

東京歯科大学研究ブランディング事業



顎骨疾患の集学的研究拠点形成：

包括的な顎口腔機能回復によるサステナブルな健康長寿社会の実現

(顎骨疾患プロジェクト)

Multidisciplinary Research Center for Jaw Disease (MRCJD):
Achieving Longevity and Sustainability by Comprehensive Reconstruction
of Oral and Maxillofacial functions

(Jaw Bone Disease Project)

活動報告書
(2017-2021 年)

2022 年 6 月

顎骨疾患プロジェクト推進委員会

目次

I. はじめに	1
II. 事業実施内容と成果	2
1. 事業目的	2
2. 研究期間	2
3. 実施体制	3
4. 本事業の成果目標と実施状況の概略	4
5. 研究ブランド力向上に対する具体的戦略とその成果	5
1) 研究活動の活性化	5
2) 論文の「数」から「質」の変換	6
3) 若手・次世代研究者の育成・助成	8
4) 科学研究費獲得への貢献	10
5) 同窓会との連携構築	11
6. 本事業における研究活動の成果	12
1) 研究業績について	12
2) 研究活動と社会連携について	13
7. 各研究グループの研究成果概略	13
8. 本学の研究活動の変遷における本事業の役割	34
9. 各賞受賞者	35
10. 社会への情報発信	37
III. 事業収支決算	42
IV. 今後の研究体制について	45
V. おわりに	45
参考資料	
1. 研究業績	47
2. 東京歯科大学研究ブランディング事業関連研究助成受賞者と研究課題	185
3. 東京歯科大学研究ブランディング事業共催セミナー等開催実績	188
4. 2019年度事業外部評価内容	193
5. 2019年度自己点検・評価内容	199

I. はじめに

東京歯科大学は1890年（明治23年）に高山歯科医学院として創立され、19世紀から21世紀へと3世紀に亘って、歯科医学・歯科医療を牽引し、国民から信頼される我が国最古の歯科医学教育機関としての使命を果たしてきた。この長い歴史の中で、本学が歯・骨などの硬組織研究で優れた研究業績を蓄積してきたことが本事業立案の基盤となった。

顎骨は、食べる、話す、笑うなどの口腔機能を維持し、我々の基本的生活を支えるために必須な組織である。一方、顎骨に発症する疾患はオーラルフレイル、口腔機能低下症、口腔機能障害などを惹起することがあり、それらは全身疾患の発症にも関与することがある。そのため種々の顎骨疾患の病態や発生機序を理解し、治療法、予防法の開発などを含めた総括的研究を推進することが現在の歯科医学の重要な課題となっている。本事業では、このような歯科医学の現状を鑑み、東京歯科大学の長い歴史で蓄積してきた優れた硬組織研究を継承して、顎骨疾患の集学的研究拠点を形成し、口腔機能回復によるサステナブルな健康長寿社会の実現に貢献することを目的とする。そして、本事業の推進により、東京歯科大学の研究ブランド力を強化し、最先端の教育と医療をもって社会に貢献するという本学の「将来ビジョン」を具現化する。

本事業は2017年度文部科学省私立大学研究ブランディング事業に「顎骨疾患の集学的研究拠点形成：包括的な顎口腔機能回復によるサステナブルな健康長寿社会の実現」という研究課題で応募し、世界展開型（タイプB）として選定され、2017～2021年度までの5年間、文部科学省の支援を受ける予定で事業を開始した。しかし、文部科学省の支援は2019年度で打ち切られることになってしまったので、大学当局のご理解により、2020年度からは大学の予算措置で、2017年から2021年度までの予定の事業を推進することができた。そのため、本報告では、この5年間における本事業の概略とその成果を報告する。

II. 事業実施内容と成果の概要

1. 事業目的

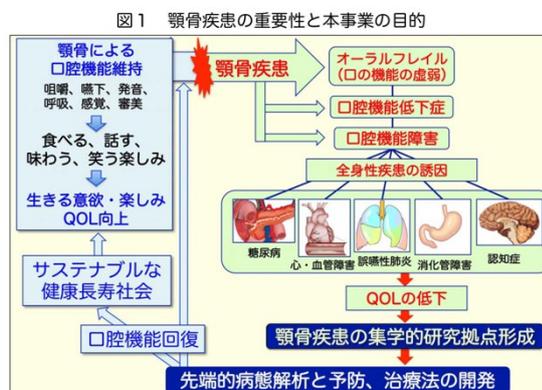
顎骨は、咀嚼、嚥下、発音、呼吸、感覚、審美性の維持などの機能を担い、食べる、話す、味わう、笑うなどの人間の生活に基本的な活動を獲得・維持して、生きる意欲・楽しみを与えて、QOLの向上に極めて重要な組織である。一方、顎骨に発症する種々の疾患は、オーラルフレイル、口腔機能低下症、口腔機能障害などを惹起する原因となる。これ

らの病態、疾患は誤嚥性肺炎、消化器障害、糖尿病、心・血管障害、記憶障害・認知症などの全身性疾患の誘因ともなる。そのため、種々の顎骨疾患の病態、発症メカニズムを理解し、治療法、予防法を開発することが喫緊の課題となっている（図1）。

顎骨疾患は教科書的には、遺伝性疾患（骨形成不全症、鎖骨頭蓋異形成症など）、顎骨の萎縮と吸収性疾患、原因不明の顎骨病変、顎骨の骨折、ビタミン欠乏と過剰、内分泌障害、顎骨炎などに分類され、近年では骨粗鬆症治療薬などとして用いられているビスフォスフォネートなどの骨吸収抑制剤の投与による薬剤関連性顎骨壊死も注目されている。さらに、口腔がんによる骨破壊、顎変形症なども広い意味で顎骨疾患といえる。これらの疾患は「希少疾患」の範疇に属し、大学病院などで専門的な診断・治療の対象となる。一方、一般の歯科診療所では歯周病による骨破壊や歯の喪失による顎骨萎縮／吸収などの「一般的歯科疾患」が重要な顎骨疾患となっているため、本事業では顎骨疾患として「希少疾患」と「一般的歯科疾患」の両方を研究対象とする。そして、「講座の壁を超えた異分野連携・共同研究体制」による集学的研究拠点を形成して、顎骨疾患の「遺伝子→細胞→組織→器官」レベルでの包括的な解析により、メカニズムを基盤とした顎骨疾患の診断法・治療法・予防法を開発することを目指す（図1）。そして、本事業の推進により、「ヒューマニズムとリサーチマインドを堅持する歯科医師を育成する大学」をブランド化し、最先端の教育と医療をもって社会に貢献できる確かな基盤を構築するという本学の「将来ビジョン」を具現化することを目的とする。

2. 研究期間

本事業は、2017年度文部科学省私立大学研究ブランディング事業のタイプB（世界展開型）として選定され、2017～2021年度までの5年間、文部科学省の支援を受けることで開始した。しかし、文部科学省の都合で本事業の支援は2019年度までとなった。3年間で培った研究ブランド力をさらに充実させ、継続するために大学当局のご理解



により、2020、2021年度は大学の予算措置で事業を継続し、2017年から2021年度までの予定の事業を実施することができた。そのため、本報告書では2017～2021年度までの研究成果をまとめることとした。

3. 実施体制

1) 事業実施体制

本事業は学長のリーダーシップの下、全学的に顎骨疾患の集学的研究拠点を形成する体制とした（図2）。学長の直下に口腔科学研究センター運営委員会、ブランディング事業実施委員会を設置し、具体的な研究活動は顎骨疾患プロジェクト推進委員会の下で、口腔科学研究センターを中心として多くの研究者が参加して研究を推進した（表1）。大学院歯学研究科、東京歯科大学附属病院（水道橋病院、千葉歯科医療センター、市川総合病院）とも連携して全学的な研究活動体制を構築した。また、若手サイエンスアカデミーを設置して、若手・次世代研究者の育成を推進した。国内外大学、研究機関、企業などと連携して、学外との有機的な連携体制を整えた（表2）。今回は企業からの連携研究者がいなかったため、今後、企業との連携を強化する必要がある。

また、本事業では東京歯科大学同窓会と連携して大学・地域医療連携ネットワークを構築し、地域医療連携に貢献できる体制を整えた。

事業実施体制、研究推進体制などに関しては外部評価委員会（表3）を設置し、その意見を反映させて、自己点検・評価委員会で事業の見直しや改善を行い、PDCAサイクルを回転させながら事業を推進した。

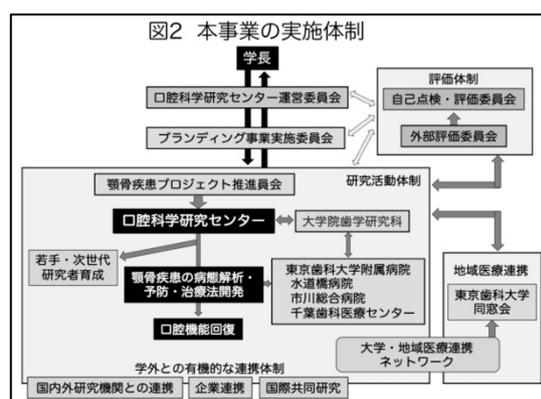


表1 年度別本事業構成員数

年度	推進委員会委員	分担者数	合計
2017	13	18	31
2018	15	33	48
2019	15	42	57
2020	15	46	61
2021	17	46	63

表2 国内外連携研究者（五十音順）

氏名	所属/役職
小野 卓史	東京医科歯科大学教授
小崎 健次郎	慶應義塾大学医学部教授
杉本 真樹	国際医療福祉大学大学院准教授
高野 直樹	慶應義塾大学理工学部教授
妻木 範行	京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門長
鄭 雄一	東京大学大学院工学系研究科/医学系研究科教授
名倉 武雄	慶應義塾大学医学部特任准教授
中川 種昭	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室教授
西村 一郎	カリフォルニア大学ロサンゼルス校歯学部 ワイントローブ研究所教授
Johan Wolfaardt	アルバータ大学医学部教授

