

日時：9月7日（日）9:00～16:00

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：3日目（LB3）

LB3-01 「コウモリ類における多様な『顔面裂』形成メカニズム ～口唇口蓋裂研究への発展に向けて～」

目黒 史也¹

(¹ 筑波大 プレシジョンメディスン開発研究センター)

哺乳類の顔面形態は摂食様式や感覚器配置に応じて多様化するが、コウモリ類はエコロケーションや多様な食性への適応に伴い、同系統内でも著しい種間差を示す。特に、前上顎骨と上顎骨間の両側裂や前上顎骨同士の正中裂として知られる骨性の顔面裂は、ヒトの口唇口蓋裂と類似した形態的特徴を示すため、新しい口唇口蓋裂の研究モデルとして注目されている。ところが、顔面裂に関する過去の報告のほとんどは成体を対象とした記載的研究であり、胎子を用いて発生機構を検証した例はほとんどない。本研究では、異なる裂隙形態を示す4種のコウモリを用い、先行報告 (Meguro et al., 2025) で示唆された両側裂と正中裂の形成過

程の相違性を踏まえた上で、外見上同じ正中裂を呈するヒナコウモリとユビナガコウモリについて追加の比較発生学的解析を行った結果を報告する。検証の結果、両種は成体形態こそ類似するものの、発生過程には明確な相違が認められ、裂隙が複数系統で平行進化した可能性が示唆された。これは従来、十把一絡げにされてきたコウモリ類の裂隙形態を、発生学的見地から再分類する必要性を示唆するものである。さらに本発表では、これら多様な発生メカニズムを踏まえたうえで、コウモリ類の裂隙をヒト口唇口蓋裂研究の新たなモデルとするための展望について議論したい。

LB3-02 「小胞体ストレスはマクロファージの炎症性シグナル伝達を増幅する」

中南 友里¹、高畑 佳史^{1,2}、波多 賢二¹、西村 理行¹、村上 智彦¹

(¹ 阪大 院歯 生化、² 阪大 院歯 ゲノム編集)

小胞体内腔において折り畳み不全タンパク質が蓄積した状態は小胞体ストレスと呼ばれる。先行研究により、小胞体ストレスが糖尿病、神経変性疾患、骨・軟骨疾患、悪性腫瘍、歯周病といった多様な疾患の発症・進展に関与することが報告されている。一方、これらの疾患病変部位では慢性炎症が認められる。これらの知見は、小胞体ストレスと炎症との間に密接な連関が存在し、この相互作用が疾患病態の形成に寄与している可能性を示唆している。

本研究では、炎症において中心的役割を担うマクロファージを対象に、小胞体ストレスと炎症との連関機構を分子レベルで解明することを目指した。炎症刺激にはリポ多糖 (LPS)、小胞体ストレス誘導にはツニカ

マイシン (Tm) を用いた。LPS、Tm、あるいは両者を投与したマクロファージにおける遺伝子発現を網羅的に解析した結果、LPSによって誘導される炎症関連遺伝子群の中に、Tm併用によりその発現がさらに顕著に増強される遺伝子が含まれていた。詳細な解析により、Toll様受容体シグナルからの炎症応答が、小胞体ストレスによって増幅されることが明らかとなった。一方、小胞体ストレス単独では明らかな炎症応答は認められなかった。この小胞体ストレス依存的な炎症応答増強は、マウス敗血症モデルにおいても確認された。以上の結果は、小胞体ストレスが少なくともマクロファージおよび敗血症病態において炎症応答を増幅させる役割を有することを示している。

LB3-03 「TGFB3 crucially contributes to bile duct deficiency in Alagille syndrome」

Lisha Dai¹, Soichiro Sonoda¹, Liting Yu¹, Fouad MHD Zakaria¹,
Yukari Kyumoto-Nakamura¹, Hiroki Kato¹, Takayoshi Yamaza¹
(¹ Kyushu Univ Fac Dent Sci, Sect Mol Cell Biol Oral Anat)

Background: Alagille syndrome (ALGS) is mainly caused by a single mutation in the jagged canonical Notch ligand 1 (JAG1) with an unknown intrahepatic bile duct disorder. Transforming growth factor (TGFB) signal controls biliary development. We aim to clarify how the TGFB signal modulates the biliary disorder under the abnormal NOTCH pathway in ALGS.

