

1. Periodontology 2000 73:241-258, 2017  
ジルコニアインプラント：～我々は現在どこに位置し、どこへ向かうのか？～
2. Sci Adv 5:eaax0672, 2019  
骨芽細胞リソソームは鉱化作用において中心的な役割を果たす
3. Int J Oral Sci 11:25, 2019  
光学的クリアリングを使用し非あ脱灰歯の3D細胞可視化について
4. J Dent Res 98:1239-1244, 2019  
実験的象牙質知覚過敏モデルにおけるCPNE7の貼付は、修復象牙質による象牙管閉鎖を誘導する
5. Journal of Endodontics 45:1357-64, 2019  
Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達と象牙質形成速度の相関
6. J Biol Chem 294:18807-18819, 2019  
高血糖により誘導される炎症性老化は、NLRC4のリン酸化を介して歯肉の老化を促進する
7. J Bone Miner Res 33:167-181, 2018  
c-Fos 欠損 Cherubism マウスは、TRAP 陽性破骨細胞が存在しないにもかかわらず MMP14 を発現するマクロファージによる炎症性骨破壊を呈する。
8. Biochem Biophys Res Commun 521:806-813, 2020  
Piezo1-Akt 経路を介した機械刺激は骨細胞の Sost 発現を抑制する
9. J Dent Res 99:107-114, 2020  
TRPM8 は高浸透圧による口腔の侵害刺激を調節する
10. Eur J Clin Nutr doi: 10.1038/s41430-019-0536-4, 2019  
口腔衛生と体重の関連：地域在住の高齢者を対象とした前向き研究
11. Int J Mol Med 42:3181-3192, 2018  
低酸素環境は、HIF-1 $\alpha$ /YAP シグナル経路を介してラット成長板軟骨細胞の分化状態の維持を促進する
12. Int J Oral Maxillofac Implants 34:1475-1481, 2019  
インプラントおよび部位特性がインプラント周囲炎の骨量減少パターンに及ぼす影響
13. J Dent Res 98:534-540, 2019  
歯周炎は慢性閉塞性肺疾患（COPD）と関連がある
14. Sci Rep 9:3825, 2019  
歯髓細胞が放出する分泌顆粒は PKR を含み、マクロファージの TNF- $\alpha$  分泌を強

かに促進する

15. Clin Oral Investig doi: 10.1007/s00784-019-03030-8, 2019  
ダブルクラウンを使用した全歯列弓再建を伴う可撤性部分床義歯の生存率：後ろ向き研究
16. J Dent Res 99:182-188, 2020  
官能化酸化グラフェンは、歯の象牙質を脱灰から保護する
17. J Biol Chem 295:1943-1959, 2020  
アメロゲニンの Ser-16 のリン酸化は、アモルファスミネラル前駆体を安定化させることにより、歯のエナメル質形成を調節する
18. Journal of Dental Research 96: 815-821, 2017  
スクレロスチン欠損は修復象牙質形成を促進する

1. 2019年9月9日（月）笠原隼男 抄読

Zirconia dental implants: where are we now, and where are we heading?

Cionca N, Hashim D, Mombelli A.

Periodontology 2000 73:241-258, 2017

ジルコニアインプラント：～我々は現在どこに位置し、どこへ向かうのか？～

チタンは数十年に及び口腔インプラントにおけるゴールドスタンダードとして存在するにもかかわらず、審美性の問題、チタンアレルギーの発生率の高まり（0.6%）、メタルフリーの需要の上昇から、代替品の探求は高まっている。代用品としてセラミックが提案されており、多くの実験的研究の結果、二酸化ジルコニウム（ジルコニア）はその代替品としての地位を得ている。ジルコニアは生体適合性、組織統合性、プラークへの低親和性、生体力学的特性に優れる。にもかかわらず、早期喪失はチタン製インプラントよりもジルコニア製インプラントの方が有意に高い。ジルコニアの破損しやすさも大きな懸念材料である。ジルコニアインプラントは材料の限界のために主に一体型インプラントシステムとして製造されてきた。最近では、さまざまなツーピースシステムが有望な結果を伴って次第に出現しているものの、いまだに大きな技術的課題が残る。革新と技術の進歩は、間違いなくジルコニアインプラントの信頼性と強度のさらなる向上につながり、新しいデザイン、連結そして再構築を可能にする。インプラントの成功と患者の満足度に影響を与えるすべての関連する技術的および生物学的要因を特定するには、追加の臨床試験が必要である。最終的な評決は、現時点ではまだ不完全である。

2. 2019年9月30日（月）荒井 敦 抄読

Osteoblastic lysosome plays a central role in mineralization.