表3 外部評価委員会委員（五十音順）

委員名	所属/役職
岩田昌久	埼玉県歯科医師会学術部副部長
岡野栄之	慶應義塾大学医学部長
奥村康	順天堂大学医学部特任教授
佐々木朗（委員長）	岡山大学歯学部教授
豊澤悟	大阪大学歯学部教授
中尾潔貴	株式会社ジーシー代表取締役社長
中野貴由	大阪大学工学部教授
森山啓司	東京医科歯科大学歯学部長

2) 研究推進体制

本事業では「講座の壁を超えた異分野連携・共同研究体制」を構築して研究を推進するために、事業発足時の2017年度は「分子・細胞ラボ（リーダー：東俊文教授）」、「感染制御ラボ（リーダー：石原和幸教授）」、「ファブラボ（リーダー：後藤多津子教授→片倉朗教授）」の3グループで研究を開始したが、「包括的口腔機能回復」を強化するために2018年度から「咀嚼・嚥下ラボ（阿部伸一教授）」を設置し、4グループで研究を推進した（図3）。その結果、2017年度には十分に取組んでなかった咀嚼・嚥下に関する具体的な研究戦略を立案でき、関連研究も推進できた。また、各ラボの連携により「講座の壁を超えた異分野連携・共同研究体制」を推進する基盤を構築できた。今後、この基盤を用いてさらに異分野連携を深化させ、独創的でレベルの高い研究成果を生み出すことが期待される。



2017年度には31名の構成員で本事業を開始したが、2020年度からは全学的・学際的なメンバー構成となり、構成員も63名となった（表1）。図4に2021年度の本事業構成員を示す。

4. 本事業の成果目標と実施状況の概略

図4 本事業構成員（2021年度）



表4に2017年度の申請時に立案した5年間における本事業の成果目標とその実施状況をまとめた。2017年度は研究期間が短かったために目標に到達しない項目が多か

ったが、2018年度以降は、ほとんどの目標を達成することができた。しかし、一部はCOVID-19の影響で実施できない事業もあった（Travel Awardなど）。文部科学省からの支援が2019年度で終了したが、2020、2021年度は大学からの支援により研究期間を当初予定の5年と無事に延長できたため、当初計画していた5年間の具体的成果目標のほとんどを順調に推進することができた。

表4 成果指標と実施状況

成果指標	2017	2018	2019	2020	2021
ホームページの開設・充実	ホームページの開設	ホームページの充実	ホームページの充実	ホームページの充実	ホームページの充実
研究成果報告書の公表	公表済み	公表済み	公表済み	なし	公表済み
ホームページでの紹介	実施した	実施した	実施した	実施した	実施した
大学パンフレットによる事業の紹介	実施なし	実施した	実施した	実施した	実施した
学生用WEBサイトでの紹介	準備中	実施した	実施した	実施した	実施した
オープンキャンパス回数・参加者数	5回・796名	5回・900名	5回・875名	5回（Web開催）	5回（2回Web, 3回対面 566名）
オープンキャンパスでの事業の紹介	実施なし	実施した	実施した	実施した	実施した
学生用WEBサイトでの紹介	実施なし	実施した	実施した	実施した	実施した
大学院セミナー共催開催	共催セミナー回数：8回	共催セミナー回数：13回	共催セミナー回数：13回	共催セミナー回数：5回（Web）	共催セミナー回数：12回（Web）
Travel Award（大学院生）	該当者なし	5名	5名	中止	中止
大学院研究助成	5名	7名	7名	7名	9名
同窓会との連携強化	実施した	実施した	実施した	実施した	実施した
市民公開講座	年5回・参加者73名	年1回/参加者200名	年1回・参加者114名	中止	実施（Web開催）
国際学術誌への論文発表	67編	82編	72編	82編	131編
学会発表（一般講演）	216回	275回	254回	211回	210回
学会発表（招待講演）	57回	43回	50回	29回	48回
受託研究	11件（水道橋病院） 51件（市川総合病院）	9件（大学、水道橋病院） 73件（市川総合病院）	4件（水道橋病院） 52件（市川総合病院）	8件（水道橋病院） 16件（市川総合病院）	4件（水道橋病院） 37件（市川総合病院）
奨学研究寄付金	68件（大学全体）	67件（大学全体）	174件（大学全体）	165件（大学全体）	156件（大学全体）
「歯科学報」「同窓会報」を用いた情報発信	実施した	実施した	実施した	実施した	実施した
顎骨疾患プロジェクト研究助成	8名	8名	4名	4名	6名
大学院生研究助成	5名	7名	7名	7名	9名
若手サイエンスアカデミーの設置と活動	研究発表会：16回	研究発表会：5回 抄読会：8回	研究発表会：9回 抄読会：15回 大学院セミナー共催：4回	抄読会：20回 大学院セミナー共催：2回	研究発表会：0回 抄読会：21回 大学院セミナー共催：5回
若手によるシンポジウムの企画・実施	実施なし	実施なし	アジア若手シンポジウム企画・実施	実施なし	アジア若手シンポジウム企画・実施
他大学との研究情報交換	実施なし	実施なし	東京大学医学部口腔学顔面外科分野との合同研究報告会の実施	東京大学医学部口腔学顔面外科分野との合同研究報告会の実施	東京大学医学部口腔学顔面外科分野との合同研究報告会の実施

5. 研究ブランド力向上に対する具体的戦略とその成果

1) 研究活動の活性化

本事業では研究活動活性化のために以下の支援を行った。

a) 各ラボ（グループ）内の研究活性化支援

各グループ内の研究を活性化するために毎年400万円の研究費を各グループに配分した。その結果、グループ内の共同研究が促進された。

b) 各グループ間の共同研究促進支援

各グループ間の共同研究を促進するために、2018年度から各グループにワーキンググループを作り、研究費を補助した。この方策によりある程度のグループ間の共同研究が促進されたが、期待されたほどの大きな成果が出なかったため、2020年度でこの支援は中止した。

c) 国際シンポジウムの開催

2019年10月19日に開催された第307回東京歯科大学学会・総会で「2019 International Symposium: Molecular Science in Bone Biology and Periodontology」を開催した(図5)。シンポジストとして、Bone biology 研究で世界をリードするHarvard大学歯学部教授のBjorn Olsen先生と長崎大学歯学部細胞生物学講座教授の小守壽文先生、東京大学医学部免疫学講座の高柳広先生を招聘し、Periodontology 研究で世界をリードするPennsylvania大学歯学部のGeorge Hajishengallis教授、大阪大学歯学部歯周病学講座の村上伸也先生を招聘した。これらの招聘者に加え本学の東俊文教授、石原和幸教授もシンポジストとして発表した。多くの参加者があり、活発なディスカッションが行われ、有意義な国際シンポジウムとなった。2020年度にも国際シンポジウムを企画し、国内外のシンポジストが決定していたが、COVID 19の影響で、残念ながら未だに開催できていない。今後、定期的に国際シンポジウムを開催できることを期待している。

また、2019、2021年度には若手サイエンスアカデー主催で「Asia rising star symposium at Tokyo Dental College」を本学で開催した(詳細は後述)。

d) 英文校正費助成

Impact Factor (IF) 2以上の雑誌に投稿する場合には、投稿用原稿の英文校正費を事業で支援した。本支援の成果はある程度あった。本学では学位論文を英語で執筆するために、学位審査の段階で既に英文校正を終了しているものがあつたためか、利用者は限られた研究者となつたのが残念だった。

2) 論文の「数」から「質」の変換

近年、学術論文は「数」とともに「質」が評価対象となっている。そのため、本事業では英文論文を対象として、以下の方法で論文の「数」と「質」の向上を目指した。

a) 競争的研究資金の設置

本事業の開始当時は、本学では論文数が非常に重要視される傾向があつたため、2018年度から論文の「質」も向上させるために本制度を設置した。具体的には、IF2以上の論文のIF合計値で一定の研究費を按分した。支援研究費の合計は2018年度600

図5 国際シンポジウム2019

第307回 東京歯科大学学会・総会
東京歯科大学 私立大学研究ブランディング事業
顎骨疾患の集学的研究拠点形成
Multidisciplinary Research Center for Jaw Disease (MRCJD)
2019 International Symposium
Molecular Science in Bone Biology and Periodontology
シンポジウム参加費：無料 2019.10.19 (土) 13:00~17:35
会場：東京歯科大学水道橋校舎 新館8階

Speakers

Session 1: 13:05 – 14:50 (moderator: Ichiro Nishimura, UCLA)

- Bjorn Reino Olsen (Harvard School of Dental Medicine)**
Disorders with excessive loss of jaw bones : lessons from genetic and clinical studies
- Toshihisa Komori (Nagasaki University)**
What is a real function of osteocalcin?
- Toshifumi Azuma (Tokyo Dental College)**
Runx2 governs nuclear function and chromatin dynamics: New Runx2 Paradigm

Session 2: 15:00 – 17:30 (moderators: Akira Yamaguchi, Atsushi Saito)

- Hiroshi Takayanagi (The University of Tokyo)**
Periodontitis, arthritis and osteoimmunology
- George Hajishengallis (University of Pennsylvania)**
DEL-1: Integrating anti-inflammatory and pro-resolution signals
- Kazuyuki Ishihara (Tokyo Dental College)**
Strategy for colonization by periodontal pathogen *Treponema denticola* in periodontitis
- Shinya Murakami (Osaka University)**
The future of cytokine and stem cell therapies for periodontal regeneration