Methods: We analyzed the *in vitro* bile duct forming capacity of our established ALGS-specific mesenchymal stem cells (ALGS-MSCs) from JAG1-mutated ALGS patients. We further analyzed TGFB3, TGFB receptors, and their associated TGFB signals in ALGS-MSCs. We also examined the cholangiogenic

effects of recombinant human TGFB3 (rhTGFB3) and anti-TGFB3 antibody on control MSCs and ALGS-MSCs.

Results: ALGS-MSCs showed abnormal JAG1-NOTCH signaling. IF images revealed that ALGS-MSCs failed the biliary potency *in vitro*. ALGS-MSCs displayed decreased levels of FOXA1 and increased levels of TGFB3 and SMAD3 phosphorylation. rhTGFB3 and anti-TGFB3 antibody treatments suppressed and rescued biliary deficiency in control MSCs and ALGS-MSCs *in vitro*.

Conclusion: These results suggest that TGFB3 significantly contributes to bile duct deficiency in ALGS.

LB3-04 「歯周炎およびインプラント周囲炎モデルラットにおける疼痛関連行動の比較」

浪花 真子^{1,2}, 中富 千尋², 野代 知孝³, 小野 堅太郎²

(¹ 九看大 看護福祉 口腔保健、² 九歯大 生理、³ 九歯大 口腔再建リハ)

歯周炎は歯周病原細菌により惹起される炎症性疾患であり、急性期には疼痛を伴うことがあるが、慢性期以降は患者が自覚しないまま進行・重症化することが多く、そのメカニズムは未だ十分に解明されていない点が多いのが現状である。

本研究では、歯周炎に伴う疼痛の発症から消失に至る病態機序を明らかにすることを目的に、モデルラットを作製し、まずは行動学的解析を行った。雄性Wistar系ラットの上顎右側第二臼歯に対して4-0絹糸を結紮し、歯周炎を惹起した。一方、上顎右側第一臼歯を抜歯し、同部位にインプラントフィクスチャーとアバットメントを装着、治癒確認後に4-0絹糸を結紮し、インプラント周囲炎を惹起した。疼痛関連行動としてラビング時間を計測したところ、歯周炎モデルで

は絹糸結紮2週後に疼痛関連行動が増加し、4週後には消失した。一方、インプラント周囲炎モデルでは疼痛関連行動に変化は見られず、多くのインプラント周囲炎患者が疼痛を感じていないという臨床報告と一致する結果となった。また両モデルにおけるX線所見では、結紮部位において骨吸収が確認された。

以上より、歯周組織の炎症による疼痛は天然歯に特異的であることから、歯周炎急発時の疼痛発生には歯根膜の存在が関与している可能性が示唆された。今後は、口腔内の炎症性疼痛への関与が示唆されているTRPA1およびTRPV1に着目し、その発現や機能解析を行い、歯周炎が無痛性に進行する機序の解明を目指したい。

LB3-05 「膜電位感受性色素を用いた味嗅覚刺激に対する大脳皮質応答の可視化の試み」 溝口 尚子¹、政井 桜子¹、守永 琢磨¹、飯田 理人¹、村本 和世¹ (¹明海大 歯 生理)

味覚と嗅覚の情報処理は、風味認識に不可欠であると考えられている。我々は、風味認識に関わる神経メカニズムの解明を目的として、味覚および嗅覚に關与する中枢神経活動の可視化に取り組んでいる。これまでラットを用い、味覚・嗅覚神経経路への電気刺激により誘発される大脳皮質表層の膜電位応答を解析してきたが、実際の味およびニオイ刺激による皮質応答を同一個体で光学的に計測した報告は少なく、未解明な点が多い。特に、従来の味嗅覚刺激呈示法では、刺激のタイミングや強度の制御が不十分であり、精密な神経応答の比較を行う上で制約となっていた。そこで今回、精密流体制御・計測装置を導入し、デジタル制御によって刺激タイミングおよび流量制御の精度を安

定的に向上させた刺激呈示システムを構築した。さらに、膜電位感受性色素RH1691および内因性蛍光シグナル（フラビン蛋白）を用いて、ラットにおける皮質応答をそれぞれ10 ms/frmおよび100 ms/frmの時間分解能で記録した。いずれの手法でも、味刺激には島皮質味覚野、ニオイ刺激に対しては梨状皮質において明瞭な応答が確認されたが、応答開始からピーク到達までの時間には、計測手法の違いに起因する差異がみられた。また、味あるいはニオイの単独刺激では、体性感覚野を賦活しない条件下での味嗅覚応答を検出し、電気刺激と実際の味およびニオイの刺激に対する応答領域の相似を確認することができた。