Iwayama T, Okada T, Ueda T, Tomita K, Matsumoto S, Takedachi M, Wakisaka S, Noda T, Ogura T, Okano T, Fratzl P, Ogura T, Murakami S.

Sci Adv 5:eaax0672, 2019

骨芽細胞リソソームは鉱化作用において中心的な役割を果たす

ミネラル化は、脊椎動物の最も基本的なプロセスである。それは主に、マトリックス小胞（MV）を介してミネラル前駆体を分泌する骨芽細胞によって媒介される。これらの小胞構造は、カルシウムとリン酸塩が豊富で、酸性タンパク質などの有機物質を含んでいる。しかし、細胞内MVがどのように輸送および分泌されるかは、ほとんど不明である。本論文では、ナノレベルの解像度で石灰化をおこなっている骨芽細胞を評価するために、走査電子支援誘電顕微鏡と超解像度顕微鏡を使用し解析をおこなった。カルシウム含有小胞は、MVを含む多小胞体であることがわかった。それらはリソソームを介して輸送され、エキソサイトーシスにより分泌されることを解明した。これにより、リソソームが石灰化骨芽細胞内で非晶質リン酸カルシウムを輸送す

ることを明らかにした。

### 3. 2019年10月7日（月）川原一郎 抄読

3D cellular visualization of intact mouse tooth using optical clearing without decalcification.

Hong S, Lee J, Kim JM, Kim SY, Kim HR, Kim P.

Int J Oral Sci 11:25, 2019

#### 光学的クリアリングを使用し非脱灰歯の3D細胞可視化について

歯髄組織や歯髄腔形態の観察には、脱灰組織標本を作成するのが一般的であるが、切片標本から組織の立体像を構築することは大変な作業である。本研究では簡便な歯髄組織の立体構造観察の方法を提唱する。エナメル質と象牙質に囲まれた歯髄組織を立体像観察するために、歯の硬組織の透明化を行った。骨や歯などの硬組織の持つ光学的な屈折率よりも大きな屈折率である Benzyl alcohol and benzoate (BABB)を浸透させることで、透明化を成功させた。この光学的な透明化技術は時間がかかる脱石灰過程を行わずに、簡便で迅速な光学的透明化技術を確立した。正常および病的条件下でのマウス歯の歯髄全体の微小血管構造およびさまざまな免疫細胞分布の3D細胞レベルの視覚化を行った。本方法は、マウス歯のさまざまな歯髄組織の3D視覚化を提供することにより、歯の発達と再生に関する多様な研究方法を可能にする。

### 4. 2019年10月21日（月）堀部寛治 抄読

CPNE7 Induces Biological Dentin Sealing in a Dentin Hypersensitivity Model.

Park SH, Lee YS, Lee DS, Park JC, Kim R, Shon WJ.

J Dent Res 98:1239-1244, 2019

#### 実験的象牙質知覚過敏モデルにおけるCPNE7の貼付は、修復象牙質による象牙細管閉鎖を誘導する

象牙質知覚過敏は、象牙質の象牙細管が露出していることによって発生する。筆者らは以前に、in vivo 実験で copine 7 (CPNE7) を間接覆髄に用いることで象牙質形成を誘導できることを報告している。今回の論文は、露出した象牙質にCPNE7を貼付し、修復象牙質形成、歯の微小漏出、および象牙細管を介したCPNE7分子の浸透についての検討を行った。5匹のビーグル犬の上顎切歯の頸部象牙質を切削した。実験群の歯は切削面に ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)処理後、標識化されたCPNE7の貼付を行い、片側の対照群（切削後の歯面に処置無し）と比較した。処置から4週後、露出象牙質部位への液体浸透を、microleakage-testing deviceで解析した。また、CPNE7の象牙細管内への浸透や修復象牙質形成状態を、共焦点レーザー走査顕微鏡および電子顕微鏡で観察した。修復象牙質の形成は、象牙細管の閉鎖し、組織液の細管内浸透を減少させ、象牙質知覚過敏の発生を抑えられると考えられる。ビーグ

ル犬の切歯を用いた象牙質過敏症再現モデルは、CPNE7 貼付した実験群では、象牙質-歯髄境界部位に修復象牙質の形成が認められた。また、電子顕微鏡解析により、象牙細管内部が石灰化物によって閉鎖されていること明らかになった。microleakage-testing device による水分浸透解析では、CPNE7 投与群の微小漏出が対照群より有意に低かった ( $P < 0.05$ )。RhodamineB で標識化された CPNE7 は、共焦点レーザー顕微鏡により象牙細管内部に浸透していることが確認された。CPNE7 の露出象牙質への貼付は、象牙細管を介して修復象牙質の形成を誘導することで、象牙質知覚過敏の発生を抑制することが示唆された。

5. 2019 年 11 月 11 日 (月) 中村圭吾 抄読

A Correlation between Wnt/Beta-catenin Signaling and the Rate of Dentin Secretion.

