



Symposium 2023

Oral Medicine Research Center

2023. 12. 8. FRI.
16:00~ ROOM 502

Program

司会：日高真純

- 16:00 センター長挨拶

座長：平田雅人

- 16:05-16:35
「抗がん剤作用機序に関する基礎研究と臨床・創薬への展開」
口腔医学研究センター 北尾洋之

座長：日高真純

- 16:35-16:50
「口腔感染症における免疫受容体とそのシグナル関連分子の役割」
機能生物化学講座 感染生物学分野 豊永憲司

- 16:50-17:05
「イタコン酸によるグルタチオン代謝異常に起因したがん細胞増殖抑制機構」
生体構造学講座 機能構造学分野 林 慶和

座長：田中芳彦

- 17:05-17:20
「染色体不安定性がもたらす功罪 ～腫瘍悪性化と抗腫瘍効果～」
口腔医学研究センター 飯森真人

休憩 (17:20-17:30)

座長：岡 暁子

- 17:30-17:45
「歯周病に起因する認知症発症の新しいメカニズムの解明」
機能生物化学講座 感染生物学分野 岸川咲吏

座長：池田哲夫

- 17:45-18:00
「Long COVID に対する上咽頭擦過療法の有効性メカニズムの組織学的解析」
総合医学講座 耳鼻咽喉科学分野 西 憲祐

- 18:00-18:15
「健康寿命延伸を目指した‘口から全身保健指導プログラム’の構築」
福岡歯科大学医科歯科総合病院 呼吸器・循環器内科、健診センター
福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 得能智武

- 18:15-18:30
「保育施設における玩具の現実的で実施継続が可能な消毒方法」
福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 荒川満枝

- 18:30 センター副長挨拶

Special Lecture

座長 口腔医学研究センター センター長 平田雅人

「抗がん剤作用機序に関する基礎研究と臨床・創薬への展開」

口腔医学研究センター 北尾洋之

がん薬物療法は原発巣腫瘍の外科的切除のみで治癒が見込めないときの治療選択肢である。その中でも抗がん剤を用いたがん化学療法は歴史も古く、治療に広く用いられている。しかし、その作用メカニズムについては説明が不十分であることも多い。

私たちはこれまで製薬企業や臨床医と共同で、抗がん剤の作用メカニズムに関する研究を基礎、臨床の両面から行ってきた。本発表では、主に 2014 年に日本で上市された新しい経口ヌクレオシド系抗悪性腫瘍薬ロンサーフに関する研究について紹介したい。ロンサーフの抗腫瘍成分トリフルリジンはがん細胞の DNA に取り込まれることで抗腫瘍効果を発揮すると考えられていたが、私たちはトリフルリジンが S 期に複製ストレスを誘導すること、さらに生細胞ライブイメージング解析により p53 が正常ながん細胞では細胞老化を、p53 変異を持つがん細胞では染色体分配異常を経て細胞死を引き起こすことを明らかにした。

さらに私たちは DNA に取り込まれたトリフルリジンが抗体で検出できることを見だし、臨床医の協力を得て、ロンサーフ内服患者の腫瘍や末梢血単核球でのトリフルリジン検出に初めて成功した。現在、耐性化を克服するための標的分子の探索を進めている。私たちの行う基礎研究から臨床・創薬への展開の試みとその可能性について議論したい。

New Members presentation

座長 常態系プラットフォームリーダー
細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野 日高真純

「口腔感染症における免疫受容体とそのシグナル関連分子の役割」

機能生物化学講座 感染生物学分野 豊永憲司

免疫応答において重要な役割を担うマクロファージや樹状細胞といった骨髄系細胞には、病原体センサーとして様々な自然免疫受容体が発現している。これらの受容体は、病原体関連分子パターンを介して病原体を認識することから、パターン認識受容体とも呼ばれ、Toll 様受容体 (TLRs) や NOD 様受容体 (NLRs)、RIG-I 様受容体 (RLRs) などがよく知られている。そのリガンドは、病原体特有のタンパク質や核酸、糖鎖など多岐にわたるが、近年になって、糖脂質などの脂質成分を認識する C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptors; CLR) の存在も明らかとなってきた。一方で、口腔内には、口腔感染症の原因となる様々な病原微生物が存在することが知られているが、これらの病原微生物が宿主免疫を介して病態形成に至る機構には未だ不明な点が多い。

こうした背景から我々は、口腔での病原微生物感染に対する宿主防御応答に関して、免疫受容体およびそのシグナル関連分子の観点から研究に着手した。本演題では特に、う蝕原生細菌や *Candida albicans* に対する防御応答における役割について議論したい。

