

# 一般演題口演

(第2会場・第3会場)

第2会場

O-01~05

O-12~16

O-17~19

第3会場

O-06~11

5月22日(金) 第2会場 9:00~9:50, 13:30~14:20  
第3会場 9:00~10:00  
5月23日(土) 第2会場 14:10~14:40

O-01

マウス歯周組織欠損モデルにおけるセメント質形成過程の解析

杉本 彩

キーワード：歯周組織再生，セメント質形成，マウスモデル

【目的】 新生セメント質の形成は歯周組織再生過程において極めて重要であるものの，その機序はいまだ十分に明らかでない。そこで本研究では，マウスに人工的な歯周組織欠損を作製し，同欠損の治癒におけるセメント質の形成過程を経時的に解析することで，成体におけるセメント質形成の分子基盤の一端を明らかにすることを目的とした。

【方法】 6-7週齢C57BL/6J雄性マウスの上顎両側第二臼歯に5-0絹糸を結紮した。1週間後に絹糸を除去し，右側第二臼歯のみ口蓋側中央部セメントエナメル境直下のセメント質を切削した。切削直後，切削1週間後から6ヶ月後まで経時的に顎骨を採取し，組織学的解析を行った。また，*Plap-1*，*Ibsp*遺伝子発現を*in situ*ハイブリダイゼーション法にて観察し， $\beta$ -catenin発現を蛍光免疫染色法にて解析した。

【結果】 組織学的解析により，切削2週間後から切削により露出した象牙質上にセメント質様構造を認め，切削4週間後には新生歯槽骨に加え線維性付着様構造が観察された。切削3ヶ月後，6ヶ月後と新生セメント質の厚みは増加し，既存のセメント質に類似した構造まで成熟することが明らかとなった。*in situ*ハイブリダイゼーションにより切削4週後の象牙質上に*Ibsp*，新生セメント質と新生歯槽骨の間に*Plap-1*の発現が確認された。さらに，切削2週間後の切削根面付近の歯根膜で $\beta$ -catenin発現を認めた。

【結論】 本研究により，根面切削2週間後から6ヶ月程度をかけてセメント質が形成および成熟すること，またセメント質形成の初期過程にWnt/ $\beta$ -cateninシグナルが関与することが示唆された。

O-02

Identification of novel anti-inflammatory proteins in enamel matrix derivatives (EMDs)

Ziyu Wang

Keywords: Periodontitis, EMD, proteomics, alpha-2-macroglobulin, LIP

Objectives: EMDs has been reported to promote favorable healing without postoperative swelling or hematoma formation. On the other hand, amelogenin alone, a major component of EMDs, could not fully explain the complex anti-inflammatory response associated with EMDs treatment. In this study, we performed data-independent acquisition (DIA) proteome analysis to identify novel anti-inflammatory protein and evaluated their signaling pathways.

Methods: Based on the results from proteome analysis, candidate proteins were locally injected into a mouse ligature-induced periodontitis (LIP) model. We evaluated alveolar bone loss inhibition using microCT and analyzed inflammatory cytokine mRNA expression using qPCR. Receptor-mediated inflammatory pathways were validated through competitive inhibition using antagonists or knockdown analysis.

Results: Proteome analysis of EMDs identified alpha-2-macroglobulin (A2M) as a potential anti-inflammatory component. Treatment with A2M significantly reduced alveolar bone loss and inflammatory cytokine mRNA expression, including that of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and MMP-9, in gingival tissues. The LRP1-mediated receptor pathway was critical for A2M-induced inhibition of inflammation.

Conclusions: A2M contributes to the anti-inflammatory properties of EMDs and has potential target for periodontitis treatment.

O-03

FGF-2およびエナメルマトリックスデリバティブは歯肉軟組織細胞の創傷閉鎖，遊走，増殖を促進する

土持 那菜子

キーワード：塩基性線維芽細胞増殖因子，エナメルマトリックスデリバティブ，創傷治癒，歯周組織再生

【目的】 軟組織の治癒，特に迅速な上皮化は，歯周組織再生治療の成否を左右する重要な要素である。塩基性線維芽細胞成長因子 (FGF-2) およびエナメルマトリックスデリバティブ (EMD) は，臨床で使用される歯周組織再生材料であるが，歯肉上皮細胞および線維芽細胞の挙動に対する両者の比較検討は十分になされていない。本研究の目的は，ヒト歯肉上皮細胞 (Ca9-22) およびヒト歯肉線維芽細胞 (HGF-1) の創傷閉鎖動態，遊走，増殖に対するFGF-2の効果を検討し，EMDと比較することである。

