

2018年8月20日～2019年2月4日

1. J Dent Res 97:1460-1467, 2018
脱細胞化された豚歯髄組織による根管再生療法
2. Am J Pathol 184:3084-3093, 2014
骨吸収抑制および骨形成の抑制は、抗 RANKL 抗体あるいはビスフォスフォネート投与により誘導される顎骨壊死様病変の発生に関与する
3. Am J Pathol 188:2318-2327, 2018
抜歯前に歯周炎症状態を取り除くことで、顎骨壊死様病変の発症は改善される
4. J Dent Res 97:60-67, 2017
CAD-CAM コンポジット材料への接着:界面破壊強度へのアプローチ
5. Clin Exp Allergy 47:1069-1078, 2017
CXCL4 は新規なニッケル結合タンパク質であり、ニッケルアレルギーを増強する
6. JBMR Plus 2:164-173, 2018
加齢に伴う骨強度の低下はグリコサミノグリカンの減少と関連する
7. J Dent Res 98:107-116, 2019
ベルベリン(黄連の主な薬効成分)は腸内微生物叢を調節することで歯槽骨吸収を改善する
8. Sci Rep 8:9975, 2018
成体および加齢マウスの口腔粘膜の体性感覚神経支配
9. Arch Oral Biol 97:42-51, 2019
フェニトインまたはニフェジピン負荷 PLGA マイクロスフェアの局所適用は、インビボでの歯周再生を促進する
10. J Bone Miner Res 34:171-181, 2019
スクレロスチン抗体の臨床用量は、実験的歯周炎を有するラットにおいて顎骨壊死を誘発しない
11. J Dent Res 97:1160-1169, 2018
炎症収束型マクロファージは、骨の細胞に作用し骨形成を促進させて骨吸収性疾患に抵抗する。
12. Dent Mater J 34:54-60, 2015
ヒト根管バイオフィームにおける *Enterococcus faecalis*(E.Faecalis)に対する抗菌性
13. J Dent Res 96:47-55, 2017
歯肉炎およびインプラント周囲粘膜炎の臨床的、免疫的、およびマイクロビーム解析
14. Nutrition 54:118-128, 2018

Bacillus clausii は閉経後骨粗鬆症マウスモデルにおいて Treg - Th17 細胞平衡を変化させることにより骨量減少を抑制する

15. J Oral Microbiol 10: 1487741, 2018

歯周病患者における腸内細菌叢の定義：探索的研究

16. Environ Sci Technol 46: 5118-5125, 2012

乳歯のマントル象牙質からの胎児のマングン曝露の決定

17. Commun Biol 1:72, 2018

インプラントのナノ表面は新生血管の形態形成を調節することで Osseointegration を促進する

18. Exp Ther Med 16:2287-2294, 2018

凹面マイクロウェルを用いた歯肉由来細胞と骨髄幹細胞の異なる比率における細胞スフェロイドの骨形成能

19. BMJ 360:k678, 2018

フルオロキノロンの使用と大動脈瘤および大動脈解離のリスク：全国的なコホート研究

1. 2018年8月20日(月) 石原裕一 抄読

Decellularized Swine Dental Pulp Tissue for Regenerative Root Canal Therapy.

Alqahtani Q, Zaky SH, Patil A, Beniash E, Ray H, Sfeir C.

J Dent Res 97:1460-1467, 2018

脱細胞化された豚歯髄組織による根管再生療法

再生療法において、幹細胞採取は、倫理的・経済的・手技的にハードルが高い。近年歯髄再生療法において、歯髄から得られた細胞外マトリックスは幹細胞を歯髄に遊走させ、正常歯髄のように象牙質形成する。そこで今回、健康なブタの歯髄を脱細胞化し、細胞外マトリックスを採取し、その生物学的物性を形態学的に並びに免疫組織化学的に解析したところ、その材料には歯髄細胞の残存はなく、非常に優れた材料であることが明らかとなった。そこで、イヌの臼歯歯髄腔にその材料を填塞したところ、歯髄様組織を再生することが明らかとなった。今後はさらに優れた材料とするべく精製法の改良と形成された歯髄様組織の性質を解析していく予定である。

2. 2018年8月27日(月) 高橋直之 抄読

Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and anti-receptor activator of NF- κ B ligand antibody in mice.

Williams DW, Lee C, Kim T, Yagita H, Wu H, Park S, Yang P, Liu H, Shi S, Shin KH, Kang MK, Park NH, Kim RH.

