

# 口腔科学研究センター

## プロフィール

### 1. 教室員と主研究テーマ

教授	溝口 利英	骨髄および歯髄の間葉系幹細胞の同定および機能解析 (224102)
准教授	三浦 直	抗菌性物質のチタン表面への歯周病原菌の付着抑制の研究 Tissue Engineering による骨再生 インプラント周囲の創傷治癒過程についての研究
講師	大野 建州	歯周病原性細菌に対して抗菌活性をもつ新規物質の検討 チタンに対する免疫応答の解析 歯周炎における IL-33 の役割

### 2. 成果の概要

- (1) 骨髄および歯髄の間葉系幹細胞の同定および機能解析  
正常な歯槽骨およびセメント質の維持は、歯牙の顎骨への釘植に必要である。これら硬組織の形成には、歯根膜 (PDL) 幹細胞が寄与することが示唆されているが、その性状については良くわかっていない。近年、長管骨における骨格幹細胞のマーカー蛋白質であるレプチン受容体 (LepR) が PDL 細胞の一部に発現することが報告された。そこで、本研究では、Cre/loxP 技術を用いて、PDL における LepR 陽性細胞の硬組織形成細胞への寄与を検討した。その結果、LepR<sup>+</sup> 細胞は長管骨だけでなく、PDL においても硬組織形成細胞を供給する幹細胞として機能することが明らかになった。また、PDL には LepR<sup>+</sup> PDL 細胞以外の幹細胞画分も存在し、併行して硬組織形成細胞の供給に寄与することが示唆された。  
*Scientific Reports*, 13 (1) 2023
- (2) 抗菌性物質のチタン表面への歯周病原菌の付着抑制の研究  
インプラント周囲炎の予防を目標とした基礎研究の一環で、東歯型インプラントとして新しく開発された IT Implant (Mori et al.2022)について細菌漏洩の評価を行った。新規のインプラントシステムは細菌漏洩が少なく、槌打を多くすることでより漏洩を防げた。  
*Int J Imp Dent*, 35 2022
- (3) Tissue Engineering による骨再生—DDS に応用する担体の開発  
DDS の効率をあげるための基礎的研究を続けている。atelocollagen-gelatin (ACG)を生体に無毒な成分のみで調整する新規方法により作製し、担体の物理化学的性質の検討を行った。新しい方法は、真空下 125° C, 12h 熱処理により、分解速度の大幅な減少を示した。また、加熱処理されていない ACG は 24 時間以内に崩壊したが、ヒト間葉系間質細胞は熱処理された ACG に付着して、7 日間成長がみられた。組織工学的に安定な担体を効果的に作製することに成功した。  
*Dent Mater J*, 2022
- (4) インプラント周囲の創傷治癒過程についての研究  
インプラントの表面改質により、オッセオインテグレーション速度を向上させる研究を続けている。TZP インプラントに物理化学的表面処理をしたところ、対照と比較して濡れ性が向上し、XPS 分析により C1s ピークが小さくなった。またラットによるプッシュイン試験と組織学的観察により、超親水性処理をすると骨とインプラントの一体化が見られ、インプラント周囲に新生骨形成が強化された。従って、超親水性処理によりオッセオインテグレーション速度が向上したことが示された。  
*J H T Biol*, 2022
- (5) 歯周病原性細菌に対して抗菌活性をもつ新規物質の検討  
準完全食と言われる栄養豊富食のサツマイモの煮汁の成分から、歯周病原性細菌の増殖を抑制する物質が見出された。2 時間以上煮詰めた高粘度液を添加した培養液中に *P. gingivalis* の増殖を抑制する活性成分が存在したので、その詳細を検討すべく活性成分の精製を継続している。
- (6) チタンに対する免疫応答の解析  
適切に顎骨内に埋入されたチタン製インプラントは、異物であるが排除されない。これらの理由を解明するために、マウス歯肉内へチタン線 (Ti) または生体親和性が低いとされるニッケル線 (Ni) を移植し、免疫応答を観察した。Ni は、早期に歯肉中の好中球浸潤と炎症性サイトカイン発現に加え、樹状細胞の強い活性化を誘導した。さらに、Ni は歯肉中の高い炎症性サイトカイン発現を持続させ、T 細胞浸潤を誘導した。一方、Ti は、早期に軽度の好中球浸潤を誘導したが、歯肉中の炎症性サイトカイン発現や樹状細胞の活性化は誘導せず、歯肉への T 細胞浸潤も誘導しなかった。これらから、Ti は初期の自然免疫応答を強く賦活化できないため、その後、獲得免疫応答を強く誘導できないと考えられ、このことが Ti の生体適合性が高い原因のひとつであることが示唆された。  
*Dent Mater J*, 2023

(7) 歯周炎における IL-33 の役割

歯周炎患者の歯肉上皮では IL-33 の高発現が認められるが、病態との関わりが不明である。これらを解明するために、IL-33 欠損マウスを使用した歯周炎マウスモデルの解析を行った。野生型マウスでは歯周炎の誘導により、歯肉組織の IL-33 発現が増強された。また、野生型マウスと比較して IL-33 欠損マウスは、歯槽骨吸収が緩和されていた。さらに、歯周組織関連の所属リンパ節では、野生型マウスと比較して IL-33 欠損マウスの CD8 陽性 T 細胞の活性化が減弱していた。先行研究では CD8T 陽性細胞による歯槽骨吸収誘導への関与が示唆されている。これらから、歯周炎病態形成において、IL-33 は CD8T 細胞を活性化し、歯槽骨吸収を増悪させる役割を持っていることが示唆された。

