

第49回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム IV

血管を基盤とした口腔と全身のクロストーク

-発生、炎症、死の分子機構-

プログラム・要旨集

問い合わせ先：国立長寿医療センター研究所口腔疾患研究部

Tel: 0562-46-2311（内線 5401） Mail: kmatsu30@nils.go.jp

本シンポジウムの企画について

“ヒトは血管とともに老いる”とは有名な病理学者ウィリアム・オスラー博士の言葉であるが、まさに血管はライフラインであり、生体の恒常性を維持している最重要臓器の一つである。血管の形成とその老化は、ヒトの臓器・組織の発生・再生と死の過程で最重要のステップである。また、血管は全身に分布しており、そのため多種多様な疾患の発症と進行において共通の構成要素となり、病態を考える上で極めて重要である。近年、歯周病と生活習慣病との関連性が指摘されているが、口腔と全身をつなぐものはまさに血管であり、血管を病の“座”とする症候群と考えることができる。したがって、歯周病をはじめとした口腔疾患について血管を基盤として解析することは、それらの病態を正確に把握し、全身病変との関連性を探る上で極めて重要である。

このように、血管生物学的な観点から口腔と全身を理解することは、基礎歯学のみならず臨床歯学においても必須である。本サテライトシンポジウムでは、血管を基盤として口腔を科学するとともに、全身との関連性を基礎的、臨床的に探求する。なお、口腔領域において先駆的な血管病理学を展開され、昨年他界された故浦郷篤史先生に本シンポジウムを捧げる。

国立長寿医療センター研究所
口腔疾患研究部
松下健二

第 49 回歯科基礎医学会サテライトシンポジウム IV

血管を基盤とした口腔と全身のクロストーク

-発生、炎症、死の分子機構-

座長：仙波伊知郎（鹿大・歯・口腔病理）、松下健二（長寿研・口腔疾患）

8月29日（水） 13:00～16:00 学術交流会館小講堂（D会場）（講演時間 20分、
討論 10分）

13:00 はじめの挨拶

13:10 口演1：神経と共通する血管系の解剖学的構造決定のメカニズム
岩手医科大学医学部解剖学第一講座 磯貝 純夫

13:40 口演2：口腔諸組織における血管の加齢変化
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔病理解析学分野
仙波 伊知郎

14:10 口演3：血管形成因子の骨系細胞における役割
国立長寿医療センター研究所運動器疾患研究部
新飯田 俊平

14:40 口演4：血管病としての歯周病の分子病態
国立長寿医療センター研究所口腔疾患研究部
松下 健二

15:10 口演5：歯髓幹細胞 (CD31-; CD146- SP細胞) を用いた血管新生
国立長寿医療センター研究所口腔疾患研究部
中島 美砂子、庵原耕一郎

15:40～16:00 総合討論

神経と共通する血管系の解剖学的構造決定のメカニズム

Vascular system shares common mechanisms with nerve to form anatomical
architecture

岩手医科大学 解剖学第一講座 磯貝純夫

分子血管学者は動・静脈の分化と血管系の解剖学的構造を決定する因子を具体的に検証する手段を手にし、血管発生に対する理解はその姿を大きく変えつつある。我々は遺伝的にプログラムされた解剖学的血管系の構造と血流動態による血管の調整機能を同時に説明しうる新しい血管発生モデルを求めている。解剖学的構造を決定する因子と新生する血管をその構造へと導くメカニズムを探求するための新しい道具として小型真骨魚類に着目した。血流を持って機能するゼブラフィッシュやメダカの血管系の初期形態形成過程を明らかにし、生きている胚で管腔形成とその後の血管新生の過程を解析し、血管内皮細胞あるいはその前駆細胞が Enhanced Green Fluorescent Protein を発現するトランスジェニックフィッシュを使用して血管系の形成過程のタイムラプスイメージングを得た。同イメージは“体壁血管系が動・静脈の分化に原始血管網を必要としていないことを、また、主要体壁血管路のパターニングは血流よりも遺伝的にプログラムされた要因による事を示す一方で、血流は血管相互の連絡そして動脈、静脈への分化の最終的な決定において重要な役割を果たすこと”を示した。これを基に、末梢神経の誘導に関する Semaphorin-Plexin のシグナルが体壁血管系の初期形成過程でも重要な働きを担っていることが明らかとなった。