【材料と方法】 Ca9-22細胞およびHGF-1細胞に対し，FGF-2 (10 $\mu$ g/mL) またはEMD (100 $\mu$ g/mL) を添加し，無添加群を対照とした。創傷閉鎖はScratch assay，遊走能はTranswell assay，増殖能は所定時点における自動総細胞計測により評価した。

【結果と考察】 Scratch assayにおいて，FGF-2およびEMD群は，両細胞に対し対照群と比較して有意な創傷閉鎖の促進を認め，その促進効果は両群間で同程度であった。Transwell assayでは，両細胞ともに有意な遊走能の亢進が認められた。さらに自動総細胞計測による評価では，FGF-2およびEMD群は，両細胞に対し有意な増殖促進効果を認めた。

これらの結果より，FGF-2製剤およびEMDは，歯肉軟組織治癒過程において，上皮化と結合組織修復の双方に寄与する可能性が示唆された。

【結論】 FGF-2製剤およびEMDは，Ca9-22細胞およびHGF-1細胞の創傷閉鎖，遊走能，増殖能を有意に促進することが明らかになった。

O-04

歯周組織修復時におけるマラッセの上皮遺残の動態解明

額頤 友斗

キーワード：マラッセの上皮遺残，歯根膜，組織透明化，三次元的解析

【目的】 マラッセの上皮遺残 (ERM) は歯根形成期におけるヘルトヴィッチ上皮鞘の遺残として歯根完成後も歯根膜に残存し，歯周組織の恒常性維持を担うとともに，上皮間葉転換 (EMT) により歯周組織修復にも関与することが示唆されている。しかしながら歯周組織におけるERMの三次元的な構造は明らかになっておらず，また，歯周組織損傷時および修復時の細胞動態については不明な点が多く残されている。そこで，本研究では細胞系譜解析と三次元空間解析を用いて，ERMの構造や細胞動態を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】 ERMの細胞系譜を追跡するために*Krt14-Cre;R26R-tdTomato*マウスを作製した。同マウスの上顎左側第二臼歯に5-0絹糸を結紮することにより，歯周組織破壊を誘導した。結紮7日後に絹糸を除去し，除去後0，3，10日後に上顎骨を取り出し，組織透明化後にライトシート顕微鏡を用いて三次元的な観察を行った。ERMの量的解析はnapariソフトウェアを用いて行った。

【結果と考察】 *Krt14-Cre;R26R-tdTomato*マウスでは歯肉上皮細胞およびERMが特異的に標識されていることが明らかとなった。ERMは歯頸部および分岐部から根尖部にかけて網目状ではなく点状に散在していた。また結紮除去10日後の歯周組織において修復歯根膜および歯槽骨内へのtdTomato陽性細胞の増殖を認めず，ERMが平常時と同等に散在していた。今後ERM特異的な解析により歯周組織の恒常性維持および修復におけるERMの役割が明らかになるものと期待される。

O-05

Choline-linoleate ionic liquid (CALA) for topical periodontal therapy: pocket self-infiltration and antibiofilm activity

Lorena Zegarra

**Keywords:** ionic liquid, pocket penetration, antibiofilm

The aim is evaluate choline-linoleate (CALA), an ionic-liquid, for pocket penetration and rapid antibiofilm efficacy as a self-applied topical therapy.

Biocompatible CALA concentrations were defined by MTT assays. For *in vivo* pocket penetration, 5 $\mu$ L of PBS, CALA (0.156-0.625 $\mu$ g/ $\mu$ L), or an essential-oil mouthwash (EO; at product concentration) was applied to gingiva in mice for 10 min. Fluorescence intensity was quantified and jaw sections were imaged by confocal laser scanning microscopy (CLSM). A multi-species biofilm model was treated with PBS, CALA, or EO for 1 min, followed by LIVE/DEAD staining, CLSM, and scanning electron microscopy (SEM). A murine periodontitis model induced by *Porphyromonas gingivalis* W83 inoculation received topical CALA (1 $\mu$ g/ $\mu$ L, 20 $\mu$ L, every other day). Alveolar bone loss was measured and bacterial burden was quantified by qPCR of 16S rRNA gene copies.

Within the MTT-defined biocompatible window, CALA achieved significantly greater pocket penetration than EO, with self-infiltration confirmed by CLSM. CALA rapidly neutralized and eradicated mature multi-species biofilms in 1 min. *In vivo*, CALA reduced bacterial load at diseased sites and suppressed alveolar bone loss compared with controls ( $p < 0.05$ ).