Biomed Res, 2023

3. 学外共同研究

担当者	研究課題	学外研究施設		
		研究施設	所在地	責任者
溝口利英	骨補填剤の骨格幹細胞に対する作用機構の解析	東北大学・歯学部	仙台市	鈴木 治
溝口利英	骨格幹細胞が寄与する骨修復メカニズムの解析	松本歯科大学	松本市	小林 泰浩
溝口利英	歯根膜の Gli1 陽性幹細胞の解析	北海道医療大学	札幌市	細矢 明宏
溝口利英	歯根膜の LepR 陽性幹細胞の解析	日本大学	東京都	二宮 禎
三浦 直	新しい水素産生菌の探索とその機能開発	日本大学・生物資源科学部	藤沢市	志澤 泰彦
大野建州	T 細胞活性化における TSPO の関与	久留米大学	久留米市	太田 啓介
大野建州	歯周炎・皮膚炎における PET を用いた TSPO 発現解析	量子科学技術研究開発機構	千葉市	樋口 真人
大野建州	IL-33 と口腔免疫	広島大学	広島市	中江 進

4. 科学研究費補助金・各種補助金

研究代表者	研究課題	研究費 科研費の場合は種別も記載
溝口利英	老化細胞ニッチ：骨格幹細胞における骨修復機能老化メカニズムの全容解明	科学研究費助成事業 基盤研究(B) (一般)
溝口利英	新規骨芽細胞前駆細胞の同定と分化決定メカニズムの全容解明	公益財団法人 内藤記念科学振興財団 内藤記念科学奨励金
溝口利英	RANK 発現細胞の新規高感度検出法を用いた破骨細胞前駆細胞の全容解明	科学研究費助成事業 挑戦的研究(萌芽)
溝口利英	新規の歯根膜幹細胞を活用した顎骨修復治療法の開発	日本私立学校振興・教材事業団 学術振興資金
村松 敬 (溝口利英)	歯髄血管再生療法の治療過程に出現する細胞群の動体解析と分化制御機構の解明	科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)
細矢明宏 (溝口利英)	株化歯根膜幹細胞の樹立と骨芽細胞分化メカニズムの解明	科学研究費助成事業 基盤研究(C) (一般)

研究代表者	研究課題	研究費 科研費の場合は種別も記載
小林泰浩 (溝口利英)	細胞種特異的老化モデル創出による老化細胞除去機構の 解明と抗フレイル戦略の開拓	科学研究費助成事業 挑戦的研究(開拓)
東 俊文 (溝口利英)	機能ゲノミクス解析とハイスループット解析を用いた線 維性異形成症新規治療法開発	科学研究費助成事業 基盤研究(B)(一般)
李 憲起 (溝口利英)	多能性間葉系間質細胞のスフェロイド化が BMP シグナル 伝達経路に及ぼす影響	科学研究費助成事業 基盤研究(C)(一般)
松永 智 (溝口利英)	インプラント周囲骨内血管網と骨形態/力学機能を両立さ せるリモデリングシステム解明	科学研究費助成事業 基盤研究(C)(一般)
石井武展 (溝口利英)	性ホルモンと機械的刺激による変形性顎関節症の病態発 生機序の解明とその治療戦略	科学研究費助成事業 基盤研究(C)(一般)
三浦 直	栄養豊富なサツマイモのもつ口腔内細菌増殖抑制活性の 成分特定と歯周病予防への応用	科学研究費助成事業 基盤研究(C)(一般)

#### 5. 研究活動の特記すべき事項 シンポジウム

シンポジスト	年月日	演 題	学会名	開催地
溝口利英	2022. 6. 5	The origin of hard tissue- forming cells : history of research and recent findings	公益法人ときわ会 先端 医学研究センター (RIIM) 5周年シンポジ ウム	いわき市
溝口利英	2022. 9. 17	硬組織形成を司る幹細胞の in vivo 解析	第 64 回歯科基礎医学会 学術大会 メインシンポ ジウム	徳島市
溝口利英	2023. 1. 31	硬組織形成細胞の供給システム	第 7 回日本骨免疫学会 ウインタースクール BONE シンポジウム	飯山市

#### 学会招待講演・特別講演・教育講演

講演者	年月日	演 題	学会名	開催地
大野建州	2022. 10. 28	2 型自然リンパ球を介した新し いアレルギー発症メカニズム	日本歯科麻酔学会・認定 講習会	品川区

#### 学術学会に相当しない団体が開催するセミナー・研究会・カンファレンス等における発表・講演

講演者	年月日	演 題	会合の名称	開催地
溝口利英	2022. 5. 11	骨と歯を調節する間葉系細胞の お話	九州臨床再生歯科研究 会	Web 開催

6. 教育に関する業績、活動

教育に関する講演（医学・歯学における教育をテーマとするものに限る）

講演者	年月日	演 題	学会・研究会・会議名	開催地
溝口利英	2022. 11. 8	生体内における骨芽細胞供給システムの多様性	広島大学セミナー	広島市

他の大学・研究機関等における学生・大学院生を対象とする講義・実習

担当者名	年月日	テーマ・演題	大学・機関	所在地
大野建州	2022. 6. 23 ～28	免疫学実習	東京医科歯科大学	文京区