「イタコン酸によるグルタチオン代謝異常に起因したがん細胞増殖

抑制機構」

生体構造学講座 機能構造学分野 林 慶和

イタコン酸 (IA) は、クエン酸回路において、アコニット酸脱炭酸酵素を介して合成される有機酸である。近年、炎症下における IA による急性炎症制御機構の存在が報告されたものの、がんの病態における IA の意義についてはよく分かっていない。そこで、本研究では、がん細胞に対する IA の直接的作用についてメラノーマ細胞株 (B16) を用いて検討した。

In vitro において、B16 細胞株に細胞膜透過型 IA である 4-オクチルイタコン酸 (OI) を添加したところ、濃度依存的に細胞増殖を抑制した。そこで、OI 添加後

の B16 細胞の遺伝子発現についてトランスクリプトーム解析を行い、網羅的に解析したところ、OI 添加によって、抗酸化物質として知られるグルタチオンの代謝関連遺伝子群における顕著な発現変動を認めた。その後の解析から、細胞内 IA 濃度上昇によるグルタチオン濃度の低下、活性酸素種量の増大が確認された。さらに、OI 添加によって、ミトコンドリア複合体Ⅱの活性が抑制され、ミトコンドリア呼吸能の顕著な低下が誘導された。最後に、*in vivo*においても OI による顕著な腫瘍増殖抑制効果を認め、そのメカニズムの 1 つとしてグルタチオン代謝異常の存在が示唆された。

これらの結果から、IA が細胞内のグルタチオン枯渇を通じた抗酸化システム破綻およびミトコンドリア機能損傷を誘導し、強力ながん細胞増殖抑制作用を発揮することが示唆された。

座長 病態系プラットフォームリーダー
機能生物化学講座 感染生物学分野 田中芳彦

「染色体不安定性がもたらす功罪 ～腫瘍悪性化と抗腫瘍効果～」

口腔医学研究センター 飯森真人

染色体不安定性は染色体数が増える異数性の原因であると考えられている。異数性はがん化、がんの悪性化あるいは抗がん剤抵抗性獲得などに寄与すると考えられているが、その要因としてスピンドルチェックポイント異常、姉妹染色分体の接着異常、動原体-微小管結合ダイナミクスの異常、多極性紡錘体形成そしてDNA複製ストレスや損傷などが報告されている。

我々は微小管制御因子 EB2 が分裂期に CDK1 および Aurora B によってリン酸化されることで紡錘体微小管との結合が負に制御されることを見出した。リン酸化を阻害すると紡錘体微小管の過剰な安定化と異数性形成を誘導したことより、EB2 の制御で染色体の安定性が保証されることが明らかとなった (Iimori et al. *Nat. Commun.*, 2016)。さらに、全ゲノム複製を起こしたがん細胞はキネシンモータータンパク質 Eg5 の活性化レベル依存的に多極性の染色体分配を起こし、これが不均一性を持った異数性形成に寄与することが示された (Shu et al. *J. Cell. Sci.*, 2019)。

一方で我々は染色体不安定性を利用した制がん効果にも着目している。トリフルオロチミジンは DNA 複製ストレスをあたえながらも細胞周期の進行が継続することで、大規模な染色体分配異常とその後の細胞死を誘導した。本講演では、染色体不安定性およびその治療応用に関する研究成果と今後の展望を議論したい。

座長 臨床歯学系プラットフォームリーダー
成長発達歯学講座 成育小児歯科学分野 岡 暁子

「歯周病に起因する認知症発症の新しいメカニズムの解明」

機能生物化学講座 感染生物学分野 岸川 咲吏

歯周病は若年者から高齢者まで幅広い世代に存在する感染症の一つである。歯周病は歯を喪失する最も大きな原因であるが、口腔だけでなく、脳や心臓などの他の臓器にも様々な影響を与えることが広く知られている。最近では高齢者の歯周病罹患患者は非罹患患者に比べて認知症リスクが高いことや、認知症患者は認知症発症前に不安や抑うつなどの精神障害を起こしやすいことが明らかになっている。これら精神障害の発症には免疫細胞が関与しているとの報告もあるが、歯周病原細菌感染が若年者の脳に与える神経免疫学的なリスクについてはよく分かっていない。そこで我々は、若年者が長期にわたって歯周病に罹患すると脳に神経免疫学的な変化が起きることによって精神障害が誘導され、認知症発症の基盤が形成されるのではないかと仮定した。若年者の脳に対する歯周病原細菌感染のリスクが明らかになれば、新たな予防法の提唱や治療法の開発、さらに QOL の上昇に繋がると期待できる。

我々は、歯周病原細菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* W83 株を用いてマウス歯周病モデルを構築してきた。本研究では、*P. gingivalis* 感染によるマウス歯周病モデルを活用し、若年齢マウスの脳組織に対する *P. gingivalis* 感染の影響と、その影響によるマウスの行動変容に着目して、歯周病菌感染による脳組織への免疫学的影響を明らかにすることを目的とする。本発表では、*P. gingivalis* 感染マウスの行動変化とそれに基づく今後の解析について報告する。