Zhao Y, Yuan X, Bellido T, Helms JA.

Journal of Endodontics 45:1357-64, 2019

[Wnt/ \$\beta\$ -catenin シグナル伝達と象牙質形成速度の相関](#)

歯髄には象牙質を形成する象牙芽細胞が存在するが吸収する細胞が存在しないため、象牙質は生涯蓄積し続ける。Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルは、骨芽細胞と破骨細胞のバランスを調節する因子であり、歯髄においても機能している。本論文は、遺伝子改変マウスを用いて、加齢に伴う Wnt シグナル伝達の役割を検討した。筆者らはまず、マウス臼歯における象牙質量と歯髄腔の加齢による変化を検討した。すると象牙質は加齢にともない形成され、歯髄腔が狭くなった。その際、象牙質形成率は加齢により低下した。次に組織学的に形成された象牙質を観察したところ、加齢に伴い、Wnt 応答性象牙芽細胞は減少し、象牙芽細胞の増殖は低下した。次に恒常活性型  $\beta$ -catenin を発現する遺伝子改変マウスで象牙質形成を観察したところ、劇的な象牙質形成の増加を引き起こした。さらに、形成された象牙質を組織学的に解析した。恒常活性型  $\beta$ -catenin を発現するマウスでは成熟象牙芽細胞のマーカーである Nestin の発現が減少し、形成された象牙質は環状構造を持たないオステオデンディンであった。以上の結果から、Wnt シグナルは象牙質の形成を調節し、覆髄材による Wnt シグナル調整の臨床的有効性が示唆された。

6. 2019 年 11 月 18 日 (月) 尾崎友輝 抄読

Hyperglycemia-induced inflamm-aging accelerates gingival senescence via NLRC4 phosphorylation.

Zhang P, Wang Q, Nie L, Zhu R, Zhou X, Zhao P, Ji N, Liang X, Ding Y, Yuan Q, Wang Q.

J Biol Chem 294:18807-18819, 2019

[高血糖により誘導される炎症性老化は、NLRC4 のリン酸化を介して歯肉の老化を促進](#)

する

近年では、炎症性老化は糖尿病の合併症の進行に関連性があると考えられている。老化関連分泌表現型 (SASP) と局所における細胞の老化は、炎症性老化の主な原因である。しかし、糖尿病性歯周炎への関与についてはあまり明確になっていない。歯肉は歯周組織の最初の宿主防御であり、マクロファージは重要な SASP を運ぶ細胞である。今回の研究は、高血糖が糖尿病マウスとマクロファージの歯肉組織の炎症性老化を促進する分子メカニズムを調査した。高血糖は、糖尿病マウスの歯肉組織における浸潤マクロファージの老化を促進させることを実証した。同時に、高血糖は歯肉組織の老化細胞の局所的な負荷を上昇させ、in vitro において血清中の SASP 因子の分泌を誘導した。さらに、in vitro で、高血糖は NLRC4 のリン酸化を介してマクロファージの老化と SASP 因子の分泌を誘導し、IRRF8 依存性経路を介して NF- $\kappa$ B/Caspase-1 カスケードを促進した。NLRC4 または IRF8 の欠如は、高血糖による細胞老化とマクロファージの SASP 分泌を抑制した。さらに、糖尿病治療薬メトホルミンによる処理は、NLRC4 のリン酸化を阻害し、高血糖症による細胞老化と SASP 分泌を著しく減少させることが明らかとなった。本研究は、高血糖が歯肉組織の炎症性老化を誘導することを実証し、NLRC4 が糖尿病関連合併症の治療標的となりうることを示唆した。

7. 2019年11月25日(月) 小出雅則 抄読

Cherubism Mice Also Deficient in c-Fos Exhibit Inflammatory Bone Destruction Executed by Macrophages That Express MMP14 Despite the Absence of TRAP+ Osteoclasts.

Kittaka M, Mayahara K, Mukai T, Yoshimoto T, Yoshitaka T, Gorski JP, Ueki Y.

