

# 特別講演 1

## 老化細胞を標的とした疾患制御の可能性

高橋暁子

(公財) がん研究会がん研究所 細胞老化研究部  
NEXT-Ganken プログラム・がん細胞社会成因解明プロジェクト

研修コード【2206】

座長：湯本浩通

日本歯科保存学会 2025 年度春季学術大会大会長  
徳島大学大学院医歯薬学研究部 歯周歯内治療学分野

6月5日(木) 14時00分～15時00分

A会場(1Fメインホール)

## 老化細胞を標的とした疾患制御の可能性

高橋 暁子 (公財) がん研究会がん研究所 細胞老化研究部  
NEXT-Ganken プログラム・がん細胞社会成因解明プロジェクト

### 演者略歴

1999年 北海道大学歯学部卒業  
2003年 北海道大学大学院歯学研究所博士課程修了 博士(歯学) 修得  
2004年 徳島大学ゲノム機能研究センター蛋白情報分野ポスドク  
2005年 日本学術振興会特別研究員 (PD)  
2007年 財団法人癌研究会癌研究所がん生物部研究員  
2013年 公益財団法人がん研究会がん研究所がん生物部主任研究員  
2017年 公益財団法人がん研究会がん研究所細胞老化プロジェクト プロジェクトリーダー  
国立研究開発法人科学技術振興機構さきがけ研究員兼任  
2019年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 PRIME 研究員兼任  
2020年 公益財団法人がん研究会 NEXT-Ganken プログラム・がん細胞社会成因解明プロジェクト プロジェクトリーダー兼任  
2022年 公益財団法人がん研究会がん研究所細胞老化研究部部長 現在に至る



### 学会等活動

日本癌学会 (評議員), 日本生化学会 (評議員), 日本抗加齢医学会 (評議員), 日本分子生物学会, 日本歯科基礎医学会, International Cell Senescence Association, International Society for Extracellular Vesicles

細胞老化は生体に加わるさまざまなストレスによって誘導され、細胞増殖を不可逆的に停止させることで、重要ながん抑制機構として働いている。その一方で、老化細胞においては炎症性蛋白質やエクソソームなどの細胞外小胞の分泌が亢進する SASP (senescence-associated secretory phenotype) を起こすことで、周囲の組織に慢性的な炎症を引き起こし、加齢性疾患の発症や個体の機能低下の要因となっていることが近年報告されている。そのため、超高齢社会の到来を迎えた現在、加齢性疾患の予防と治療を目指した方策として、老化細胞を標的とした senolytic 薬や有害な SASP を制御する senomorphic 薬の開発が世界的に進められている。これまでに、老化細胞に選択的に細胞死を誘導する senolytic 薬や免疫細胞の活性化などのいくつかの senotherapy によって体内の老化細胞を除去する試みがなされ、動物実験では寿命の延伸と加齢に伴う病態の発症時期の遅延につながる事が示されている一方で、体内の老化細胞の排除は臓器の機能不全による死をもたらすという真逆の報告もあり、その安全性が疑問視され警鐘も鳴らされている。さらに、生体内で老化細胞を検出することの困難さが、老化細胞を標的とした治療法開発の大きな障壁となっている。

がんの微小環境においては、化学療法や放射線療法によって間質のがん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts) に細胞老化が誘導されると、SASP 因子を介してがん細胞の増殖・転移促進、抗がん剤耐性獲得や抗腫瘍免疫抑制に働き、がんの進展に寄与することが報告されている。そこで、がん微小環境に存在する老化細胞を標的とすることは、がんの再発・転移を防ぐ新たな治療戦略として期待されている。

私たちは、生体の老化細胞を標的としたがんや加齢性疾患の治療法の開発を目指して基礎研究を行っているので、本講演では老化細胞を標的とした疾患制御の可能性について紹介する。

## 特別講演 2

# 先天性無歯症患者の欠如歯を再生する 新規抗体医薬品の開発 —臨床試験開始に向けた取り組み—

高橋 克

(公財) 田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科  
トレジェムバイオフーマ株式会社共同創業者・取締役 CTO

研修コード【2901】

座長：北村知昭

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

6月6日(金) 10時40分～11時40分

A会場(1Fメインホール)

## 先天性無歯症患者の欠如歯を再生する新規抗体医薬品の開発 —臨床試験開始に向けた取り組み—

高橋 克 (公財) 田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科  
トレジェムバイオフーマ株式会社共同創業者・取締役 CTO

### 演者略歴

1989年 徳島大学歯学部卒業  
京都大学医学部附属病院研修医  
1990年 洛和会音羽病院口腔外科医員  
1995年 医学博士号取得(第1624号, 京都大学, 指導教授: 中西重忠)  
日本学術振興会特別研究員(PD)  
南カリフォルニア大学(米国)客員研究員  
1996年 NIH-NIAMS(米国)客員研究員  
1999年 京都大学医学部口腔外科学講座助手  
2007年 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野講師  
2013年 京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座口腔外科学分野准教授  
2020年 トレジェムバイオフーマ株式会社共同創業者・取締役 CTO  
2021年 (公財) 田附興風会医学研究所北野病院歯科口腔外科主任部長