問合せ：東京歯科大学口腔科学研究センター
(Email : ocr@tdc.ac.jp tel : 03-6380-9114)

万円、2019年度600万円、2020年300万円で、支援対象者は推進委員会委員とした。この3年間でIFの重要性を理解した方が増えたので、2021年度は支援研究費を500万円に増額して、全ての教員が応募でき、IF合計値の上位20名で支援研究費を按分する体制にした。

表5 各年度における競争的資金受賞者最高IF値

年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
年間IF合計	33.861	12.052	17.162	53.951

IF値の低い雑誌には比較的短時間で発表することが可能であるが、小刻みな論文となる傾向がある。一方、IF値の高い雑誌に掲載するにはそれなりのデータの集積が必要のために、発表までにある程度の時間がかかることが多い。最近、多くの雑誌のIF値が上昇している点を考慮しても2021年度はIF合計値が高い研究者が増加しており、IF合計値が20以上の研究者が8名いた。最高値の研究者のIF合計値も増加し、2021年度は53.951であった（大野建州講師：口腔科学研究センター）（表5）。本学でもIF値に着目して良い研究を推進している研究者が増加していることが窺え、4年目にして本研究支援制度の効果が出てきたと考えられる。

b) Highly Cited Award の設置

最近では、論文の「質」としてIF以外に被引用回数が重要とされている。つまり、自分の発表した論文が他の研究者に何回引用されているか（被引用回数）が評価対象とされており、我が国の歯学部でも教員選考の資料として各論文の被引用回数の記載を求める大学も出てきている。被引用回数は論文の発表後の期間が長いほど有利となる。そのため、この点を考慮して最近ではField weighted citation index (FWCI) という指標(Scopus)が使用されている。この指標は、類似の論文（同じ分野、出版年、文献タイプ）と比較してどの程度引用されたかを示す。そのため、FWCIがちょうど1の場合は、その論文が世界の平均とちょうど同じだけ引用されていることを意味する。FWCIが1より大きい時はその論文が世界の平均より多く引用され、1より小さい時は世界の平均より少なく引用されていることになる。例えばFWCIが1.48の場合は、その論文が平均より48%多く引用されていること意味する。被引用回数は時間とともに蓄積され、古い論文の方が多くなりやすい傾向があるが、FWCIを使用することによってこの点を改善できる。

本事業では5年間で発表された全ての英文論文のFWCIを調べ、最高値の研究者にHighly Cited Awardを授与することにした。FWCIは論文の種類によっても違いが出るので、今回は原著論文、総説、症例報告の3つのカテゴリ別に調査した。その結果、表6に示す先生方の論文が各カテゴリにおける受賞者となった。原著論文部門の受賞論文は世界の類似の論文と比較

表6 Highly cited award受賞者と受賞論文

カテゴリ	受賞者(所属)	掲載雑誌(IF)	FWCI
原著論文	田坂彰規 (パーシャルデンチャー補綴学講座・准教授)	<i>J Prosthodont Res</i> 64:224-230, 2019 (2.636)	7.92
総説	溝口利英 (口腔科学研究センター・准教授)	<i>J Bone Miner Res.</i> 36(8):1432, 2021 (6.741)	2.92
症例報告	國分克寿 (病理学講座・准教授)	<i>Bull Tokyo Dent Coll.</i> 59:127-132,2018 (0)	1.26

して 7.92 倍多く引用されており、素晴らしい成果と言える。総説部門の対象論文は骨生物学領域最高の専門誌に掲載されたので、今後さらに被引用回数が増加すると思われる。また、症例報告部門では本学の Bulletin of Tokyo Dental College に掲載された論文が受賞対象となり、今後の本誌の発展に寄与するものと期待される。

3) 若手・次世代研究者の育成・助成

本事業では将来、本学の研究を担う若手・次世代研究者の育成・支援を行なった。

a) 顎骨疾患プロジェクト研究助成（参考資料 2 参照）

本学の若手研究者に対し、将来性のある優れた研究を推進する目的で「顎骨疾患プロジェクト研究助成」を実施した。対象者は、応募年度に大学卒業後 15 年以下の東京歯科大学研究者（専任教員、リサーチレジデント、レジデント、ポストドクトラルフェロー）とした。各年度 6-7 名の受賞者を選出した（受賞者は参考資料 1 参照）。選出方法は、推進委員会委員が各応募者の申請書類を基に評価を行い、その平均値の高い者順に受賞者を選び、各受賞者には年間 50 万円の研究助成費を与えた。各受賞者は年度終了前に開催した研究報告会で進捗状況を報告し、推進委員会委員が適切なアドバイスを与える機会を設けた。本助成受賞者は、受賞翌年度の 6 月に開催された東京歯科大学学会・例会で研究成果をポスター発表した。

b) 大学院生研究助成（参考資料 2 参照）

リサーチマインドを持った歯科医師を育成する目的で本学大学院生の研究を支援した。対象者は、本学の大学院歯学研究科に在籍する大学院生とした。応募者は計画内容を記載した申請書を提出し、推進委員会にて選考した。各年度 7-9 名の受賞者を選定し、研究費として 40 万円の研究助成を与えた（受賞者は参考資料 2 参照）。各受賞者は年度終了前に開催した研究報告会で進捗状況を報告し、推進委員会委員が適切なアドバイスを与える機会を設けた。多くの大学院生が応募し、大学院生時代から競争的資金を獲得する重要性を学ばせるのに有意義であった。本助成受賞者は、受賞翌年度の 6 月に開催された東京歯科大学学会・例会で研究成果をポスター発表した。

c) Travel Award の設置（参考資料 2 参照）

外国での学会への Travel Award を設定し、事業期間中に 11 名に 20 万円を支給し、海外の学会発表の補助を行なった。受賞者は毎年 6 月に開催される東京歯科大学学会のポスターセッションで研究成果を報告することを義務付けた。しかし、残念ながら COVID-19 の影響で 2020、2021 年度は実施することができなかった。

d) 大学院セミナーの共催（参考資料 3 参照）

大学院生に生命科学研究の重要性、楽しさを知ってもらうために本事業では大学院歯学研究科と共催で大学院セミナーを開催した。最先端の研究者に加えて、「キャリアアップシリーズ」として、歯科開業医の先生方、企業創設者、海外留学生などにも大学院生の将来設計に参考になる講演をしていただいた。

e) 若手サイエンスアカデミーの活動

若手・中堅研究者の自主的な勉強会として若手サイエンスアカデミーを設置し、以下の活動を行なった（図6）。

・隔週水曜日の8:00-8:50に論文紹介と各研究者の研究内容の紹介を行い、異分野連携や共同研究が芽生える機会が増加した。

・2019年度に若手サイエンスアカデミーが中心となって、Asia Rising Sun Symposium 2019を本学で開催した。北海道大学歯学部薬理学講座教授の飯村忠浩先生をKeynote Lectureのスピーカーとして招聘し、Taipei Medical University（台湾）、Yonsei University（韓国）、Sungkyunkwan University（韓国）、Novus Life Sciences Limited（シンガポール）、Peking University（中国）からの若手の研究を招聘して、本学からは山下慶子先生（歯周病学講座）と小野寺晶子先生（生化学講座）が研究成果を発表した（図7）。

2020年度に予定していたアジア若手研究者シンポジウムはCOVID 19のために延期とし、2021年度に実施したZOOMでAsia Rising Star Symposium 2021を開催した（図8）。このシンポジウムでは、松本歯科大学の小林泰浩教授のKeynote Lectureを行い、シンポジストとしてSichuan University（中国）、Wenzhou Medical University（中国）、Dalian Medical University（中国）、Seoul National University（韓国）からの発表とともに、本学からは高橋有希先生（薬理学講座）と黄地健仁先生（生理学講座）がシンポジストとして発表した。これらのシンポジウムでは、本学の若手教員が座長を行い、多くの参加者とディスカッションでき若手の国際化への良い機会となった。

- 図6 若手サイエンスアカデミーの活動
1. 隔週水曜日の早朝ミーティング
論文紹介、研究成果報告
 2. Asia Rising Star Symposium の開催
 3. 東京大学医学部口腔顎顔面外科学分野との合同研究発表会の開催
 4. 若手サイエンスアカデミー奨励賞の選定
 5. 大学院セミナー演者推薦

図7 アジア若手研究者シンポジウム2019

東京歯科大学 私立大学研究ブランディング事業
顎骨疾患の集学的研究拠点形成
Multidisciplinary Research Center for Jaw Disease (MRCJD)
A MEXT Private University Research Branding Project

Asian Rising Sun Symposium
at Tokyo Dental College 2019
2019.6.29 (Sat) 13:00 - 17:30
会場：東京歯科大学水道橋校舎西棟ラウンジ

Keynote Lecture 15:20-16:00
■ Tadahiromura (Hokkaido University)
HIV-mediated cellular signaling and bone pathophysiology

Speakers
■ Keiko Yamashita (Tokyo Dental College)
Treponema denticola TDE_0344, an AbrB-like transcriptional regulator, is involved in switching of the flagellar motor

■ Eun Jo Du (Sungkyunkwan University)
Analysis of phototoxin taste correlates nucleophilicity to Type-1 phototoxicity

■ Ming-Heng Wu (Taipei Medical University)
Normalizing tumor microenvironment for cancer treatment

■ Chena Lee (Yonsei University)
Outcomes of oral squamous cell carcinoma with perineural invasion in imaging

■ Suen Long Kiu (Novus Life Sciences Limited)
Chemosensory perception in human brain
-The interaction of taste and smell as a simplified flavour model-

■ Zhang Jianyun (Peking University)
Odontogenic keratocyst
- The role of PTH1 and Hedgehog signaling in its pathogenesis