CALA demonstrates self-pocket infiltration and rapid antibiofilm effects, indicating its promising use as a self-applied topical therapy for periodontitis.

O-07

アルツハイマー病発症における口腔-脳連関に関する基礎的研究

本野 裕士朗

**キーワード:** 歯周病, アルツハイマー病, 口腔-脳連関

**【目的】** アルツハイマー病 (AD) は高齢者における認知症の代表的な原因疾患である。ADの発症には、脳内のアミロイド $\beta$ の蓄積やタウタンパク質の異常リン酸化が関与しており、これらの神経変性の進展にはIL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ をはじめとする炎症性サイトカインが関係することが知られている。近年、口腔内の慢性的な炎症が全身へ波及し、様々な疾患の発症・進展に影響を与える可能性が示されており、ADにおいても歯周病がリスク因子となることが報告されている。しかし、その詳細なメカニズムは不明な点が多い。本研究では、AD発症メカニズム解明のため、口腔-脳連関に着目し、口腔内の炎症が嗅神経や三叉神経といった神経経路を介して脳に伝播するという仮説を立て、その炎症波及の経路について検討を行った。

**【材料と方法】** 実験群として、8週齢のマウス (c57BL/6) を用い、上顎両側第二臼歯部に絹糸を結紮することで歯周炎モデルマウスを作製した。絹糸結紮から7日後、上顎歯肉、三叉神経、嗅球および大脳を剖出し、各組織よりRNAを抽出した。IL-1 $\beta$ およびTNF- $\alpha$ のmRNA発現をリアルタイムPCR法により定量的に解析した。

**【結果と考察】** 実験群ではIL-1 $\beta$ の発現が上顎歯肉、嗅球で有意に上昇した。またTNF- $\alpha$ の発現は上顎歯肉、三叉神経、嗅球、大脳で有意に上昇した。嗅球は鼻腔上部の嗅上皮と直接連続する部位であり、三叉神経は上顎歯肉を含む口腔領域からの感覚を中枢へ伝える役割を担っていることから、歯周組織で生じた炎症が、嗅神経や三叉神経を介して中枢神経系へ波及する可能性が示された。

O-06

歯周炎が咬筋サルコペニアへ及ぼす影響の検証

舩形 裕子

**キーワード:** 歯周炎, 慢性炎症, サルコペニア

**【背景および目的】** 歯周炎は歯周病原細菌により引き起こされる慢性炎症性疾患であり、局所の歯周組織の破壊にとどまらず、全身に炎症性影響を及ぼすことが知られている。近年、歯周炎が全身のサルコペニアに関係しているとする報告がある。しかし、歯周炎と顎顔面領域、特に咀嚼筋のサルコペニアの関係は十分に明らかになっていない。本研究の目的は歯周炎が咬筋サルコペニアを誘導するか検証し、その機序を解明することである。

**【材料および方法】** 9~11週齢C57BL/6J雄性マウスの両側下顎第一大臼歯に5-0絹糸を1、4週間結紮し、咬筋と腓腹筋を採取した。4週間結紮したマウスは1週間ごとに体重と食事摂取量を測定した。採取した咬筋と腓腹筋をq-PCR法により、炎症性サイトカインおよび筋萎縮関連遺伝子の発現レベルを評価した。また、咬合力低下の影響を検討するため、両側下顎第一大臼歯を抜歯したモデルも作製し、同様の評価を行った。絹糸結紮モデルでは採取した咬筋を用いて組織学的に筋線維断面積を評価した。

**【結果】** 1週間の絹糸結紮モデルの咬筋の炎症性サイトカインの上昇、筋萎縮関連遺伝子の発現上昇を認めたが、腓腹筋の遺伝子発現の変化は認められなかった。4週間絹糸結紮モデルで行った体重変化および食事摂取量の観察では、食事摂取量の減少と体重の減少、および咬筋線維の断面積減少を認め、筋萎縮を示したが、抜歯モデルはいずれも変化を認めなかった。

**【考察】** 本研究の結果より、歯周炎により誘導された咬筋の局所炎症が筋萎縮関連遺伝子発現の変化を介して咬筋サルコペニアを引き起こす可能性が示唆された。

O-08

*Porphyromonas gingivalis*の心房への移行は心房線維化と心房細動を増悪する

古庄 寿子

**キーワード:** *P. gingivalis*, 心房の線維化, 心房細動

**【目的】** 歯周炎と心房細動 (AF) の関連が示唆されるが、発症機序は不明である。本研究では、主な歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) に着目し、*P.g.*の心房への移行感染、心房線維化およびAFとの関連を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 13週齢野生型雄性マウスの上顎第1臼歯歯髄に *P.g.* を感染させたマウスモデルを作製し、非感染群を対照群とした。感染後18週の左心房を回収し、免疫染色およびLAMP法を用いた *P.g.* の検出、心腔内刺激によるAF誘発性の解析、Azan-Mallory染色を用いた心房線維化の評価、および線維化促進因子のmRNA発現を解析した。さらに、広島大学病院のAF患者68名の左心耳組織を用い、定量PCRによる *P.g.* 菌数を算出し、Azan-Mallory染色標本を用いた左心耳線維化量、歯周炎の臨床的重症度 (PISA, PESA) との相関を解析した。

