

岩手医科大学歯学会

第 43 回総会プログラム

日時：平成 29 年 7 月 1 日（土）午後 1 時より

会場：岩手医科大学歯学部第四講義室（C 棟 6 階）

12：30～

受付開始

13：00～13：05

歯学会長挨拶

13：05～13：40

総会

13：45～14：25

研究助成 成果報告（平成 26 年度採択課題）

座長 加茂 政晴

1. Zoledronic acid は TGF- $\beta$  により活性化する歯肉線維芽細胞の線維組織形成能力を抑制する

○ 小松 祐子（口腔外科学分野）

座長 帖佐 直幸

2. ROCK/actin/MRTF シグナル伝達系は顎関節における顎関節滑膜細胞の線維化を促進する

○ 横田 聖司（細胞情報科学分野）

14：30～15：30

特別講演

座長 千葉 俊美

教育と再生

○ 八重柏 隆 教授（歯周療法学分野）

（担当：病態生理学分野、歯科矯正学分野）

## 研究助成 成果報告

1. Zoledronic acid は TGF- $\beta$  により活性化する 歯肉線維芽細胞の線維組織形成能力を抑制する

口腔外科学分野

○小松 祐子

研究背景および目的: 近年、骨疾患に対し Bisphosphonates (BPs) が広く用いられている。一方、BPs をはじめとする種々の薬剤の投与を受けている患者が顎骨に骨髄炎様症状を生じる Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) が報告されている。

BPs は軟組織に細胞毒性を有することが報告されているため、MRONJ の発症、経過を考える上で、軟組織に対する BPs の影響を解析することは不可欠である。そこで我々は、Zoledronic acid (ZA) が口腔軟組織へ与える影響を検証することを目的として、細胞生物学的検討を試みた。

実験材料および方法: 細胞は、初代培養されたヒト歯肉線維芽細胞 (hGFs) を用いた。血中最高濃度 (Cmax) の ZA を作用させ、TGF- $\beta$  1 刺激による細胞分化能の変化および、細胞走化性を検証した。

結果および考察: まず、使用する薬剤による細胞生存率への影響を評価した。①hGFs に Cmax の ZA を 48h 作用させても細胞生存率に影響は認めなかった。

次いで、ZA が TGF- $\beta$  1 刺激による細胞の線維産生能および、運動能の変化に与える影響について検証した。②hGFs は TGF- $\beta$  1 刺激により筋線維芽細胞への分化および、タイプ I コラーゲンの産生が増加し、③細胞走化性も亢進した。ZA を前投与したところ②、③は抑制された。

そこで、ZA が TGF- $\beta$  受容体へ与える影響を検索した。④hGFs においては ZA を作用させることで、細胞表面へ表出する受容体が減少した。

これらの結果より、hGFs は TGF- $\beta$  1 への反応性が高いことが示唆された。また、hGFs において、ZA が TGF- $\beta$  タイプ I 受容体の発現を低下させることで hGFs の創部への遊走を阻害し、さらに遊走した細胞の線維産生能を抑制することで口腔軟組織の治癒遅延の一因となる可能性が示された。

## 2. ROCK/actin/MRTFシグナル伝達系は顎関節における顎関節滑膜細胞の線維化を促進する

細胞情報科学分野

○横田聖司

緒言:TMJ-OA 発症の原因として、重度の不正咬合や顎の非対称、咀嚼筋の過剰使用により顎関節に加わる過度の機械的ストレスやホルモンバランスなどが病因となりうると報告されている。また TMJ-OA は滑膜組織の慢性炎症を伴う軟骨の変性、下顎頭の骨の空洞化や顎関節周囲の線維症などの症状を引き起こすことが知られている (J Dent Res 87: 296-307, 2008) が、発症機構については不明な点が多い。さらに今日に至るまで、TMJ-OA に対する原因療法は確立されておらず、鎮痛剤をはじめとした薬物療法や顎関節症の治療法に準じたスプリント療法による保存的対症療法が行われているのみである。

目的:マウス顎関節滑膜より採取した培養細胞の株化を樹立することにより、TMJ-OA の症状の一つである線維症の細胞内シグナル伝達機構の解明および有効な治療薬作出のための分子研究基盤の確立を目的とする。

