

セクションⅢ 座長／吉本 勝彦(分子薬理学分野)、田中 栄二(口腔顎顔面矯正学分野)

課題研究発表 シェーグレン症候群における調節性T細胞の役割

15：55～

徳島大学大学院HBS研究部口腔分子病態学分野 石丸 直澄

涙腺、唾液腺を標的臓器とするシェーグレン症候群の発症には遺伝的因子、環境因子などが複雑に関連した上で、自己と非自己を区別する免疫トレランスシステムが破綻すると考えられているが、その詳細な機序に関しては不明な点が多い。シェーグレン症候群の疾患モデルとして自然発症型、遺伝子改変動物、薬剤や手術による誘導型モデルが知られている。我々はこれまでに何種類のシェーグレン症候群モデルマウスあるいはヒト患者サンプルを用いて、多角的な病態解析を進めてきた。本シンポジウムではシェーグレン症候群のモデルマウスの一つとしてC-C chemokine receptor 7 (CCR7)遺伝子欠

損マウスを用い、末梢でのT細胞トレランスの維持機構に重要な分画である調節性T細胞の自己免疫疾患発症における役割を詳細に検討した結果を紹介する。標的臓器である唾液腺組織内をパトロールする調節性T細胞が病態の形成に重要な分画であることが判明し、そのシグナルにはSphingosine 1-phosphate receptor-1 (S1P₁) あるいはc-Junを介した調節性T細胞の新たな制御機構が存在することが示された。ドライマウス、ドライアイによるQOLの低下を来すシェーグレン症候群の詳細な病態解析は新たな診断法や治療法を含めた臨床応用の開発に極めて重要であると考えられる。

■参考文献

- Regulation of naive T cell function by the NF- κ B2 pathway, Ishimaru N., Kishimoto H., Hayashi Y. and Sprent J. *Nat. Immunol.* 7, 763-772, 2006
- Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjogren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. Ishimaru N., Arakaki R., Yoshida S., Yamada A., Noji S., and Hayashi Y. *J. Exp. Med.* 205, 2915-2927, 2008
- Development of inflammatory bowel disease (IBD) in Long-Evans Cinnamon (LEC) rats based on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cell dysfunction. Ishimaru N., Kohashi M., Yamada A., Arakaki R., Takahashi T., Izumi K., and Hayashi Y. *J. Immunol.* 180, 6997-7008, 2008

■プロフィール

1994年徳島大学歯学部卒業／1998年徳島大学大学院修了／1999年徳島大学附属病院助手／2003年徳島大学歯学部口腔病理学助教授／2003年米国スク립ス研究所免疫部門研究員／2004年徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部准教授／専門は病理学、免疫学

課題研究発表 活性型樹状細胞を標的にした新規経鼻DNAアジュバントの開発
(Nasal Flt3 Ligand cDNA Induces Antigen-Specific Immune Responses By Activated Dendritic Cells Recruitment)

16：15～

徳島大学HBS研究部予防歯学分野 片岡 宏介

Flt3 ligand (FL), a growth factor known to dramatically expand dendritic cells (DCs) in the lymphoid tissues including the intestinal mucosa, enhances induction of antigen (Ag)-specific immunity and oral tolerance. In this regard, we have previously reported that two types of expression vector encoding the FL gene as nasal adjuvant could induce Ag-specific mucosal immune responses by induction of two types of activated dendritic cell (DC) subsets when C57BL/6 mice were nasally immunized three times at weekly intervals with 100 μ g of ovalbumin (OVA) plus naked FL-cDNA plasmid

(pFL) or FL-expressing adenovirus vector (Ad-FL) (Kataoka K et al. 2004 *Jl*, Sekine S. et al 2008 *Jl*). These results indicate that two different type DNA adjuvant vector selectively target distinct DC subsets to enhance antigen-specific IgA and IgG Ab responses in both mucosal and systemic lymphoid tissues.

In this symposium, we would like to display new data in pFL as a nasal DNA adjuvant including the immune responses to exotic antigens, such as phosphorylcholine (PC) or PspA, surface antigens of *Streptococcus pneumoniae*.