座長 医学系プラットフォームリーダー
総合医学講座 内視鏡センター 池田哲夫

「Long COVID に対する上咽頭擦過療法の有効性メカニズムの
組織学的解析」

総合医学講座 耳鼻咽喉科学分野 西 憲祐

上咽頭の気道線毛上皮には、SARS-CoV-2 侵入因子の発現が高いため SARS-CoV-2 感染の主要な標的である。COVID-19 罹患後には上咽頭の炎症が残存し、慢性上咽頭炎の治療法である EAT が Long COVID の症状改善に有効であることが報告されている。感染後の上咽頭の炎症残存の原因は何らかの免疫応答と考えられるが、その原因の詳細、並びに EAT の有効性のメカニズムに関してはわかっていないことが多い。COVID-19 罹患後の組織における SARS-CoV-2 抗原の持続性が宿主の免疫応答に影響を及ぼし、抗原は長期間にわたって人体の様々な部位に持続する。

そこで我々は Long COVID 患者の上咽頭粘膜を生検し、SARS-CoV-2 RNA の有無を *in situ hybridization* 法で検証した。その結果、上咽頭には長期間にわたりウイルス RNA が残存しており、抗原の持続性が Long COVID 患者の長引く上咽頭炎の原因の一つである可能性があると推察された。更に、同患者群に対して、EAT を継続的に施行した後に再度上咽頭を生検を行った。EAT 前後の上咽頭標本におけるウイルス RNA 及び Long COVID 患者で発現が亢進し、Long COVID の原因の一つともされる炎症誘発性サイトカイン IL-6、TNF- α の発現変化を比較することで、EAT 有効性のメカニズムを組織学的に考察した研究結果を提示する。

「健康寿命延伸を目指した‘口から全身保健指導プログラム’の構築」

福岡歯科大学医科歯科総合病院 呼吸器・循環器内科、健診センター
福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 得能智武

学童期の歯科健診や歯磨き習慣の普及、歯科治療の充実などにより、近年は齲歯患者が着実に減少しているが、進行した歯周病を有する者が増えている。歯周病は糖尿病や虚血性心疾患などの生活習慣病の発症や増悪と関連があり、健康寿命短縮に繋がる事が報告されている。成人後には歯科健診受診率は低くなり、明らかにこの事が歯周病の発症・重症化を招いている。

本院の健診センターでは、医師、歯科医師、看護師(保健師)、歯科衛生士の多職種連携により、通常的生活習慣病予防健診に加え歯科健診を行っている。この実績を基盤として、多職種連携で生活習慣病予防健診と歯科健診を組み合わせた「口から全身保健指導プログラム」を構築する。口腔から全身の健康促進を啓発し、口腔疾患を早期に治療、患者教育することで生活習慣の改善、ひいては生活習慣病の発症や増悪予防に繋がるか検討する事を目指す。本研究では多職種連携を基盤として、本邦では未だ作られていない生活習慣病予防健診と歯科健診所見を合体したデータベースを構築し新たな知見をもたらすことが期待される。

「保育施設における玩具の現実的で実施継続が可能な消毒方法」

福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 荒川満枝

目的：乳幼児は適切なタイミングで手指衛生を行うことが難しい。特に COVID-19 パンデミック下では、多数の児が共有する保育所等施設の玩具の消毒が重要課題となった。そこで、実際の保育の現場で使用されている玩具に対する、効果的で、保育スタッフの実施継続が可能な消毒方法を確立したいと考えた。

方法：2022年9月より10月まで、X保育施設で乳幼児使用の、プラスチック製、木製と布製等の玩具を対象として、エタノール、次亜塩素酸ナトリウム、界面活性剤、水を使って消毒または洗浄した。各処理前後の細菌をスワブ法または抽出法で採取し、SCD 寒天培地で好気培養した。処理前の細菌汚染について、使用した児の年齢による比較や、玩具の素材ごとの比較を行うとともに、処理前後の比較から消毒や洗浄の効果を比較した。

結果：マスク使用が困難な3歳未満の使用した玩具は、多くの細菌汚染があった。素材の比較では、布製のもの細菌汚染度が最も高く、界面活性剤による洗浄で高い細菌減少効果があった。プラスチック素材のものでは、基本的にエタノール清拭で高い消毒効果が得られたが、玩具表面に傷が入るとその効果が減弱し、浸漬が必要となった。

考察：玩具の材質ごとに、効果的な消毒方法と、その効果の程度についても併せて提案することが可能であると考え。現在、消毒後に残存した細菌について、その16S rRNA 配列による同定を試みている。