Am J Pathol 184:3084-3093, 2014

骨吸収抑制および骨形成の抑制は、抗 RANKL 抗体あるいはビスフォスフォネート投与により誘導される顎骨壊死様病変の発生に関与する

薬物誘発性顎骨壊死 [Drug-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ)] は、ビスフォスフォネートや RANKL 中和抗体デノスマブで治療を受けている患者の歯科治療後にしばしば生じる有害な口腔病変である。これらの薬剤による ONJ の原因には、破骨細胞へのそれらの薬物の直接的影響によるものと推測されている。しかしながら、破骨細胞が ONJ の病因に関与するか否かは議論の余地がある。本研究は、マウス抗 RANKL Ab またはビスフォスフォネートであるゾレドロン酸 (ZOL) の投与によって、破骨細胞の形成抑制または機能抑制に起因する骨吸収不全がそれぞれ ONJ 発症に関連する可能性を示す。これらの薬物をマウスに投与した後に抜歯すると、抗 RANKL Ab 処置において 50% が、ZOL 処置において 30% が ONJ 様病変を発症した。Nonvital の未吸収骨 (骨細胞が死滅した骨) は、ZOL 処置と比較して、抗 RANKL Ab 処置マウスにおいてより多く見出された。抗 RANKL Ab を投与されたマウスはの血清中の酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (TRAP) レベルを検出限界以下に低下していた。抗 RANKL Ab 投与マウスの抜歯窩には TRAP 陽性破骨細胞は認められなかった。一方、ZOL 処置マウスは、

血清中の TRAP レベルは低下したが、抜歯窩に TRAP-陽性破骨細胞が多数存在した。興味深いことに、抗 RANKL Ab-および ZOL-処置マウスにおいて、ONJ 様病変を示した抜歯窩には、新たに形成された woven bone が存在しなかった。以上の研究は、これらの薬物による破骨細胞の骨吸収機能の欠如および歯科治療後の woven bone 形成の抑制が、ONJ 発達に関連する可能性があることを示唆している。

3. 2018 年 8 月 27 日 (月) 高橋直之 抄読

Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)-Like Lesion in Mice.

Kim T, Kim S, Song M, Lee C, Yagita H, Williams DW, Sung EC, Hong C, Shin KH, Kang MK, Park NH, Kim RH.

Am J Pathol 188:2318-2327, 2018

抜歯前に歯周炎症状態を取り除くことで、顎骨壊死様病変の発症は改善される

薬物関連顎骨壊死 (MRONJ) はビスフォスフォネートやヒト抗 RANKL 抗体デノスマブなど抗吸収剤の長期使用患者で主に発生する稀ではあるが有害な口腔病変である。歯周病のような病的炎症状態を排除するために、抜歯などの外科的介入がしばしば行われるが、それは MRONJ の既知の危険因子である。それにもかかわらず、既存の歯周病態が抜歯による誘導される MRONJ の発症を悪化させるか、または歯周病態の改善が、MRONJ の発症を抑制するかは不明のままである。本研究では、zoledronate (ZOL) またはマウス抗 RANKL 抗体の投与下で結紮誘発性歯周炎および抜歯マウスモデルを組み合わせ、既存の病理学的炎症状態が抜歯後の MRONJ 発生を悪化させるという実験的証拠を提供する。ゾレドロンート (ZOL) 投与下では、歯の抽出だけで ONJ 病変が誘発された。しかし、結紮された歯の抽出は、さらに ONJ 発達を悪化させた。結紮を取り除いて炎症状態を解明したところ、ONJ の発生は改善した。抗 RANKL 抗体投与も同様の結果をもたらした。興味深いことに、ZOL 投与マウスとは異なり、抗 RANKL 抗体投与マウスは破骨細胞の完全な欠如が示され、破骨細胞の存在は ONJ 発生に直接関与しないことが示唆された。本研究より、歯周病は、ビスホスホネートおよびデノスマブの存在下での抜歯により誘発される ONJ 発生の危険因子であることが示された。

4. 2018 年 9 月 3 日 (月) 笠原隼男 抄読

Bonding to CAD-CAM Composites: An Interfacial Fracture Toughness Approach.

Eldafrawy M, Ebroin MG, Gailly PA, Nguyen JF, Sadoun MJ, Mainjot AK.

