

第54回若手研究者の集い

2021年5月20日（木） 会場：WEB開催 18：00～20：00

歯周病と糖尿病を関連づける新たなキーファクター
「インスリン作用」 ～ボストンでの3年間の留学生活

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野

新城 尊徳 先生

歯根膜細胞はエネルギー代謝機構を利用して
分化能を維持している

東北大学病院歯周病科

鈴木 茂樹 先生

世話人 奥羽大学歯学部歯科保存学講座歯周病学分野

高橋 慶壮 先生

連絡先：ke-takahashi@den.ohu-u.ac.jp



新城 尊徳 先生

略歴

2008年 広島大学歯学部卒
2009年 広島大学病院研修歯科医修了
2013年 広島大学大学院医歯薬総合研究科修了 博士(歯学)
2013年 広島大学歯科保存診療科 歯科診療医
2014年 九州大学病院歯周病科 医員
2015年 九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野 有期助教
2016~2019年 米国ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センター
Section of Vascular Cell Biology, Postdoctoral fellow
2019年 九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野 助教

歯周病と糖尿病を関連づける新たなキーファクター「インスリン作用」 ～ボストンでの3年間の留学生活

九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯周病学分野
新城 尊徳

世界的に糖尿病人口が激増していますが、本邦においても例外ではなく、近年の国民健康・栄養調査によると、この10年間で糖尿病と強く疑われる人・糖尿病予備軍と考えられる人は約45%増大しています。糖尿病患者は歯周病罹患率が高いだけでなく、病態が易進行性であることや、重症化した歯周炎は血糖コントロールを負に制御するなど全身への影響も明らかとなっており、歯周病と糖尿病は相互増悪関係にあります。

私は大学院より periodontal medicine を研究すべく、主に糖尿病の病態基盤に関する基礎研究を継続して行ってきました。そうした中、ありがたいことに米国ハーバード大学医学部附属ジョスリン糖尿病センターへ留学する機会をいただき、糖尿病合併症研究で高名な George L. King 先生の研究室で3年間糖尿病合併症研究に従事することができました。その中で、私が従来取り組んできた歯周病→糖尿病だけでなく、糖尿病→歯周病の方向性の研究にも携わることができました。これらの研究活動を通して、歯周病と糖尿病の相互関係には「インスリン作用」が重要なファクターとして介在している可能性を見出しました。

King 研究室では、2003年より50年以上の罹病期間を持つ「Medalist」と呼ばれる1型糖尿病患者を対象とした臨床・分子疫学研究を行っています。これらの患者群では、同年代の全糖尿病人口に比べて、網膜症・腎症などの糖尿病合併症の進行が緩やかであることが明らかとなっています。私は Medalist 170名分のデータ解析を行い、Medalist は重度歯周炎罹患者の割合が米国における同年代の全糖尿病人口よりも有意に低いことを発見しました (Shinjo et al., *J Periodontol* 2019)。また、歯周病重症度と相関関係にある因子を検討したところ、興味深いことに生体内でインスリン分泌量を示す血清C-ペプチド値が歯周病重症度と負の相関関係にあることを明らかにしました。すなわち、インスリン分泌(産生)能をわずかでも持つ方はそうでない方よりも歯周病重症度は低いことが示され、インスリンあるいはインスリン関連因子が糖尿病関連歯周炎における保護因子として存在する可能性が示唆されました。

一方で、King 研究室では過去に肥満モデル動物の歯肉においてもインスリン抵抗性が惹起されることを、世界で初めて分子生物学的に明らかにしました (Mizutani et al., *J Dent Res* 2014)。私はこの知見をもとに、ちょうど King 研究室で用いられていた遺伝子改変マウスが歯肉線維芽細胞でもインスリン受容体を欠損していることを見出し、全身的には耐糖能やインスリン抵抗性には異常は見られませんが、インスリン抵抗性を歯肉局所で惹起するモデルを得ることができました。面白いことに、これらのマウスでは絹糸結紮による実験的歯周炎病態が悪化し、結果的に歯槽骨吸収量が増大する結果を得ることができました。