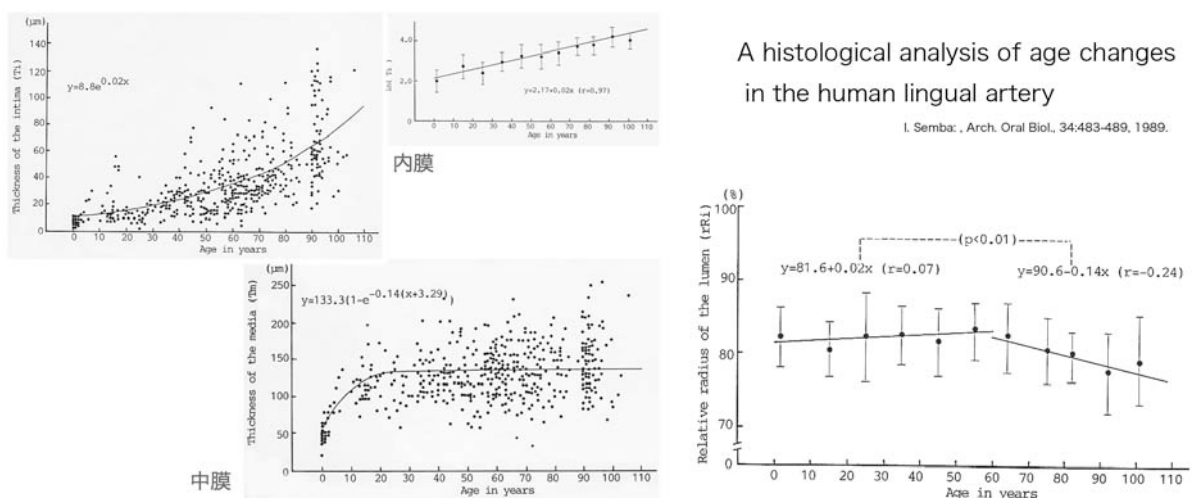
口腔諸組織における血管の加齢変化

Aging changes of blood vessels in oral tissues

鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 口腔病理解析学分野 仙波 伊知郎

「このように研究者の多くは、動脈硬化症の口腔病理学的意義の重要性について指摘している。さらに、諸臓器における臓器動脈の硬化症と局所病変との関連性の重要性は、われわれに多くの示唆を与えていると考えられる。」と、「口腔諸組織の加齢変化」(浦郷, 1991)を締めくくった故浦郷先生は、歯周疾患などの口腔疾患と口腔局所における血管変化の関連を指摘するとともに、全身における口腔諸組織の特異性を指摘してこられた。現在、全身疾患と口腔病変の関連の重要性が指摘されているが、これまでも口腔病変による病巣感染による大動脈病変や糖尿病等の全身因子における口腔病変の増悪など双方向的な相関関係が指摘されてきた。血管を場とする炎症や免疫反応における局所と全身の共通因子を解明するためにも、各臓器組織における血管の特異性を明らかにする必要がある。更に、加齢変化を全身と局所における共通因子として、また、個体や局所の特異的因子として捉える事が重要であるとの認識も、古くて新しいテーマである。

動脈の種差は大きく、動物モデルや臓器組織の培養モデルの開発も困難であり、更に、加齢という時間変化の解析には個体の解析が不可欠である。直接ヒトの解析を行う人体病理学でも、病変と病因の解析は常に材料の入手と解析法の困難性に直面している。今回は舌深動脈と下歯槽動脈における多数の剖検例による臓器動脈の加齢変化の解析例を提示し、血管の加齢変化における分子メカニズム解明の糸口になる所見を提示したいと考えている。



1. 浦郷篤史：口腔諸組織の加齢変化、クインテッセンス出版、東京、1991。

2. I. Semba: A histological analysis of age changes in the human lingual artery, Arch. Oral Biol., 34:483-489, 1989.
3. I. Semba et al.: Histomorphometric analysis of age changes in the human inferior alveolar artery, Arch. Oral Biol., 46:13-21, 2001.

