

2020 年度

四国歯学会研究奨励事業報告集

目次

教員の部：

学部長表彰（教育）	石田 雄一	1
学部長表彰（研究）	坂本英次郎	1
学部長表彰（研究）	秋田 和也	2
学部長表彰（研究）	Resmi Raju	2

大学院生の部：

優秀学位論文	Mohannad Ashtar	3
優秀学位論文	小笠原直子	3
優秀学位論文	金 藝殷	4
優秀学位論文	吉田 佳世	4

教員の部：学部長表彰（教育）

受賞者 石田 雄一

口腔顎顔面補綴学分野・講師

推薦（受賞）理由

学内としては卒前臨床実習センター副センター長として臨床実習のコーディネーター、教室内では長年、基礎実習のコーディネーターを行っており、確かな臨床能力と情報リテラシーに基づく教育と臨床に貢献している。

Profile

このたびは本年度の歯学部学部長表彰 教育部門に推薦・表彰いただき、誠にありがとうございます。学生時代はお世辞にも真面目に勉学に取り組んでいたとは言えず、本当に受賞してよかったのだろうかと思っております。

私はおそらく平成 16 年頃から基礎実習等の学生教育に携わってきました。平成 30 年度からは臨床実習の統括を行う歯科統合臨床センターにて学生指導を行うようになり、同年 10 月からの 1 年間、副センター長を担当させて頂きました。これまでも同センターでは、毎年のように臨床実習の改善や変更が協議・実施されており、実際に私が担当した時にも新しい試みが行われました。しかし、これまではこうした変更や改善の結果や妥当性について、一部のメンバーでしか議論されていなかったように感じていました。そこで、「歯科」の実習内容に限ったことですが、臨床実習終了時に歯科の担当教員全員に対して変更点に関するアンケート調査を実施し、多くの先生方の意見や改善点を明確にすることで、次の学年の実習へ上手くバトンタッチできたと考えています。私の知る限りこれは初めての試みではないか思います（違ってたらすみません）。その後、臨床実習のあり方について議論するための「臨床実習 WG」も立ち上がり、私もメンバーの 1 人として参加させて頂いています。

テレビ番組の受け売りですが、教育で重要なのは学生のやる気に火を付けることだと思っています。私は補綴科に所属しているので、補綴治療はもちろん、補綴治療という視点から見た歯科治療全般の魅力や面白さ、難しさや厳しさなどを伝え、体感してもらい、自分の診療から感じ取ってもらうことで、学生や研修医の「やる気スイッチ」を押せないかと試行錯誤していますが、これがなかなか上手くいきません。もしこれが高いレベルで実行できるようになれば、また学部長表彰に推薦頂けるかもしれないので、それを励みにこれからも日々の業務に全力で取り組んでいきたいと思っております。

教員の部：学部長表彰（研究）

受賞者 坂本 英次郎

病院（歯科）歯周病科・助教

推薦（受賞）理由

糖尿病関連歯周炎を想定した *in vitro* 実験系にて終末糖化産物 (AGEs) と歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来リポ多糖が骨細胞由来スクレロスタチンを介して、骨芽細胞分化を抑制していることを報告した (*Bone.2019 May;122:22-30*)。

Profile

この度は 2020 年度学部長表彰（研究）を頂きまして、大変光栄に存じます。私は 2016 年 4 月より現職に就き、外来での診療に従事しつつ糖尿病関連歯周炎の病態解明および骨代謝研究を進めております。

歯周病は糖尿病の第 6 番目の合併症であることが知られており、糖尿病患者では歯周病に罹患しやすく、重篤化しやすいという臨床上的特徴があります（糖尿病関連歯周炎）。糖尿病と歯周病は、いずれも我が国において罹患率の高い疾患であり、その予防・治療の重要性は医科歯科の垣根なく認知されています。