**【結果】** *P.g.* 感染群では左心房に *P.g.* の移行感染を認めた。 *P.g.* 感染群は対照群と比較して有意に高い心房の線維化 (21.9% vs. 16.3%) および心房細動誘発性 (30.0% vs. 5.0%)、線維化促進因子 (TGF- $\beta$ , Galectine3 (Gal3)) のmRNA発現上昇を認めた。ヒト左心耳組織にも *P.g.* 感染を確認した。左心耳組織中の *P.g.* 菌数は歯周炎重症度 (PISA, PESA) および左心耳線維化量と正の相関を示した。

**【考察】** 左心房に血行性に移行感染した *P.g.* はGal3およびTGF- $\beta$ 1経路を活性化し、線維化を促進させることで、AF発症に関与する可能性を示した。

O-09

中等度肥満状態における内臓脂肪組織由来Osteopontin発現増は歯周炎の増悪に寄与する

梁 尚陽

キーワード：CCL19, 血中遊離脂肪酸, オステオポンチン, 歯周炎症  
**【目的】** これまで40%高脂肪食 (HFD) 負荷条件下において, 野生型 (WT) と比較してケモカインCCL19を脂肪細胞特異的に過剰発現させたノックイン (KI) マウスでは, 血中遊離脂肪酸濃度の上昇に応じて, 歯周炎症が進行することを報告した (第68回春季歯周病学会)。続いて, 歯周炎症増悪に寄与する脂肪組織由来の因子の特定を試みた。

**【方法】** 6週齢の雄性WT・KIマウスに通常食 (ND) または40%, 60% HFDを8週間負荷後, 上顎第2臼歯への6-0絹糸結紮により実験的歯周炎を誘導した。2週後に精巢上体脂肪組織 (eWAT) を採取し, 抽出したRNAを用いてRNA-Seqを行った。40%HFD負荷条件でWTに対してKIで有意に発現が変動した遺伝子群から歯周炎増悪に寄与する因子を選出し, 同因子の各条件マウスにおける血中濃度ならびに破骨細胞分化への影響を検討した。

**【結果】** 歯周炎を惹起した40%HFD負荷KIマウスのeWATでは, 同条件のWTと比較して145の有意な変動を呈した遺伝子を認め, Gene Ontology解析よりその多くが脂質やコレステロールなどの代謝経路に多くかかわる遺伝子であった。歯周炎の増悪と同様の傾向を示したeWAT中の因子として, Osteopontin (OPN) を見出し, 肥満度に比例して血中OPN濃度が上昇すること, さらにOPN刺激により骨髄由来マクロファージにおける破骨細胞分化と骨吸収能が増強することが示された。

**【考察】** 日本人に多い軽度～中等度肥満を模したマウスでは, 内臓脂肪組織の炎症の程度に応じて増加したOPNが, 歯周炎病態の進行に担担する可能性が示唆された。

O-10

歯周-腎臓病連関はインターフェロン $\gamma$ 誘導性の $\beta$ カテニン活性の上昇に制御される

杉本 麻里

キーワード：慢性腎臓病, 歯周病, マルチオミクス,  $\beta$ カテニン

**【背景】** 近年, 慢性腎臓病 (CKD) において歯周炎の併発が腎機能増悪を加速させる歯周-腎臓病連関が注目されているが, その分子機序は未解明である。本研究では, 歯周炎誘導後の腎臓におけるシグナル変化を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** CKDモデルとして薬酸腎症モデルマウス (FAN-CKD), 歯周炎モデルとして結紮誘導歯周炎モデルマウスを用いた。腎機能は採血により評価し, 腎臓に対するRNA-seqおよび腎臓から単離した近位尿管を用いたメタボローム解析を施行し, 網羅的に歯周-腎臓病連関責任シグナルの同定を行った。さらに, ヒト近位尿管上皮細胞 (HK2細胞) を用いて関連因子の検討を行った。本研究は東京科学大学動物実験計画 (A2025-001C2番) にて承認されている。