### 学会等活動

日本口腔外科学会(専門医・指導医), 日本小児口腔外科学会(指導医), 日本再生医療学会(代議員・再生医療認定医), 日本口腔科学会, 日本顎変形症学会, 日本矯正歯科学会, 日本口蓋裂学会, 日本炎症・再生医学会, 日本口腔インプラント学会

先天性無歯症とは、生まれつき歯が欠如している病態を指し、他の疾患を併発している症候群性無歯症と先天欠如歯のみが認められる非症候群性無歯症に大別される。先天性欠如歯が5本以下の軽症型(Hypodontia)と6本以上の重症型(Oligodontia)に分類され、その有病率はそれぞれ10%, 0.1%で、重症型は遺伝性と報告されている。先天性無歯症の原因遺伝子としては、EDAI, WNT10Aなどが同定され、その多くがマウスとヒトで共通である。顎骨の発達期に無歯症となるため、義歯や歯科インプラントの適応が困難である。既存治療としては、成人以降に義歯や歯科インプラントによる人工歯を用いた代替治療を施行するしかなく、根治的な治療として歯の再生治療の開発が強く望まれていた。

われわれは、USAG-1遺伝子欠損マウスにおいて過剰歯を形成することを見だし、1種類のタンパクにより歯の数を増やすことができることを明らかにし、標的分子を同定した。また、無汗性外胚葉形成不全症の原因遺伝子EDAIの欠損した先天性無歯症モデルマウスと過剰歯モデルマウスのUSAG-1遺伝子欠損マウスの交配により、歯の形成が回復することを見いだした。そこで、USAG-1タンパクの機能を抑える中和抗体を作製した。USAG-1タンパクは、ヒト、マウス、ビーグル犬等の異種哺乳類間で97%以上の高いアミノ酸相同性を有している。そのため、マウス抗USAG-1抗体は、先天性無歯症モデルマウス・ビーグル犬において、単回投与にて欠如歯を回復できることを明らかにした。*in vitro/in vivo* 活性等より、ヒト化抗USAG-1抗体の最終開発候補物TRG035を決定した。

本邦の医薬品の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)レギュラトリーサイエンス戦略相談対面助言にて治験実施に必要な安全性試験項目を確定し、2022年4月より前臨床試験を実施した。今年3月に、第1相臨床試験(First-In-Human試験)に必要な非臨床試験およびPMDA対面助言を完了し、プロトコルを確定した。それをもって、京大医学部附属病院次世代医療・iPS細胞治療研究センター(Ki-CONNECT)、医学研究所北野病院、トレジェムバイオフーマ株式会社、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED: Japan Agency for Medical Research and Development)との産官学の連携により、昨年10月よりおよそ1年にわたる健常人を対象とした第1相臨床試験を実施し、TRG035のヒトにおける忍容性・寛容性を確認し、至適投与量を同定している。先天性無歯症の治験の詳細な情報や問い合わせ方法は、医学研究所北野病院の特設ページ(<https://www.kitano-hp.or.jp/toothreg/about/index.html>)で紹介されている。

# 教育講演

## 歯科における医療関連感染を防止するために

野崎剛徳

大阪大学歯学部附属病院口腔総合診療部

研修コード【3301】

日本歯科専門医機構認定共通研修（研修区分④院内感染，研修単位：1単位）

「日本歯科専門医機構認定共通研修」受講単位の取得は会場参加・オンライン参加ともに，日本歯科保存学会もしくは日本歯内療法学会会員のみです。

〈会場参加の方へ〉

歯科保存専門医の申請または更新のための研修参加記録（単位）を希望される方は，講演終了時（退室時）に，ご持参いただいたバーコードカード（研修単位管理システム）をスキャンして参加を記録してください。

〈オンライン参加の方へ〉

動画を最後まで視聴いただくと，画面上に修了証を発行するアイコンが表示されます。受講者ご自身でプリントアウトしていただき，歯科保存専門医の新規申請・更新の手続きにご利用ください。

※オンライン参加時の単位取得は講演終了後の e-testing 受講が条件となります。

座長：島田康史

東京科学大学大学院医歯学総合研究科 う蝕制御学分野

6月6日（金） 15時20分～16時20分

A会場（1Fメインホール）

## 歯科における医療関連感染を防止するために

野崎剛徳 大阪大学歯学部附属病院口腔総合診療部

### 演者略歴

- 1989年 九州歯科大学歯学部卒業  
大阪大学歯学部研究生（口腔治療学講座）  
大阪大学歯学部附属病院医員（歯科・研修医）
- 1991年 大阪大学歯学部研究生（口腔治療学講座）  
大阪大学歯学部附属病院医員（口腔治療科）
- 1993年 大阪大学歯学部助手（口腔治療学講座）
- 2000年 学位取得 博士（歯学）（大阪大学）  
大阪大学大学院歯学研究科助教（口腔分子免疫制御学講座）
- 2017年 大阪大学歯学部附属病院准教授（口腔総合診療部）  
大阪大学歯学部附属病院一般歯科総合診療センター 副センター長  
大阪大学歯学部附属病院歯科医師臨床研修プログラム 副プログラム責任者
- 2025年 大阪大学歯学部附属病院口腔総合診療部部長  
大阪大学歯学部附属病院一般歯科総合診療センター センター長  
大阪大学歯学部附属病院歯科医師臨床研修プログラム プログラム責任者