■ Shoko Onodera (Tokyo Dental College)
Multi-layered mutation in hedgehog-related gene in patient with Gorlin syndrome

問合せ：東京歯科大学口腔科学センター
(Email: osc@tdc.ac.jp tel: 03-6380-9114)

図8 アジア若手研究者シンポジウム2021

第312回 東京歯科大学学会(総会)・顎骨疾患プロジェクト国際シンポジウム
Tokyo Dental College Research Branding Project
Asian Rising Star Symposium 2021
2021.10.16 (Sat) 12:30 ~ 17:00
(Live Streaming：学会HPから事前登録(無料)が必要です)
東京歯科大学学会ホームページ (https://www.tdc.ac.jp/college/activity/tabid/124/Default.aspx)
事前参加登録期間：10月1日(金)～10月13日(水)

Keynote Lecture (14:45~15:25)
■ Yasuhiro Kobayashi (Matsumoto Dental University)
Roles of Wnt signals in bone resorption and formation

Lecture speakers
■ Yang Bo (Sichuan University)
Functional bio-root regeneration using dental stem cells and dentin matrix-based scaffold

■ Takehito Ouchi (Tokyo Dental College)
Identification of periodontal stem cells and niche regulated by GPCR and Hedgehog signaling

■ Wei Jen Chang (Taipei Medical University)
Bone substitutes development - from bench to clinic

■ Jianfeng Ma (Wenzhou Medical University)
The key points for occlusal analysis and full mouth rehabilitation of the patient with severely worn dentition

■ Tingjiao Liu (Fudan University)
Extracellular vesicles from carcinoma-associated fibroblasts promote cancer progression

■ Aki Nakamura-Takahashi (Tokyo Dental College)
Gene therapy for hypophosphatasia

■ Woo Jin Kim (Seoul National University)
Rescue of midface hypoplasia in Apert syndrome mouse model by modulating PIN1

問合せ：東京歯科大学口腔科学センター
(Email: kenkyubu@tdc.ac.jp tel: 03-6380-9114)

・2019年度から、東京大学医学部口腔顎顔面外科講座と若手サイエンスアカデミーで共同の研究発表会を開催した。2019年度は対面で実施したが、2020、2021年度はZOOMで開催した。この会は非常にフランクな会で、若手中心に多くのディスカッションが行われ、他大学の講座の研究の内容や進め方、進み方が理解でき、有意義な会であった。

・2021年度からは若手サイエンスアカデミー奨励賞を設定し、プレゼンテーションや質問内容などをコアメンバーが基礎系と臨床系から各1名ずつ受賞者を選定し、10万円の研究助成費を与えた。基礎系の受賞者は高橋有希講師（薬理学講座）で、臨床系の受賞者は伊藤慎一郎大学院生（口腔顎顔面外科学講座）であった。

・若手サイエンスアカデミーのメンバーが大学院セミナーの演者を推薦し、大学院セミナーを共催した（参考資料3参照）。

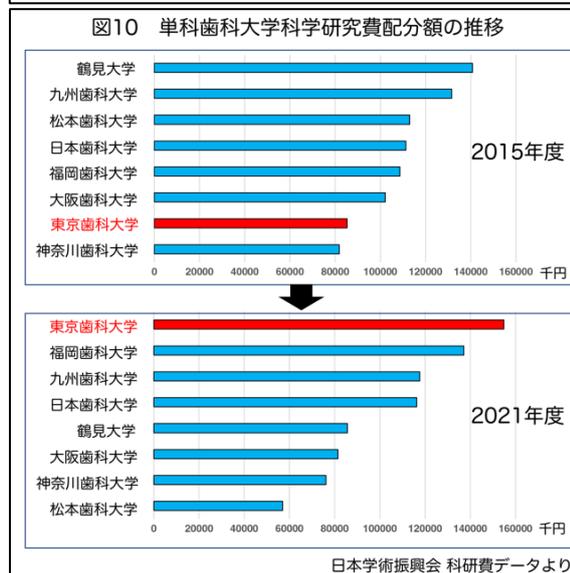
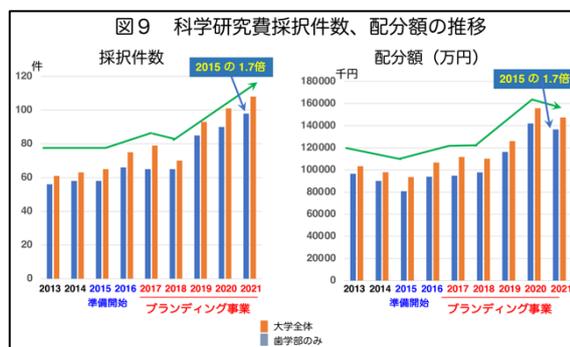
4) 科学研究費獲得への貢献

研究を進めるには研究者自身が文部科学省（日本学術振興会）から研究費を獲得することが必須である。2013、2014年では、科学研究費の採択件数が歯学部単独では60件弱で、配分額も9千万円前後であった（図9）。2015年度より本事業の準備を始め、その大きな目標の1つとして科学研究費の採択件数と配分額の増加を設定した。本事業の準備を開始してから4年目の2019年度は歯学部単独で採択件数が80件を越え、配分額も1億円を越えた（図9）。2021年度は採択件数及び配分額が2015年度の1.7倍と増加した。

また、本学は2015年度の科学研究費配分額は全国の単科歯科大学で下位の方であったが、2021年度は1位となり、本事業は科学研究費の獲得に貢献した（図10）。

以上のように、本学における科学研究費の獲得は上昇傾向になったが、今後の課題として以下の点が残されている。

- a) 基盤研究(B)、挑戦的萌芽研究の採択件数を上げるとともに、基盤研究(A)、(S)にチャレンジできる研究者を育成する必要がある。
- b) 研究活動スタート支援、若手研究は順調に採択件数が上昇傾向を示しているの、



これらの採択をさらに上げる戦略が必要である。

- c) 基盤研究(C)の採択率は大きな変動がなかったため、さらに採択件数を増加させる戦略が必要である。
- d) 日本学術振興会特別研究員(PD, DC1, DC2)などに採択されるような若手研究者を輩出できるような大学院の研究指導体制を構築する必要がある。

5) 同窓会との連携構築

生命科学領域の研究は急速に進展しており、その成果は歯学領域にも応用されているので、歯科医師は歯学以外にも多くの基礎的・臨床的な知識を学ぶことが必要な時代となっている。また、本事業では「ヒューマニズムとリサーチマインドを堅持する歯科医師を育成する大学」をブランド化することを目指している。そのため、本プロジェクトでは、大学と同窓会を中心とした歯科開業医間の情報交換により、これらに対応するために以下の活動を行なった。

- a) リカレント教育セミナー:2019年度はTDCアカデミア/大学連携セミナー「歯学研究最先端」を同窓会と共催でWeb開催し、同窓生の他、教職員、大学院生、学部学生の計117名が参加し、大変有意義なセミナーを実施した。2020年度からは名称を「東京歯科大学リカレント教育セミナー」として、『基礎と臨床の架け橋：本音で語ろう「歯髓」』を

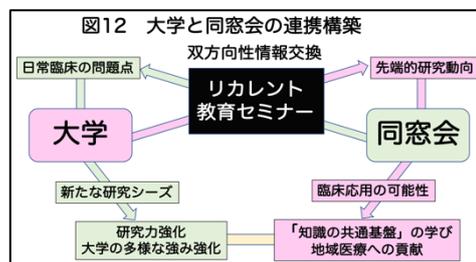
図11 東京歯科大学リカレント教育セミナー2020

Web開催した(図11)。下野正基名誉教授をメインコメンテーターとし、本事業からは村松敬教授、澁川義幸教授、東俊文教授が、同窓会からは阿部修先生が講演した。当日は160名の方が参加し、多くの有意義な情報交換が行われた。このセミナーの概要は歯界展望(138. 6:1102-1140, 2021)に特集として掲載した。2022年度は、10月15日に開催される第314回東京歯科大学学会で『「歯周病」をめぐる基礎と臨床の架け橋(案)』と題してリカレント教育セミナーを開催する予定である。本事業からは、石原和幸教授、齋藤淳教授、大野建州講師が、同窓からは二階堂雅彦先生(二階堂歯科医院)、中川種昭教授(慶応義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室)、さらに東京大学医学部免疫講座の塚崎雅之先生に講演していただく予定で企画を進めている。

- b) 本学の大学院生は将来、開業医を目指す方が多いので、2020年度からは大学教員以外に開業なさっている先生方にも大学院セミナーを行なっていただいた。快く大学院セミナーの講演をお引受けくださった武田孝之先生、小宮山彌太郎先生、宮地建

夫先生に改めて感謝申し上げます。このようなセミナーは多くの大学院生の将来設計に役立ったと期待している。

- c) 本事業（大学）が同窓会に歯学の先端的研究動向を提供することは、同窓会会員が世代を越えて「知識の共通基盤」を学び、その成果を地域医療に貢献するのに有益であろう（図12）。一方、開業医（同窓会会員）から日常臨床の問題点を提供してもらうことにより、大学での新たな研究シーズが芽生え、それらは研究力強化や大学の研究の多様性に繋がる可能性がある（図12）。そのため、このような大学・同窓会の双方向性情報交換は両者に大きなメリットがあるので、今後も両者の有益な連携の構築が必要である。



6. 本事業における研究活動の成果

1) 研究業績について

本事業では、5年間で英文原著論文を435報、和文原著論文を69報、総説及び解説論文を185報、臨床論文及び症例報告を180報、単行著書を181冊発表し、招待講演・シンポジウムを231回、学会発表を1170回行った（参考資料 1. 研究業績参照）。