J Dent Res 97:60-67, 2017

CAD-CAM コンポジット材料への接着:界面破壊強度へのアプローチ

CAD/CAM コンポジットレジックは、シングルユニットの修復用のガラスセラミ

ック材料と競合する分野において人気が高まっている。セラミックと比較し、機械加工性(薄く切削加工できる)、高いレジリエンス、低い弾性率、強度、脆性、といった点で優れるが CAD-CAM コンポジットの微細構造がその性能に与える影響は不明である。CAD-CAM コンポジットレジンプロックは、微細構造に基づいて、フィラー分散型:Dispersed Filler (DF: UDMA・TEGDMA といったジメタクリレートマトリックスにフィラーを古典的に混入し 1000C 以上で重合)とポリマー浸潤セラミック網型:Polymer-Infiltrated Ceramic Network (PICN:75%の焼結ガラスセラミックとジメタクリレートマトリックスからなり、1800C、300MPa で重合)の 2 つに分類することができる。NTP 試験を使用した界面破壊強度試験測定により、DF はサンドプラスト、PICN はエッチングされるべきことということが示唆された。

5. 2018 年 9 月 10 日 (月) 荒井 敦 抄読

CXCL4 is a novel nickel-binding protein and augments nickel allergy.

Kuroishi T, Bando K, Tanaka Y, Shishido K, Kinbara M, Ogawa T, Muramoto K, Endo Y, Sugawara S.

Clin Exp Allergy 47:1069-1078, 2017

CXCL4 は新規なニッケル結合タンパク質であり、ニッケルアレルギーを増強する

ニッケル (Ni) は最も頻繁な金属アレルギーであり、TH1 依存性 IV 型アレルギーを誘発する。Ni²⁺ は内因性タンパク質に結合すると考えられているが、これらの Ni 結合タンパク質が in Vivo で Ni アレルギーに関与するか否かは現在のところ不明である。筆者らは以前に、Ni アレルギーマウスモデルにおけるリポ多糖 (LPS) のアジュバント効果を報告した。今回、LPS が多数の炎症性メディエーターを誘導するのと同様に、Ni 結合タンパク質もまた LPS によって誘導されるか解析を行った。本研究の目的は、LPS 注射マウス (LPS 血清と呼ばれる) から採取した血清から Ni 結合タンパク質を精製し同定することであり、これらの Ni 結合タンパク質の Ni アレルギーに対する増大効果を調べた in Vivo モデルで測定した。BALB / cA マウスの腹腔内に NiCl₂ および LPS の腹腔注射。感作の 10 日後に、マウスに、NiCl₂ を耳たぶへ皮下注射。その後、Ni-結合タンパク質を Ni-アフィニティーカラムクロマトグラフィーおよびゲル濾過によって精製した。LPS 血清は Ni アレルギー性炎症により誘発された耳の腫脹を増強した。LPS 血清から精製された Ni 結合性画分は Ni アレルギー性炎症を増強した。質量分析およびウェスタンブロットングにより、活性画分中の CXCL4 が検出された。Ni-セファロースによるバッチ分析および表面プラズモン共鳴分析は、CXCL4 と Ni²⁺ との間の直接結合を明らかにした。組換え CXCL4 は、Ni アレルギー性炎症を増強し、感作期にアジュバント効果を発揮した。これらの結果は、CXCL4 が誘発および感作段階で Ni アレルギーを増大させる新規な Ni 結合タンパク質であることを示している。これは、Ni 結合タンパク質が in Vivo で Ni アレルギーを増強することを示した。

6. 2018年10月1日(月) 羽鳥弘毅 抄読

Age-Related Deterioration of Bone Toughness is Related to Diminishing Amount of Matrix Glycosaminoglycans (GAGs).

Wang X, Hua R, Ahsan A, Ni Q, Huang Y, Gu S, Jiang JX.

JBMR Plus 2:164-173, 2018

加齢に伴う骨強度の低下はグリコサミノグリカンの減少と関連する

骨基質内の保水状態は骨強度に大きな影響を与える。骨組織内の水分量調節にはコラーゲンに加え、グリコサミノグリカンも中心的な役割を果たし、結果的に骨強度に影響を与えている。本研究では、3群の異なる年齢層の男性屍体から採取した骨組織にナノスクラッチテストを施し機械的強度を測定した。また骨基質内のGAGを生化学的に、また水分量を核磁気共鳴分光法により測定した。加齢により骨基質内の水分量はおよび硬さは有意に減少した。骨組織中のバイグリカン量も加齢により有意に減少した。以上より、加齢による骨強度の減少は、骨基質中有のGAG量および水分量の減少と関連することが示唆された。

7. 2018年10月22日(月) 定岡 直 抄読

Berberine Ameliorates Periodontal Bone Loss by Regulating Gut Microbiota.

