

歯周病学分野での研究について

野口 和行¹⁾・松山 孝司¹⁾・町頭 三保²⁾・白方 良典²⁾・中村 利明¹⁾・
長谷川 梢¹⁾・吉元 剛彦²⁾・迫田 賢二¹⁾・武内 博信¹⁾・立石 ふみ¹⁾・
瀬名 浩太郎²⁾・谷山 勝義²⁾・下田平 直大²⁾

- 1) 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻 顎顔面機能再建学講座 歯周病学分野
2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 成人系歯科センター 歯周病科

歯周病はバイオフィルムである細菌性プラークによって惹起され、歯の支持組織を喪失する炎症性疾患である。口腔内の機能を維持するためには、健康な歯周組織を有する歯の保存が重要であることから、当研究室では喪失した歯周組織を再生させる「新規歯周組織再生療法の開発」に関する研究を進めており、その基礎的および臨床的研究を行っている。また口腔内疾患の中でも、歯周病は心・血管系疾患、糖尿病や産科系疾患などの全身疾患との関連性が示唆されていることから、特に「歯周病と早産・低体重児出産との関連性」について研究を進めている。口臭は歯周病の主要な症状の一つであるが、現代社会において、清潔志向の高まりから口臭を気にしている人が多くなっている。そのため、歯周病患者の口臭について解析を行っている。以下に、その概略と最近の業績（競争的外部資金と発表論文）について記載する。

●「新規歯周組織再生療法の開発」に関する研究

1) 成長因子を用いた歯周組織再生

現在、成長因子としてエナメルマトリックスデリバティブ（エムドゲイン[®]ゲル）あるいは血小板由来成長因子（PDGF）を用いた歯周組織再生療法が臨床において行われている。日本では、塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）による歯周組織再生療法が開発され、第 相の臨床試験段階に入っている。これらの成長因子によって再生された歯周組織の治癒像をイヌにおいて組織学的に調べたところ、それぞれ特徴的な組織像を呈することが示された。さらに、新規の歯周組織再生を促進させる成長因子としてある種の骨形成タンパク（BMP）に着目し、研究を進めているが、ラット由来細胞においては、BMP-2 と比べて著しい石灰化

亢進作用があることが明らかとなっている。また、成長因子を用いた再生療法には適切な scaffold の使用がきわめて重要である。そのため、 β -TCP、 β -TCP/CM chitin などの scaffold の検討も行っている。

2) 細胞移植療法を用いた歯周組織再生

細胞移植療法のソースとして iPS 細胞や、脂肪組織に由来する脱分化脂肪細胞（De-differentiated fat cells: DFAT）に着目し、歯周組織および顎骨再生への細胞移植療法の基盤を確立することを目的として研究を進めている。iPS 細胞については、骨分化誘導したマウス iPS 細胞をラット歯周組織欠損部へ移植し組織学的評価を行った結果、ラット歯周組織欠損モデルにおいて、iPS 細胞移植は皮質骨上の骨形成を増加させるのみならず、一部セメント質の形成を伴った組織像が観察された。このことから、歯周組織再生における細胞ソースとして iPS 細胞の可能性が示唆された。また、当研究室ではヒト歯肉線維芽細胞から iPS 細胞を作製しており、今後はこのヒト歯肉線維芽細胞由来 iPS 細胞を用いて歯周組織再生に関する更なる研究を推進していく予定である。DFAT は高い増殖能と多分化能を有しており、純度の高い細胞が入手可能で、細胞移植療法の有力なソースの一つとして考えられている。我々は DFAT は骨分化培地で培養することで骨芽細胞様細胞へ分化することを確認しており、その細胞をラット頭蓋骨欠損モデルへ移植することで新生骨の再生に有効である可能性が示されている。

●「歯周病と早産・低体重児出産との関連性」についての研究

産科領域と離れた口腔内疾患である歯周病が早産・

低体重児出産に影響を及ぼすことが報告されてきているが、そのメカニズムはまだ十分解明されていない。当研究室では、これまでに切迫早産妊婦は正常妊娠妊婦と比較し、歯周組織の状態が悪化し、血中の炎症性物質 (IL-8, IL-1 β) 濃度が高かったこと、そして早産妊婦は正常産妊婦と比較し歯肉縁下プラーク中の歯周病原細菌 (*Tannerella forsythia*) の割合が上昇していることを明らかにし、口腔内局所の炎症性物質が早産・低体重児出産に影響を及ぼす可能性について報告してきた。さらに、切迫早産妊婦の卵膜組織からは歯周病原細菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) が検出され、それらの細菌が卵膜組織の細胞に対し炎症性物質の産生を促している可能性を示した。

●「口臭」についての研究

口臭は歯周病と深く関わっており、歯周病原細菌は、口臭原因物質である揮発性硫黄化合物の産生が非常に高いといわれている。現在、口臭および歯周病と歯周病原細菌との関係を明らかにする研究を行っており、歯周病患者の唾液中の *Treponema denticola* および *Tannerella forsythia* は口臭の程度と関連し、*Porphyromonas gingivalis* は歯周病態と関連することが明らかになった。