我々は骨代謝の司令塔ともいべき骨細胞の働きに着目し、糖尿病合併症の原因物質である終末糖化産物 (AGEs) と歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来リポ多糖 (*P-LPS*) の相互作用について研究を行いました。AGEs は骨細胞由来スクレロスタチン (*Sost*) の発現を上昇し、*P-LPS* の存在下ではその作用が増強されることを示しました。さらに AGEs と *P-LPS* で処理を行った骨細胞と骨芽細胞を共培養すると、骨芽細胞のアルカリホスファターゼ活性、分化因子である *Runx2* の発現が抑制されました。これらの現象から、歯周病患者の局所で蓄積した AGEs と歯周病原細胞由来のリポ多糖が *Sost* を介して骨リモデリングのバランスを崩していると考えられます。

歯周病学にはペリオドンタルメディシンという分野があるように、様々な全身疾患との関連性が示唆されています。今後日本はさらなる少子高齢化が進み、ますます全身疾患と歯周病との関連は重要になると考えられます。これからも研究を通じて日本の歯科臨床に貢献していく所存です。

最後になりますが、本研究においてご指導頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

教員の部：学部長表彰（研究）

受賞者 秋田 和也

口腔外科学分野・助教

推薦（受賞）理由

マイクロファイバーを用いて多孔質炭酸アパタイト顆粒の開発に成功した。[掲載論文：Fabrication of porous carbonate apatite granules using microfiber and its histological evaluations in rabbit calvarial bone defects. Journal of biomedical materials research Part A 108:709-721, 2020.]

Profile

この度は、大変栄誉ある歯学部学部長表彰（研究）を頂きまして、大変光栄に存じます。ご推薦いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

私は 2015 年に徳島大学を卒業後、大学院生として口腔外科に入局し、2020 年に博士課程を修了しました。現在は口腔外科学分野の助教として採用され、宮本洋二教授に御指導受け賜りながら臨床、研究と日々研鑽に積んでいます。

私の研究テーマは骨補填材などの再建材料をはじめとした生体材料の研究です。当教室では九州大学との共同研究により、生体骨の主成分であり骨置換性を有する低結晶性の炭酸アパタイト (CO₃Ap) の人工合成に世界で初めて成功しました。この CO₃Ap 顆粒は臨床治験を経て現在、サイトランスグラニューール®として市販されています。骨補填材として非常に有用なこの CO₃Ap 顆粒ですが、形状が緻密体であるため、材料内部に細胞や骨組織が侵入できず、材料内部からの骨新生が望めないのが現状です。そこで我々は骨伝導性、骨置換性の向上のために、この CO₃Ap 顆粒の多孔化に取り組み、その成果を報告しました。

多孔化の方法としては、マイクロファイバーを石膏と混和、硬化させ、その硬化体を加熱することで、ファイバーが焼却され、その部分が空洞となることを利用して、種々の気孔径を有する多孔質 CO₃Ap 顆粒の開発に成功しました。多孔質 CO₃Ap 顆粒は動物実験において埋入早期に気孔内部への骨形成と血管新生を認めることから、さらなる骨伝導性の向上に成功しました。さらに CO₃Ap は骨に置換するという特徴があるため、異物として体内に残存しない理想的な再生医療用スキャフォールドになりえると考えられます。現在は開発した多孔質 CO₃Ap と骨髄幹細胞を用いて新規骨再生医療用スキャフォールドの開発に取り組んでいます。

最後にこの受賞は、多くの先生方の御指導の賜物であり、この場を借りて深く感謝いたします。今回の受賞を励みとして、今後もより良い材料を開発し、歯科医療に貢献していく所存です。

教員の部：学部長表彰（研究）

受賞者 Resmi Raju

顎機能咬合再建学分野・特任研究員

推薦（受賞）理由

Three-dimensional periodontal tissue regeneration using a bone-ligament complex cell sheet, Scientific Reports 10: 1656, 2020