方法:(1)マウス(C57BL/6J、♀、8 週齢)顎関節滑膜より採取した初代培養細胞に不死化遺伝子 SV40LT 抗原を過剰発現させることにより、顎関節由来線維芽細胞様滑膜細胞株 fibroblast-like synoviocytes (FLS) cell line の樹立を試みた。(2)FLS 細胞の筋線維芽細胞(myofibroblasts: MFs)への分化に Rho-associated coiled-coil forming kinase (ROCK)/actin/myocardin -related transcription factor (MRTF)を介するシグナルがどのように影響するか免疫蛍光染色法や qRT-PCR 法を用いて調査した。

結果:樹立した FLS 細胞株 FLS1 は、標準的な線維芽細胞である NIH3T3 に比べてアクチンフィラメント (filamentous actin: F-actin) の形成が顕著であり、間葉系細胞マーカー vimentin や筋線維芽細胞 myofibroblast (MF) の分化マーカーである  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)や I 型コラーゲンの発現が陽性であった。ROCK/actin/MRTF 経路阻害剤のうち ROCK 阻害剤 Y-27632 ならびに MRTF 阻害剤 CCG-100602 は FLS1 細胞における  $\alpha$ -SMA 及び I 型コラーゲンの mRNA の発現を有意に低下させたが、細胞生存率には影響しなかった。アクチン重合阻害剤 Cytochalasin B (CytB)は、FLS1 細胞における  $\alpha$ -SMA 及び I 型コラーゲンの mRNA の発現ならびに細胞生存率を有意に低下させた。線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor: FGF) -1 は、FLS1 細胞における  $\alpha$ -SMA 及び I 型コラーゲンの mRNA の発現を有意に低下させると共に、その細胞生存率を有意に増加させた。

結論:ROCK/actin/MRTF 経路阻害剤のうち ROCK 阻害剤 Y-27632 ならびに MRTF 阻害剤 CCG-100602 は顎関節周囲の線維症を抑制する薬物となりうる可能性が示唆された。アクチン重合阻害剤 Cytochalasin B (CytB)は FLS1 細胞の線維産生能を低下させたが、それと同時に細胞生存率も低下させたため、この細胞の線維産生能を特異的に抑制する薬物とは断言できなかった。また FGF-1 はこの細胞の線維産生能を低下させたが、局所の FLS 細胞数を増加させることにより線維症を増悪させる可能性があると考えられたため、顎関節周囲の線維症を抑制する薬物とは断言できなかった。

## 特別講演

### 教育と再生

歯周療法学分野 八重柏 隆 教授

本学歯学部为国試合格率は15期までは100%だったが、年々低下し全国最低まで低下した。入学者の定員割れも生じ、歯学部の廃部が当時内外で囁かれた。入学者が無ければ廃部は必至である。東日本大震災の2011（平成23）年に本学の教育改革が開始した。改革後約6年経過した昨年度47期生の本学新卒国試合格率は、（国公立大学含め）ほぼ全国平均レベルまで回復した。これは4年次CBT学力向上効果と6年次卒業判定レベルを現行の国試合格水準に合わせて引き上げたためである。しかし6年留年率は依然高く、単年度のみでの学力底上げには限界が有る。しかも5年次臨床実習中に学力は低下する。4年次修了時点で、ストレート進級・国試合格に必要な基本学力を修得できる仕組みが、本学再生には必要不可欠である。

歯周領域では成長因子としてのFGF-2が日本で承認、保険導入された。再生には幹細胞、足場そして成長因子が必要で、教育も似ている。まずは再生する人（やる気のある学生および教員他）、再生に必要な仕組み（カリキュラム）設定、そして再生を積極的に促す力（周囲のサポート、本人の努力と自信）である。

これまで私は4年ほどCBTに関わり、PDCAサイクルの活用で本学CBT正答率も共用試験機構提出問題の本学採択率（全国順位）も幸い改善、向上した。学生のCBT対応が遅すぎて結果的に間に合わない、CBT進級判定レベルが低すぎるのが、担当当初の問題であった。早期に学習を開始させると同時に適正な進級判定レベルに上げる必要があった。そこでCBTネット模試を新規導入し学生を早期に目覚めさせることでCBT学力を向上させ、判定レベルを新規に設定した。次年度以降は、ある水準に達するまで演習を繰り返す仕組み等を追加導入し、判定レベルをさらに引き上げ現在に至っている。これまで実践した教育の取り組みを振り返り、歯学部の再生に今後何が必要なのか検討したい。