本事業では、論文の「数から質への変換」を重要課題と設定し、それにより外部資金獲得を増加させると共に、研究レベルを向上させることを目指した。論文の「質」を示す1つの指標としてIFがある。本事業5年間の研究期間における英文原著論文数とIFの変動を表7にまとめてみた。5年間における英文原著論文数は435報であった。事業開始の

2017年における英文原著論文数は67報で、平均IFは2.01で

表7 研究期間における英文原著論文数とIFの変動

発表雑誌	2017	2018	2019	2020	2021	合計 論文数
	論文数(平均IF)	論文数(平均IF)	論文数(平均IF)	論文数(平均IF)	論文数(平均IF)	
英文誌	67 (2.01)	83 (2.47)	72 (1.73)	82 (2.03)	131 (3.01)	435
IF 2以上の雑誌	31 (3.68)	40 (4.58)	30 (3.23)	39 (3.50)	87 (4.20)	227
IF 3以上の雑誌	15 (4.93)	23 (6.09)	12 (4.21)	23 (4.15)	50 (5.53)	123
IFなしの雑誌	15	25	20	20	23	103

あったが、2021年度には英文原著論文数が131報、平均IF値が3.01であった。2021年度では本事業参加者が2017より増加していたので、論文数の増加はその影響もあると考えられる。しかし、平均IF値が2.01から3.01に上昇した点は、論文の質が向上したと考えられる。さらに、IF2以上及びIF3以上の雑誌についても論文数、IFともに増加傾向があったので、今後、さらにIF値の高い雑誌への発表が増加することを期待している。以上の結果より、本事業は本学の研究レベルの向上に貢献したと考えられる。しかし、論文の「数から質への変換」にはIFの高い雑誌への発表論文を目指すと共に、非被引用回数やh-index（発表した論文のうち、被引用数がh回以上ある論

文が h 本以上ある場合、これを満たす数値 h がその研究者の h-index となる) も重要な指標となる。本事業では、この点も配慮して被引用回数の重要性を強調するために、2021 年度に Highly Cited Award を設置した (表 6)。その結果、多くの研究者が被引用回数や h-Index に傾注する様になってきた。最近では、我が国の歯学部でも教員選考における業績 (研究論文) に IF だけではなく、被引用回数を付記し、応募者の h-Index の記載を求める大学も見られるようになってきたので、これらの指標を用いた研究業績の評価も重要であろう。

2) 研究活動と社会連携について

研究活動では論文発表が重要であるが、その成果を産学連携活動をさらに促進して社会実装し、広く社会に提供することが大学の重要な役割となっている。本事業では、企業との共同研究の数が限られていたので (表 4)、今後、受託研究や奨学研究寄付金の獲得を増加して、産学連携を推進する必要がある。そのため、今後、①発明発掘→②特許出願策定→③知財活用のプロセスをスムーズ推進するために、本学においても知的財産戦略を強化することが喫緊の課題であろう。

7. 各研究グループの研究成果概略

分子細胞ラボ

グループリーダー：東 俊文

【研究概要】

研究チームとして 主に遺伝性顎骨疾患を中心に研究を行ってきた。

まず 本稿に記載する分子細胞ラボの主たる研究テーマは以下にまとめられる。

① 論文として発表できた疾患

- (i) 鎖骨頭蓋骨異形成症
- (ii) Gorlin 症候群
- (iii) McCuneAlbright 症候群

② 疾患特異的 iPS 細胞を樹立し、研究遂行中で論文は未発表の疾患

- (i) Apert 症候群
- (ii) Hajdu-Cheney 症候群

③ 遺伝性疾患特異的 iPS 細胞研究を進める上で iPS 細胞を用いた硬組織発生分化機構解明

④ 次世代シーケンス解析を用いた遺伝性疾患の遺伝子変異解析

①、②の研究推進に必須の検討課題として研究を進めてきた。上記について、各々小児歯科、歯科矯正学、皮膚科学、口腔外科学 (口腔顎顔面学、口腔病態外科学、口腔腫瘍学) との共同研究として研究を進め、主たる研究は生化学講座および各臨床講座の大学院生を中心として担当し、②-(ii)については口腔科学研究センター大野講師が研究を分担した。

【研究成果】

①-(i) 鎖骨頭蓋骨異形成症

本疾患は骨組織マスター遺伝子 Runx2 遺伝子変異による膜性骨化不全を主体とする骨形成異常と機序不明過剰埋伏歯を主たる症状とする疾患である。Runx2 遺伝子が骨芽細胞分化のマスター転写因子であることから、樹立された iPS 細胞の骨芽細胞分化の障害を明確にし、iPS 細胞の遺伝子変異を遺伝子編集技術を用いて正常化し移植医療への応用展開を証明した^(1,21)。さらに iPS 細胞を用いた新しい RNAseq 解析である CAGE 法によって Runx2 遺伝子発現調節機構を解明した⁽²⁾。

①-(ii) Gorlin 症候群

本疾患は Hedgehog 経路抑制遺伝子異常による Hedgehog 情報経路過剰が原因で引き起こされる多臓器疾患群である。反復再発する歯原性角化嚢胞により歯科受診する症例も多く歯科領域では重要な遺伝性疾患である。疾患特異的 iPS 細胞を樹立した。iPS 細胞を用いることにより骨分化誘導過剰のメカニズムを詳細に解明し、Hedgehog 経路と Wnt および GNAS 経路が時に協調的あるいは拮抗的に骨分化を調節していることを解明した。Gorlin 症候群 iPS 細胞は Wnt 経路活性化を認め、同時に骨芽細胞分化誘導が亢進している⁽³⁾。GNAS 経路抑制と抑制系転写因子 Gli3 の低下が相乗的にはたらき特に石灰化が亢進することを示した⁽⁴⁾。一方、Gorlin 症候群は基底細胞癌が好発することが知られる。このメカニズムを本疾患 iPS 細胞をケラチノサイトに分化誘導して検討したところ、Hedgehog 経路過剰の本疾患 iPS 細胞は紫外線照射で誘導されるアポトーシスに抵抗性であり、遺伝子修復機構異常と G1 チェックポイント通過促進を伴っていることを明らかにした⁽⁵⁾。また、本疾患基底細胞癌は比較的中高年以降に同時多発する傾向が認められることから、同時多発する癌組織標本から次世代シーケンス解析を用いて 2nd hit あるいは 3rd hit となる遺伝子変異を検索したところ、cilia 機能に関連する遺伝子 IFT172 および KIFAP3 に遺伝子変異を重複して生じていることを発見した⁽⁶⁾。患者 iPS 細胞作製時の全症例解析を次世代シーケンス解析し、責任遺伝子 PTCH1 変異の多重性と PTCH2 遺伝子変異を同時にもつ多層性変異を認めることを発見した⁽⁷⁾。以上の成果について総説にまとめた⁽⁸⁾。

①-(iii) McCuneAlbright 症候群

本疾患は guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide 1 (GNAS) 遺伝子点変異による GNAS 経路過剰が原因となり、皮膚カフェオレ斑、線維性骨異形成症、ゴナドトロピン非依存性思春期早発症を三主徴とする疾患群である。骨病変は GNAS 情報過剰による石灰化不全と未成熟骨化である。本疾患遺伝子変異は GNAS 遺伝子点変異であることから、正常 iPS 細胞に遺伝子編集技術を用い McCuneAlbright 症候群原因遺伝子変異 (R201H) を作製した。本遺伝子変異はしばしば良性腫瘍発生と密接な関係があることが指摘され、腭管内乳頭粘液性腫瘍 (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm) や胃腺腫に好発することが知られる。

そこで、本疾患 iPS 細胞作製後、免疫不全マウスに疾患特異的 iPS 細胞を移植して奇形種を作製し奇形種内嚢胞状構造の形態学的、免疫組織化学的検討を行った。その結果、上皮サイトケラチン (CK18) およびムチン発現の低下と CEA、CA19-9 発現上昇が特徴的に認められることを明らかとした⁽⁹⁾。また、McCuneAlbright 症候群は骨病変として線維性骨異形成症が認められ未成熟で低石灰化を呈する。本疾患 iPS 細胞でも通常の分化誘導方法では石灰化が抑制していることを示した。さらに機序として GNAS 活性化が Hedgehog 経路を抑制し、ひいては Wnt 経路を抑制することが重要であることを発見した⁽⁴⁾。

②-(i) Apert 症候群

本疾患は複数の頭蓋骨縫合早期癒合に、顔面・上顎骨、手指・足趾、四肢の先天性形成不全を合併しているものを症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症で、頭蓋形態・顔貌・脳形成異常のみならず、心臓・消化器・骨盤臓器にも異常を伴うことがある。常染色体優性遺伝疾患であるが多くは孤発性に発生する。遺伝子解析では FGFR2 exon7 の変異が高率に認められ、FGFR 関連頭蓋骨縫合早期癒合症候群の代表的疾患でもある。本疾患 iPS 細胞を作製し、骨芽細胞分化誘導を検討したところ、本疾患 iPS 細胞は D 複数の頭蓋骨縫合早期癒合に、顔面・上顎骨、手指・足趾、四肢の先天性形成不全を合併しているものを症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症という。通常は特徴的な顔貌を伴うため、頭蓋顔面異常とよばれることもある。Apert 症候群は尖頭合指症 (acrocephalosyndactyly) type 1 に分類される症候群性頭蓋骨縫合早期癒合症である。頭蓋形態・顔貌・脳形成異常のみならず、心臓・消化器・骨盤臓器にも異常を伴うことがある。常染色体優性遺伝疾患であるが多くは孤発性に発生する。遺伝子解析では FGFR2 exon7 の変異が高率に認められ、FGFR 関連頭蓋骨縫合早期癒合症候群の代表的疾患でもある。FGF 情報経路上昇にともなう増殖優位が発生するとともに、この時同時にメカニカルストレスが加わると特に石灰化が亢進することが判明した。