Jia X, Jia L, Mo L, Yuan S, Zheng X, He J, Chen V, Guo Q, Zheng L, Yuan Q, Xu X, Zhou X.

J Dent Res 98:107-116, 2019

ベルベリン(黄連の主な薬効成分)は腸内微生物叢を調節することで歯槽骨吸収を改善する

歯周病のリスク因子となる閉経後の骨粗鬆症(PMO)に対して、肥満や糖尿病等の代謝性疾患により腸内微生物叢に悪影響を及ぼす。腸壁の改善で治療効果を発揮したベルベリンが歯槽骨吸収を阻害させると仮説を立てた。卵巣を摘出し歯周炎を起こしたラット(OVX-rat)に対し7週間ベルベリンを投与した。X線マイクロCT撮影と組織学的な分析により対照群と比較し有意に歯槽骨欠損を低下させ骨代謝を改善することを示した。またベルベリン投与により腸内で酪酸産生細菌叢が増え、酪酸塩がより多く産生されることを確認。さらに炎症性大腸炎の発症に関与するIL-17Aの血清レベルと歯槽骨中のIL-17A陽性細胞の低下が確認された。

8. 2018年10月29日(月) 田所 治 抄読

Somatosensory innervation of the oral mucosa of adult and aging mice.

Moayed Y, Duenas-Bianchi LF, Lumpkin EA.

Sci Rep 8:9975, 2018

成体および加齢マウスの口腔粘膜の体性感覚神経支配

口腔の機械受容器は、会話、食物摂取および嚥下を含む根本的な生理機能に関与しているが、刺激の受容機構はよく理解されていない。触覚は、受容細胞とニューロンによる機械感受機構によって開始する。我々は、トランスジェニックレポーター、分子マーカーおよび定量的組織形態計測を用いてマウス口腔内の機械受容器の分布をマッピングした。その結果、糸状乳頭にはクラウゼ小体、茸状乳頭の味蕾を取り巻く上皮内には、機械刺激の受容チャネル Piezo2 を発現する糸球体様の神経終末が分布していた。硬口蓋と歯肉には、コルチ器の有毛細胞に必須遺伝子である Atoh1 がメルケル細胞に密集していた。口腔機能が低下する高齢マウスでは、口蓋の Atoh1+メルケル細胞が減少していた。この研究は、マウス口腔内における機械受容器の分布と特異性、加齢変化を同定する。

9. 2018年11月5日(月) 尾崎友輝 抄読

Topical application of phenytoin or nifedipine-loaded PLGA microspheres promotes periodontal regeneration in vivo.

Zhao XH, Tay FR, Fang YJ, Meng LY, Bian Z.

Arch Oral Biol 97:42-51, 2019

フェニトインまたはニフェジピン負荷 PLGA マイクロスフェアの局所適用は、インビボでの歯周再生を促進する

目的：歯肉の後退および歯槽骨の喪失は、歯周炎の一般的な症状である。歯周組織再生は、歯周組織の欠損を回復させ、歯の損失を予防するための理想的な戦略である。本研究は、歯肉の過増殖誘導薬であるフェニトイン、ニフェジピンまたはシクロスポリンの局所適用が局所的に歯周再生を誘導するかどうかを調べた。

方法：ポリ乳酸共グリコール酸 (PLGA) を、水中油乳化技術を用いて、フェニトイン、ニフェジピンまたはシクロスポリンを負荷した PLGA マイクロスフェアの調製のための担体として使用した。薬剤負荷マイクロスフェアは、Sprague-Dawley ラットの第1上顎大臼歯近辺の歯槽堤上に形成された歯槽骨欠陥に送達された。8週間後、上顎臼歯および歯周組織を含む各ラットの手術領域を採取し、マイクロコンピュータ断層撮影、組織化学および免疫組織化学分析によって評価した。

結果：新生歯槽骨の長さおよび新生歯槽骨の面積を含む歯周組織再生を表す物理的パラメータは、フェニトイン群において有意に改善された。他の群と比較して、フェニトイン群は、COL-1、VEGF-A、骨芽細胞マーカー (BMP-2、TGF- β 1、OCN) および破骨細胞マーカー (TRAP 染色) の発現の増加ならびに MMP-8 の発現の減少を示した。

結論：本研究の結果は、フェニトインの局所での放出が、歯肉の後退および歯槽骨の損失に対する治療利益を与えるという新たな証拠を提供した。フェニトインは、歯周再生を促進する有望な薬剤であると思われる。

10. 2018年11月12日(月) 小出雅則 抄読

Clinically Relevant Doses of Sclerostin Antibody Do Not Induce Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Rats with Experimental Periodontitis.