LB3-06 「破骨細胞と骨芽細胞の直接接触による分化制御機構の解明」 杉原 真衣子¹ (¹阪大 院歯 生化)

骨組織は、骨吸収を担う破骨細胞と骨形成を担う骨芽細胞の協調的な機能により恒常性が維持されており、両者の連関（カップリング）は骨リモデリングにおいて重要である。近年、生体内イメージングにより両細胞間の直接接触が確認されているが、その生物学的意義は不明であった。本研究では、*in vitro* 解析と生体内イメージング法を組み合わせ、破骨細胞が骨芽細胞の生存や分化を制御する新たな細胞間コミュニケーション機構を明らかにした。破骨細胞は分泌因

子に加え、細胞突起を介した骨芽細胞との直接接触を通じて細胞内分子を移行させ、骨芽細胞の分化を制御することを見出した。さらに、この接触依存的な輸送機構を標的とする創薬基盤の確立を目指し、蛍光標識した両細胞を用いた共培養系と、高解像度共焦点顕微鏡を応用したハイスループットスクリーニング（HTS）法を構築した。現在、同定された候補化合物について *in vivo* における効果を検証中であり、骨疾患や顎骨病変を含む歯科領域における新規治療法の開発が期待される。

LB3-07 「歯原性角化嚢胞用 FFPE 遺伝子パネルを用いた変異解析と予後予測の可能性」 西村 仁希¹、小野寺 晶子²、間 奈津子²、明石 良彦³、松坂 賢一³、渡邊 章¹、大野 建州² (¹東歯大 口腔顎顔面外、²東歯大 生化、³東歯大 臨床病理)

歯原性角化嚢胞（odontogenic keratocyst:OKC）は、錯角化重層扁平上皮に裏装された歯原性発育性嚢胞で、Hedgehog受容体PTCH1の変異が報告されている。再発が多いが、PTCH1変異と発育との関係は不明である。我々は再発例におけるPTCH1変異の関与を示唆しており、本研究ではFFPE標本を対象を広げ、新規作製した遺伝子パネルで再発との関連を検討した。本実験は東京歯科大学倫理委員会（1021-2、1247）の承認の

もと、2023年1月～2025年3月までに東京歯科大学水道橋病院、千葉歯科医療センターでOKCと口腔病理専門医に診断された患者57名（59サンプル）に対して解析を行った。PTCH1、PTCH2、SUFUを対象とした遺伝子パネルを作製し、変異を同定した後、病原性を評価した。59サンプル中31個での解析が可能で、うち22個で変異を検出した。検出された変異はPTCH1とPTCH2に存在し、変異確率が0.4以下のものはPTCH1のみであっ

た。また変異確率が0.4以下のPTCHI変異が認められたものは、再発OKCでは66.7%、初発OKCでは36.3%であった。作製した遺伝子パネルは標的領域を高精度に解析でき、病的変異の検出が可能であった。これによ

りOKCに対する新規遺伝子パネルのOKC解析への有用性が示され、PTCHI変異は再発の分子マーカーとなる可能性が示唆された。

LB3-08 「*Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS は神経細胞のグルコース代謝障害を引き起こす」 渡辺 数基¹、小笠原 康悦¹ (¹ 東北大 加齢研 生体防御)

歯周病は糖尿病など様々な全身疾患の増悪因子となることが明らかとなってきた。中でも認知症との関連が注目を集めており、50歳以上を対象とした研究では歯周病患者は健常者と比較しアルツハイマー型認知症の発症リスクが約1.7倍になることが報告された。しかし一方で、歯周病が神経細胞に与える影響については報告が乏しい。そこで本研究においては、代表的な歯周病原細菌*Porphyromonas gingivalis* (Pg)由来LPSが神経細胞に与える直接的な影響を解明することとした。Pg由来LPSをヒト由来神経芽細胞(SH-SY5Y細胞)に添加し、遺伝子発現をRNA-seqにより網羅的