■参考文献

- A novel adenovirus expressing Flt3 ligand enhances mucosal immunity by inducing mature NALT dendritic cell migration. Sekine S., Kataoka K., Fukuyama Y., Adachi Y., Davydova J., Yamamoto M., Kobayashi R., Fujihashi K., Suzuki H., Curiel D., Shizukuishi S., McGhee J. and Fujihashi K. *J. Immunol.* 180(12): 8126-8134, 2008
- Dendritic cell-targeting DNA-based mucosal adjuvants facilitate development of mucosal vaccines against various pathogens. Kataoka K. and Fujihashi K. *Expert Review of Vaccine, in press*, 2009

■プロフィール

1993年大阪大学歯学部卒業／1996年大阪大学助手／2000年歯学博士（大阪大学）／2001年米国アラバマ大学バーミングハム校Immunobiology Vaccine Center Postdoctoral Fellow／2008年同大学歯学部附属病院講師／2008年徳島大学准教授／専門は予防歯学、粘膜免疫学、口腔細菌学

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(歯学系)

口腔QOL連続シンポジウム
in Tokushima 2009-2010

その1「口腔環境制御カテゴリー」

金属アレルギーを含んだ
口腔免疫異常の解明と制御

日時 平成21年10月16日(金) 午後2時～5時

会場 長井記念ホール(徳島大学蔵本キャンパス)

● 徳島大学大学院HBS研究部
研究部長・歯学部長・カテゴリーリーダー 林 良夫

シンポジウム

14:00 開会の挨拶 (カテゴリーリーダー：歯学部長 林 良夫)

教育講演

1 14:05 金属アレルギー発症の基盤研究

東北大学大学院医学系研究科加齢生体防御学研究分野 小笠原 康悦

2 14:35 A role of Peyer's patch M cells for the induction of mucosal tolerance

アラバマ大学バーミングハム校ワクチンセンター 藤橋 浩太郎

3 15:05 歯周病と肥満、相互関連性について

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔保健学 齋藤 俊行

課題研究発表

1 15:35 ニッケルアレルギーモデルマウス樹状細胞におけるシグナル伝達の解析

徳島大学大学院HBS研究部口腔顎顔面補綴学分野 渡邊 恵

2 15:55 シェーグレン症候群における調節性T細胞の役割

徳島大学大学院HBS研究部口腔分子病態学分野 石丸 直澄

3 16:15 活性型樹状細胞を標的にした新規経鼻DNAアジュバントの開発

徳島大学大学院HBS研究部予防歯学分野 片岡 宏介

16:35 総合討論 (司会 シンポジウム世話人 伊藤 博夫)

16:55 結びの挨拶 (歯学部副学部長 吉本 勝彦)

懇談会(軽食&ワインミニパーティー) 会費 2,000円／17:15～

※本シンポジウムは、口腔科学教育部の
大学院講義を兼ねています。

主 催：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部歯学系
問合せ：徳島大学 予防歯学分野 伊藤 博夫 〒770-8504 徳島市蔵本町3-18-15
TEL：088-633-7336 ／ E-mail：itohiro@dent.tokushima.u.ac.jp

その2 平成22年1月22日(金) 「再生工学カテゴリー」発生プロセスを踏まえた組織再生の可能性と課題

その3 平成22年2月22日(月) 「咀嚼・嚥下機構カテゴリー」口腔機能と他機能の関連と相反(仮)

セクションⅠ 座長／林 良夫(口腔分子病態学分野)、野間 隆文(分子医化学分野)

教育講演	金属アレルギー発症の基盤研究
14：05～	東北大学加齢医学研究所加齢生体防御学研究分野 小笠原 康悦

金属アレルギーは、装飾品をつける人口の増加、および金属を用いた医療技術の進歩に伴い増加している。歯科金属も金属アレルギーの原因の1つとして挙げられており、金属アレルギーは歯学においても重要な疾患である。金属アレルギーは、ステロイドの投与で一定の効果を挙げているものの、金属アレルギー発症の分子機構は未だわかっておらず、根本的な解決法が望まれている。金属アレルギーの診断には、パッチテストが有効ではあるものの、その施行および判定には患者の負担が大きく、新たな診断法も求められている。そこで我々は、金属アレルギーの発症機構の解明を試み、新規診断法の開発