Hadaya D, Gkouveris I, Soundia A, Bezouglia O, Boyce RW, Stolina M, Dwyer D, Dry SM, Pirih FQ, Aghaloo TL, Tetradis S.

J Bone Miner Res 34:171-181, 2019

スクレロスチン抗体の臨床用量は、実験的歯周炎を有するラットにおいて顎骨壊死を誘発しない

ビスホスホネートやデノスマブなどの骨吸収阻害薬は、骨粗鬆症の治療薬である。しかし、これらの薬は、顎骨壊死 (ONJ) と関連する。スクレロスチンは、成熟骨細胞の分泌糖タンパク質であり、Wnt/ β -cateninシグナルの伝達を阻害する。その結果、骨芽細胞の機能および分化を減弱させる。抗スクレロスチン抗体投与は、骨形成マーカーの増加を示しただけでなく、骨吸収マーカーの低下も示した。第III相骨粗鬆症試験では、骨粗鬆症患者に対する抗スクレロスチン抗体投与群でONJの発生が報告された。著者らは、卵巣摘出ラットの実験的歯周炎 (EP) のONJモデルを用いて、治療用量のScl-Ab 投与がONJ様病変を誘発するかどうか検討した。卵巣摘出ラット+ EPに対するゾレドロン酸投与群において、ONJ様病変が観察された。一方、抗スクレロスチン抗体投与群において、ONJ様病変は観察されなかった。これらの結果は、抗スクレロスチン抗体による骨吸収抑制作用ではONJを誘発しないことを示唆する、興味深い知見である。

11. 2018年11月19日(月) 中村圭吾 抄読

Resolving Macrophages Counter Osteolysis by Anabolic Actions on Bone Cells.

Viniegra A, Goldberg H, Çil Ç, Fine N, Sheikh Z, Galli M, Freire M, Wang Y, Van Dyke TE, Glogauer M, Sima C.

J Dent Res 97:1160-1169, 2018

炎症収束型マクロファージは、骨の細胞に作用し骨形成を促進させて骨吸収性疾患に抵抗する。

マクロファージにはIL-1 β などによって誘導される炎症に関与するM1と、IL-4などによって誘導される炎症の収束、組織修復、抗炎症に関与するM2が存在する。今回、著者らは歯周炎におけるマクロファージの表現型変化のタイミングおよび炎症による骨吸収と治癒の過程における表現型変化の影響を検討した。絹糸を結紮した歯周炎モデルマウスでは、歯周炎誘導後3週間はM1が増加し歯槽骨が吸収した。刺激除去後1週間は炎症収束作用を持つM2が増加し著名な歯槽骨の再生を示した。さらに、PPAR- γ アゴニストであるロシグリタゾンによるM2の誘導は、治癒過程の骨形成を増加させた。次に、M2が骨形成を促進する因子をin vitroで検討した。マウス骨髄由来M2はシスタチ

ンCを多く分泌しており、M2による骨形成促進に必須であった。以上の結果から、免疫調整による炎症収束作用を持つM2の誘導が炎症性骨吸収疾患の治療に有効である可能性が示された。

12. 2018年11月26日(月) 内川竜太郎 抄読

Ag-loaded mesoporous bioactive glasses against *Enterococcus faecalis* biofilm in root canal of human teeth.

Fan W, Wu D, Ma T, Fan B.

