

■アップデートシンポジウム 3 (US3)

日時：9月5日(金) 16:00～17:30

会場：D会場(会議場2階 21会議室)

座長：林 慶和(福歯大 機能構造)

金子 直樹(九大 院歯 口腔顎顔面外科)

「基礎研究における常識を疑え」

～若手研究者が考える新常識とは～

16:00～16:05

オーバービュー 座長

16:05～16:22

US3-1 「口腔扁平苔癬における免疫メカニズムの異常」

金子 直樹^{1,2}、横溝 志保³、川野 真太郎³、森山 雅文¹

(1) 九大 院歯 口腔顎顔面外科、(2) 院歯 OBT 研究セ、(3) 院歯 顎顔面腫瘍制御)

口腔扁平苔癬(OLP)は、口腔粘膜に生じる慢性炎症性疾患であり、CD4⁺ T細胞がその病態形成に関与するとされている。近年、同じくT細胞が病態形成に関与するアレルギー疾患や炎症性腸疾患で、腸内細菌叢の異常(dysbiosis)がその発症に関与するとの報告が相次いでいる。OLPが炎症性粘膜炎であることを考慮すると、dysbiosisが病態形成に関与する可能性は十分に考えうる。本研究は、OLPの病態とdysbiosisとの関連を解明することを目的として行った。

その結果、OLP患者では、健常者と比較して腸内細菌叢の多様性の低下を認め、制御性T細胞(Treg)の分化・活性化に重要とされる短鎖脂肪酸産生菌の構成比率が低下していた。OLP組織では、病変局所にTreg

の浸潤を多数認めたが、クローナリティーは低く、CD25、CTLA-4およびTGF- β の発現が低下していた。

また短鎖脂肪酸産生菌の比率と、CD25⁺ TregおよびTGF- β ⁺ Tregの数の間には、正の相関関係を認めた。さらに、OLP患者のPBMCでは、健常者と比較してTregの増加を認めたが、CD25⁺ TregとTGF- β ⁺ Tregの割合は低下していた。

これらの結果は、腸内細菌叢のdysbiosis、特に短鎖脂肪酸産生菌の減少により、循環血液と病変局所において機能不全のTregが増加し、OLPの病態形成に関与することを示唆している。本成果は、これまで対症療法しか存在しないことが常識だったOLPに対して、新たな治療戦略の礎となる可能性を秘めている。

16:22～16:39

US3-2 「口腔がんにおける Hippo 経路の異常による免疫回避機構」

安藤 俊範¹

(1) 広大病院 口腔検査セ)

Hippo経路と下流のYAP/TAZ共転写因子は、細胞増殖・臓器形成に必須のシグナル経路である。がんにおけるHippo経路の異常は増殖・薬剤耐性を促すことが主な役割、即ち「常識」とされてきた。私たちも、様々な遺伝子異常がHippo経路の異常を導いてYAP/TAZを活性化し、口腔がん細胞の増殖・薬剤耐性を促す機構を解明してきた。一方、免疫チェックポイント阻害薬(ICIs)が新たながん治療薬として登場したが、奏功率は未だ低く、がん免疫回避機構のさらなる解明が望まれている。その点において、Hippo経路の異常と免疫回避機構の関連についての詳細は明らかになっていない。そ

こで私たちは、Hippo経路の異常と口腔がんの免疫回避の関連を解明するために研究を行ってきた。

がん細胞・組織のデータベース解析から、YAP/TAZ活性化とPD-L1/2発現の正の相関を見出した。口腔扁平上皮癌(OSCC)細胞株におけるYAP/TAZ活性化は、PD-L1/2の転写を亢進した。また*in vivo* xenograftにおいて、YAP/TAZ活性化は壊死と高度な細胞異型を示す低分化型の扁平上皮癌を形成し、ゲノム不安定性の亢進が示唆された。RNA-seqとエクソーム解析を行った結果、YAP/TAZ活性化は上皮性分化を促す遺伝子群を低下、幹細胞形質を促す遺伝子群を増加させ、さらに

遺伝子変異量 (TMB) を増加させた。OSCC細胞におけるHippo経路の異常によるYAP/TAZ活性化は、分化の抑制とTMBの増加をもたらし、さらにPD-L1/2の転写を促すことで免疫を回避する機構が明らかになった。YAP/

TAZ活性化を示す口腔がんはICIsに奏功しやすい可能性が示唆され、患者層別化および新規治療法への発展が期待される。

16:39 ~ 16:56

US3-3 「イタコン酸および ACOD1 はがん進展にどう関与するのか——通説への再検討」

林 慶和^{1,2,3}、佐伯 彩華³、平田 雅人²、自見 英治郎^{3,4}、安河内 (川久保) 友世³
(¹ 福歯大 機能構造、² 福歯大 口腔医学研究セ、³ 九大 院歯 OBT 研究セ、⁴ 九大 院歯 口腔細胞工学)