Profile

Periodontal tissue is a specialized multi-tissue composed of both hard (cementum and alveolar bone) and soft tissues (periodontal ligament). Periodontal ligament (PDL) is a soft fibrous connective tissue inserted into the cementum and inner wall of alveolar bone socket, to support and maintain the tooth within the jaw. The goal of periodontal tissue regeneration is to restore the lost or infected periodontal tissues to its normal anatomic form and function. Cell sheet technology developed by a group of Japanese researchers, have various advantages over the custom-made scaffold designs. By using this temperature responsive culture dish, the cells can be harvested as a single sheet without destroying the attachment proteins and extracellular matrix. Scaffold-free cell sheet engineering has been used to regenerate various tissues such as cornea, heart, esophagus, cartilage, liver and periodontal tissue. Some researchers have shown a preliminary successful regeneration of periodontal tissue using a combination of cell sheets and scaffolds including more than one type of cells. Even though these biomaterials are successful, they still include a group non-living material and the long-term response following the implantation of such materials are still questionable. Periodontal ligament cell sheet for the regeneration of periodontal tissue is at the stage of clinical therapy for patients with periodontitis. However, by using a single type of cell, it may not be possible for a complete 3-dimensional regeneration of large periodontal tissue defects requires the regeneration of cementum, PDL and alveolar bone.

In our research, we developed a new periodontal tissue regeneration technique using cell sheet engineering. We cultured osteoblast like cells and rat periodontal ligament cells. These cells were then used to form two single cell sheets consists of either of these cells and a complex cell sheet contains both types of cells in the same cell sheet by layering PDL cells over osteoblast like cells. Following 4 weeks of ectopic transplantation and 8 weeks of orthotopic transplantation, we found that the complex cell sheet has higher capacity to regenerate periodontal tissue in its natural form compared to the control and single cell sheet groups. Layering two different cells in a single temperature responsive culture well can maintain the position of cells as well as the tissue to be regenerated, thereby it might have contributed to the regeneration of bone and periodontal ligament like its natural form.

大学院生の部：優秀学位論文

受賞者 Mohannad Ashtar

口腔科学教育部口腔科学専攻

口腔顎顔面矯正学分野4年次

受賞論文

The roles of ROS generation in RANKL-induced osteoclastogenesis: suppressive effects of febuxostat

著者名：Mohannad Ashtar, Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Ariunzaya Bat-Erdene, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Kotaro Tanimoto, So Shimizu, Yoshiki Higa, Takeshi Harada, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Shingen Nakamura, Shiro Fujii, Ryohei Sumitani, Hirokazu Miki, Kengo Udaka, Mamiko Takahashi, Kumiko Kagawa, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe

書名：Cancers

巻・号：12 巻 4 号

頁：292

発行年：2020

論文要旨

【背景・目的】Doxorubicin (Dox)などの抗腫瘍薬は骨髄腫細胞に ROS 発現を誘導するが、抗腫瘍薬がその他骨系の細胞に ROS を誘導するのかわ、その ROS が骨髄微小環境に与える影響は不明な点が多い。多発性骨髄腫や癌骨転移では RANKL 発現が亢進することで骨破壊病変が生じるが、RANKL のシグナル伝達における活性酸素種 (ROS) の関与が報告されている。そのため、本研究では ROS と骨破壊性病変との関連性について検討を行なった。

【方法】OC の解析には、破骨前駆細胞株 RAW264.7 細胞およびマウス骨髄細胞を用いた。生体内での効果を解析するために卵巣摘出 (OVX) マウスを用いた。

【結果】RANKL は RAW264.7 細胞に ROS の産生を濃度依存的に誘導した。Dox は RANKL による ROS の産生を増強し、さらに RAW264.7 細胞やマウス骨髄より誘導した破骨前駆細胞における RANKL 誘導性の破骨細胞分化を促進した。Xanthine oxidase 阻害剤である febuxostat は、RANKL および Dox による ROS の発現誘導を抑制し、破骨細胞分化マーカーである NFATc1 の発現抑制、TRAP 陽性多角細胞数の減少、骨吸収窩の減少などを示し、破骨細胞分化を阻害した。また、febuxostat は骨髄腫細胞株とマウス骨髄細胞との共培養によって誘導される破骨細胞分化も抑制したが、興味深いことに骨髄腫細胞株との共培養によって

stromal 細胞に誘導される RANKL 発現も抑制していた。加えて、febuxostat は骨粗鬆症モデルである OVX マウスにおいて破骨細胞数を減少させ、骨量減少を抑制した。