**【結果】** 近位尿管を用いたメタボローム解析では, CKD腎において脂質代謝およびTCAサイクル関連代謝物の低下が認められ, 尿管の代謝破綻, 脱分化の進行が示唆された。FAN-CKDマウスでは歯周炎惹起により腎機能がさらに増悪した。RNA-seq解析では, CKDの有無にかかわらず歯周炎惹起後の腎臓において $\beta$ カテニンシグナル標的遺伝子およびインターフェロン (IFN) 誘導遺伝子の発現上昇が認められた。また,  $\beta$ カテニンの活性を負に制御するSer552残基のリン酸化低下が確認された。HK2細胞を用いた解析では, IFN $\gamma$ 刺激により $\beta$ カテニンシグナル活性を上昇させることが認められた。

**【結論】** 歯周炎関連サイトカインであるIFN $\gamma$ が尿管上皮細胞における $\beta$ カテニンシグナル活性化および代謝異常を介してCKD進行を促進する可能性が示唆された。

O-11

Experimental Periodontitis-Induced Parvalbumin Upregulation Drives Tubular Inflammation in KK-Ay Diabetic Mice

Ahmed Alkafee

Keywords: Periodontitis, Diabetic Nephropathy, Parvalbumin

**Background:** Periodontitis is clinically associated with diabetic nephropathy (DN). We have previously shown that ligature-induced experimental periodontitis (LIP) exacerbates tubular injury in diabetic KK-Ay mice. However, the molecular mechanisms linking periodontitis to tubular pathology in DN remain unclear.

**Methods:** Thirteen-week-old male KK-Ay (type 2 diabetic model) and C57BL/6 mice were assigned to the LIP (6-0 silk ligature) or the non-ligated controls. After 3 weeks, renal tubules were isolated. RNA sequencing (RNA-seq) identified a candidate factor ("factor X"), whose expression was confirmed by immunofluorescence staining and Western blotting. The role of factor X was further examined *in vitro*.

**Results:** RNA-seq identified parvalbumin (PVALB) as a highly up-regulated gene. PVALB expression was predominantly detected in distal tubular cells, and its expression was further enhanced by LIP in KK-Ay mice. *In vitro* studies showed that recombinant mouse (rm) PVALB (100ng/ml) treatment strongly upregulated gene expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and iNOS in a macrophage cell line RAW 264.7 cells, and MCP-1 in a mouse distal tubule cell line. RAW 264.7 cells produced high levels of TNF- $\alpha$  after rmPVALB stimulation for 24 hours.

**Conclusion:** LIP aggravates tubular injury in DN via PVALB up-regulation in distal tubular cells and induction of inflammatory responses in macrophages.

O-12

エクソソームのオートクリン作用による破骨細胞の分化制御

稲田 全規

キーワード：破骨細胞, エクソソーム, 炎症性骨吸収

**【目的】** 歯周疾患における炎症性骨吸収では, 破骨細胞の著しい分化誘導と骨吸収を伴う。破骨細胞前駆細胞は移動と融合を経て成熟するが, 自身が分泌するエクソソームが分化制御に関与するか, 否かは不明である。そこで本研究では, エクソソームの形成・分泌に関与するESCRT構成分子のHrsおよび, エクソソーム輸送に関与する分子Rab27の破骨細胞分化への関与を検討した。

**【方法】** マウスマクロファージ系細胞に可溶性RANKLを添加し, 破骨細胞を誘導した。HrsおよびRab27の遺伝子ノックダウンはレンチウイルス導入により行った。mRNA発現量はRT-qPCRにより測定し, タンパク質発現はウェスタンブロット法により解析した。細胞移動能はチャンバーアッセイにより評価し, Diff-Quik染色後に移動細胞数を計測した。

**【結果】** RANKL刺激により誘導される破骨細胞の分化過程において, HrsおよびRab27のmRNA発現を確認した。HrsまたはRab27のノックダウン細胞では, エクソソーム分泌量の低下とともにTRAP陽性破骨細胞の分化が有意に抑制された。さらに, 細胞移動アッセイにおいて, これら遺伝子ノックダウン細胞では移動能の低下が認められ, アクチン再構成に関与するCortactinのリン酸化レベルが低下していた。

**【結論】** 破骨細胞前駆細胞のエクソソーム分泌抑制により, 細胞の移動阻害と融合の低下を介した破骨細胞の分化抑制が認められた。本研究結果より, エクソソームが破骨細胞の分化促進に必須であり, 歯周疾患における炎症性骨吸収への新たな治療標的となる可能性が示唆された。