J Bone Miner Res 33:167-181, 2018

c-Fos 欠損 Cherubism マウスは、TRAP 陽性破骨細胞が存在しないにもかかわらず MMP14 を発現するマクロファージによる炎症性骨破壊を呈する。

酒石酸耐性酸性ホスファターゼ (TRAP) 陽性の破骨細胞は、炎症性関節炎の限局性骨破壊の原因となる唯一の骨吸収細胞である。著者らは、SH3 ドメイン結合タンパク質 2 (SH3-domain binding protein 2, SH3BP2) のホモ接合型機能獲得変異を伴うケルビズム (Sh3bp2KI /KI) のモデルマウスは、自己炎症性関節破壊を発症することを示した。この研究では、c-Fos 欠損と Sh3bp2KI/KI の 2 重遺伝子改変マウスが 12 週齢で破骨細胞の非存在下にも関わらず脛骨遠位で骨糜爛を呈することが示された。MMP によって生成される骨吸収のマーカである血清 I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (ICTP) のレベルは上昇したが、カテプシン K によって生成される別の骨吸収マーカである血清 I 型コラーゲン-C-テロペプチド (CTX) のレベルは増加しなかった。c-Fos 欠損 Sh3bp2KI/KI マウスの炎症関節で MMP レベルは増加した。骨吸収小窩には

多数の F4/80 マクロファージが含まれており、マクロファージの欠損により骨糜爛は消失した。更に、MMP14 阻害剤である NSC405020 の投与は、c-Fos 欠損 Sh3bp2KI/KI マウスの骨糜爛を抑制した。NF- $\kappa$ B 経路の活性化後、c-Fos 欠損 Sh3bp2KI/KI マウスの M-CSF 依存性マクロファージは MMP14 の産生量が増加した。RANKL 欠損 Sh3bp2KI/KI マウスは骨吸収を喪失していたが、c-Fos 欠損 RANKL 欠損 Sh3bp2KI/KI の 3 重遺伝子改変マウスは骨糜爛を回復した。これらの結果は、マクロファージが形質転換により溶骨性となることを示唆する。破骨細胞以外の細胞が炎症性骨疾患で限局的な骨破壊を引き起こす可能性を示した。炎症性骨吸収において破骨細胞以外の形質転換マクロファージが骨破壊に関与する可能性が示された。

#### 8. 2019 年 12 月 9 日 (月) 高橋直之 抄読

Mechanotransduction via the Piezo1-Akt pathway underlies Sost suppression in osteocytes.

Sasaki F, Hayashi M, Mouri Y, Nakamura S, Adachi T, Nakashima T.

Biochem Biophys Res Commun 521:806-813, 2020

#### Piezo1-Akt 経路を介した機械刺激は骨細胞の Sost 発現を抑制する

骨細胞は、骨芽細胞と破骨細胞の機能を調整することにより、骨の恒常性の重要な調節因子として機能している。また、骨細胞は、常に機械的な力にさらされており、その力を認識するが、骨細胞の機械的シグナル伝達の分子メカニズムはよく理解されていない。著者らは、骨細胞株 IDG-SW3 を用いて、機械的シグナルを解析し、イオンチャンネル Piezo1 が機械的シグナルを化学シグナルに変えるのに重要な役割を果たしていることを明らかにした。選択的 Piezo1 アゴニストである Yoda1 は、細胞内カルシウム動員を増加させ、スクレロステチンの発現 (Sost 発現) を用量依存的に減少させた。また、IDG-SW3 細胞に機械的伸張刺激を与えると Sost 発現は抑制される。この抑制は、Piezo1 の阻害剤である GsMTx4 で処理すること、および Piezo1 を欠損させることにより、キャンセルされた。さらに、Yoda1 による Sost 発現抑制は、Akt 阻害剤 (Akt inhibitor IV) 処理によりキャンセルされた。以上より、骨細胞における Piezo1-Akt 経路の活性化が、機械的伸張刺激によって誘導される Sost 発現抑制に必要であることが示唆された。

#### 9. 2019 年 12 月 16 日 (月) 上田 敬介 抄読

TRPM8 Mediates Hyperosmotic Stimuli-Induced Nociception in Dental Afferents.

Lee PR, Lee JY, Kim HB, Lee JH, Oh SB.