を目指している。これまで、マウスは金属アレルギーを発症しにくく適切な動物モデルが存在しなかったため、発症の時系列的変化を評価できなかった。我々は、歯科金属が金属アレルギーの原因の1つであること、口腔内環境には細菌成分が豊富であることから、細菌成分と金属塩をマウスに接種することで、新規金属アレルギー動物モデルを開発することに成功した。この動物モデルを用いて解析したところ、金属アレルギーは、T細胞依存性のアレルギー疾患であること、リンパ球の移入により疾患を誘導できることを発見した。本講演では、金属アレルギー研究の最新の結果を報告する。

■参考文献

- 厚生労働省 免疫アレルギー疾患等予防・治療事業 「金属アレルギーの克服に向けた効果的診断・予防・治療法の開発研究」代表：小笠原康悦 平成19～20年度 研究報告書

■プロフィール

1992年東北大学歯学部卒／1997年同大学院歯学研究科修了／1997年日本学術振興会特別研究員PD／2000年東京大学医学系研究科助手／2001年米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校留学／2004年国立国際医療センター研究所室長／2008年東北大学加齢医学研究所教授／専門は免疫学、口腔微生物学

教育講演	A role of Peyer's patch M cells for the induction of mucosal tolerance
14：35～	米国アラバマ大学バーミングハム校小児歯科学・微生物学講座、ワクチンセンター 藤橋 浩太郎

Mucosal tolerance is an important natural physiological mechanism whereby the host presumably avoids development of hypersensitivity reactions to many ingested food proteins and other antigens. Thus, tolerance (or systemic unresponsiveness) represents the most common response of the host to the environment. In addition to showing tolerance to several thousand different food proteins, the host tolerates indigenous microflora which colonize the large intestine. Further, the development of mucosal tolerance against pollen and dust Ags could also be essential for the inhibition of allergic reactions, including IgE-mediated hypersensitivity.

Our previous study showed that Peyer's patches (PPs) are essential for the induction of both mucosal and systemic

hyporesponsiveness to orally administered protein antigen. Since M cells in the small intestine including PPs, isolated lymphoid follicles (ILFs) and the tip of villi play key roles in antigen uptake, we examined whether M cell targeting using a protein antigen (Ag) delivery system would induce oral tolerance. Our results showed that M cell-targeting by recombinant protein σ 1-ovalbumin (p σ 1-OVA) facilitated induction of oral tolerance. When PP-null mice which retain ILFs and villous M cells in the small intestine were fed p σ 1-OVA, tolerance induction was not seen in both mucosal and systemic lymphoid compartments. These results show that PP M cells do play a central role in the induction of mucosal tolerance.

■参考文献

- Peyer's patches are required for oral tolerance to proteins. Fujihashi, K.,Dohi,T., Rennert, P. D., Koga, T., Yamamoto, M., Kiyono, H., and McGhee, J. R. 2001. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*. 98: 3310-3315, 2001
- Host defenses at mucosal surfaces. Fujihashi, K., Boyaka, P. N., and McGhee, J. R. *In Clinical Immunology* 3rd edition. Rich, R. R., Fleisher, T. A., Shearer, W. T., Kotzin, B. L., and Schroeder, Jr. H. W. (eds). Mosby International Ltd., London, UK. Chapter 19. pp. 287-30, 2008
- Ovalbumin-protein sigma 1 M-cell targeting facilitates oral tolerance with reduction of antigen-specific CD4⁺ T cells. Suzuki H., Sekine S., Kataoka K., Pascual D. W., Maddaloni M., Kobayashi R., Fujihashi K., Kozono H., McGhee J.R., Fujihashi K. *Gastroenterology* 135(3): 917-925, 2008

■プロフィール

1986年日本大学松戸歯学部卒業／1986年米国アラバマ大学バーミングハム校Department of Oral biology, Postdoctoral Fellow／1991年同大学 Assistant professor／1994年歯学博士（大阪大学）／1997年同大学Associate professor／2001年同大学 professor／2004年同大学Department of Pediatric Dentistry, Professor／専門は粘膜免疫学