②-(ii) Hajdu-Cheney 症候群

Hajdu-Cheney 症候群は末節骨の骨吸収、進行性の骨粗鬆症、頭蓋骨の変形をおもな病態とし NOTCH2 遺伝子の変異が報告されている。しかしどのような変異が Hajdu-Cheney 症候群の発症につながるのか、病態の詳細な分子機序は明らかにされていない。

Hajdu-Cheney 症候群では安定化された NOTCH2 変異体が破骨細胞の分化を亢進させ過剰な骨吸収をひき起こすことが示唆されている。そこで、本疾患 iPS 細胞を作製し変異により恒常的に活性化した NOTCH2 シグナル伝達経路の破骨細胞機能に与える影響を探索している。現在 iPS 細胞から破骨細胞作製に成功し、とくに疾患 iPS 細胞由来破骨細胞が同一条件下では多くできることを確認している。

③ 遺伝性疾患特異的 iPS 細胞研究を進める上で iPS 細胞を用いた硬組織発生分化機構解明では骨芽細胞分化誘導法の確立、象牙芽細胞分化誘導法の確立 (神経堤細胞分化誘導法確立) を達成した⁽¹⁰⁻¹⁶⁾。特に 3 次元培養系における分化誘導の優位性を解明

した。また、3次元分化誘導優位性はiPS細胞を用いた移植医療への応用に関する研究報告にむすびついた。iPS細胞から骨芽細胞へ分化誘導する場合、ヒトiPS細胞ではTGF β , IGF, FGF2のカクテルが非常に有効に分化誘導を促進することを明らかにした⁽¹⁷⁻¹⁸⁾。

④ 本研究ではしばしば稀少な遺伝子疾患を研究対象とし、患者遺伝子変異を明らかにする必要にせまられ、有効かつ正確迅速に遺伝子変異を同定する検討を行い、いくつかの成果を上げた。とくに、多遺伝子を責任遺伝子とするGorlin症候群は日常診療にも役立つ遺伝子パネル開発に成功した。本パネルはGorlin症候群のみならず、基底細胞癌や孤発性歯原性角化嚢胞の診断病態解明に有用である⁽¹⁹⁾。

【まとめ】

顎骨疾患プロジェクトでは、稀少遺伝性顎骨疾患を中心としてそのiPS細胞を作成解析することにより、多くの顎骨疾患病態に新たな発見をし顎骨疾患全体に対する診断治療法開発にも貢献し得た。今後研究を継続しさらに多くの顎骨疾患病態解明と臨床への貢献を進める。

参考文献

1. Saito A, Ooki A, Nakamura T, Onodera S, Hayashi K, Hasegawa D, Okudaira T, Watanabe K, Kato H, Onda T, Watanabe A, Kosaki K, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakamoto T, Yamaguchi A, Sueishi K, Azuma T. Targeted reversion of induced pluripotent stem cells from patients with human cleidocranial dysplasia improves bone regeneration in a rat calvarial bone defect model. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):12. doi: 10.1186/s13287-017-0754-4.
2. Ooki A, Onodera S, Saito A, Oguchi A, Murakawa Y, Sakamoto T, Sueishi K, Nishii Y, Azuma T. CAGE-seq analysis of osteoblast derived from cleidocranial dysplasia human induced pluripotent stem cells. *Bone.* 2020;141:115582. doi: 10.1016/j.Bone.2020.115582.
3. Hasegawa D, Ochiai-Shino H, Onodera S, Nakamura T, Saito A, Onda T, Watanabe K, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Kosaki K, Yamaguchi A, Shibahara T, Azuma T. Gorlin syndrome-derived induced pluripotent stem cells are hypersensitive to hedgehog-mediated osteogenic induction. *PLoS One.* 2017 ;12(10):e0186879. doi: 10.1371/journal.pone.0186879.
4. Onodera S, Saito A, Hojo H, Nakamura T, Zujur D, Watanabe K, Morita N, Hasegawa D, Masaki H, Nakauchi H, Nomura T, Shibahara T, Yamaguchi A, Chung UI, Azuma T, Ohba S. Hedgehog Activation Regulates Human Osteoblastogenesis. *Stem Cell Reports.* 2020;15(1):125-139. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.05.008.
5. Morita N, Onodera S, Nakamura Y, Nakamura T, Takahashi SI, Nomura T, Azuma T. Keratinocytes from Gorlin Syndrome-induced pluripotent stem cells are resistant against UV radiation. *Med Mol Morphol.*;54(2):69-78. doi: 10.1007/s00795-020-00264-4.
6. Onodera S, Morita N, Nakamura Y, Takahashi S, Hashimoto K, Nomura T, Katakura A, Kosaki K, Azuma T. Novel alterations in IFT172 and KIFAP3 may induce basal cell

- carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 21;16(1):443. doi: 10.1186/s13023-021-02033-7.
7. Onodera S, Saito A, Hasegawa D, Morita N, Watanabe K, Nomura T, Shibahara T, Ohba S, Yamaguchi A, Azuma T. Multi-layered mutation in hedgehog-related genes in Gorlin syndrome may affect the phenotype. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184702. doi: 10.1371/journal.pone.0184702.
 8. Onodera S, Nakamura Y, Azuma T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci.* 2020 ;21(20):7559. doi: 10.3390/ijms21207559.
 9. Watanabe K, Nakamura T, Onodera S, Saito A, Shibahara T, Azuma T. A novel *GNAS*-mutated human induced pluripotent stem cell model for understanding *GNAS*-mutated tumors. *Tumour Biol.* 2020 Sep;42(9):1010428320962588. doi: 10.1177/1010428320962588.
 10. Ochiai-Shino H, Kato H, Sawada T, Onodera S, Saito A, Takato T, Shibahara T, Muramatsu T, Azuma T. A novel strategy for enrichment and isolation of osteoprogenitor cells from induced pluripotent stem cells based on surface marker combination. *PLoS One.* 2014 Jun 9;9(6):e99534. doi: 10.1371/journal.pone.0099534.
 11. Suzuki E, Ochiai-Shino H, Aoki H, Onodera S, Saito A, Saito A, Azuma T. Akt activation is required for TGF- β 1-induced osteoblast differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts. *PLoS One.* 2014 Dec 3;9(12):e112566. doi: 10.1371/journal.pone.0112566.
 12. Odashima A, Onodera S, Saito A, Ogihara Y, Ichinohe T, Azuma T. Stage-dependent differential gene expression profiles of cranial neural crest-like cells derived from mouse-induced pluripotent stem cells. *Med Mol Morphol.* 2020 Mar;53(1):28-41. doi: 10.1007/s00795-019-00
 13. Takada K, Odashima A, Onodera S, Saito A, Aida N, Furusawa M, Azuma T. Optimal Combination of Signaling Factors for Odontoblast Differentiation from Mouse Induced Pluripotent Stem Cells. *Med Mol Morphol.* accepted.
 14. Zujur D, Kanke K, Onodera S, Tani S, Lai J, Azuma T, Xin X, Lichtler AC, Rowe DW, Saito T, Tanaka S, Masaki H, Nakauchi H, Chung UI, Hojo H, Ohba S. Stepwise strategy for generating osteoblasts from human pluripotent stem cells under fully defined xeno-free conditions with small-molecule inducers. *Regen Ther.* 2020 Jan 14;14:19-31. doi: 10.1016/j.reth.2019.12.010.
 15. Nakamura T, Nakamura-Takahashi A, Kasahara M, Yamaguchi A, Azuma T. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase promotes the osteogenic differentiation of osteoprogenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Apr 9;524(3):702-709. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.01.136.
 16. Ohno T, Nakamura T, Nakae S, Morita H, Matsumoto K, Saito H, Takeda K, Okumura K, Azuma T. TSLP is a negative regulator of RANKL-induced osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Sep 24;530(3):508-512. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.055.
 17. Sato M, Aoki H, Nakamura T, Onodera S, Yamaguchi A, Saito A, Azuma T. Effects of intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) on osteoblastic differentiation and mineralization of mouse induced pluripotent stem cells in a 3D culture model. *J Periodontal Res.* 2020 Oct;55(5):734-743. doi: 10.1111/jre.12762.

18. Kato H, Ochiai-Shino H, Onodera S, Saito A, Shibahara T, Azuma T. Promoting effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ in osteogenic differentiation from induced pluripotent stem cells to osteocyte-like cells. *Open Biol.* 2015 Feb;5(2):140201. doi: 10.1098/rsob.140201.
19. Hayashi K, Ochiai-Shino H, Shiga T, Onodera S, Saito A, Shibahara T, Azuma T. Transplantation of human-induced pluripotent stem cells carried by self-assembling peptide nanofiber hydrogel improves bone regeneration in rat calvarial bone defects. *BDJ Open.* 2016 Jan 29;2:15007. doi: 10.1038/bdjopen.2015.7.
20. Nakamura Y, Onodera S, Takano M, Katakura A, Nomura T, Azuma T. Development of a targeted gene panel for the diagnosis of Gorlin syndrome. *Int.J. Oral & Maxillo Surgery. in press*
21. Aoki H, Suzuki E, Nakamura T, Onodera S, Saito A, Ohtaka M, Nakanishi M, Nishimura K, Saito A, Azuma T. Induced pluripotent stem cells from Runx2-deficient mice show poor response to vitamin D during osteoblastic differentiation. *Med Mol Morphol. in press*, doi: 10.1007/s00795-022-00317-w.