これらの留学先での研究により、局所の「インスリン抵抗性(作用不全)」が糖尿病関連歯周炎病態の増悪に寄与している可能性を示しました。

本講演では、私自身の留学まで・留学中の研究生生活を振り返りながら話をさせていただき、若手研究者の先生方にとって少しでも触発になればと思っております。



鈴木 茂樹 先生

略歴

- 2002年 大阪大学歯学部歯学科卒業
- 2006年 大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学専攻修了
- 2006年 米国国立衛生研究所 (NIH/NIDCR) 客員研究員
- 2009年 広島大学大学院医歯薬総合研究科展開医科学専攻健康増進歯学助教
- 2016年 広島大学病院口腔維持修復歯科講師
- 2018年 東北大学病院歯周病科講師

歯根膜細胞はエネルギー代謝機構を利用して分化能を維持している

東北大学病院歯周病科
鈴木 茂樹

私は、大阪大学大学院歯学研究科口腔治療学（主宰：村上伸也教授）に入局し、「歯根膜組織・細胞らしさ」を分子生物学的に明らかにすることを目指した研究をしていました。学位取得後に留学の機会をいただき米国衛生研究所（Dr. Ashok Kulkarni）で約2年半にわたり歯髄・象牙質ECM研究に従事しました。その後は広島大学で9年間、広島大学大学院健康増進歯学（主宰：西村英紀教授）・広島大学病院歯髄生物学（主宰：柴秀樹教授）において歯髄・象牙質ECM由来組み換えタンパク質の硬組織再生への応用やECMコード遺伝子のエピジェネティクスな遺伝子発現調節機構を研究してきました。また広島大学在職中の2011年にはスタンフォード大学（Dr. Jill Helms）にて3ヵ月間研究に従事する機会をいただきました。2018年4月からは東北大学大学院歯学研究科歯内歯周治療学分野（歯周病科）（主宰：山田 聡教授）に異動したのを機に、これまでの歯髄・象牙質のECM研究に加えて、大学院生時代のテーマに立ち帰り、今回の発表内容の研究を進めております。

歯根膜組織はメカニカルストレス、加齢、栄養状態などの環境変化による影響を受けながらも、歯の支持組織としての恒常性を維持し、歯周組織再生時には細胞供給のリザーバーとしての機能を果たしています。これまでに、このような「歯根膜組織・細胞らしさ」を分子生物学的に解析する試みが長年なされてきており、PLAP-1やPOSTNなどの歯根膜組織特異的基質因子の同定により、結合組織としての歯根膜組織らしさが明らかにされてきています。その一方で、転写因子や転写共役因子といった核内因子による転写制御機構からの探索では、「歯根膜組織・細胞らしさ」を担う決定的な因子は同定されておらず、これまでの歯根膜組織・細胞特異的因子同定を目指した多くの基礎的研究報告を鑑みると、多くの組織に普遍的に存在する機構が、歯根膜組織・細胞において特異的に機能することで、「歯根膜組織・細胞らしさ」を特徴づける一端を担っていると考えられます。

グルコース代謝は歯根膜細胞に限らず多くの細胞の主要なエネルギー源です。細胞に取り込まれたグルコースは解糖系、TCA回路、呼吸鎖を経てATP合成に利用されます。TCA回路内のクエン酸の一部はミトコンドリア内膜を通過し細胞質へ出てアセチルCoAへ再変換されます。アセチルCoAは脂肪酸やステロールの合成に使用されるのみならず、ヒストンアセチル化においてはアセチル基のドナーであり、代謝経路の変動はエピジェネティクスな変化として遺伝子発現機構に影響します。本発表では、歯根膜細胞がエネルギー代謝経路あるいはその中間代謝産物を如何にして分化能維持に役立てているのか、エネルギー代謝経路の変化が分化能維持におよぼす影響について、バイオインフォマティクス手法を用いた解析結果を紹介したいと思います。留学から帰国して12年が経ちましたが、留学で得られた人とのつながりや経験は、研究活動に限らず様々な状況において今でも支えとなっています。本発表が若手研究者のご参考になれば幸いです。