

■ Late Braking (ポスター) (LB)

日時：9月6日(土) 9:00～17:30

会場：ポスター会場(会議場1階 イベントホール)

Late Braking ポスター：2日目 (LB2)

LB2-01 「老化耐性モデルを用いた顎関節の分子構造解析」

足立 哲也¹、柴田 俊一²

(¹ 京都府立医科大学 大学院医学研究科 歯科口腔科学、² 北医療大 歯 解剖)

【緒言】最大寿命が約37年のハダカデバネズミは各種組織や臓器の老化・機能低下が起こらない。こうしたハダカデバネズミの顕著な老化耐性を含む極めてユニークな生理機能を解明することは、抗老化・抗加齢を制御することに繋がるため、超高齢社会を迎えた我が国において極めて重要である。本研究は非破壊非染色で分子構造を可視化できる分光学解析法(赤外分光およびラマン)とAIを組合せたデータ駆動型分析技術を導入することで、ハダカデバネズミの細胞外基質(ECM)の分子構造を解析し、老化耐性メカニズムを解明することを目的とする。

【材料と方法】ハダカデバネズミ(54週齢)は熊本大学より入手した。頭部を摘出し、HE染色で顎関節組織の形態観察を行い、分光学的手法(放射光赤外分光・

ラマン分光)でECMの分子局在を可視化した。スペクトル分析は材料解析アプリであるWAVEBASE(トヨタ自動車)で行った。

【結果と考察】ハダカデバネズミの顎関節を構成する関節円板は、束状のコラーゲン線維とヒアルロン酸を有する軟骨様組織で構成されていることを見出した。このECM構造が咬合力を緩和し、下顎頭を保護していることが推察された。また、AIによりヒトでは判別できない微視的なスペクトルの変化を検出することに成功した。以上より、ハダカデバネズミにおける顎関節の老化耐性の分子メカニズムの一端を明らかにした。本法で用いた動物モデルや解析技術は、様々な老化関連疾患の病態解明に資することが期待される。

LB2-02 「Organoid-Based Injury Models Reveal Conserved Epithelial Regeneration Programs across Organs」

Ji-Su Ahn¹、Yoojin Seo¹、Hee-Jeong Park^{1,2,3}、Seong Hui Kim^{1,2,3}、Jeong Hyun Yu^{1,2,3}、Yunji Lee^{1,2,3}、Ji Won Yang¹、Hyung-Sik Kim^{1,2,3}

(¹ Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dent Life Sci Inst, Dept Oral Biochem、² Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dept Life Sci Dent、³ Pusan Natl Univ, Edu Res Team for Life Sci Dent)

In multiple organs such as the intestine, liver, lung, epidermis, renal tubule, and brain, various injury-responsive regenerative cell populations have been identified. These cells are transiently activated following tissue damage and play key roles in restoring epithelial or tissue homeostasis through diverse lineage-specific responses. In the intestine, for instance, a rare Sca-1⁺ cell population with YAP activation emerges after injury and contributes to regeneration by replenishing LGR5⁺ crypt base columnar cells (CBCs) and other epithelial lineages. Using mouse intestinal organoids,

we found that melatonin synergizes with Prostaglandin E2 to enhance epithelial repair by promoting the Sca-1⁺ regenerative program, along with increased YAP target expression. We further tested whether similar damage-responsive populations arise in salivary gland organoids. Upon injury, we identified a population expressing fetal genes and acinar progenitor cell markers, suggesting regenerative potential. Our study provides insight into shared injury-induced regenerative programs across tissues and their potential application in organ repair.

LB2-03 Therapeutic Potential of SOD3-Enhanced Extracellular Vesicles in the Restoration of Salivary Function in Menopausal XerostomiaHee-Jeong Park^{1,2,3}、Yunji Lee^{1,2,3}、Hyeon Seo Lee^{1,2,3}、Seong Hui Kim^{1,2,3}、Jeong Hyun Yu^{1,2,3}、Ji Won Yang¹、Ji-Su Ahn¹、Yoojin Seo¹、Hyung-Sik Kim^{1,2,3}(¹ Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dent Life Sci Inst, Dept Oral Biochem、 ² Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dept Life Sci Dent、 ³ Pusan Natl Univ, Edu Res Team for Life Sci Dent)