### 学会等活動

日本歯科保存学会（専門医・指導医，評議員），日本歯周病学会（専門医・指導医，評議員，専門医委員，会則委員），日本再生医療学会（認定医），ICD 制度協議会（ICD），日本細菌学会，日本炎症・再生医学会，日本歯科医学教育学会，日本総合歯科学会，日本プロテオーム学会，国際歯科研究学会，歯科医療関係者感染症予防講習会（厚生労働省・日本歯科医師会）講師，感染症予防歯科衛生士講習会（日本歯科医師会・日本歯科衛生士会）講師，大阪府歯科医療安全管理体制推進協議会委員・作業部会長（2010年度），医療系大学間共用試験実施評価機構委員（診療参加型臨床実習後PX委員）

「感染対策」は元来，生命への危険性が高く伝染力が高い1～5類感染症や，指定感染症，新興感染症などの流行・拡大を予防するために，感染症予防法（平成11年施行，令和3年改正）に基づいて実施される特別な対策を指す言葉でした。しかし，新型コロナウイルス感染症の蔓延を経た現在では，医療行為を介した感染症の伝播である「医療関連感染」を防止するために行われる対策全般を「感染対策」と呼ぶことが，一般的になっています。

医療関連感染を防止するための体制を整え，管理することは「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律」（改正医療法：平成19年施行）と，「院内感染防止体制の確保」に関する通知（平成19年）によって，すべての医療機関に法的に義務づけられており，さらに平成26年の「一般歯科診療時の院内感染対策に係る指針」と「歯科医療機関における院内感染対策について」，および平成29年の「歯科医療機関における院内感染対策の周知について」によって，その必要性が強く啓発されています。また，令和2年からは院内感染対策の要件を満たす診療施設に対して診療報酬の加算が行われるようになり，令和4年には新興感染症に関する研修が施設基準に追加されました。そして令和6年には，従来の歯科外来診療環境体制加算が，「医療安全対策に係る評価」と「感染対策に係る加算」に再編されて施設基準が見直されるとともに，新興感染症等が発生した際の事業継続計画策定や患者受入が要件化されました。さらには歯科診療特別対応加算等に新興感染等の患者への評価が新設されるなど，歯科外来診療における感染防止対策の一層の推進が図られています。

この「感染対策」という終わりのない戦いを絶え間なく続けていくことは，決して容易なことではありません。しかし，医療の「安全」と「安心」は，私たち医療従事者に対する社会からの絶対の要求事項です。

本講演においては，このような社会的背景を踏まえて，歯科における医療関連感染を予防するために必要な基本的知識をおさらいして再認識するとともに，今後も起こりうる未知の輸入感染症・新興感染症のアウトブレイクへの基本的な対処法を理解することを目的として，お話をさせていただきます。そのなかで，特に歯科保存分野の臨床に関係が深いポイントについては，その方略を具体的に検討するとともにどのような評価を行うべきかについても考えてみたいと思います。

# シンポジウム 1 (学会主導型シンポジウム)

## 保存治療のイノベーションを目指した研究開発

**矢野隆章**

徳島大学ポストLED フォトニクス研究所

**鷺尾絢子**

九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

**福田隆男**

九州大学病院歯周病科

**稲垣裕司**

徳島大学病院歯周病科

研修コード【3199】

座長：齋藤正寛

東北大学大学院歯学研究科 エコロジー歯学講座 歯科保存学分野

認定委員会による認定プログラム (2単位)

〈会場参加の方へ〉

認定医・専門医の申請または更新のための研修参加記録(単位)を希望される方は、講演開始前(入室時)に、ご持参いただいたバーコードカード(研修単位管理システム)をスキャンして参加を記録してください。

〈オンライン参加の方へ〉

動画を最後まで視聴いただくと、画面上に修了証を発行するアイコンが表示されます。受講者ご自身でプリントアウトしていただき、認定医・専門医の新規申請・更新の手続きにご利用ください。

6月5日(木) 9時00分~10時30分

A会場(1Fメインホール)

## 講演 1：光イノベーションが創出する次世代歯科治療

矢野隆章 徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所

### 演者略歴

2002年 大阪大学工学部卒業  
2007年 大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了  
科学技術振興機構博士研究員  
2011年 東京工業大学助教  
2020年 徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所准教授  
2022年 徳島大学ポスト LED フォトニクス研究所教授



歯科材料の評価には、さまざまな物理的・化学的分析手法が用いられている。そのなかでも、光を用いた分光分析は、非破壊（非侵襲）でありながら、試料の組成や構造を詳しく解析できるため、歯科分野において重要な技術の一つである。分光分析では、光の波長によって得られる情報が異なり、それぞれの特性を活かしたさまざまな手法が用いられる。