●現在獲得している競争的外部資金

1. 科研費基盤 B (~2014年度) 脱分化脂肪細胞 DFAT を用いた歯周・顎骨組織欠損に対する新規再生治療法の基盤開発
2. 科研費基盤 C (~2014年度) 光殺菌法と進化型多血小板血漿 / 細胞複合体注入によるインプラント周囲炎治療法の確立
3. 科研費基盤 C (~2014年度) iPS 細胞由来の高純度間葉系幹細胞を用いた新規歯周組織再生療法に関する研究
4. 科研費若手 B (~2013年度) ヒト成熟脂肪細胞由来脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いた歯周組織再生に関する研究
5. 科研費若手 B (~2012年度) 歯周組織再生に向けた mTOR を軸とした分子生物学的基盤の確立に関する研究
6. 科研費若手 B (~2012年度) 子宮内感染源としての歯周病原細菌の可能性とメカニズムの解明
7. 科研費挑戦的萌芽 (~2012年度) iPS 細胞を用いた歯周組織再生型インプラントの開発

●2011年以降の主な発表論文・著書 (発行日順, 受理を含む)

1. Kitamura M, Akamatsu M, Machigashira M, Hara Y, Sakagami R, Hirofuji T, Hamachi T, Maeda K, Yokota M, Kido J, Nagata T, Kurihara H, Takashiba S, Sibutani T, Fukuda M, Noguchi T, Yamazaki K, Yoshie H, Ioroi K, Arai T, Nakagawa T, Ito K, Oda S, Izumi Y, Murakami S, et al. FGF-2 stimulates periodontal regeneration: results of a multi-center randomized clinical trial. *J Dent Res*, 2011; 90: 35-40.
2. Arikawa H, Takahashi H, Minesaki Y, Muraguchi K, Matsuyama T, Kanie T, Ban S. A method for improving the light intensity distribution in dental light-curing units. *Dent Mater J*. 2011; 30: 151-157.
3. 松山孝司. 歯周炎患者における歯肉上皮細胞の生物学的役割. 鹿歯紀, 2011 : 31 : 47-57.
4. 野口和行. 女性のライフステージと歯周病 - 体の健康との関係 - . 日本女性医学学会誌2011 ; 19 : 111-114.
5. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*, 2011; 46: 497-504.
6. 永田睦, 迫田賢二. 実践歯学ライブラリー 暫間ミニインプラント - 困難な治療を成功に導く新次元の治療法. DENTAL DIAMOND. デンタルダイヤモンド社. 2011, P19-P46.
7. Takeuchi N, Machigashira M, Yamashita D, Shirakata Y, Kasuga T, Noguchi K, Ban S. Cellular compatibility of a gamma-irradiated modified siloxane-poly (lactic acid)-calcium carbonate hybrid membrane for guided bone regeneration. *Dent Mater J*, 2011; 30: 730-738.
8. Toshiaki Nakamura, Kozue Hasegawa-Nakamura, Kenji Sakoda, Takashi Matsuyama, Kazuyuki Noguchi. Involvement of angiotensin II type 1 receptors in interleukin-1 β -induced interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. *European Journal of Oral Sciences*, 2011; 119: 345-351.
9. 松山孝司, 丸山浩美, 上村裕希, 松井竜太郎, 長岡英一. フレアアウトを呈した歯周炎患者の動的治療開始前にインプラント埋入を計画した症例. 日口腔インプラント誌, 2011 : 24 : 596-602.
10. Shirakata Y, Takeuchi N, Yoshimoto T, Taniyama K,

- Noguchi K. Effects of enamel matrix derivative and basic fibroblast growth factor with β -tricalcium phosphate on periodontal regeneration in 1-wall intrabony defects: An experimental study in dogs. *Int J Periodont Res Dent.* in press.
11. Shirakata Y, Taniyama K, Yoshimoto T, Takeuchi N, Noguchi K. Effect of bone swaging with calcium phosphate bone cement on periodontal regeneration in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114: 35-42.
 12. Daisuke Yamashita, Makoto Noda, Miho Machigashira, Motoharu Miyamoto, Hironobu Takeuchi, Naoshi Takeuchi, Hiroshi Kono, Kazuyuki Noguchi, Seiji Ban. In Vitro Evaluation of Hydroxyapatite-Containing Glass Coating on Zirconia. *Key Engineering Materials,* 2012: 493-494. 7-10.
 13. Tateishi F, Hasegawa-Nakamura K, Nakamura T, Oogai Y, Komatsuzawa H, Kawamata K, Douchi T, Hatae M, Noguchi K. Detection of *Fusobacterium nucleatum* in chorionic tissues of high-risk pregnant women. *J Clin Periodontol,* 2012: 39: 417-424.
 14. Taniyama K, Shirakata Y, Yoshimoto T, Takeuchi N, Yoshihara Y, Noguchi K. Bone formation using β -tricalcium phosphate/carboxymethyl-chitin composite scaffold in rat calvarial defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol,* 2012 Aug 15. [Epub ahead of print].
 15. Sakoda K, Nakajima Y, Noguchi K. Enamel matrix derivative induces production of vascular endothelial cell growth factor in human gingival fibroblasts. *Eur Oral J Sci,* 2012: 120: 513-519.
 16. Shirakata Y, Yoshimoto T, Takeuchi N, Taniyama K, Noguchi K. Effects of EMD in combination with bone swaging and calcium phosphate bone cement on periodontal regeneration in one-wall intrabony defects in dogs. *J Periodont Res,* 2013: 48: 37-43.
 17. Shimotahira N, Oogai Y, Kawada-Matsuo M, Yamada S, Fukutsuji K, Nagano K, Yoshimura F, Noguchi K, Komatsuzawa H. The S-layer of *Tannerella forsythia* contributes to serum resistance and oral bacterial co-aggregation. *Infect Immun.* 2013 Jan 28 [Epub ahead of print].
 18. 野口和行, 松山孝司. 歯周病の分類. 臨床歯周病学 第2版, 吉江弘正ほか編, 医歯薬出版社, 2013.