Dent Mater J 34:54-60, 2015

ヒト根管内バイオフィームにおける *Enterococcus faecalis*(E.Faecalis)に対する抗菌性

Ag-loaded メソ多孔性生体活性ガラス(Ag-MBG)の特性について検討し、ヒト根管内バイオフィームにおける *Enterococcus faecalis*(E.Faecalis)に対する抗菌性を評価した。

MBGとAg-MBGを合成し、形態学的解析により特性を調べた。イオン徐放性はTris-HClに浸漬して経時的に誘導結合プラズマ原子発光分析(ICP-AES)により調べ、pH安定性は疑似体液に浸漬した後pHメーターにより評価した。E.faecalisに対する抗菌性は、抜去歯に根管形成して滅菌した後、E.faecalisの入ったチューブに入れて37°Cで4週間培養し、水酸化カルシウム(CH)、MBG、Ag-MBGを根管内に導入して7日間37°Cで維持してから、走査型電子顕微鏡および蛍光染色により評価した。Ag-MBGは銀ナノ粒子が沈着したメソ多孔性構造を有し、Agイオン徐放性の維持を可能にしていた。MBGとAg-MBGでpH安定性に明らかな差は認められなかった。CHとAg-MBGを根管導入した場合にE.faecalisの根管バイオフィームの破壊が認められ、Ag-MBGを導入した場合に最も細菌数が減少していた。以上より、Ag-MBGはAgイオン徐放性によりE.faecalisに対する抗菌性があることが示された。

13. 2018年12月3日(月) 八上公利 抄読

Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis.

Schincaglia GP, Hong BY, Rosania A, Barasz J, Thompson A, Sobue T, Panagakos F, Burleson JA, Dongari-Bagtzoglou A, Diaz PI.

J Dent Res 96:47-55, 2017

歯肉炎およびインプラント周囲粘膜炎の臨床的、免疫的、およびマイクロビーム解析

インプラントと歯を囲んでいる組織は、微生物刺激に反応して臨床炎症を開発する。しかしながら、論文は、歯肉炎とインプラント周囲粘膜炎に関連している微生物傷害と炎症反応が存在することを示唆する。この予備的研究は、天然の炎症と実験的なプラーク蓄積に対して、インプラント・サイトと対応する天然歯の臨床パラメータについて、選択された炎症マーカーとマイクロビームを評価するために、初めて生物学アプローチを使用し検証した。

【方法】 School of Dental Medicine, UConn Health に 2013 年～2014 年に通院中の、後方 2 歯欠損インプラントをもつ 15 人の被験者と対応する対側の歯について、歯肉/粘膜健康状態を判定した後、ステント装着して口腔衛生節制をおこない 7、14、21、42 日目に判定した。歯肉下マイクロ・バイオームは 16S rRNA 遺伝子配列を、そして、歯肉溝浸出液より 8 種の炎症マーカーについて測定した。

【結果】 歯とインプラントの比較とは、口腔衛生節制の間、臨床パラメータ、炎症伝達物質と個々の微生物分類群の比率でいずれも上昇を示す類似の反応を示した。しかしながら、インプラントは天然歯よりプラークの蓄積が少なく、細菌腫の分類からマイクロバイオーム構造に多くの異質な変動が見られた。全例において微生物、炎症性のおよび臨床パラメータの統計分析では天然歯周囲で炎症の増加が確認された。そして、インプラント周囲では IL-1 α と IL-1 β 、そして、セレノモナス属、Prevotella と 5 つの種の細菌属が明らかに相関した。しかしながら、歯肉炎ではラクトフェリンと IL-1ra (インターロイキン-1 レセプター・アンタゴニスト) によるより強い正相関と Rothia によるより強い負の相関を示した。インプラント周囲粘膜炎は、これに反して明らかに歯肉炎を伴わない特定の微生物分類群と相関した。

【要約】 インプラントと歯周囲において、口腔衛生節制によるマイクロバイオーム増加で、特異的炎症伝達物質と微生物分類群の相関で差異が存在した。また、しかしながら、一般の生物学的所見は歯肉炎と粘膜炎に関して確認された。

14. 2018 年 12 月 10 日 (月) 三好弥恵 抄読

Bacillus clausii inhibits bone loss by skewing Treg-Th17 cell equilibrium in postmenopausal osteoporotic mice model.

Dar HY, Pal S, Shukla P, Mishra PK, Tomar GB, Chattopadhyay N, Srivastava RK.