セクションⅡ 座長／細井 和雄(口腔分子生理学分野)、松尾 敬志(歯科保存学分野)

教育講演	歯周病と肥満、相互関連性について
15：05～	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔保健学 齋藤 俊行

1998年、我々は世界で初めて「肥満と歯周病との関連」について報告し、メタボリックシンドロームが歯周病と関連している事を予測した¹⁾。その後、内臓脂肪の蓄積が歯周病と関連している可能性や、糖尿病の状態（耐糖能）にかかわらず、肥満が歯周病と関連している事を報告した。一方、歯周病が耐糖能異常を引き起こしている可能性について後ろ向きコホート調査で明らかにし、また歯周病は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)とも関連している可能性を報告した。²⁾ 脂肪細胞は、TNF- α 、IL-6、アディポネクチン、レジスチン、レプチンなどを産生し、炎症と強く関連している。また

グラム陰性菌のLPSは、ごく微量で脂肪組織や肝臓における脂質代謝に影響を及ぼし、肝臓への脂肪沈着と体重増加を引き起こすことが報告されている³⁾。脂肪組織にはマクロファージが浸潤・集積しており、これらが相互に影響し合って様々な活性物質を分泌していることがわかってきた。我々が行った疫学調査では歯周病と血清レジスチンとは有意に関連しており^{4,5)}、レジスチンの発現とインスリン抵抗性の誘導メカニズムが報告されていることから、歯周病がレジスチン上昇を介して糖代謝に影響していることが考えられる。これまでの我々の研究結果を中心に、今後の可能性について解説したい。

■参考文献

- Obesity and periodontitis. Saito T, et al. *New Engl J Med* 339: 482-483, 1998
- Metabolic disorders related to obesity and periodontal disease. Saito T, Shimazaki Y. *Periodontol* 2000 43: 254-266, 2007.
- Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Cani PD, et al. *Diabetes* 56:1761-72, 2007
- Resistin and Adiponectin in Women with Periodontitis: Hisayama Study. Saito T, et al. *J Dent Res* 87:319-322, 2008
- The relationship between periodontal condition and serum levels of resistin and adiponectin in Japanese elderly people. Furugen R, et al. *J Periodont Res* 43:556-562 2008

■プロフィール

1984年九州大学歯学部卒／同大学予防歯科学教室助手／1992年佐賀県健康増進課長補佐／2000年九州大学歯学部附属病院講師／2002年ライオン賞受賞／2006年長崎大学教授／サンスター賞受賞／専門は口腔保健学、予防歯学

課題研究発表	ニッケルアレルギーモデルマウス樹状細胞におけるシグナル伝達の解析
15：35～	徳島大学大学院HBS研究部口腔顎顔面補綴学分野 渡邊 恵

歯科材料開発の進展に伴って生体親和性の高い歯科材料が普及してきたが、現在のところすべての患者にそのような低アレルギー性材料を用いることはできない。そこでよく用いられるのが金属であるが、歯科治療と金属アレルギー発症に強い因果関係があることは広く知られている。補綴領域における金属アレルギーの研究はパッチテストを用いた実態調査を主としたものが多く、その後の研究でも口腔内金属の採取、分析方法の検討に関するものがほとんどである。今後重要なのは、金属アレルギーの発症機構を明らかにすることで、よ

り正確で患者負担の少ない診断および治療法を開発していくことである。

我々は、金属アレルギーの中でも特に発症頻度の高いニッケル（Ni）に対するアレルギーモデルマウスを作製し、樹状細胞（DC）を中心にその病態を解析してきた。Niで刺激を加えたDC上ではp38MAPKのリン酸化が亢進することに着目し、MKK6/p38シグナルを制御することによりモデルマウスの病態を制御することを試みたので報告する。

■参考文献

- 実験的ニッケルアレルギーモデルにおける樹状細胞の役割とT細胞の機能解析 渡邊 恵、四国歯誌、四国歯誌 17(1): 47-60, 2004

■プロフィール

2000年徳島大学歯学部卒業／2004年同大学院歯学研究科修了／2004年徳島大学助手／2006年米国スクリプス研究所免疫学部門留学／現在徳島大学助教／専門は免疫病理学、歯科補綴学