Salivary gland (SG) dysfunction contributes to xerostomia (dry mouth), a condition particularly prevalent among elderly women. To elucidate the mechanisms underlying postmenopausal xerostomia, we utilized an ovariectomized (OVX) mouse model. Histological analysis revealed a significant reduction in acinar cells expressing aquaporin 5 (AQP5), accompanied by an increase in ductal cells. Gene set enrichment analysis (GSEA) indicated significant enrichment of GO terms related to structural modifications, including extracellular matrix (ECM) remodeling and cell junction alterations in OVX-SG. Indeed, the

Keap1-Nrf2 antioxidant pathway was disrupted, with a marked reduction in superoxide dismutase 3 (SOD3), a secretory enzyme crucial for redox balance. To mitigate oxidative stress in OVX-SG, we administered extracellular vesicles (EVs) derived from mesenchymal stem cells overexpressing SOD3. Notably, EV-SOD3 treatment restored salivary flow and reduced damage-associated markers in OVX mice. These findings provide novel insights into the pathogenesis of menopausal xerostomia and suggest that enhanced EV-SOD3 represent a promising therapeutic strategy.

LB2-04 「Ferritin degradation mediated by TGFβ2 triggers ferroptosis in salivary glands under postmenopausal conditions」Yoojin Seo¹、Hyeon Seo Lee^{1,2,3}、Yunji Lee^{1,2,3}、Seong Hui Kim^{1,2,3}、Jeong Hyun Yu^{1,2,3}、Hee-Jeong Park^{1,2,3}、Ji-Su Ahn¹、Hyung-Sik Kim^{1,2,3}(¹ Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dent Life Sci Inst, Dept Oral Biochem、² Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dept Life Sci Dent、 ³ Pusan Natl Univ, Edu Res Team for Life Sci Dent)

Xerostomia, commonly referred to as dry mouth, is a condition characterized by reduced salivary flow and altered saliva composition, with a higher prevalence observed in postmenopausal women. Postmenopausal changes are implicated in salivary gland (SG) dysfunction, but the underlying mechanisms remain unclear. Using ovariectomized (OVX) mouse models, this study identifies ferroptosis as a pivotal mechanism mediating menopause-related SG dysfunction. Histological and transcriptomic analyses of OVX-SGs revealed reduced acinar cell density, ductal dilation, and increased expression of TGFβ2 and ferroptosis-related markers.

Functional experiments demonstrated that TGFβ2 triggers ferroptosis in SG epithelial organoids (SGOs) through ferritinophagy, leading to iron dysregulation, lipid peroxidation, and oxidative stress. Notably, co-treatment with SB431542, a TGFβ signaling inhibitor, rescued organoid growth and reduced ferroptotic cell death. Furthermore, administration of Liproxstatin-1 (Lip-1), a ferroptosis inhibitor, restored saliva secretion and mitigated oxidative damage in OVX mice. These findings establish a mechanistic link between TGFβ signaling, ferroptosis, and SG dysfunction, highlighting potential therapeutic targets for postmenopausal xerostomia.

LB2-05 「*Parvimonas micra*-polarized M2-like tumor-associated macrophages accelerate colorectal cancer development via IL-8 secretion」

Jeong Hyun Yu^{1,2,3}、Dang Khoa Nguyen^{1,2,3}、Su-Jeong Oh^{1,2,3}、Hee-Jeong Park^{1,2,3}、Seong Hui Kim^{1,2,3}、Yunji Lee^{1,2,3}、Hyeon Seo Lee^{1,2,3}、Ji Won Yang¹、Yoojin Seo¹、Ji-Su Ahn¹、Hyung-Sik Kim^{1,2,3}

(¹ Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dent Life Sci Inst, Dept Oral Biochem、

² Pusan Natl Univ, Sch Dent, Dept Life Sci Dent、³ Pusan Natl Univ, Edu Res Team for Life Sci Dent)

Parvimonas micra (Pm), a periodontal pathogen, has been linked to impaired anti-tumor responses in colorectal cancer (CRC). In the CRC tumor microenvironment, tumor-associated macrophages (TAMs) play a key role in regulating immune responses. Their polarization toward an M2-like phenotype promotes tumor progression by suppressing immunity. However, the mechanisms by which Pm contributes to CRC remain unclear. In this study, we examined how Pm infection affects CRC cell behavior, including proliferation, chemoresistance, migration, and macrophage polarization. Pm-infected THP-1-derived

macrophages showed increased IL-10 secretion, indicating M2-like polarization. Conditioned media from these macrophages significantly enhanced CRC cell proliferation, resistance to cisplatin, and migration. IL-8 was identified as a key mediator. Consistent with in vitro findings, oral administration of Pm in an AOM/DSS-induced CRC mouse model accelerated tumor growth. These results provide mechanistic insights into how Pm infection alters the CRC tumor microenvironment through M2-like macrophage polarization, suggesting potential targets for therapeutic intervention.