【まとめ】これらの結果より、病的 RANKL 発現亢進および Dox が誘導する ROS は協調的に破骨細胞分化を促進し骨破壊を生じさせること、また febuxostat は ROS 産生を抑制しこのような骨吸収の亢進を抑制することが示唆された。

大学院生の部：優秀学位論文

受賞者 小笠原直子

口腔科学教育部口腔科学専攻

口腔顎顔面矯正学分野4年次

受賞論文

Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis

著者名：N. Ogasawara, F. Kano, N. Hashimoto, H. Mori, Y. Liu, L. Xia, T. Sakamaki, H. Hib, T. Iwamoto, E. Tanaka, A. Yamamoto

書名：Osteoarthritis and Cartilage

巻・号：28 巻 6 号

頁：831-841

発行年：2020

論文要旨

目的：顎関節症 (TMJ-OA) は、進行性の軟骨変性、異常な骨リモデリング、慢性的な痛みを特徴とする変性疾患である。この研究では、ヒト脱落乳歯歯髄幹細胞由来の無血清馴化培地 (SHED-CM) を静脈投与し、TMJ-OA の進行を抑制または改善する効果的な治療法を調査することを目的とした。

方法：顎関節に過剰な機械的負荷を加え、マウスの TMJ-OA モデルを作製した。開口 6 日目から 10 日目までの間、強制開口終了後、DMEM, SHED-CM を尾静脈から投与した。マイクロ CT 撮影による形態学的解析、および免疫組織学的解析によって TMJ-OA に対する SHED-CM の治療効果を検討した。(動物実験承認番号 T30-95)

結果：マイクロ CT にて下顎頭の形態解析を行ったところ、開口群において下顎頭軟骨に明らかな粗造感が認められた。一方、SHED-CM 群では、下顎頭軟骨表

面の粗造感が軽減していた。また、HE 染色により開口群下顎頭では、軟骨細胞の空胞化、骨梁の粗造化がみられたのに対して、SHED-CM 群では軟骨層の回復、骨梁の緻密化が認められた。トルイジンブルー染色においても、開口群では、軟骨細胞領域の著しい減少が認められた。さらに、SHED-CM 群の関節軟骨組織内では MMP13, iNOS, IL-1 β の発現低下と PNCA の発現亢進, TRAP 陽性破骨細胞の減少および TUNEL 陽性細胞の減少が認められた。また、セクレトーム分析では、SHED-CM に骨軟骨再生に作用する複数の治療因子が含まれていることが明らかになった。

結論：私たちのデータは、SHED-CM 治療が機械的ストレス誘発マウス TMJ-OA の再生と修復を促進することを示した。私たちの研究成果は、SHED-CM が重度の TMJ-OA 患者にとって強力な組織再生治療薬になる可能性があることを示唆している。

大学院生の部：優秀学位論文

受賞者 金 藝殷

口腔科学教育部口腔科学専攻

生体材料工学分野4年次

受賞論文

Effects of zirconia additives on β -tricalcium-phosphate cement for high strength and high injectability

著者名：Yeeun Kim, Jiyoung Bae, Emi Uyama, Kazumitsu Sekine, Fumiaki Kawano, Kenichi Hamada

書名：Ceramics International

巻・号：47

ページ：1882-1890

発行年：2021

論文要旨

Calcium phosphates in many different forms are of wide interest in the biomedical materials field because of their excellent biocompatibility, bioactivity, and osteoconductivity. In particular, calcium phosphate cements (CPCs) are promising as a minimally invasive bone substitute because they can be easily injected into bone defects, conforming to the shape of the defect and finally converting to natural bone based on their excellent osteoconductivity. However, the strength of injectable CPCs after setting are often insufficient. In our previous studies, mechano-chemical modification of β -tricalcium phosphate

(β -TCP) cement powder through a planetary ball-milling process exhibited simultaneous improvement in the strength and injectability of CPC. Two plausible effects of this process are: individual effect of ball-milling and zirconia abrasion powder contamination on the properties of the β -TCP cement paste and compact. The objective of the present study is to evaluate separately the effect of property change in β -TCP powder and zirconia powder contamination on the strength of CPC compacts and injectability of CPC pastes.

