

受賞報告

平成27年度 新潟大学学長賞

新潟大学学長賞 受賞報告

高度口腔機能教育研究センター 前川 知 樹



このたび、平成27年9月30日に新潟大学学長賞（若手教員研究奨励）を受賞致しましたのでご報告させていただきます。学長賞（若手教員研究奨励）は、顕著な研究成果を上げ、「国内

外の評価の高い学術誌に掲載された論文」や「受賞論文」等を投稿した若手研究者を顕彰し、将来の学術研究を担う優秀な若手研究者の育成及び研究意欲の向上を図ることを目的として、平成26年度に制定されたもので、今回が2回目となります。歯学部教員としてはこれまでに唯一の受賞であり、大変光栄に存じます。

対象となった論文は、「*Porphyromonas gingivalis* Manipulates Complement and TLR Signaling to Uncouple Bacterial Clearance from Inflammation and Promote Dysbiosis」と題し、感染症領域、微生物学のトップジャーナルである国際学術雑誌*Cell Host Microbe*に掲載された論文と、「Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis」と題し、国際学術雑誌*Journal of Immunology*に掲載された論文の2つです。

*Cell Host Microbe*掲載論文では、Keystone細菌の歯周炎に対する分子生物学的な役割を証明しました。歯周病は歯を失う一番の事由かつ全身疾患へ波及する炎症疾患ですが、有効な治療法は確立されていません。本論文において、歯周病原

性を呈する中心細菌をKeystone細菌として定義し、新規の歯周病態形成の原因を突き止めました。歯周病はこれまでに、培養可能な歯周病原細菌群「Red complex」と称される3種に限定された細菌群によって引き起こされると考えられてきました。しかし近年では、「異常フローラ感染症=Dysbiosis」としての概念が歯周病のモデルとして浸透してきています。異常フローラ感染とは、特定の細菌種ではなく、バランスを崩したフローラ総体が病因となり歯周病等を引き起こすという学説です。*Porphyromonas gingivalis* (*P. g*) は、歯周病の主たる原因細菌として研究されてきました。*P. g*は健常者の歯肉組織からは検出されにくく、また活動性歯周炎部位からも総細菌数の1%未満しか分離されません。しかしながら、疫学的解析からは、進行性の歯周炎と*P. g*の分離頻度に高い相関が示されています。したがって、*P. g*は絶対量が少なくても、異常フローラへの転換に際しては、重要な役割を果たしていると推測されます。これを私たちはKeystone細菌と定義しました。フローラ破壊に伴う感染症の代表例としてサルモネラ感染症があります。サルモネラ菌は腸管に感染すると、絶対菌量を増加させ、腸内フローラのほとんどを占めます。しかし、*P. g*のフローラに対するKeystoneモデルとしては、*P. g*自身の数はほとんど増加させませんが、バランスを保っていた常在細菌叢の質を変化させ、生体にダメージを与えることを想定しています。恒常性の破綻したフローラが生体に不利に働く場合、主となる治療法は抗生物質を中心とする

除菌療法が用いられています。歯周治療学の分野においても、国内外の研究グループにより治療法が開発されていますが、大部分は不特定の細菌に対する抗菌療法のみであり、対象は全細菌です。しかしながら、生体の全細菌を除去することは不可能であり、抗生物質の多用による耐性菌、菌交代の危険性が存在します。本研究は、フローラを維持・破綻させている細菌種と分子群を同定し、その制御法を検索することで、疾患の原因となる中心的役割を果たしているKeystone細菌のみを選択的に除去し、疾患を治療しようとする革新的なものであると評価をされました。

さらに、*Journal of Immunology*掲載論文では、新規の補体阻害薬であるCompstatinにてKeystone細菌を制御する免疫療法を応用した歯周炎治療の有効性を証明しました。サルに歯周炎を実験的に引き起こし、Compstatinを投与したところ、Keystone細菌の減少と歯肉局所の炎症抑制、歯槽骨の吸収の抑制が認められました。Compstatinはすでに欧米で夜間発作性糖尿病の臨床実験段階にはいっており、本邦でも歯周病治療法の1つとして応用できる可能性があります。これらは、*Nature Reviews Immunology*と*F1000 Prime1*にハイライトとして取り上げられ、

さらに全米一の発行部数を誇る総合科学雑誌であるScientific AmericanにてGingivitis Bacteria Triggers a Tailspin in Your Mouthと題し出版されました。現在は同研究が日米比の国際共同研究に発展し、フィリピンにある大規模サル自然飼育施設を利用したトランスレーショナルリサーチ（基礎と臨床の橋渡し研究）が進行中です。本実験施設では、実験的に引き起こしたサル歯周炎モデルではなく、自然発症型の歯周炎をもつサルを用いることができ、よりヒトに近いデータが得られることが利点です。

最後に、新潟大学歯学部では、口腔に関する諸課題を解決する「ミッションの再定義」を掲げ、高度口腔機能教育研究センター（センター長・学部長 前田健康 教授）を新しく設立しました。私は、昨年に米国ペンシルベニア大学から新研究センターの一員となるために異動してきました。新大歯学部では同センターを軸に据え、若手が独自のアイデアで研究できる組織改革を行っています。本受賞は、センターとして初めての受賞であり、今後も新しい発見とさらなる成果を目標にセンター所属研究者全員で、日々精進していく所存です。



サル実験施設：フィリピンの大規模サル自然飼育施設にて。筆者は左端



授賞式：筆者下段左から2番目