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 (Aconitate decarboxylase 1: ACOD1) によって合成される有機酸である。Krebs博士によってクエン酸回路が発見された1937年時点にはすでにIAの存在が認識されていたが、その生理学的意義は長らく不明であった。

2011年にIAが哺乳類のクエン酸回路関連代謝産物であることが報告されて以降、研究が進展し、特に2018年以降は細胞膜透過性を有する4-オクチルイタコン酸 (OI) などのIA誘導体が用いられるようになった。多くの文献では、OIをIAの代替物とみなし、両者が本質的に同様の生理活性をもつとの前提で研究が進められてきた。

一方で、IAの恒常的な役割やOIとの生理活性の差異には未解明な点も多く、特にがんにおける機能は不明であった。そこで我々は、IAおよびOIががん進展に与える直接的な影響を比較検討した。複数のがん細胞株やマウスを用いた解析の結果、OIはがん細胞のグルタチオン代謝異常を誘導し、細胞増殖を直接抑制する一方、IAにはそのような作用は認められず、両者の生理活性は明確に異なることが示された。

本研究は、IAとOIを同等に扱ってきたこれまでの“常識”に対し、実験的根拠に基づく再考を促すものである。加えて、複数のがん細胞においてACOD1の発現が確認されており、がん進展におけるACOD1の意義についても、本シンポジウムでは議論を深めたい。

16:56 ~ 17:13

US3-4 「空間トランスクリプトーム解析による病因病態へのアプローチ」

吉本 尚平^{1,2}
(¹ 福歯大 病態構造、² 福歯大 口腔医学研究セ)

病理組織を用いた診断・研究はハマトキシリン・エオジン (H-E) 染色を基本とした形態観察および免疫組織化学によるタンパク質発現解析、個々の遺伝子に対する*in situ*ハイブリダイゼーション解析等を中心に行われている。これらの技法はこれまでに積み重なった知見をもとに安定したデータをもたらしているが、昨今のシングルセル解析などの膨大なデータを一度に得ることが出来る研究手法に比して網羅的な解析を行うことは難しかった。近年、組織切片の空間的な位置情報を保ったまま網羅的な遺伝子発現解析を行う「空間トランスクリプトーム解析」が急速に発展し、ほぼ1細胞

レベルの解像度を持つまでになっている。この技術はH-E染色から得られる形態的な情報と網羅的な遺伝子発現データとを融合させ、常識を破るような新たな研究成果をもたらす得るものであろう。今回は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の主要な感染部位である上咽頭に着目し、感染後に長期間にわたり症状が持続する状態であるlong COVID (コロナ後遺症) における上咽頭炎のメカニズムとその治療法を検討した結果を示す。また、歯原性腫瘍のなかで最も頻度の高いエナメル上皮腫とその悪性化について空間トランスクリプトーム解析を行った結果についても示したい。

17:13 ~ 17:30

US3-5 「損傷による幹細胞の疲弊がもたらす骨恒常性破綻」

松下 祐樹¹(¹ 長大 院医歯薬 硬組織発生再生)

超高齢社会を迎えたわが国では、2065年には国民の約2.6人に1人が65歳以上になると推計されている。高齢に伴う骨粗鬆症やそれに起因する骨折は、寝たきりや健康寿命の短縮を引き起こし、社会的・医療的課題となっている。成体骨折治癒過程では骨膜細胞や骨髄間質細胞が骨芽細胞に分化し、骨の修復・再生に貢献しているが、損傷後も無限に幹細胞能を維持できるのかは不明である。

われわれは、レプチン受容体 (LepR) を高発現する骨髄間質細胞に着目し、LepR-Creマウスを用いて大腿骨骨髄損傷後のLepR⁺細胞の動態を解析した。その結果、初回損傷後はLepR⁺細胞が骨芽細胞へと分化し骨再生に

貢献したが、一旦治癒した後の二度目の損傷後は骨芽細胞分化が著しく低下する一方で、脂肪細胞分化が亢進していた。また、細胞老化マーカーの発現が増加し、細胞老化が進行していることが示唆された。以上より、LepR⁺骨髄間質細胞は骨再生能を一度発揮した後、損傷による疲弊で幹細胞能を失うことが明らかとなった。これまで常識として捉えられていた骨髄間質細胞の幹細胞能を疑うことで、骨再生における細胞の可塑性および老化の理解を深め、高齢者の骨折治療や再生医療の新たな戦略の基盤となる可能性がある。