たとえば 200～400 nm の紫外光は、生体材料の吸収特性を調べるために利用されるほか、その高い吸収効果による殺菌作用を利用して口腔内の除菌にも応用されている。可視光（500～800 nm）は、象牙質の蛍光特性を調べる分光分析や、歯科材料の組成を分析するラマン分光に活用される。さらに、5～10  $\mu\text{m}$  の中赤外光は、物質ごとに特徴的な吸収を示すことから赤外分光分析に用いられ、歯科材料の成分を特定するために利用されている。これらの手法は、象牙質やエナメル質だけでなく、コンポジットレジンやセラミックなどの人工材料の特性評価にも広く用いられている。

しかし、従来の分光手法では、歯科材料の微細な構造を詳細に評価することには限界がある。特に、歯科材料の表面や内部の微小領域における成分分析を行うには、より高い検出感度と空間分解能が求められる。微細な構造の違いが材料の耐久性や生体適合性に影響を及ぼすため、歯科材料の研究開発においては、より精度の高い評価技術の確立が課題となっている。

この課題を克服するために、近年、金属の微細な構造を活用することで、分光技術の感度を大幅に向上させる研究が進められている。この技術を用いると、従来の方法と比較して 100 万倍以上の高感度な分析が可能となり、これまで測定が難しかった微小領域の詳細な情報を取得できる。また、より高い解像度で歯科材料表面の変化を観察できるため、材料の劣化過程や生体との相互作用をより詳細に調べることが可能になる。

この新しい分光技術は、歯科材料の評価だけでなく、歯科治療への応用も期待されている。たとえば、虫歯や歯周病の早期診断、インプラントや補綴材料の適合性評価、さらには歯の組織再生のメカニズム解明など、多様な分野での活用が考えられる。従来の方法では検出が難しかったわずかな成分の違いを識別できるため、より正確な診断や治療計画の立案に貢献する可能性がある。

本講演では、このような最新の高感度・高解像度分光技術について、その基本的な原理をわかりやすく解説し、歯科材料や歯科診療への応用の可能性について議論する。新しい技術を取り入れることで、歯科医療の精度を向上させ、より安全で効果的な治療を提供するための道を探る。

## 講演 2：3D バイオプリンターを応用した新たな外科的歯内療法的确立を目指して

鷲尾 絢子 九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野

### 演者略歴

2005年 九州歯科大学卒業  
2009年 九州歯科大学大学院歯学研究科修了 博士(歯学)  
2010年 九州歯科大学口腔機能学講座齲蝕歯髄疾患制御学分野(現・口腔保存治療学分野)助教  
2013年 京都大学再生医科学研究所留学(2013年9月~2014年8月)  
2016年 九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野講師  
2022年 九州歯科大学口腔機能学講座口腔保存治療学分野准教授

### 学会等活動

日本歯科保存学会(指導医・専門医, 理事長幹事), 日本歯内療法学会, 日本バイオマテリアル学会, 日本再生医療学会, 日本顔学会, 他



複雑な根管系に対して根管治療のみでは改善しない根尖性歯周炎では、歯根端切除および逆根管充填術を適応し歯の保存に努める。現状の歯根端切除術では逆根管充填が根管系と周囲組織の感染経路を遮断する唯一の方法であり、封鎖性の高い逆根管充填材の使用が予後に影響を与えるといっても過言ではない。そのため、国内外でさまざまな逆根管充填材の研究開発が行われている。しかし、中長期経過観察で、逆根管充填材が吸収されることで、根管系と周囲組織が交通・再感染を伴い、再度、外科的歯内治療を必要とする症例もある。逆根管充填材が吸収されるメカニズムは明らかとなっていないが、逆根管充填材を含む歯根端切除面のセメント質による封鎖がないために露出する象牙細管からの細菌漏洩と、根尖歯周組織支持の獲得に必要な歯根端切除面への歯根膜付着がないことが、原因として考えられる。そこで、歯根端切除・逆根管充填術の成功率向上を図るために、正常組織と同レベルでの確実な歯根端切除面の封鎖と歯根膜獲得を目指した治療法的确立が必要である。

その一方で、歯根端切除後の歯冠長が歯根長より長くなることが予測される症例や広範囲の骨欠損を伴う難症例では、予後不良になることが予測されるため、現状では抜歯を選択することもある。しかし、「抜歯することなく、いつまでも自身の歯で噛めるように治療を行い、大切な歯を口腔内に維持・保存し機能させていく(日本歯科保存学会HPより抜粋)」ことを目的とした歯科保存を専門としている歯科保存専門医は、このような難症例に対する打開策として歯の保存を目的とした新たな治療法を確立する必要がある。

われわれは、歯内治療を行うなかで、高い生体親和性・高い封鎖性・良好な創傷治癒環境の獲得を特徴とするバイオマテリアル研究開発を目指して、硬組織・軟組織への生体親和性が高く、硬組織誘導能を有する生体活性型バイオセラミックスの一種である Bioactive glass に着目し、「歯内療法領域で行われる処置にマルチに対応できるバイオマテリアル開発・再生治療研究」を継続して行っている。さらに、細胞の機能や生存能力を高く維持する点や、複雑な3D構造を有する造形物を器官・組織の損傷部位の状態に応じてカスタマイズする点などで、組織再生・再建治療に有用性が高いと考えられている3Dバイオプリンターに着目した共同研究を実施している。