感染制御ラボ

グループリーダー 石原和幸

慢性歯周炎は、壮年期以降の成人において非常に罹患率の高い疾患であり、骨吸収による歯の喪失と共に動脈硬化、糖尿病、慢性関節リウマチ等の疾患にも影響を与える事からその予防が急務とされている。本疾患は感染症であり、その発症には関与が疑われてきた菌種が関わる細菌叢のバランスの乱れ（ディスバイオーシス）が重要な役割を果たすと考えられている。本プロジェクトでは、細菌学的観点からの歯周炎発症のメカニズムの解明と、骨の再生への応用を視野に入れ、石灰化を含む象牙芽細胞の生理学的機能についての解析を目的とした。

A. 歯周炎発症メカニズムの解明

歯周炎の発症にはディスバイオーシスが重要な役割を果たしているが、そのメカニズムは、未だ明らかにされていない。本プロジェクトでは、ディスバイオーシスにフォーカスを当て、その全体像を歯周炎病巣細菌叢の網羅的解析を行う事によって把握すると共に、そのプロセスで認められる、細菌のストレス応答、細菌間の相互作用の解析を行った。これらの解析を統合する事によって、ディスバイオーシスの過程で起こる細菌叢変動のメカニズムから歯周病発症メカニズムを解明することを目的とした。

1. 歯肉縁下マイクロバイオームの解析

歯周炎患者の、健常部と歯周炎部に対し、歯周処置前後の 16S rRNA シークエンス解析およびメタゲノム解析を行った。歯周炎部には、ディスバイオーシスのプロセスで、従来から歯周病との関連が認められている *Porphyromonas gingivalis* 等とともに *Filifactor alocis* 等の難培養性の菌種の特異的な増加が認められていた。健常部のマイクロバイオームでは処置前後での菌叢の変化は少なかったのに対し、歯周炎部では、

処置後大きく変動が認められ、その変化は、2ヶ月後まで維持されていた。これらの結果から、健常部の菌叢はレジリエンスが強く、歯周炎部位の菌叢は、安定性が低いことが示唆された。

メタゲノム解析により歯周縁部の機能遺伝子の解析からは¹、炭水化物の代謝、アミノ酸の代謝のカテゴリーに属す遺伝子群が健常部に比べ低く、グリカンの合成と代謝、遺伝子の複製と修復のカテゴリーに属す遺伝子群が健常部に比べて高くなっていた。このうちアミノ酸代謝については、歯周炎部における phenylalanine/tyrosine/tryptophan の代謝に関わる遺伝子の低下が認められていた。

2. ディスバイオーシスのプロセスにおける細菌の動態

ディスバイオーシスは、バイオフィーム形成のプロセスで起こるため、菌種間の相互作用の解析を行い、根尖病巣におけるバイオフィームの主要菌種である *Parvimonas micra* と *Fusobacterium nucleatum* の間でのバイオフィーム形成における相乗作用²、*P. gingivalis* と *Treponema denticola* の間での凝集によるバイオフィーム形成機構³、*Candida albicans* と *Streptococcus mutans* のバイオフィーム形成に影響を与えるレスベラトロール⁴、berry 抽出物^{5,6}についても解析を行った。

バイオフィーム形成は、運動性を持つ菌が他の菌と共凝集し、移動する事により影響を受ける。そのため運動性菌の運動メカニズムの解析を行い、*T. denticola* の運動においては、その表層タンパクの dentilisin と Major outer sheath protein (Msp)⁷、*Capnocytophaga ochracea* では hyaline-like protein⁸がその運動性に重要な役割を果たしている事を明らかにした。さらに *C. ochracea* がバイオフィーム内で他の菌種や宿主により生成される酸化ストレスに対する応答に関わる *oxyR* の機能解析を行った⁹。さらに、バイオフィーム内において血清濃度が低い状態での *T. denticola* の遺伝子発現¹⁰、オリゴペプチドの取り込みタンパク¹¹、dentilisin と Msp に関わる遺伝子発現調節機構を解析した¹²。さらにバイオフィーム形成基盤となるチタンへの作用についても解析を行った¹³。

歯周組織の応答としては、*T. denticola* の上皮細胞への作用によるサイトカインの産生および ZO-1, paxillin の分解が起こる事を明らかにし^{14,15}、T lymphocyte-associated antigen 4-Ig が骨吸収に与える影響を解析した¹⁶。

3. 歯周炎の他臓器への影響

歯周炎は、他臓器の疾患に影響を与える事が知られている。口腔細菌叢が与える影響を明らかにする目的で掌蹠膿疱症と低体重児出産についての解析を行った。掌蹠膿疱症患者では口腔細菌叢が健常者と比べ異なっていた¹⁷。これに対し処置後は、症状の改善が認められた患者は改善の認められなかった患者に比べ口腔細菌叢の変化が大きくなっていた¹⁸。低体重児出産については、マウスを用い、妊娠第3期に *P. gingivalis* の感染が起こると胎盤における炎症が認められ低体重児出産が増える事を明らかにした¹⁹。

B. 細胞膜センサータンパク質から見た骨再生メカニズム

硬組織形成細胞に発現する細胞膜センサータンパク質である、transient receptor potential (TRP) チャンネルや、piezo チャンネル、acid-sensing cation チャンネル (ASICs)、ADP/核酸受容体などは、細胞に加えられた機械刺激、化学刺激、浸透圧刺激を受容する事で開口するイオンチャンネル型受容体で陽イオン透過性を有する^{33,34}。これらのチャンネルの活性化によって増加した細胞内カルシウムイオンは、細胞膜にあるカルシウムイオン排出系 (カルシウム-ATPase やナトリウム-カルシウム交換体) で石灰化前線に排出され、石灰化の一部を担うと考えられている。本研究では、細胞膜センサータンパク質に着目し、その生体物理学的特性、薬理学的特性を解明し、これらのチャンネルによって引き起こされる石灰化をはじめとする細胞機能を解明し、石灰化機構についてはその治療への応用性を検討する事を目的とした。

1. 象牙芽細胞・セメント芽細胞による石灰化機構

石灰化のメカニズム解明から骨再生法開発の可能性を模索するため、象牙質の石灰化機構について解析を行った。象牙芽細胞への低浸透圧刺激・高 pH 刺激は、一過性に細胞内カルシウムイオン濃度を増加させ^{21,23,29,32}、増加したカルシウムイオンは、主に、plasma membrane Ca^{2+} -ATPase (PMCA) サブタイプである PMCA1、PMCA3、PMCA4 によって細胞外に排出されることが示された。加えて、これらは象牙質石灰化を調節している事を明らかにできた²²。さらに、セメント芽細胞を用い、その表層にテトラエチルアンモニウム (TEA) およびイベリオトキシン (IbTX) に感受性を示す large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels と voltage-dependent Na^{+} channels が存在する事を示すとともに²⁴、アルカリ環境下における石灰化機構²⁵を明らかにする事ができた。

2. 象牙芽細胞および三叉神経節ニューロンの cAMP シグナルの検討

象牙芽細胞は細胞内 cAMP によって、その機能が調節される可能性が示唆されている。Gs タンパク質共役型受容体の活性化はアデニル酸シクラーゼの活性化をもたらす、細胞内 cAMP レベルを増加させる。そこで両細胞の細胞内 cAMP レベルの測定を行ったところ、象牙芽細胞には、IP 受容体、5-hydroxytryptamine 5-HT4 (5-HT4) 受容体、dopamine D1 (D1) 受容体、adenosine A2A (A2A) 受容体、vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 受容体の機能的発現が見られた。一方、三叉神経節ニューロンでは、bradykinin receptor B_1 受容体の刺激により細胞内 cAMP の産生を減少させる事を明らかにした²⁶。さらに $\beta 2$ 受容体、calcitonin gene-related peptide (CGRP) 受容体、IP 受容体、5-hydroxytryptamine 5-HT4 (5-HT4) 受容体、dopamine D1 (D1) 受容体、adenosine A2A (A2A) 受容体の機能的発現が見られた。また、ATP による P2X_7 受容体-パネキシンチャンネル- P2X 受容体/チャンネル複合体からのシグナルが三叉神経節ニューロンにおいて持続性の神経性疼痛に重要な役割を果たす事²⁷、象牙芽細胞において

は歯髄の傷害による細胞外 ATP を認識するのに重要な役割を果たす可能性が認められた²⁸。

3. 象牙芽細胞発生における Niche 構成細胞の可塑性変化とその制御機構

象牙質刺激に伴う象牙芽細胞死と、その局所分化は未だ謎に包まれている。そこで免疫染色による検討を行ったところ、象牙芽細胞特異的マーカータンパクである DSPP に対して免疫陽性を示すものの他のマーカーに陽性を示す象牙芽細胞の亜集団の存在を示唆した。これらの細胞の同定を行なっている。加えて、**all-trans retinoic acid** が神経細胞分化を誘導すること³⁰、**PGE₂**が運動ニューロン分化に関与する³¹ことを示した。

4. 歯髄神経原性炎症の検討

歯髄炎症反応は、神経終末から内皮細胞あるいは象牙芽細胞などの歯髄細胞へと神経ペプチドが放出（軸索反射）され、神経原性炎症が生じることによって引き起こされる。そこで歯髄内圧上昇による神経圧迫を模した三叉神経節細胞への機械刺激に伴う三叉神経節—象牙芽細胞間連絡で生じる象牙芽細胞内 **cAMP** シグナルを検討したところ、象牙芽細胞に **Gs** タンパク質共役型受容体が発現しており、アデニル酸シクラーゼの活性化が細胞内 **cAMP** レベルを増加することが示された。また **CGRP** が歯髄の **CGRP** を介した軸索反射に関連していることが示唆された。