Nutrition 54:118-128, 2018

[Bacillus clausii は閉経後骨粗鬆症マウスモデルにおいて Treg - Th17 細胞平衡を変化させることにより骨量減少を抑制する](#)

[目的] 閉経後骨粗鬆症は、骨量減少および脆弱性をもたらす最も一般的に起こる骨格疾患である。プロバイオティクスは様々な免疫調節特性と関連しており、骨の健康を増進するために利用することができると考えられる。本研究では、閉経後骨粗鬆症 (OVX) マウスモデルにおける Bacillus clausii (BC) の経口投与が骨の健康を向上させることを報告する。[方法] : BC は、その確立された免疫調節特性によりプロバイオティクスとして選択された。BC は、閉経後骨粗鬆症マウスにおいて破骨細胞形成性 Th17 細胞を阻害し、抗破骨細胞性 Treg 細胞の出現を促進することにより in vivo で Treg-Th17 細胞のバランスを変える。マウスを 3 つの群 (偽手術群、OVX 群、および OVX + BC 群) に分け、卵巣摘出術後 6 週間、BC を飲料水に混ぜ経口投与した。実験終了時に、マウスを屠殺し、骨、Treg 細胞, Th17 細胞および血清サイトカインについて分析した。

[結果] BC 投与により骨量の増加が観察された。BC 投与のこの効果は、in vivo での Treg-Th17 細胞バランス (Treg 細胞の増加および Th17 細胞の減少) の変化が認められた。BC 投与により、炎症誘発性サイトカイン(IL-6、IL-17、IFN- γ および TNF- α) レベルが低下し、抗炎症性サイトカイン(IL-10) のレベルが上昇した。[結論]: 本研究は、閉経後骨粗鬆症マウスモデルにおける骨の健康の増強をもたらす BC の骨保護能力を強く支持し確立する。

15. 2018 年 12 月 17 日 (月) 定岡 直 抄読

Defining the gut microbiota in individuals with periodontal diseases: an exploratory study

Lourenço TGB, Spencer SJ, Alm EJ, Colombo APV.

J Oral Microbiol 10: 1487741, 2018

歯周病患者における腸内細菌叢の定義: 探索的研究

異なる歯周組織状態の個人間における腸内細菌群の特徴が、歯周疾患と組織破壊に関連するのかを調査した。歯周組織の健常者 7 名、歯肉炎患者 14 名と慢性歯周炎患者 23 名からそれぞれ便の検体を得て、Illumina MiSeq 塩基配列決定法によって菌を調査した。各群の間に有意差は見られなかった。しかし慢性歯周炎患者の腸内細菌群は多様性が失われていた ($p > 0.01$)。慢性歯周炎患者ではフィルミクテス門、プロテオバクテリア門、ウェルコミクロビウム門とユーリ古細菌は増加したが、バクテロイデス門は健常者と比較して大きく減少した。そのバクテロイデス属は健常者群で多く検出され ($p < 0.01$)、プレボテラ属、コマモナス科とラクトバシラス目は歯肉炎群でより多く検出された。メタゲノム解析(OTUs)では歯周疾患と関連した細菌は歯周ポケットの深さやアタッチメントロスの指標と相関性を示した。Mogibacteriaceae、ルミノコッカス属とプレボテラ属の細菌数により歯周疾患で個人を識別することが可能だった。口腔常在菌群は、すべての患者の便検体で高い数で検出された。歯周疾患患者は、他の全身性炎症性疾患と同じように非多様な腸内細菌群を示す。歯周状態に関係なく、歯周破壊と炎症に関連した口腔常在細菌群は腸内細菌群中でも検出された。

16. 2019 年 1 月 7 日 (月) 川原一郎 抄読

Environ Sci Technol. 2012 May 1; 46(9): 5118–5125.

Determining Fetal Manganese Exposure from Mantle Dentine of Deciduous Teeth

Arora M, Bradman A, Austin C, Vedar M, Holland N, Eskenazi B, Smith DR.

Environ Sci Technol 46: 5118-5125, 2012

乳歯のマントル象牙質からの胎児のマンガン曝露の決定

胎児、乳幼児期のマンガン (Mn) の過剰または欠乏による健康への影響に対処する研究は、胎児へのマンガン曝露のバイオマーカーの欠如によって妨げられてきた。我々は

乳歯のエナメル質にある新生線を基準にして乳歯象牙質に取り込まれた微量金属を測定することに成功し、胎児から乳幼児期の微量金属曝露を推定することができた。我々は、マンガン含有農薬に曝露された農場労働者のコホートから妊娠 20 週前に妊娠中の女性を募集した。妊娠の第二期に家の床のほこりと母体の血液を採取した。出生時の臍帯血、7 歳までの脱落乳切歯も回収した。妊娠第二期中に形成された象牙質中のマンガンレベルは、床ダストマンガン量および臍帯血中のマンガン濃度と有意に関連していた。我々の結果は、乳歯象牙質中のマンガン濃度が周産期のマンガン曝露を識別するのに有用であることを示し、環境のマンガン曝露による健康への影響の研究において、乳歯が重要なバイオマーカーになり得る事を証明した。

17. 2019 年 1 月 21 日 (月) 高橋直之 抄読

Nanosurfaces modulate the mechanism of peri-implant endosseous healing by regulating neovascular morphogenesis.