J Dent Res 99:107-114, 2020

#### TRPM8 は高浸透圧による口腔の侵害刺激を調節する

甘い食べ物は露出した象牙質へ高浸透圧による、象牙質知覚過敏と呼ばれる突然の激

しい歯痛を引き起こします。高浸透圧の刺激が歯の一次求心性（DPA）ニューロンをどのように興奮させ、象牙質知覚過敏につながるかは未だ知られていません。この研究は、TRPM8（低温感知、メントールにより活性化する受容体）が、成体マウスの一次求心性ニューロンへの高浸透圧刺激に応答することを明らかにしました。単一細胞逆転写ポリメラーゼ連鎖反応により、TRPM8はDPAニューロンのサブセットで発現し、TRPM8はTRPV1およびPiezo2と高度に共局在化することが明らかになりました。免疫組織化学分析により、DPAニューロンのTRPM8発現も確認されました。Fura-2ベースのカルシウムイメージングを使用することにより、高浸透圧のスクロース溶液により、三但神経節ニューロンで一過性のカルシウムが誘発されました。これは、選択的TRPM8アンタゴニスト（AMTB）によって大幅に阻止されました。露出した象牙質への高浸透圧刺激後の脊髄三但神経核におけるc-fos発現の変化をさらに調べると、c-fosのmRNAおよびタンパク質発現は増加し、AMTBにより減少しました。特に脊髄三但神経中間亜核から尾側亜核（Vi/Vc）にかけては減少が顕著であった。我々の結果は、DPAニューロンで発現したTRPM8が成体マウスの高浸透圧センサーとして歯痛を媒介する可能性があるということを示唆している。

10. 2020年1月6日（月）川原一郎 抄読

Association of oral health with body weight: a prospective study in community-dwelling older adults.

Kiesswetter E, Keijsers B, Volkert D, Visser M.

Eur J Clin Nutr doi: 10.1038/s41430-019-0536-4, 2019

**口腔衛生と体重の関連：地域在住の高齢者を対象とした前向き研究**

高齢者の不必要な体重減少はフレイルに繋がる重要な要素である。本研究は、体重減少に影響する要因の中で口腔環境の変化との関連性について、10年間のコホート調査を行った。

方法：アムステルダムでの縦断的老化研究から得られた657人のオランダ在住高齢者（66.4±5.8歳、女性54%）の10年間の追跡調査によるデータを用いた。BW、および12の口腔衛生変数（歯、義歯、9つの口腔問題、自己評価の口腔衛生）が2005/07および2015/16に評価された。口腔の健康とBWの関連は混合モデルとして分析された。

結果：平均BWは、ベースラインで79.1±13.3kg、フォローアップで77.6±13.8kgで、2kg程度の減少がみられた。体重減少と口腔環境の指標に関連性は認められなかったが、口腔状態の自己評価とは強い関連性が認められた。高齢者においては、口腔環境を管理するのみならず自分の口腔環境が良いという自覚が持てる必要があることが明らかとなった。



11. 2020年1月20日(月) 李 憲起 抄読

Hypoxia promotes maintenance of the chondrogenic phenotype in rat growth plate chondrocytes through the HIF-1 $\alpha$ /YAP signaling pathway.

Li H, Li X, Jing X, Li M, Ren Y, Chen J, Yang C, Wu H, Guo F.

Int J Mol Med 42:3181-3192, 2018

低酸素環境は、HIF-1 $\alpha$ /YAP シグナル経路を介してラット成長板軟骨細胞の分化状態の維持を促進する

Hippo-yes-associated protein(YAP)シグナル伝達経路は、軟骨細胞の分化と成長の制御について重要な役割を果たすことが明らかにされた。成長板軟骨組織は無血管であり、低酸素環境において軟骨細胞分化を維持するために、低酸素誘導因子 HIF-1 $\alpha$  が深く関与される。本研究では、軟骨細胞の YAP の調節における低酸素症と HIF-1 $\alpha$  の役割が調査され、低酸素環境下で、軟骨細胞の分化状態、HIF-1 $\alpha$  および YAP 活性化の維持が時間依存的に促進することが示し、さらに、低酸素後の再酸素化で、低酸素によって引き起こされる YAP の活性化などを抑制されることが明らかにした。したがって、低酸素が HIF-1 $\alpha$  を介して YAP 活性化を促進し、HIF-1 $\alpha$  /YAP シグナル伝達軸は、成長板軟骨細胞の分化状態の維持を制御する上で重要な役割を果たす可能性があります。

12. 2020年1月27日(月) 村上 聡 抄読

Impact of Implant and Site Characteristics on the Pattern of Bone Loss in Peri-implantitis.

Shatta A, Bissada NF, Ricchetti P, Paes A, Demko C.

Int J Oral Maxillofac Implants 34:1475-1481, 2019

インプラントおよび部位特性がインプラント周囲炎の骨量減少パターンに及ぼす影響

目的：部分的無歯顎患者のインプラント周囲炎における骨吸収のパターンに影響を与える可能性のあるインプラントや部位の特性と患者との関連について評価する。

材料と方法：今回の後向き研究では、歯科インプラントを使用した部分的無歯顎患者の記録は、性別、年齢、喫煙、糖尿病についてまとめられた。インプラントについては、部位、機能年数、隣接するインプラントの存在、直径、骨移植部位、インプラントプラットフォームについてまとめられ、これらの変数はすべて以前の歯周チャートとレントゲン写真から取得した。その後、インプラントは2つの主要なグループに分類された。(1)レントゲン写真にみられる進行性の辺縁骨の変化として補綴処置後少なくとも12か月でベースラインと比較して2スレッド以上の吸収が存在すると定義された骨吸収グループ(2)骨の変化または骨レベルの変化が検出されないと定義される骨吸収が2スレッド以下のグループとした。骨吸収グループは、そのパターンに従って垂直性、水平性および混在型の3つにわけられた。記述分析を適用してパターン