そこで本シンポジウムでは、われわれが推進している、Bioactive glass と3Dバイオプリンターを用いた新たな外科的歯内療法的确立を目指した組織再生・再建の研究を紹介する。

### 講演 3：歯肉幹細胞由来エクソソームを用いた新しい歯周治療

福田隆男 九州大学病院歯周病科

#### 演者略歴

2000年 九州大学歯学部卒業  
2004年 九州大学大学院歯学府修了 博士(歯学)  
九州大学病院歯周病科研修医  
2008年 九州大学病院歯周病科医員  
2014年 九州大学大学院歯学研究院歯周病学分野助教  
2016年 ペンシルバニア大学(米国) 客員研究員(～2017年)  
2019年 九州大学病院歯周病科講師

#### 学会等活動

日本歯科保存学会, 日本歯周病学会(指導医・専門医, 評議員), 国際歯科研究学会



近年、歯科治療で廃棄される組織から採取した間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cells: MSC)を再生医療の重要な細胞源として利用することが注目されている。これらの口腔内から採取されたMSCは、高い増殖能と分化能を有することが報告されている。一方、従来の細胞治療の概念に加え、MSCが分泌する細胞外小胞(エクソソーム)による治療効果に期待が高まっている。

MSCs由来エクソソームは蛋白・核酸等多種多様な分子を内包しており、細胞間コミュニケーションの担い手として働くことが知られている。これら内包蛋白には抗炎症性サイトカインや成長因子の報告もあるが、これらの多くはMSCsからも直接分泌される。そのためMSCs由来エクソソームに特有の治療効果の代表的な機序として、内包されるmiRNAを介した遺伝子発現制御の重要性が挙げられる。

歯周組織再生療法として、幼若ブタ歯胚由来の「エムドゲイン®」やヒト塩基性線維芽細胞増殖因子を応用した医薬品「リグロス®」が頻用され、一定の成果を上げている。一方で適応症例に制限があり抗炎症作用を効能としていないため、さらに長期予後に対する予知性が高い再生療法が求められている。

現在、われわれは歯肉幹細胞(gingiva-derived MSCs: GMSCs)由来エクソソームを応用した歯周病治療を開発するための研究を行っている。GMSCsは3～4 mm<sup>3</sup>程度の歯肉から単離可能であり、採取後の瘢痕や欠損を生じない。そのため、乳歯歯髄や歯根膜由来幹細胞と比較して採取がきわめて容易であり、なおかつ抜歯対象歯の存在に左右されないという利点がある。さらにGMSCsは、エクソソームの分泌量が骨髄幹細胞などと比較して有意に高いという特性も有する。

これまでに、GMSCs由来エクソソームによる抗炎症性M2マクロファージ誘導を介したマウス歯周炎モデルにおける歯周炎抑制効果を確認し、さらにこれらの治療効果がGMSCsへのTNF- $\alpha$ による炎症性刺激によるネガティブフィードバックより増強されることを発見した。この分子機構について検証したところ、TNF- $\alpha$ 刺激でエクソソームに誘導される膜型酵素であるCD73とmiR-1260bが重要であることを発見した。

GMSCs由来エクソソームはHLA-DR陰性で拒絶反応のリスクがないうえ、同種幹細胞ではないことから倫理的なハードルも低い。また、内包されるmiRNAは脂質二重膜に守られており長期保存が可能であり、臨床応用上の操作性の点でも優れている。本講演では、以上の基礎研究結果に基づくGMSCs由来エクソソームを用いた歯周治療への応用の可能性と、臨床応用への課題克服に向けての取り組みについて考察する。

## 講演 4：歯周病スクリーニングにおける唾液中カルプロテクチン測定の有有用性—国民皆歯科健診に向けた簡易な歯周病検査への挑戦—

稲垣裕司 徳島大学病院歯周病科

### 演者略歴

1990年 京都薬科大学薬学部卒業  
1992年 京都薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了  
2004年 徳島大学歯学部卒業  
徳島大学医学部・歯学部附属病院助手  
2007年 徳島大学医学部・歯学部附属病院助教  
2010年 博士(歯学) 徳島大学  
2014年 米国インディアナ大学医学部研究員  
2018年 徳島大学病院講師



### 学会等活動

日本歯科保存学会(専門医), 日本歯周病学会(歯周病専門医)

歯周病はプラーク(歯周病原細菌)が主な原因となって引き起こされる感染症で、歯周組織内で過剰な免疫反応と炎症反応が進行した結果、歯周組織が破壊される疾患である。近年、歯周病が単なる局所疾患ではなく、さまざまな全身疾患の発症や進行に関連することが明らかになり、歯周病の予防と治療の重要性がますます高まっている。政府が発表した「骨太の方針 2023」では「生涯を通じた歯科健診(いわゆる国民皆歯科健診)に向けた取組の推進」が記載され、同制度の実現に向けた取り組みが行われている。しかし 2024 年の厚生労働省の発表によると市町村が実施する歯周疾患検診の受診率は約 5.0% (推計値)にとどまっており(「歯科口腔保健の推進に向けた取組等について」)、その理由として「歯科専門職の不在」に加えて、手間がかかるといった「時間的負担」等が挙げられている。そこで自治体や職域等において、簡易に歯周病等の歯科疾患のリスク評価が可能で、歯科医療機関への受診につなげることができる方法の研究・開発を支援する旨、厚生労働省から示された。その要件として、「自治体や職域等において活用できる簡易な方法であること」や「歯周病のリスク評価を含むこと」等が求められている。

