

■ 歯科基礎医学会学会奨励賞受賞講演 (C3)

日時：9月6日(土) 14:00～14:50

会場：A会場(会議場1階 メインホール)

座長：大島 勇人(歯科基礎医学会理事長、新潟大 院医歯 硬組織形態)

「2025年度(第36回)歯科基礎医学会学会奨励賞」

14:00～14:15

C3-1 「歯垢細菌 DNA による抗菌ペプチド LL-37 の不活化機構と自然免疫応答の誘導」

田邊 元^{1,2}

(1 朝日大 歯 口腔微生物、2 明海大 歯 スポーツ歯学)

歯垢は口腔内で形成される多菌性バイオフィルムであり、菌体と細胞外マトリックス (ECM) により構成されている。歯垢は唾液や歯肉溝滲出液中に存在する多数の抗菌因子に曝されるが、その形成は継続的に進行する。そのため、歯垢による抗菌因子の不活化機構や抵抗性の獲得があるものと考えられるが、その機構はほとんど明らかにされていない。

本研究では、抗菌ペプチドLL-37に着目して解析を進めたところ、LL-37は歯垢細菌の死菌から放出されるDNAと急速に結合し、歯垢ECM中に取り込まれている可能性を見出した。LL-37はDNAと結合することで抗菌活性を失い、また歯垢細菌DNAはLL-37と結合することで不溶性となり、DNase耐性を獲得するようになる。このLL-37と歯垢細菌DNAの複合体は、Toll様受容体9

による認識を受ける他、DNAのみでは認識されるはずのない細胞質受容体NLRP3でも認識を受けるようになり、単球細胞においてインフラマソームを活性化して炎症性サイトカインIL-1 β の産生を誘導する。LL-37と歯垢細菌DNAの複合体は歯垢検体において普遍的にみとめられ、興味深いことに、複合体の歯垢中蓄積量が多いほど、歯垢検体におけるIL-1 β の検出量が多くなる。

従って、歯垢に蓄積したLL-37と歯垢細菌DNAの複合体は為害作用を有し、歯周組織の炎症を誘発する病原因子となる可能性が示唆される。また、この複合体を標的とした新たなプラークコントロール法の開発に繋がることも期待される。

14:15～14:30

C3-2 「外分泌腺腺房における Cdc42 の欠損は、唾液分泌不全を呈するが涙液分泌の増加をもたらす」

長瀬 春奈¹

(1 朝日大 歯 薬理)

Rhoファミリー small GTPaseの一種であるCdc42は、細胞周期や形態、極性など多様な機能に関与する。しかし、Cdc42の外分泌腺における機能的役割、特に腺房の維持や水分分泌に関する役割は不明な点が多い。

本研究は、腺房細胞特異的Cdc42ノックアウト (Cdc42 cK0) マウスを作製し、唾液腺および涙腺の水分分泌におけるCdc42の役割を評価した。実験の結果、Cdc42欠損により両腺で腺房細胞のアポトーシスの増加と組織重量の減少を認めた。また、両腺において腺腔構造は短く膨化した形態に変化した。次にムスカリン受容体アゴニストであるピロカルピン刺激で誘発される唾液・涙液の分泌量を解析したところ、興味深いことに、唾液量は減少し、涙液量は増加した。水チャネル

AQP5のタンパク質発現量は水分分泌の結果と一致して、Cdc42欠損により唾液腺で増加し、涙腺で減少した。さらに、免疫染色によりAQP5の局在と蛍光強度を解析した。Cdc42 cK0未誘導マウスにおいて、AQP5は耳下腺では腺房に、涙腺では腺房および導管に局在した。一方、Cdc42欠損後には、耳下腺の残存腺房でAQP5の発現が減少したのに対し、涙腺の残存腺房では増加が認められた。

以上から、Cdc42は腺房細胞の腺腔側膜上のAQP5の発現量を涙腺では負に、唾液腺では正に制御することにより、両腺の分泌機能制御において相反する役割を担うことが明らかとなった。

14:30 ~ 14:45

C3-3 「口腔機能低下と神経変性疾患をつなぐ分子機構：歯根膜由来 Wnt5a による末梢神経維持経路の同定」

高橋 かおり¹(¹ 東北大 院歯 歯科薬理)

口腔機能低下と認知障害の関連は多くのコホート研究で報告されているが、その分子機構は未解明である。歯根膜（PDL）はルフィニ終末を介し圧力を感知している。ルフィニ終末は機械刺激がなければ形成されず、終末の形成・維持に機械刺激が不可欠と考えられ、機械刺激の神経への直接作用に加え、刺激を受けた周囲組織が産生する因子による間接作用の関与が考えられる。本研究では後者の存在を検証し、作用機構を解明するため、ラットPDL由来初代培養細胞に周期的機械刺激（0.5 Hz, 15%伸展）を負荷し、培養上清の神経突起への影響を三叉神経節（TG）細胞を用いて解析した。その結果、機械刺激負荷rPDL培養上清は、TG細胞の神経突起伸長、発芽、分枝を有意に促進した。rPDL細胞

はNGF、BDNF、NT-4、Wnt5aを発現していたが、qPCR及びELISAにより、機械刺激によりCa²⁺依存的にWnt5aのみが発現・分泌ともに有意に増加することが示された。更に、Wnt5a発現の亢進とAkt・ERK1/2のリン酸化は、PI3K阻害剤、MEK1/2阻害剤、FAK阻害剤で有意に抑制された。また、TG細胞の神経突起形成は、抗Wnt5a抗体、抗Ryk抗体、Ror1阻害剤で有意に抑制された。以上より、PDL細胞は機械刺激に応答してPI3K/Akt及びERK1/2経路を介しWnt5aを産生・分泌し、それが神経突起分化を促進することが判明した。歯根膜は神経機能の維持に関与する生理活性組織であり、Wnt5aシグナルは末梢神経障害や変性の抑制、神経再生の促進に寄与する治療標的となることが示唆された。

14:45 ~ 14:50

学会奨励賞表彰式 大島 勇人（歯科基礎医学会 理事長）