O-13

薬物性歯肉増殖症における6-ジングロールのNR4A1を介した歯肉線維芽細胞機能制御

伊藤 義生

キーワード：薬物性歯肉増殖症, 6-ジングロール, NR4A1, ヒト歯肉線維芽細胞

【背景と目的】薬物性歯肉増殖症はカルシウム拮抗薬やシクロスポリンなどの長期投与により発症し、審美性や口腔機能を低下させる難治性病態である。当講座では、核内受容体NR4A1が歯肉線維芽細胞機能の制御に関与し、治療標的となり得ることを報告してきた。本研究では、安全性および効果の高い治療法の確立を目的に、天然由来化合物である6-ジングロールに着目し、NR4A1制御を介した薬物性歯肉増殖症治療効果を検討した。

【材料と方法】6-ジングロールを用い、ヒト歯肉線維芽細胞においてReal-time PCRおよびWestern blot法によりNR4A1および線維化指標COL1A1の発現を評価した。さらに*in vivo*で薬物性歯肉増殖症を誘導（6~8週齢C57BL/6J雄性マウスの両側上顎第二臼歯に5-0絹糸を結紮後、シクロスポリンを4週間投与）し、その後2週間、両側上顎第二臼歯歯肉へ6-ジングロールを局所塗布した。顕微鏡画像解析、H-E染色および歯肉組織を用いたReal-time PCRにより治療効果を評価した。

【結果】ヒト歯肉線維芽細胞において、6-ジングロール投与によりNR4A1発現は有意に上昇し、COL1A1発現は有意に低下した。*in vivo*評価では、歯肉腫脹は濃度依存的に有意に軽減し、組織学的にも線維性組織の増生が有意に抑制された。また、歯肉組織において*Coll1a1* mRNA発現の低下が確認された。

【結論】本研究で6-ジングロールがNR4A1制御を介してコラーゲン産生を抑制することが明らかになり、薬物性歯肉増殖症に対する有望な治療候補であることが示された。

O-14

歯周組織におけるエフェロサイトーシス共役型PPAR $\delta$ 関連シグナルの役割

佐藤 理恵

キーワード：エフェロサイトーシス, 好中球, マクロファージ, PPAR $\delta$ , 実験的歯周炎

【背景と目的】歯周病は細菌感染と宿主免疫応答の不均衡により生じる慢性炎症であり、病変局所には多数の好中球が浸潤する。アポトーシス好中球がマクロファージ等の食細胞により貪食・処理されるエフェロサイトーシスは、組織恒常性維持に重要な役割を担う。この過程において核内受容体PPAR $\delta$ が活性化され、肺などの他組織において抗炎症作用を発揮することが知られているが、歯周炎病態における詳細な機能は不明である。本研究では、ミエロイド細胞特異的PPAR $\delta$ 欠損 (*Ppard*<sup>Mye-KO</sup>) マウスを作製し、実験的歯周炎モデルを用いてその役割を解明することを目的とした。

【材料と方法】*Ppard*<sup>flax/flax</sup>マウスと*LysM*<sup>Cre</sup>マウスを交配し、*Ppard*<sup>Mye-KO</sup>マウスおよび対照群を作製した。上顎第二臼歯への絹糸結紮により歯周炎を惹起し、 $\mu$ CTによる歯槽骨吸収量の計測、組織学的評価 (HE・TRAP染色)、qPCRによるサイトカイン発現解析、フローサイトメトリーを用いた免疫細胞プロファイリング、および歯周ポケット内細菌数の定量を行った。

【結果】KO群の結紮側では、対照群と比較して歯槽骨吸収量が有意に増大し、組織学的には炎症性細胞浸潤の亢進と歯槽骨表面におけるTRAP陽性破骨細胞の増加が認められた。遺伝子発現解析では、*Il1b*、*Il6*に加え、*Il17a*の発現が顕著に上昇しており、Th17細胞の増加も確認された。さらに、結紮側歯周ポケット内細菌数がKO群において有意に増加していた。

【結論】ミエロイド細胞におけるPPAR $\delta$ 関連シグナル経路は、歯周炎の重篤化を防ぐ重要な防御機構であることが示唆された。

O-15

抜歯窩治癒過程における歯根膜細胞の寄与

吉田 悠作

キーワード：抜歯窩修復, 歯根膜, 系譜解析

【目的】周囲組織由来の多様な細胞が関与することにより抜歯窩は段階的に修復される。抜歯窩の骨形成を担う骨芽細胞の供給源としては既存歯槽骨由来細胞に加え、残存歯根膜由来細胞が想定される。しかしながら、歯根膜細胞が各修復段階にどの程度寄与するかは解明されていない。さらに、歯周炎により抜歯となった場合、抜歯窩修復が健康抜歯窩と比較して遅延し得ることが報告されている一方で、その遅延機序の詳細は不明である。そこで本研究では、歯根膜細胞の系譜追跡により抜歯窩治癒における歯根膜細胞の時系列的寄与を明らかにするとともに、歯周炎が抜歯窩修復過程に与える影響を解明することを目的とした。