歯周病の最も主流なスクリーニング方法はプロービングであるが、時間と労力のみならず、正確性、患者への侵襲性等から集団検診には適していない。一方、唾液検査は簡便かつ低侵襲で診断が可能である。現在の歯周病唾液検査では、主に歯肉からの出血を示すヘモグロビン(Hb)と歯周組織の破壊を示す乳酸脱水素酵素(LDH)が測定されており、その他にも歯周病原細菌、炎症性サイトカイン、酸化ストレスマーカー、酵素や miRNA の検出も報告されている。しかしそれぞれに問題があり、より適切な検出マーカーが期待されている。

カルプロテクチン(CPT)は乾癬や潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患で上昇するタンパク質であるが、われわれの研究室では歯周病罹患部位から採取した歯肉溝滲出液(GCF)中のCPTの濃度が健常部位と比較して有意に高く、歯周病の臨床指標と相関関係があることを明らかにした。しかし、GCFは検体採取やマーカー抽出が唾液に比べて簡便とはいえない。そこでわれわれはこれまでに得たCPTの知見から、唾液中のCPTを用いた歯周病スクリーニングを検討してきた。

本シンポジウムでは、歯周病患者と健常者の唾液中のCPT、Hb、LDH、およびその他の炎症・組織破壊マーカーを測定し、歯周病の臨床指標との相関を解析した結果を示す。そして、歯周病検査における唾液中CPTの測定の有用性を議論したい。近い将来、家庭や学校、職場でCPT等の唾液中マーカーを用いた歯周病セルフチェックやリスク判定が普及して医療機関への受診につながれば、まさしく歯周病の早期発見・早期治療のイノベーションになると考える。

# シンポジウム 2

## 高齢者の口腔内変化を考える —2040 年問題に向けて—

上田貴之

東京歯科大学老年歯科補綴学講座

安彦善裕

北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

糸山知宏

九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座 歯科保存学研究分野

四釜洋介

国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部

研修コード【3406】

座長：吉成伸夫

松本歯科大学歯科保存学講座（歯周）

6月5日（木） 15時10分～16時40分

A会場（1Fメインホール）

## 講演 1：健康長寿延伸とオーラルフレイル

上田貴之 東京歯科大学老年歯科補綴学講座

### 演者略歴

1999年 東京歯科大学卒業  
2003年 東京歯科大学大学院歯学研究科修了  
東京歯科大学助手  
2007年 東京歯科大学講師  
長期海外出張（スイス連邦・ベルン大学歯学部補綴科客員教授）  
2009年 東京歯科大学復職  
2010年 東京歯科大学准教授  
2016年 文部科学省高等教育局医学教育課技術参与（2018年まで）  
2019年 東京歯科大学教授



### 学会等活動

日本老年歯科医学会（常任理事，専門医・指導医），日本補綴歯科学会（理事，補綴歯科専門医・指導医，広報委員長），日本歯科医学教育学会（理事，教育評価委員会委員長）

オーラルフレイルは、2014年に日本において提唱された概念である。その後、さまざまな検討がなされてきたが、それにより利用者にとってわかりにくさも生じていた。そのような背景もあり、2024年4月1日に日本老年医学会、日本老年歯科医学会、日本サルコペニア・フレイル学会は合同で、「オーラルフレイルに関する3学会合同ステートメント」を公表した。そのなかで、「オーラルフレイルは、歯の喪失や食えること、話すことに代表されるさまざまな機能の『軽微な衰え』が重複し、口の機能低下の危険性が増加しているが、改善も可能な状態である」と定義した。合わせて、セルフチェックも可能な Oral frailty 5-item Checklist (OF-5) が、統一的なオーラルフレイルの評価法として提唱された。OF-5は、5つの質問から構成されており、残存歯数、咀嚼困難感、嚥下困難感、口腔乾燥感、滑舌低下に関するものである。OF-5の5項目のうち、2項目以上に該当すると、オーラルフレイルと判定される。OF-5で判定されたオーラルフレイルは、健康や身体的フレイル、社会的フレイルと関連することが示されている。また、摂取食品の多様性を低下させるなど、栄養面でも問題があることが示されている。

並行して、2013年から日本老年歯科医学会が検討を行っていた高齢期における「口腔機能低下症」の定義と診断基準が2016年に公表された。口腔衛生状態不良、口腔乾燥、咬合力低下、舌口唇運動機能低下、低舌圧、咀嚼機能低下、嚥下機能低下の7項目の検査を行い、3項目以上が該当するものを「口腔機能低下症」と診断することになった。2018年には、公的医療保険にも口腔機能低下症の検査や管理が導入された。口腔機能低下症の患者に対して一体的な口腔機能管理を行うことで、口腔機能の改善だけでなく、栄養状態も改善することが示されている。