The β -TCP powder was modified through ball-milling process for 24 h using magnesia-stabilized-zirconia ball (MgSZ- β -TCP, high zirconia contamination) and yttria-stabilized-zirconia ball (YSZ- β -TCP, low zirconia contamination). Two types of zirconia additive were prepared; one was zirconia abrasion powder extracted from MgSZ- β -TCP after pickling, and the other was nano-size zirconia powder extracted from a commercial zirconia suspension. The additives were mixed into YSZ- β -TCP at mixing ratios from 1 to 6 mass%. The cement powders were mixed with CaCl₂ solution, and then NaH₂PO₄ solution at a powder/liquid ratio of 4:1:1. The injectability of the mixed paste and the strength of set cement were evaluated.

The calculated injectability of the cement paste with and without the addition of zirconia powder were higher than 65% at 6 h after mixing. These values were much higher than that of the CPC paste without mechano-chemical modification, and similar to that of CPC with zirconia abrasion powder contamination. By contrast, the compression strength of the set CPC with zirconia powder additives were higher than that without the addition, and similar to that of CPC with zirconia abrasion powder contamination.

These results suggest that the changes in the CPC powder properties due to mechano-chemical modification mainly affected the injectability of the CPC paste, and the zirconia abrasion powder contamination of the CPC powder affected the strength of the set CPC.

大学院生の部：優秀学位論文

受賞者 吉田 佳世

口腔科学教育部口腔保健学専攻

口腔保健支援学分野 2 年次

受賞論文

歯周病原菌感染マクロファージに起因する肺疾患発症機構の解明

著者名：吉田 佳世

論文要旨

多くの先行研究から歯周病が肺炎や喘息、COPDなどの肺疾患に関連することが報告されているが、その分子学的機序は不明な点が多い。本研究では、歯周病原菌の一つである *Porphyromonas gingivalis* を感染させたマクロファージが放出する Extracellular vesicles (以下, *Pg inf EVs*) が肺に到達し、肺疾患を発症・重症化させると仮説を立て、*Pg inf EVs* がマウスの肺に及ぼす影響やその機序をヒストン蛋白質に着目して *in vivo* および *in vitro* 解析を行った。マクロファージに分化させたヒト単球由来細胞 (THP-1 細胞) に *Pg* を添加し、その培養上清から EVs (*Pg inf EVs*) を抽出した。*In vivo* 解析として、*Pg inf EVs* をマウスに腹腔内投与し、その生体内動態および肺に与える短期的および長期的な影響を検討した (徳島大学動物実験委員会承認:T2020-46号)。*In vitro* 解析では、*Pg inf EVs* もしくは Histone H3.1 の添加によるヒトII型肺胞上皮細胞 (A549細胞) への影響およびNF- κ B シグナルに与える影響を解析した。

その結果、マウス腹腔内に投与した EVs は IVIS Spectrum を用いた解析により肺へ移行することが示された。また、*Pg inf EVs* 投与4時間後にはマウスの肺間質への好中球浸潤など炎症を示す病理的变化が認められた。さらに、*Pg inf EVs* を長期投与したマウスの肺では高いMPO活性がみられるなど炎症の持続が観察された。一方、*in vitro* 解析より *Pg inf EVs* および Histone H3.1 は、A549細胞において炎症に関与する遺伝子の発現を有意に亢進し、とくに *Pg inf EVs* はNF- κ B シグナルを活性化することが明らかとなった。これらの結果は、EVsの放出を介して歯周病が肺疾患の発症や重症化に関与する可能性を示す新たな知見であり、誤嚥リスクや生活背景に関わらず、肺炎予防や治療における専門的な口腔衛生管理が重要であることが示唆された。