血管形成因子の骨系細胞における役割

Action of Vascular Endothelial Growth Factor in Bone

国立長寿医療センター研究所 運動器疾患研究部 新飯田俊平

血管の新生は骨形成、骨リモデリング、修復において重要である。血管内皮増殖因子 VEGF は血管形成の主導的役割を担う。VEGF は、骨組織においては、肥大軟骨細胞や骨芽細胞などで産生される。受容体となる VEGFR-1 と VEGFR-2 は血管内皮細胞以外に骨芽細胞、破骨細胞で発現する。実際、これらの分子は骨芽細胞や破骨細胞の分化や活性化に関与している。たとえば、VEGFR-1 の細胞内シグナルドメインを欠失させたマウスでは骨形成能が低下する⁽¹⁾。最近、このマウスの骨は正常より脆弱であることもわかってきた。破骨細胞前駆細胞形成に必要な造血因子 M-CSF を欠失するマウスの破骨細胞欠損は VEGF 投与で回復する⁽²⁾。RANK/RANKL シグナル系は破骨細胞の最終分化制御機構として知られているが、血管内皮細胞も同じシグナル系を介して自らの生存や血管新生に働くことが示されている。血管内皮細胞の RANK 発現には VEGF が関与することも明らかになってきた。骨はその内側に骨髄をもつ。骨髄の造血幹細胞において VEGFR-1 は重要であると考えられている。M-CSF と VEGF のシグナルが同時に途絶えると骨髄からは血球細胞が消失した⁽³⁾。今回は、このような骨と血管のそれぞれの制御系の密接な連携の一部を紹介したい。

参考文献

1. Otomo H, et al.: Flt-1 tyrosine kinase-deficient homozygous mice result in decreased trabecular bone volume and bone strength with reduced osteogenic potential. *Bone* 40(6):1494-501, 2007.
2. Niida S, et al.: Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med* 190:293-298, 1999.
3. Niida S, et al.: Vascular endothelial growth factor receptor-1 signaling is essential for osteoclast development and bone-marrow formation in CSF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:14016-14021, 2005.