このように、口腔機能の検査や管理が日常臨床のなかで行われるようになってきた。これらは、従来の“歯の保存”への取り組みとは別のもなのだろうか。残存歯数と健康に関するエビデンスは古くから報告されているが、共通点は歯数のみではないと考える。どちらも「おいしく食べる」「楽しく話す」という歯科治療のゴール（目標）を達成するための手段である、ということが共通点であるといえるのではないだろうか。したがって、歯の保存も口腔機能管理も、それ自体が目的化してしまうと、本質を見誤る原因となる。どちらもゴールを達成するために必要なものであることを再認識し、包括的に取り組むことが重要である。このような取り組みについて、本講演で紹介したいと思う。

## 講演 2：エピジェネティクスと歯科医療

安彦善裕 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系臨床口腔病理学分野

### 演者略歴

1986年 東北歯科大学（現 奥羽大学歯学部）卒業  
1990年 東京歯科大学大学院歯学研究科病理学専攻修了（歯学博士）  
University of British Columbia, Post-doctoral research fellow（～1992年）  
1992年 北海道医療大学歯学部講師（口腔病理学）（～1999年）  
2005年 UCL Eastman Dental Institute, Visiting academic（Oral Medicine）  
北海道医療大学個体差医療科学センター教授（歯学部部門・口腔内科）（～2011年）  
2011年 北海道医療大学歯学部教授（臨床口腔病理学）



### 学会等活動

日本歯科心身医学会（理事長）、日本口腔内科学会（理事）、日本臨床口腔病理学会（理事）、  
ジャパンオーラルヘルス学会（理事）、日本心身医学会（代議員）、日本病理学会（評議員）、日本臨床分子形態学会（評議員）、  
日本抗加齢医学会（評議員）

エピジェネティクスはDNAの塩基配列には変化を伴っていないものの、mRNAの発現状態が変化しており、生体の機能や形態に変化を引き起こすものである。その代表的なものに、DNAメチル化やヒストン修飾をはじめ、クロマチン構造の変化、microRNAなどがある。これまで主に悪性腫瘍の発生・進展にかかわるエピジェネティクスに関する研究が広く行われてきたが、近年、糖尿病や、肥満、アレルギー、自己免疫疾患、精神神経疾患などの、がん以外の疾患へと広がりを見せている。歯科疾患でも、歯周病、歯髄炎、口腔粘膜疾患などで、広く疾患の発生や進展へのエピジェネティクス修飾の関与が報告されてきた。また、エピジェネティクス修飾は可逆的なものも多いことから、治療のターゲットとしても注目されてきている。

われわれはこれまで、LPSによる歯周組織の細胞外基質タンパク遺伝子DNA CpG islandの高メチル化（J Periodontal Res, 2016）、歯髄組織由来細胞の同様な高いメチル化（Int Endo J, 2020）、扁平苔癬での高メチル化（Clin Exp Dent Res, 2022）、噛みタバコを習慣としている人の口腔粘膜の高メチル化（J Oral Pathol Med, 2008）、口腔粘膜のがん化へのSirtuin1遺伝子の高メチル化の関与（Clin Epigenetics, 2020）、加熱タバコによる口腔粘膜上皮のメチル化変化（J Periodontal Res, 2023）、ヒストン脱アセチル化剤による歯髄細胞の石灰化（Odontology, 2021）、脱メチル化剤とヒストン脱アセチル化剤によるマラッセ上皮細胞の幹細胞様細胞への脱分化と、同細胞の間葉系細胞へのDirect reprogramming（Scientific Reports, 2021）、同細胞を用いて、歯髄細胞の歯周組織再生への応用（J Endod, 2022）などを報告してきた。最近では、エピジェネティッククロックを利用した口腔内の病的老化についても明らかにしてきている（未発表データ）。

本発表では、われわれのこれまでの報告を基に、エピジェネティクスをターゲットとした歯科医療の可能性について議論したい。

### 講演 3：象牙質-歯髄複合体の加齢変化

糸山知宏 九州大学大学院歯学研究院 口腔機能修復学講座 歯科保存学研究分野

#### 演者略歴

2020年 九州大学大学院歯学府博士課程修了  
九州大学病院歯内治療科助教

2024年 九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座歯科保存学研究分野助教

#### 学会等活動

日本歯科保存学会，日本歯内療法学会，基礎老化学会



残存歯数と健康寿命に高い相関がみられることから，健康寿命の延伸には歯の健康維持が重要である。高齢者の残存歯数は増加傾向にあり，失活歯の寿命は生活歯と比較して短くなることから，歯髄の保存は健康寿命の延伸につながる。したがって，超高齢社会を迎えた本邦において，歯髄の加齢変化を知り，歯髄を保存することは非常に高い意義がある。

象牙質と歯髄の構造的関係は，象牙質-歯髄複合体として知られている。歯髄の体積は，第二象牙質の添加が生涯続き，加齢とともに減少する。加えて，病理的な刺激による第三象牙質の添加や，歯髄内部の異所性石灰化による歯髄結石やびまん性の石灰化によってさらに歯髄は狭窄し，高齢者の歯髄の血液循環は妨げられている。狭窄した歯髄は生活反応に乏しいことから，診断を誤る可能性がある。また根管治療を困難にし，穿孔やファイル破折といった偶発症の原因にもなる。