に評価した。Pg由来LPSにより発現が低下した遺伝子を用いたKEGG pathway解析では、Insulin signaling pathwayが同定された。またWestern Blottingを行ったところ、Insulin signalingに関連するタンパク質のリン酸化がPg由来LPSにより阻害されることが分かった。Insulin signalingは脳組織においてエネルギー代謝・記憶形成に関与していることが知られており、その機能異常は認知機能障害を引き起こすと考えられている。そのためPgは脳組織のインスリンの機能不全を介して認知症の病態の増悪を引き起こしている可能性が示唆された。

LB3-09 「SCCVII サブクローン間における腫瘍誘発性骨吸収の相違」 宮川 和晃¹、西澤 千晶¹、自見 英治郎^{2,3}、道上 敏美¹ (¹ 大阪母子 骨発育、² 九大 院歯 OBТ 研究セ、³ 九大 院歯 口腔細胞工学)

【目的】マウス扁平上皮癌細胞株(SCCVII)を用いたシンジェニックマウスモデルは、顎口腔領域を含む扁平上皮癌の骨病変モデルとして広く用いられている。しかし、本細胞株は単クローン性ではないため、形成された腫瘍モデルの表現型に不均一性が生じることが考えられ、骨病変に対する病態の解釈に影響し得る。本研究は、SCCVIIサブクローン間における腫瘍が骨病変にもたらす骨吸収像の差異とその分子背景を解析した。

【方法】異なる2施設で維持されているSCCVIIをA株およびB株とし、C3H/HeNマウスの下顎枝骨膜下に移植した。また定量化を目的として頭蓋冠にも腫瘍を作成した。移植後1週～3週飼育した後に病変を摘出し、micro-CT撮影、TRAP染色、qPCRにてA株とB株を比較解析した。

【結果・考察】下顎枝モデルにおいて、A株は腫瘍増大に伴う圧迫性骨吸収を示し、B株は皮質骨破壊が著明な骨吸収を示した。頭蓋冠モデルでは、B株はA株よりも腫瘍体積が小さいにもかかわらず、骨穿孔面積が顕著に増加し、破骨細胞数、細胞径の有意な増加を認めた。さらに、頭蓋冠モデルを用いた腫瘍組織の遺伝子発現解析において、B株の腫瘍組織では*Tnf-α*、*Pthrp*の発現が有意に高かった。一方、Matrix metalloproteinase (*Mmp2*、*9*、*13*) の発現に腫瘍間の差はなく、基底膜破壊と破骨細胞誘導能は独立して制御される可能性が示唆された。

【結語】SCCVIIの非クローン性に由来する腫瘍による破骨細胞誘導能には不均一性がみられ、扁平上皮癌の病態に大きく影響することが示された。

LB3-10 「内側前頭前皮質から中脳水道周囲灰白質腹外側部へ投射する錐体ニューロンに対する μ オピオイド受容体依存性調節機構」中谷 有香¹、北野 晃平¹、小林 真之¹(¹日大 歯 薬理)

内側前頭前皮質 (mPFC) は痛み¹の感覚的および情動的側面の両方に関与しており、同領域の神経細胞は中脳水道周囲灰白質腹外側部 (vlPAG) に投射している。vlPAGから青斑核や縫線核への下行性投射は、脊髄および三叉神経尾側垂核の神経活動を抑制すると考えられている。

mPFC における μ オピオイド受容体 (MOR) は主にGABA作動性介在ニューロンに発現しており、同受容体を介する内因性オピオイド系がプラセボ鎮痛に関与することが報告されているが、MOR を発現する抑制性ニューロンが vlPAG へ投射する錐体ニューロンの活動を調節するかどうかは不明であった。本研究では、MOR-Cre-KI ラットの mPFC に AAV-Flex-hChR2(H134R)-mCherry を、

vlPAG に逆行性トレーサーを注入し、全細胞パッチクランプ法により解析を行った。その結果、mCherry 陽性細胞の多くは高頻度スパイク発火型GABA作動性ニューロンであることが示唆された。また、vlPAG に投射する錐体ニューロンでは、光刺激により抑制性シナプス応答が誘発され、この抑制応答は選択的 MOR アゴニス作動薬 DAMGO により減弱し、MOR 拮抗薬 CTAP の投与により回復した。これらの結果から、mPFC における MOR 発現ニューロンは主にGABA 作動性であり、内因性 MOR リガンドが放出される状況下では、これら抑制性ニューロンの活動が抑制され、vlPAG に至る錐体ニューロンの活動が促進される可能性が示唆される。