Khosravi N, Maeda A, DaCosta RS, Davies JE.

Commun Biol. 1:72, 2018

[インプラントのナノ表面は新生血管の形態形成を調節することで Osseointegration を促進する](#)

インプラント表面のナノ表面形状は、インプラントと骨の接触を増加させることによって臨床的骨結合を改善すると考えられている。血管新生は骨形成に必須の前提条件と考えられているが、時間的、空間的なインプラント周囲の血管新生に対するインプラント表面形状(topography)の影響は不明である。本研究では、インプラントの表面形状とインプラント周囲における修復治療過程を時間スケールで解析できる頭蓋窓モデルを開発した。この方法を用いた定量的生体内共焦点イメージング解析より、インプラントの表面形状はインプラント周囲の血管新生のパターンに大きな影響を与えることが明らかとなった。新しい血管はインプラントの近位に発達し、そして血管ネットワークはインプラントのナノ表面の存在下でより早く成熟化した。血管新生の促進は、インプラント表面への骨形成前駆体の送達、およびインプラント表面上への直接の骨形成を促し、早期のオッセオインテグレーションをもたらし得ると結論した。この研究は、インプラント周囲の治癒の重要な側面を示している。さらに、インプラント材料の表面設計のための生物学的根拠を提供している。

18. 2019 年 1 月 28 日 (月) 李 憲起 抄読

Osteogenic potential of cell spheroids composed of varying ratios of gingiva-derived and bone marrow stem cells using concave microwells.

Tae JY, Lee H, Lee H, Ko Y, Park JB.

Exp Ther Med 16:2287-2294, 2018

凹面マイクロウェルを用いた歯肉由来細胞と骨髄幹細胞の異なる比率における細胞スフェロイドの骨形成能

本研究の目的は、歯肉由来および骨髄幹細胞の様々な比率からなる細胞スフェロイドにおける細胞生存率および骨形成分化能を評価することであった。細胞スフェロイドは、骨髄と歯肉由来の幹細胞の比率は：6：0（グループ1）、2：1（グループ2）、3：3（グループ3）、1：2（グループ4）、0：6（グループ5）であった。1、3、5および7日目に細胞生存率と7日目の骨形成分化能の評価を行った。または、Runx2およびオステオカルシン遺伝子の発現も評価した。結果としては、骨髄幹細胞に対する歯肉由来幹細胞の比率は、幹細胞スフェロイド形態に影響を及ぼさなかった。7日間までの細胞生存率は有意な変化を見られなかった。アルカリホスファターゼ活性も差はなかった。単純な歯肉由来幹細胞或は骨髄幹細胞と比較して、共培養した場合、Runx2とオステオカルシンの発現は増加した。結論として、共培養した幹細胞スフェロイドは、形態、生存率および高い骨形成分化能を維持した。多細胞スフェロイドの使用することで、簡単で効果的な幹細胞療法の改善が期待できるものと思われた。

19. 2019年2月4日（月）荒 敏昭 抄読

Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study.

Pasternak B, Inghammar M, Svanström H

BMJ 360:k678, 2018

フルオロキノロンの使用と大動脈瘤および大動脈解離のリスク：全国的なコホート研究
経口フルオロキノロン系抗菌薬の使用と大動脈瘤・大動脈解離の発症リスク増加との関連を検討した。炎症による交絡因子の影響を排除するため対照群はアモキシシリン使用者とした。スウェーデンで2006年7月から2013年12月に抗菌薬を処方された患者を対象とした。患者の特性、処方箋、大動脈瘤・大動脈解離の発症などに関する登録データをもとに傾向スコアでマッチさせたコホート（両群とも360,088治療イベント）を使用して後ろ向きコホート研究を行った。投与60日間における大動脈瘤・大動脈解離の発症率はフルオロキノロンが1.2件/1000人年、アモキシシリンが0.7件/1000人年だった。ハザード比は1.66（95%信頼区間1.12-2.46）であり、フルオロキノロンは大動脈瘤・大動脈解離の発症リスク増加と関連していた。また、このリスク増加は主に大動脈瘤によって生じていた。