【材料と方法】5週齢*Plap1-GFP-2A-CreERT2; R26-tdTomato*マウスにタモキシフェンを投与し、2日後に左側下顎第一臼歯を抜去した。抜歯直後、7日後および2か月後にマイクロCT解析および組織学的解析を実施した。さらに、抜歯7日前より同歯に5-0絹糸を結紮することにより歯周組織破壊を誘導した上で抜歯を行う歯周炎抜歯モデルを作製し、同様に解析を行った。

【結果と考察】系譜解析の結果、歯根膜細胞は抜歯窩修復において、初期には肉芽の大部分を形成し、後期には骨細胞、骨膜細胞にも分化することが明らかとなった。また、歯周炎抜歯モデルでは抜歯後の残存歯根膜が少なく、正常抜歯モデルと比較し修復初期における骨形成量が小さく、歯根膜細胞の抜歯窩修復への寄与が小さいことが明らかとなった。このことから、歯周炎により抜歯窩修復に寄与する歯根膜細胞が減少することで、抜歯窩修復が遅延すると示唆された。

O-16

Induction of M2 macrophage via adenosine receptor agonists contributes to the inhibition of periodontitis

Meng Xiao

**Keywords:** M2 macrophage, Adenosine, BAY 60-6583, A2BAR, LIP  
**Background:** In addition to classical activation, M2 macrophages are induced from M1 macrophages via the adenosine-dependent pathway. This pathway is mediated by the A2B adenosine receptor (A<sub>2B</sub>AR); however, adenosine is highly unstable. In this study, we used the A2BAR agonist BAY 60-6583 to validate M2 macrophage polarization induction and its therapeutic effects in periodontitis.

**Methods:** 9-week-old male C57BL/6 mice were locally injected with BAY 60-6583 or vehicle immediately after ligature-induced periodontitis (LIP). Alveolar bone loss was evaluated by measuring the distance from the cementoamel junction to the periodontal alveolar bone crest (CEJ-ABC) using microCT analysis. The induction of M2 macrophages by BAY 60-6583 was validated using bone marrow-derived macrophages (BMDMs) from mice.

**Results:** Local administration of BAY 60-6583 significantly reduced bone loss compared to the vehicle group. Specifically, the 1 $\mu$ g/ $\mu$ L concentration exhibited the most significant inhibitory effect on palatal bone loss among all experimental groups. *In vitro* experiments using BMDMs revealed that M1 macrophages stimulated with BAY 60-6583 increased anti-inflammatory M2 macrophage polarization.

**Conclusion:** The application of BAY 60-6583 inhibited periodontal bone loss by inducing A<sub>2B</sub>AR-mediated M2 macrophage polarization, suggesting a new therapeutic approach for periodontal diseases.

O-17

40歳以上の日本人女性における下顎皮質骨の脆弱化と歯周炎、根尖性歯周炎および歯の破折との関連

大滝 絳史

キーワード：AI, 下顎骨下縁皮質骨形態, パノラマX線画像, 歯の喪失, 歯周炎, 根尖性歯周炎, 歯根破折, 女性, 骨粗鬆症

【目的】骨粗鬆症は歯周炎および根尖性歯周炎の増悪要因となり、歯の喪失リスクを高めることが報告されているが、その機序は十分に解明されていない。本研究では、骨粗鬆症に伴う顎骨の脆弱化と歯周炎・根尖性歯周炎の増悪および歯の喪失リスクとの関連性を検証した。

【方法】大滝歯科医院の初診患者である40歳以上女性307名を対象とし、問診、パノラマX線撮影および歯周組織検査を実施した。現在歯数、根尖性歯周炎数、歯根破折数、う蝕歯数はパノラマX線画像から評価した。顎骨の脆弱化の指標となる下顎骨下縁皮質骨形態は、AIシステムにより正常・軽度～中等度粗鬆・高度粗鬆の3分類で自動判定した。下顎骨下縁皮質骨形態と歯科疾患の関連は、共変量を調整したポアソン回帰モデルで評価した。