の頻度を評価した。患者/インプラントの特性と骨吸収パターンとの優位な相関があるかについて統計的回帰モデルを使用して検索した。

結果：合計 540 のインプラントを含む 304 のチャートが選択基準を満たした。患者ごとに1つのランダムに Microsoft Excel を用いて選択されたインプラントが本研究に含まれている。これらのうち、検査されたチャートの 157 (51.6%) は男性であり、147 (48.4%) は女性であった。インプラントを埋入した患者の平均年齢は  $63.9 \pm 11.4$  歳 (範囲 27~85 歳) で、インプラントは 12~120 か月 (中央値: 37 か月) 機能していた。骨吸収が生じたインプラントの割合は 24.7% (304 本のうち 75 本) だった。骨吸収のパターンはそれぞれ垂直型 65%、水平型 22%、混在型 13% だった。外科的骨移植部位に植立されたインプラントは狭径あるいは広径インプラントのいずれかでも垂直的骨吸収のオッズを増加させた (狭径タイプ OR=2.5 [p=.04]、広径タイプ OR3.1 [p=.01])。隣接するインプラントの存在により水平方向の骨吸収 (OR=5.1) のオッズが有意に (p=.003) 増加した。

結論：歯科インプラントの約 4 分の 1 (24.7%) に通常の生理的リモデリングを超える骨吸収がみられた。単一インプラント周囲の垂直的骨吸収が最も一般的なパターン (65%) で、特に骨移植部位に植立された広径インプラントの 3.1 に対して、狭径インプラントの 2.5 というオッズ比だった。隣接するインプラントがある場合、水平方向の骨吸収のオッズは 5.1 (p=.003) だった。

13. 2020 年 2 月 10 日 (月) 山賀孝之 抄読

Periodontitis Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, Suma S, Shibata Y, Shimazaki Y, Hata J, Ninomiya T, Nakanishi Y, Inoue H, Yamashita Y.

J Dent Res 98:534-540, 2019

#### 歯周炎は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) と関連がある

歯周炎と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) はともに共通の病態生理学的プロセスをもつことで知られているが、両者の関係は完全には明らかにされていない。本研究の目的は、喫煙を考慮したうえで、歯周炎が COPD の発症リスクを高めるという仮説を検証することであった。コホート集団に対して 5 年間のフォローアップを行った。対象は、COPD 歴のない日本の 60 歳以上 900 名の地域住民 (年齢:  $68.8 \pm 6.3$  [平均  $\pm$  SD], 男性 46.0%) であった。少なくとも 1 本の歯を持つものを対象とし、ベースライン時の歯周炎の重症度にしたがって 3 つのカテゴリー (無/軽度, 中程度, 重度) に分類された。COPD の診断基準はスパイロメーターにより 1 秒量 (FEV1) を努力肺活量 (FVC) で割った 1 秒率 (FEV1%) の値が  $<0.7$  および  $<$  正常下限値 (LLN) とした。ポアソン回帰により歯周炎の重症度に応じて COPD を発症する相対リスク (RR) を計算した。人口帰属割合 (PAF) も計算された。フォローアップ中に 22 名

(2.4%) の被験者が COPD を発症した。歯周炎のない/軽度の被験者と重度歯周炎の被験者間で COPD のリスクが有意に増加した (RR = 3.55; 95%信頼区間[CI], 1.18-10.67)。カテゴリー (RR = 1.48; 95%CI, 0.56-3.90)。喫煙強度を含む潜在的な交絡因子を調整してもなお、重度歯周炎と COPD リスクとの関連性は有意であった (RR = 3.51; 95%CI, 1.15-10.74)。さらに、歯周炎の重症度と COPD リスクとの間には有意な正の相関関係があった (P for trend = 0.043)。歯周炎による COPD の PAF は 22.6%であった。これらの結果は COPD のリスク因子としての歯周炎の潜在的な重要性を示唆している。

14. 2020 年 2 月 17 日 (月) 三好弥恵 抄読

Dental pulp cell-derived powerful inducer of TNF- $\alpha$  comprises PKR containing stress granule rich microvesicles.