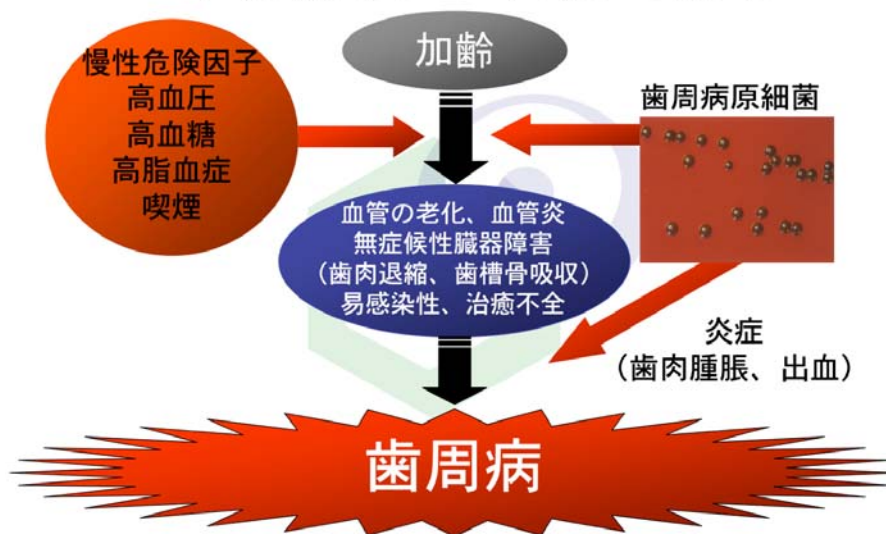
血管病としての歯周病の病態とその治療戦略

Molecular pathology of periodontal disease as a vascular disease

国立長寿医療センター研究所 口腔疾患研究部 松下 健二

歯周病は高齢者における歯の喪失の最大原因であり、高齢化日本において克服されるべき重要疾患であるが、その発症病理は十分に解明されていない。歯周病は単なる細菌感染症ではなく、多くの要素が複雑に絡みあって発症する疾患である。我々は、歯周病の発症と進行には加齢と生活習慣の蓄積が関与している可能性があると考えている。特に血管の老化は、歯周組織の再生力を低下させるとともに、歯周病菌に対する抵抗力を減弱させる。糖尿病、高血圧などの生活習慣病は、血管を強く障害する。さらに、歯周病細菌は血管炎を惹起するとともに血栓傾向を高める。歯周病は、まさに血管を病の座とする血管病である。本シンポジウムでは、歯周病を血管病としてとらえ、全身性血管病との共通性と特異性を明確にしながらかその病因を解説する予定である。

歯周病は血管病である



参考文献

1. Matsushita K et al.: Nitric oxide regulates exocytosis by S-nitrosylation of N-ethylmaleimide-sensitive factor. *Cell* 115:139-150, 2003
2. Matsushita K et al.: DX-9065a inhibits proinflammatory events induced by gingipains and factor Xa. *J Periodontal Res* 41: 148-156, 2006

歯髄幹細胞(CD31⁻;CD146⁻ SP 細胞)を用いた血管新生

Biologic properties of dental pulp stem cells (CD31⁻;CD146⁻ SP cells)and their potential for vasculogenesis

国立長寿医療センター研究所 口腔疾患研究部 中島美砂子, 庵原耕一郎

私共では、以前より、歯髄幹細胞／前駆細胞および BMPs を用いた cell therapy あるいは gene therapy による象牙質・歯髄再生研究を行ってきた^{1,2)}。その臨床応用には、安全で効率的な幹細胞分離法と増幅法の開発が必須である。まず私共は、ブタ歯髄組織より SP 細胞と呼ばれる細胞集団を分取し、自己複製能と多分化能を有することからこの SP 細胞中に歯髄幹細胞が多く含まれる事を明らかにした。また、BMP2 添加した SP 細胞は象牙質再生に有効であることを明らかにした³⁾。一方、SP 細胞はその局在性から血管周囲由来と考えられたため、血管内皮前駆細胞および内皮細胞のマーカーである CD31 および CD146 を用いて SP 細胞をさらに分画した。この中で約 50%を占める CD31⁻;CD146⁻ SP 細胞は高い遊走能、増殖能がみられ、VEGF 存在下で血管内皮細胞に分化した。幹細胞としての形質、多能性（象牙芽細胞への分化を含む）および自己複製能も維持されていた。この CD31⁻;CD146⁻ SP 細胞をマウス下肢虚血部に移植すると劇的な血流回復ならびに血管新生促進がみられた。移植した細胞は新生血管周囲に存在し、種々の proangiogenic factors、cytokines を発現していた。さらに、イヌの歯髄切断部に CD31⁻;CD146⁻ SP 細胞を移植して歯髄血管新生を検索し、歯髄再生のための有効性を検討した。

参考文献

- 1) Nakashima M. and Reddi A.H.: The application of bone morphogenetic proteins to dental tissue engineering. *Nature Biotech* 21: 1025-1032, 2003.
- 2) Nakashima M.: Bone morphogenetic proteins in dentin regeneration for potential use in endodontic therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 16(3): 369-376, 2005.
- 3) Iohara K., Zheng L., Ito M., Tomokiyo A., Matsushita K., and Nakashima M.: The Side population cells isolated from porcine dental pulp tissue with self-renewal and multipotency for dentinogenesis, chondrogenesis, adipogenesis and neurogenesis. *Stem Cells*. 24(11): 2493-2503, 2006.