【結果】正常群と比較した骨粗鬆症治療を受けるオッズ比は、軽度～中等度群1.88、高度群7.75であった。皮質骨の粗鬆化が進むほど総現在歯数は減少し、特に小白歯 (P-trend=0.038)、大白歯 (P-trend=0.009) で有意であった。4mm以上のPD数、BOP数、動揺歯数、根尖性歯周炎数はすべて皮質骨の脆弱化に伴い増加した (P-trend<0.001)。また、皮質骨の粗鬆化は歯根破折数とも関連していた (P-trend=0.005)。一方で、う蝕との関連は認められなかった。

【考察】下顎骨皮質骨の脆弱化は、歯周炎、根尖性歯周炎および歯根破折を介して歯の喪失リスクを高める可能性が示された。AIを用いたパノラマX線画像解析は全身の骨粗鬆症に加えて歯科疾患のリスクのスクリーニングに有用であると考えられる。

O-18

歯肉溝滲出液における hemoglobin 解析の有用性

伊藤 弘

キーワード：gingival crevicular fluid (GCF), bleeding on probing (BOP), hemoglobin (Hb)

【目的】歯周病検査とGCF生化学検査結果からの歯周病の病態において、齟齬が生じる事例が散見される。すなわち、臨床所見とGCF生化学検査結果との乖離である。特に、汎用性が高く歯周病の診査・診断に有用であるBOP検査は、視認による絶対評価であるが、視認不可能な出血も否定できない。GCF成分解析におけるHbは、出血の存在・履歴を表す指標であり、BOP検査を代表とする歯周病検査を補完する試料として、その有用性が報告されている。今回は、SPT期における歯周病検査とGCF成分解析を観察研究から検討し、歯周病検査精度向上に対するGCF成分解析の有用性と将来展望について考察した。

【材料および方法】SPT期に移行した被験者のGCFを採取し、Hb量、AST量とタンパク質量を含めた生化学解析と各歯周病検査との挙動を追跡調査した。Hb量は、immuno-chromatography法を用いた。

【結果および考察】Hb量は、各歯周病検査との相関が高く、BOP検査を強く補完できることが示された。一方、BOP検査陰性の場合においても、同部位のHb検査陽性を示す部位が散見された。この結果は、従来の歯周病検査で確認不可能な微弱な炎症の探知を示すものである。すなわち、GCFにおけるHb量解析は、精密な歯周病検査結果の獲得による歯周病重症化予防への貢献が示された。

【倫理的配慮・資金源】本研究は、日本歯科大学倫理委員会承認 (NDU-T 2021-11) のもと遂行された。資金源は、文部科学省科学研究費助成金：基盤C [JSPS (C) JP20K09964, JP20K09981, JP23K09189] である。

O-19

非外科的歯周治療の血管機能、血液および唾液中のバイオマーカーへの影響の観察

竹谷 俊祐

キーワード：フルマウスデブライドメント, 全身性炎症反応, Er:YAGレーザー

【目的】1度に全顎の非外科的歯周治療を行うフルマウスデブライドメントは治療期間を短縮できるが、直後数時間に全身性炎症反応を生じさせる。我々は歯石の蒸散が可能かつ従来器具より非侵襲的であるEr:YAGレーザーを使用することでこれを抑制できると考えた。本研究は、フルマウスデブライドメントにおけるEr:YAGレーザーが超音波スケーラーと比べて、全身への影響を軽減するのか調査することを目的とした。

【材料と方法】日本歯科大学附属病院総合診療科に来院した歯周炎患者を対象とした。口腔衛生指導後、ランダムに超音波スケーラー (対照群) かEr:YAGレーザー (アーウィンアドベール5, モリタ) (試験群) に割り付けてフルマウスデブライドメントを行った。全身状態の指標としてCRP、ペントラキシン3、脈波伝播速度、体温等を術前、1日後、1ヶ月後、3ヶ月後に測定した。

【結果および考察】対照群9名、試験群10名の試験期間が終了した。歯周パラメータにおいて試験群のBOP、プロービングポケットデプス、クリニカルアタッチメントレベルには、統計学的有意差が認められなかった。全身状態のパラメータでは、対照群のCRP変動にのみ統計学的有意差が認められた。これらの結果から、フルマウスデブライドメントにおけるEr:YAGレーザーの使用は、術直後の全身性炎症反応を軽減するという可能性が示唆された。

【倫理的配慮・資金源】本研究は日本歯科大学生命歯学部倫理委員会に承認を得て実施した (承認番号：NDU-P2255, NDU-T2024-60)。また、JSPS科研費基盤研究 (C) 22K09990の一部を資金源とした。