Suzuki S, Fukuda T, Nagayasu S, Nakanishi J, Yoshida K, Hirata-Tsuchiya S, Nakao Y, Sano T, Yamashita A, Yamada S, Ohta K, Shiba H, Nishimura F.

Sci Rep 9:3825, 2019

[歯髄細胞が放出する分泌顆粒は PKR を含み、マクロファージの TNF- \$\alpha\$  分泌を強力に促進する](#)

歯髄組織は、人体で観察される最も深刻な急性炎症のいくつかを引き起こすことが知られている。我々は、歯髄細胞がマクロファージからの TNF- $\alpha$  産生を誘導する因子を分泌することを発見し、この因子を dental pulp cell-derived powerful inducer of TNF- $\alpha$  (DPIT) と命名した。DPIT は歯髄細胞で誘導され、microvesicles (MVs) を介してレシピエント細胞に輸送される。歯髄細胞を PKR 阻害剤で処理すると、DPIT 活性が著しく抑制され、細胞内で弱いインターフェロンシグナルが構成的に活性化された。歯髄細胞由来の DPIT 含有上清で刺激すると、レシピエントマクロファージでは NF- $\kappa$ B と JNK や p38 などの MAP キナーゼが活性化された。プロテオミクス解析により、GAPDH、 $\beta$ -アクトチン、HSPA8、HSP110、HSP70、HSPD1 などの MV マーカータンパク質だけでなく、歯髄細胞の上清に存在するストレス顆粒関連タンパク質が存在した。さらに、歯髄細胞由来 MVs に巨大分子 AHNAK (a ubiquitously expressed giant phosphoprotein) および PKR (dsRNA-activated protein kinase) が検出された。歯髄細胞での AHNAK の遺伝子サイレンシングにより DPIT 活性が低下した。したがって、DPIT のコアタンパク質は PKR であり、PKR は AHNAK とのストレス顆粒凝集体で活性状態に維持され、MVs を介して輸送されるように考えられた。TNF- $\alpha$  誘導に対する DPIT の活性は、グラム陰性細菌エンドトキシンの活性よりもはるかに強力だった。以上の結果は、ストレス顆粒が凝集し、マクロファージに強力な炎症シグナルを誘発するため、活性化 PKR が MV を介して輸送されることを初めて報告する。

15. 2020年3月2日(月) 笠原隼男 抄読

Survival rate of removable partial dentures with complete arch reconstruction using double crowns: a retrospective study.

Yoshino K, Ito K, Kuroda M, Sugihara N.

Clin Oral Investig doi: 10.1007/s00784-019-03030-8, 2019

**ダブルクラウンを使用した全歯列弓再建を伴う可撤性部分床義歯の生存率：後ろ向き研究**

二重歯冠を保持する取り外し可能な部分床義歯 ( double-crown-retained removable partial dentures: DRPD) は、部分的無歯列弓の場合に有効な治療オプションである。システムティックレビューにて、6~10年の観察期間後の DRPD の生存率は 66.7~98.6%であり、3.4~6年の観察期間後の支台歯の生存率は 82.5~96.5%であったと報告されているが、10年以上を調査した研究はほとんどない。この研究の目的は、支台歯と DRPD の生存率と、それに影響する要因を臨床的に調査することであった。

研究デザインは後ろ向きコホート研究である。アンケート票を DCPD を採用していた歯科医師 42 名に送付し、義歯や支台歯の生存期間や関連する項目について調査した。

調査の結果から、DRPD は 20 年以上にわたり機能し、患者の口腔健康に寄与できることが示され、顎に残っている歯が少ない場合、DRPD は支台歯が重要でない場合でも、残りの歯を利用する適切な治療法であることが示唆された。義歯つくりなおしとなる主たる原因は「歯の喪失」であったが、これは使用されている支台歯数に左右されることが示唆された。

16. 2020年3月9日(月) 定岡 直 抄読

Functionalized Graphene Oxide Shields Tooth Dentin from Decalcification.

Nizami MZI, Nishina Y, Yamamoto T, Shinoda-Ito Y, Takashiba S.

