフッ化物塗布法の手技を改善することによって、その効果促進を図ることである。

方法：APF を加温して歯面塗布した場合に、歯質の再石灰化に重要な意味を持つ、フッ素イオンの歯面からのリリース量の増加、リリース時間の継続を健全歯質と脱灰歯質とを対比しつつ *in vitro* にて測定した。次に再石灰化効果の検証を行うために抜去牛歯 (4 × 4 × 3 mm) の脱灰状況を μ CT を用いて評価した。また、塗布法として環流装置を使用する際のトレーについて、既製品のトレーを用いた方法を検討するために、試作した既製トレーの環流域の偏りの有無、還流液の残留量に関する性能試験を個人毎に製作したトレーと比較した。

結果：健全歯質においては、APF を 50℃ に加温することによってリリースされるフッ素は 25℃ に比べて有意に増加した。また、25℃ では 4 時間でリリース量がコントロール群と同程度になり、50℃ では 12 時間までリリースが継続した。脱灰歯質においては、25℃、50℃ ともに健全歯質に比べ、フッ素リリース量が増加し、リリース時間の延長も認められ、25℃ では 24 時間、50℃ では 48 時間までリリースが継続した。また 72 時間測定した総フッ素リリース量では、健全歯質群と脱灰歯質群とを比較すると、25℃ においても 50℃ においても同様に健全歯質よりも脱灰歯質のほうが有意に多かった。既製品のトレーに関する実験では、還流域の偏りに関する試験において、既製のトレーを使用した際も、個人のトレーを使用した際にも、偏りは無く、既製トレーによる環流液の口腔内残留量は最大 0.82ml であった。

考察及びまとめ：APF を加温することにより歯質からリリースされるフッ素量並びにリリース時間は健全歯質よりも脱灰歯質の方がともに大きいことが判明した。これは、加温した