象牙質の加齢変化は，象牙質の厚みだけでなく微小構造の変化ももたらす。象牙細管内が石灰化物で満たされ，管腔の直径は徐々に小さくなる。加えて，象牙質内のコラーゲンには終末糖化産物が沈着し，弾性率を低下させることが報告されている。以上のような加齢に伴う象牙質の微細構造の変化は，疲労強度と破壊強度の低下を招き，歯の破折を引き起こすことになる。したがって，象牙質-歯髄複合体の加齢変化は，歯の寿命に影響すると考えられる。

当研究室では，象牙質-歯髄複合体の老化と石灰化について研究を行ってきた。継代することによって老化した（複製老化）ヒト歯髄細胞は，若い歯髄細胞と比較して，老化関連因子（p16, p21, p53）および象牙芽細胞関連因子の遺伝子発現が高かった。また細胞老化随伴分泌現象 senescence-associated secretory phenotype 因子の一つである tumor necrosis factor  $\alpha$  を添加することによって，複製老化した細胞は石灰化能が亢進したが，若い細胞では低下した。加えて複製老化した歯髄細胞では，酸化ストレスを軽減する superoxide dismutase (SOD) の活性が低下していた。ミトコンドリア内に発現する SOD2 の発現を抑制したヒト歯髄細胞では，老化関連因子と象牙芽細胞関連因子の遺伝子発現および石灰化能の上昇を認めた。さらにその細胞を p53 の阻害剤存在下で培養した結果，p21 の遺伝子発現および象牙芽細胞関連因子と石灰化能の低下を認めた。以上の結果から，酸化ストレスによって細胞老化が促進し，その結果，象牙芽細胞様分化を亢進することが示唆された。

本シンポジウムでは，加齢による象牙質-歯髄複合体の変化と，歯髄細胞の細胞老化に及ぼす酸化ストレスの影響について講演する。

## 講演 4：唾液腺・歯肉上皮の細胞老化と組織慢性炎症・線維化の関連性

四釜洋介 国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部

### 演者略歴

2006年 東北大学歯学部卒業  
2007年 東北大学病院附属歯科医療センター研修歯科医修了  
2010年 東北大学大学院歯学研究科博士課程修了（歯内歯周治療学分野）  
徳島大学病院糖尿病対策センター特任助教  
2015年 Research Fellow (The Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School)  
2016年 徳島大学病院糖尿病対策センター特任講師  
国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部口腔感染制御室室長  
2021年 国立長寿医療研究センター口腔疾患研究部副部長



### 学会等活動

日本歯周病学会，歯科基礎医学会，日本シェーグレン症候群学会，日本基礎老化学会，日本エンドトキシン・自然免疫研究会

超高齢化社会での健康長寿を実現するためには，科学的基盤に立脚した抗加齢医学の発展が喫緊の課題である。近年，加齢関連疾患の病態形成に老化細胞の蓄積，および非感染性かつ低活動性の慢性炎症（Inflammaging）が重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。われわれは唾液腺や歯周組織の炎症性疾患病態に対する，実質細胞の細胞老化や Inflammaging が及ぼす影響を解析している。唾液腺の加齢変化として，腺房細胞の減少，線維化，リンパ球浸潤等が知られているが，本シンポジウムでは細胞老化に伴うパターン認識受容体（PRRs）発現変化および上皮間葉転換（EMT）に関する解析結果を紹介させていただきたい。

PRRs は病原体関連分子パターン（PAMPs）や組織損傷に起因するダメージ関連分子パターン（DAMPs）を認識し，自然免疫応答を誘導する受容体である。PRRs の 1 つである cGAS（cyclic GMP-AMP synthase）は細胞質基質で自己・非自己由来の二本鎖 DNA を認識し，その下流の STING（Stimulator of interferon genes）を活性化することにより免疫応答を引き起こす核酸センサーであり，近年唾液腺疾患・歯周疾患への関与が報告されている。老齢マウスを用い，これら受容体の発現変動を組織学的に解析し，さらに *in vitro* では口腔粘膜由来ケラチノサイトおよび唾液腺上皮細胞（ともに初代培養細胞）における複製老化や，薬剤を用いた DNA 損傷により誘導される細胞老化の影響を検討した。

EMT は上皮細胞が間葉系細胞の形質を獲得する現象であり，臓器形成，組織修復，がん細胞の転移に関与するが，近年慢性炎症を伴う組織の線維化にも重要な役割を担うことが報告されている。われわれは部分的（partial）EMT の病態形成への関与も含め，解析を進めている。興味深いことに，複製老化を誘導した唾液腺上皮細胞では，導管上皮マーカー発現が顕著に減少し，これは腺房細胞と比較し導管上皮細胞で細胞老化誘導性 EMT が起こりやすいことを示唆している。歯周領域では，歯周炎に起因する肉芽組織の形成や歯肉増殖症病態への関与が報告されているため，歯肉上皮細胞の細胞老化が EMT を介し上記疾患の病態を増悪する可能性も検討している。

老化細胞が炎症性サイトカイン等の分泌タンパクを産生する細胞老化随伴分泌現象（SASP）が知られているが，細胞種の違いにより SASP やそれらの転写因子発現パターンが異なることも紹介できればと考えている。