LB2-06 「ヒト常在細菌抗原に対する IgG4 関連疾患血清の特異的反応性の解析」

植野 裕司¹、呉 暁沛¹、宇田川 信之¹、吉田 明弘¹

(¹ 松歯大 細菌、² 松歯大 生化)

【目的】IgG4関連疾患 (IgG4-RD) は、全身の複数臓器に炎症性腫大と線維化をきたす慢性疾患であり、常在細菌との関連が注目されている。本研究では、IgG4-RD患者血清IgG4抗体の標的となる細菌由来抗原の探索を目的とした。

【方法】複数の微生物抗原を対象に、IgG4-RD患者125名を含む、265検体の血清を用いてELISA法によるIgG4との反応性を解析した。その結果IgG4-RD患者血清と特異的に反応する抗原を含む微生物画分として細菌α由来のクルード画分Xを同定した。さらに同画分に対して、Western blot (WB)法によってIgG4-RDを含む44検体の血清との反応性を検討した。IgG4-RD血清に特異的に反応するタンパク質バンドを質量分析により解

析した。

【結果と考察】複数の微生物抗原に対するELISA法による解析の結果、細菌α由来クルード画分Xは、IgG4-RD患者血清に対して特異的にIgG4抗体と反応し、他疾患群や健常者との間に有意な差が認められた ($P < 0.001$)。同画分に対するWB法による解析では、IgG4-RD群の80%において70kDa付近に特異的な単一バンドが検出された。これにより、クルード画分Xに含まれる特定タンパク質がIgG4-RDにおける標的抗原である可能性が示唆された。

【結論】細菌α由来クルード画分Xに対するIgG4の反応は、IgG4-RDに特異的な免疫応答を反映しており、疾患関連抗原の探索に有用であることが示唆された。

LB2-07 「Phenol 誘導体の三叉神経節ニューロンに対する効果」

蓮沼 和也^{1,2}、黄地 健仁²、木村 麻記²、倉島 竜哉²、小鹿 恭太郎¹、松浦 信幸¹、
澁川 義幸²

(1 東歯大 麻酔、2 東歯大 生理)

三叉神経節 (trigeminal ganglion: TG) ニューロンは顎顔面・口腔領域の体性感覚刺激を受容する一次感覚ニューロンである。感覚受容には多刺激センサータンパク質であるtransient receptor potential (TRP) チャンネルが関与しており、活性化により細胞内へCa²⁺が流入する。グアヤコールなどのPhenol誘導体は優れた鎮痛作用から根管貼薬剤として臨床応用されているが、研究報告は少ない。本研究ではPhenol類の作用メカニズム解明に向け、Phenol類のTG細胞内遊離Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) に対する効果を検討した。

TG細胞はWistarラット (生後5-9日齢) から急性単離後、48時間初代培養したものを用いた。TG細胞に対してPhenol類の単独投与、およびPhenol類を投与しな

がら細胞へ直接機械刺激を与えた際の[Ca²⁺]_i変化を測定、評価した。脱分極による[Ca²⁺]_iの増加を指標にTGニューロンの同定を行った。

TG細胞へPhenol類を単独投与すると[Ca²⁺]_iが増加し、連続投与により脱感作が見られた。TRPV3チャンネルの選択的阻害薬の同時投与で、単独投与時に比べ[Ca²⁺]_i増加は有意に抑制された。また、TG細胞へ直接機械刺激を与えた際に起こる[Ca²⁺]_iの増加はPhenol類の投与で有意に抑制された。

以上の結果より、Phenol類はTGニューロンに対して機械感受性Ca²⁺流入を抑制することで鎮痛効果を示す可能性が示唆された。

LB2-08 「歯周病原菌 *Prevotella intermedia* は口腔連鎖球菌による肺炎を相乗的に悪化させる」内藤 真理子¹

(1 長崎大 院医歯薬 口腔病原微生物)

口腔内嫌気性細菌による呼吸器感染症の正確なメカニズムは未だ解明されていない。16S rRNAを用いた細菌叢解析により、市中肺炎 (CAP) 患者において、嫌気性細菌と常在菌である口腔レンサ球菌属の「隠れた」混合感染が予期せず明らかになった。本研究は、プレボテラ・インターメディアが口腔レンサ球菌性肺炎を増悪させるメカニズムを解明することを目的とした。