J Dent Res 99:182-188, 2020

**官能化酸化グラフェンは、歯の象牙質を脱灰から保護する**

官能化酸化グラフェン(f-GO)を HA と象牙質のプレートそれぞれコーティングし、脱灰溶液 (EDTA+クエン酸) 中に浸し 37°C・24、72 時間処理を行なった。SEM 像では脱灰から保護され、ミュータンス菌の繁殖も抑制されていた。細胞毒性はポピオンヨードに比べはるかに少なかった。次に GO-Ag, GOAg-calcium fluoride (CaF<sub>2</sub>), GO-CaF<sub>2</sub>, GO-zinc (亜鉛), and GO-tricalcium phosphate (Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) (リン酸カルシウム) という 5 つの官能化酸化グラフェンを作製し走査電子顕微鏡(SEM)、透過型電子顕微鏡 (TEM) 等で評価した。GO-Ag、GO-Ag-CaF<sub>2</sub>、及び GO-CaF<sub>2</sub> は、変色することなく脱灰を予防。その中でも GO-Ag および GO-Ag-CaF<sub>2</sub> は S. mutans の繁殖を阻害した。一方で高濃度 (0.1 w/v%) 配合を除いて細胞毒性は見られなかった。

17. 2020年3月23日(月) 高橋直之 抄読

Amelogenin phosphorylation regulates tooth enamel formation by stabilizing a transient amorphous mineral precursor.

Shin NY, Yamazaki H, Beniash E, Yang X, Margolis SS, Pugach MK, Simmer JP, Margolis HC.

J Biol Chem 295:1943-1959, 2020

**アメロゲニンの Ser-16 のリン酸化は、アモルファスミネラル前駆体を安定化させることにより、歯のエナメル質形成を調節する**

エナメル質は、エナメルロッドと呼ばれる炭酸ヒドロキシアパタイトの長い結晶の織り交ぜられた配列で構成されている。アメロゲニン (AMELX) は、主要な細胞外エナメル基質タンパク質であり、エナメル質形成に不可欠な役割を果たす。以前我々は、完全長の AMELX は i 秩序化されるエナメルロッドで観察されるような高次の石灰化超分子集合体を形成することを示した。in vitro において、AMELX (Ser-16) のリン酸化は、エナメル質形成における初期ネラル相であるアモルファスリン酸カルシウム (ACP) を安定化する能力を強化し、アパタイト結晶の形成を防ぐ。AMELX のリン酸化が起こらないように、Ser-16 から Ala-16 への置換を伴うノックイン (KI) マウスモデルを生成した。電顕分析より、リン酸化 AMELX の非存在下で、KI エナメル質はエナメル質の特徴であるエナメルロッドを欠いていた。また、象牙質エナメル質接合部は垂直に組織化されていない短い結晶の配列を示した。KI エナメル質も形成不全と多数の表面欠陥を示した。一方、ヘテロ接合エナメル質は KI と WT の両方の特徴を持つ可変的なモザイク構造を示した。KI エナメル質では、ACP からアパタイトへの結晶変換が著しく速く行われた。また、エナメルロッドが存在しないことと一致して、分泌型の KI エナメル芽細胞はトームスのプロセスを欠いていた。以上より、AMELX の Ser-16 のリン酸化は、ACP 相の変換とエナメル質結晶成長の調節、およびエナメル芽細胞の機能の維持に重要な役割を果たすことが示された。

18. 2020年3月30日(月) 中村圭吾 抄読

Sclerostin Deficiency Promotes Reparative Dentinogenesis.

Collignon AM, Amri N, Lesieur J, Sadoine J, Ribes S, Menashi S, Simon S, Berdal A, Rochefort GY, Chaussain C, Gaucher C.

Journal of Dental Research 96: 815-821, 2017

**スクレロスチン欠損は修復象牙質形成を促進する**

SOST 遺伝子は骨リモデリングを負に制御するスクレロスチンをコードする。スクレロスチンは歯の形成に関与していることが報告されているが、歯髄治療における潜在的な役割は不明である。本論文は、Sost 欠損マウスを使用して修復象牙質形成におけ

るスクレロステチンの役割を検討した。筆者らはまず、スクレロステチンの歯髄腔容積への影響を調べるため、マイクロCTでマウス臼歯の歯髄腔容積を経時的に測定した。3ヶ月齢と6ヶ月齢のSost欠損マウスにおいて、上顎臼歯の歯髄腔はWTと比較して狭かった。次にSost欠損マウスの修復象牙質形成量を経時的にマイクロCTで測定した。するとSost欠損マウスにおいて修復象牙質形成が促進されていた。形成された修復象牙質を組織学的に解析したところ、Sost欠損マウス修復象牙質のコラーゲンにより早期に結合し、形成された修復象牙質はオステオポンチンと象牙質シアロタンパク質を含むことが示された。また、修復象牙質に隣接する細胞でスクレロステチンが発現していた。さらに、スクレロステチンの歯髄細胞の骨形成能への影響を調べるため、生後3日のマウス臼歯胚から歯髄細胞を分離し、石灰化培地で培養した。するとSost欠損マウス由来の歯髄細胞は石灰化能が高いことが示された。

以上の結果から、修復象牙質形成過程においてスクレロステチンが発現しており、スクレロステチンの阻害が歯髄保存療法に有効な可能性があることが示唆された。