マウスに *P. intermedia* の培養上清 (PiSup) を *Streptococcus* 属菌とマウスに口腔咽頭投与したところ、*Streptococcus* 属菌と対照培地を併用投与した場合と比較して、生存率が有意に低下し、肺および脾臓に

おける微生物量が増加した。肺全体のRNAシーケンシングにより、混合感染においてNADPのダウンレギュレーションに起因する好中球の殺菌活性の阻害とミエロペルオキシダーゼ産生の低下が明らかになり、肺における機能不全な好中球蓄積につながった。またPiSupを加熱処理またはプロテイナーゼK処理するとこの効果は消失したため、PiSup中の肺炎を増悪させる物質はタンパク質である可能性が示唆された。また限外濾過処理したPiSupを用いた実験の結果から物質の分子量は30 ~ 100kDaである可能性も示唆された。(会員外共同研究者：芦澤博貴 岩永直樹 迎寛)

LB2-09 「ご遺体を用いた筋の三次元的な位置関係から予測する下顎第三大臼歯の抜歯に伴う舌神経損傷リスク」

大島 勇人¹

(1 新潟大 院医歯 硬組織形態)

下顎第三大臼歯の抜歯に伴う舌神経損傷リスクを術前に正確に予測することは困難であった。本研究では、26体の日本人成人ご遺体 (52側) を用いた人体解剖学実習において、舌神経の走行経路と周囲の筋との三次元的な解剖学的関係を調査し、臨床用頭部コンピュー

タ断層撮影 (CT) 画像から患者固有の舌神経の走行経路を予測する手法を確立することを目的とした (新潟大学倫理委員会承認番号2019-0082、研究課題名：解剖体頭部CTによる舌神経3次元走行経路と筋間隙との関係性の解明)。舌神経は、内側翼突筋と下顎骨の

間を下降し、内側翼突筋の前縁、顎舌骨筋の後縁、上咽頭収縮筋の下縁、および茎突舌筋の内側縁で囲まれた空間を通過した。舌神経は、内側翼突筋の前縁と顎舌骨筋の後縁の間で骨表面に特に近接しており、まれなケースを除き、顎舌骨筋の後縁と接触しながら下降

した。したがって、術前CTにおける顎舌骨筋線の観察に基づき、患者固有の舌神経の走行経路を予測することができ、第三大臼歯との関係から術前の舌神経損傷リスクを評価することが可能であった。本研究は、勝見祐二博士との共同研究である。

LB2-10 「化学的消化法を用いた歯根膜細胞外マトリックスのプロテオーム解析」

土橋 梓¹、Pwint Phyu Hlaing¹、小林 水輝¹、小野 喜樹¹、加来 賢¹

(¹新潟大 院医歯 生体補綴)

【目的】細胞外マトリックス (Extracellular matrix: ECM) は、組織の構造支持だけでなく、細胞外環境として細胞挙動にも重要な役割を果たしており、その構成や性質の理解が求められている。しかし、ECMを構成するタンパクの多くは高度に架橋されていることから、従来の方法では十分な網羅的解析が困難であった。本研究では、ECMに特化したプロテオーム解析手法を確立し、ヒト歯根膜組織ならびに培養歯根膜細胞におけるECM組成の網羅的解析を行った。

【方法と結果】化学的なペプチド開裂試薬 (Hydroxylamine) を用いることで、従来の方法と比較して、約2倍のタンパク質抽出効率を達成した。本手法を用いてヒト歯根膜組織のECM組成を解析した結果、ECM中のコ

ラーゲンの組成比は80%以上であり、特にI型、III型、VI型が大部分を占めていた。また、組成比の大きな非コラーゲン性のECMタンパクとして、Periostin、Dermatopontin、Lumicanなどが同定された。一方、培養歯根膜細胞由来のECMは、本来の歯根膜組織のECMと比較して、線維性コラーゲンの含有量が著しく低下していた。

【結論】本研究により、ヒト歯根膜組織ECMタンパクの包括的プロファイルを初めて明らかにすることに成功した。また本研究で確立したプロテオーム解析法は、従来困難であった不溶性ECMタンパクの網羅的解析を可能とし、組織特異的なECM環境の理解や再生医療への応用に有用なツールとなることが示された。