5. 象牙芽細胞は、イオンチャネル型 ATP 受容体である **P2X** 受容体も発現していた。細胞外 ATP は、象牙芽細胞間では **autocrine/paracrine** シグナルとして、また、象牙芽細胞とニューロン間では、細胞間伝達物質として神経性連絡に重要な役割を演じていた²⁸。加えて、歯質に感染した細菌は、周囲に ATP を放出することが近年報告されている。細胞外 ATP が、細胞間のシグナルとしてだけでなく、細菌-硬組織形成細胞間のシグナル伝達に関与する可能性が示される²⁸。

6. 象牙芽細胞におけるストア依存性カルシウムチャネル発現を、細胞内遊離カルシウムイオン濃度計測で明らかにした²¹。象牙芽細胞に細胞外カルシウム非存在下で、フォスホリパーゼ (PLC) -coupled receptors である **ADP/核酸受容体 (P2Y 受容体)**、ムスカリン受容体刺激を行うと細胞内カルシウムストアからのカルシウム放出が観測された。受容体刺激後、十分にカルシウムを放出させることで、カルシウムストア内のカルシウムを枯渇させた後、細胞外にカルシウムを投与すると、細胞内へのカルシウム流入が観測された。細胞内カルシウムストアに存在する **sarco-endoplasmic reticulum calcium-ATPase (SERACA)** の阻害によっても、カルシウム放出が観測された。同様に十分にカルシウムを放出させストア内のカルシウムを枯渇させ後、細胞外にカルシウムを投与すると、細胞内へのカルシウム流入が観測された。これらのカルシウムイオン流入は、**calcium release-activated calcium** チャネルの抑制薬である **BTP2** と **synta66** によって抑制された。象牙芽細胞で、フォスホリパーゼ (PLC) -coupled receptors 活性化に続く、カルシウムストアの枯渇は、**CRAC** チャネルからのストア依存性カルシウム流入 (**SOCE**)

を誘発することが示された。加えて、細胞外 pH を増加させると、ストア依存性カルシウム流入が増加したことから、calcium release-activated calcium チャンネルは、細胞外 pH によって、その陽イオン透過性が変化すると示された。

7. 象牙芽細胞の電位依存性カリウムチャンネル特性を検討した²⁰。象牙芽細胞に脱分極刺激を与えると、外向きイオン電流が記録された。そのイオン電流は、緩徐な活性化と不活性化過程を示し、カリウム依存性を示した。外向きカリウム電流の定常状態における不活性化は、電位依存性を示した。細胞外 tetraethylammonium、4-aminopyridine、 α -dendrotoxin は、外向き電流を用量依存性に抑制した。この結果は、象牙芽細胞に、電位依存性カリウムチャンネルアルファサブユニット (Kv) の Kv1.1、Kv1.2、Kv1.6 が発現していることを示していた。加えて、ヒト象牙芽細胞の石灰化能を、アリザリンレッド染色、フォン・コッサ染色で評価した。Tetraethylammonium を投与すると、アリザリンレッド、フォン・コッサの染色性が低下したことから、電位依存性カリウムチャンネルは、象牙質形成に重要な役割を演じているであろうことが示された。

8. 唾液腺細胞の時計遺伝子発現

時計遺伝子は、様々な生体機能の概日リズムを作り出す。唾液腺細胞にはいくつかの時計遺伝子が発現し、その調節下でアクアポリンチャンネルの発現変動が生じることで、唾液分泌の日周変動が生じるであろうことを示した³⁴。現在、硬組織細胞におけるこれら発現との機能連関を検討している。

参考文献

1. Izawa K, Okamoto-Shibayama K, Kita D, Tomita S, Saito A, Ishida T, Ohue M, Akiyama Y, Ishihara K, Taxonomic and gene category analyses of subgingival plaques from a group of Japanese individuals with and without periodontitis, *Int J Mol Sci*, 22, 2021, doi: 10.3390/ijms22105298
2. Horiuchi A, Kokubu E, Warita T, Ishihara K, Synergistic biofilm formation by *Parvimonas micra* and *Fusobacterium nucleatum*, *Anaerobe*, 査読あり, 62, 2020, 102100, doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102100
3. Yoshikawa K, Kikuchi Y, Kokubu E, Imamura K, Saito A, Ishihara K, Identification of a specific domain of *Porphyromonas gingivalis* Hgp44 responsible for adhesion to *Treponema denticola*, *Pathog Dis*, 76, 2018, doi: 10.1093/femspd/fty047
4. Okamoto-Shibayama K, Yoshida A, Ishihara K, Inhibitory effect of resveratrol on *Candida albicans* biofilm formation, *Bull Tokyo Dent Coll*, 62, 2021, 1-6 doi: 10.2209/tdcpublish.2020-0023
5. Kokubu E, Kinoshita E, Ishihara K, Inhibitory Effects of lingonberry extract on oral streptococcal biofilm formation and bioactivity. *Bull Tokyo Dent Coll*, 60, 2019, 1-9, doi: 10.2209/tdcpublish.2018-0007
6. Satoh Y, Ishihara K, Investigation of the antimicrobial activity of Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract against periodontopathic bacteria, *J Oral Biosci*, 62, 2020, 169-174, doi:

- 10.1016/j.job.2020.01.009
7. Kokubu E, Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Nakamura S, Ishihara K, Crawling motility of *Treponema denticola* modulated by outer sheath protein, *Microbiol Immunol*, 65, 2021, 551-558, doi: 10.1111/1348-0421.12940
 8. Okamoto-Shibayama K, Warita T, Kokubu E, Kita D, Kikuchi Y, Ishihara K, Role of hyalin-like protein in gliding and biofilm formation by *Capnocytophaga ochracea*, *Bull Tokyo Dent Coll*, 62, 2021, 89-98, doi: 10.2209/tdpublication.2020-0051
 9. Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Kokubu E, Ishihara K, OxyR inactivation reduces the growth rate and oxidative stress defense in *Capnocytophaga ochracea*, *Anaerobe*, 72, 2021, 102466, doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102466
 10. Tanno-Nakanishi M, Kikuchi Y, Kokubu E, Yamada S, Ishihara K, *Treponema denticola* transcriptional profiles in serum-restricted conditions, *FEMS Microbiol Lett*, 365, 2018, doi: 10.1093/femsle/fny171
 11. Asai T, Okamoto-Shibayama K, Kikuchi Y, Ishihara K, Characterization of a novel potential peptide import system in *Treponema denticola*, *Microb Pathog*, 123, 2018, 467-472, doi: 10.1016/j.micpath.2018.07.045
 12. Arai Y, Kikuchi Y, Okamoto-Shibayama K, Kokubu E, Shintani S, Ishihara K, Investigation of the potential regulator proteins associated with the expression of major surface protein and dentilisin in *Treponema denticola*, *J Oral Microbiol*, 12, 2020, 1829404, doi: 10.1080/20002297.2020.1829404
 13. Harada R, Kokubu E, Kinoshita H, Yoshinari M, Ishihara K, Kawada E, Takemoto S, Corrosion behavior of titanium in response to sulfides produced by *Porphyromonas gingivalis*, *Dent Mater*, 34, 2018, 183-191, doi: 10.1016/j.dental.2017.10.004
 14. Kokubu E, Inoue T, Ishihara K, Response of epithelial cells infected by *Treponema denticola*, *Oral Dis*, 24, 2018, 14-18, doi: 10.1111/odi.12794
 15. Kikuchi Y, Kimizuka R, Kato T, Okuda K, Kokubu E, Ishihara K, *Treponema denticola* induces epithelial barrier dysfunction in polarized epithelial Cells, *Bull Tokyo Dent Coll*, 59, 2018, 265-275, doi: 10.2209/tdpublication.2017-0052
 16. Nakane S, Imamura K, Hisanaga R, Ishihara K, Saito A, Systemic administration of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)-Ig abrogates alveolar bone resorption in induced periodontitis through inhibition of osteoclast differentiation and activation: An experimental investigation, *J Periodontal Res*, 56, 2021, 972-981, doi: 10.1111/jre.12909
 17. Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, Iguchi N, Nomura T, Ishihara K, Takahashi S, Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients, *J Dermatol Sci*, 93, 2019, 67-69, doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.12.003
 18. Akiyama Y, Minabe M, Inada J, Nomura T, Takahashi S, Ishihara K, Kouno M, The oral microbial composition and diversity affect the clinical course of palmoplantar pustulosis patients after dental focal infection treatment, *J Dermatol Sci*, 104, 2021, 193-200, doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.001
 19. Udagawa S, Katagiri S, Maekawa S, Takeuchi Y, Komazaki R, Ohtsu A, Sasaki N, Shiba T, Watanabe K, Ishihara K, Sato N, Miyasaka N, Izumi Y, Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight, *Acta Odontol Scand*, 76, 2018, 433-441, doi: 10.1080/00016357.2018.1426876

20. Kojima Y., Kimura M., Higashikawa A., Kono K., Ando M., Tazaki M. and Shibukawa Y. Potassium currents activated by depolarization in odontoblasts. *Front Physiol.* 2017; 8: 1078. 10.3389/fphys.2017.01078
21. Kimura M., Nishi K., Higashikawa A., Ohyama S., Sakurai K., Tazaki M. and Shibukawa Y. High pH-sensitive store-operated Ca(2+) entry mediated by Ca(2+) release-activated Ca(2+) channels in rat odontoblasts. *Front Physiol.* 2018; 9: 443. 10.3389/fphys.2018.00443
22. Kimura M., Mochizuki H., Satou R., Iwasaki M., Kokubu E., Kono K., Nomura S., Sakurai T., Kuroda H. and Shibukawa Y. Plasma Membrane Ca(2+)-ATPase in Rat and Human Odontoblasts Mediates Dentin Mineralization. *Biomolecules.* 2021; 11: 10.3390/biom11071010
23. Matsunaga M., Kimura M., Ouchi T., Nakamura T., Ohyama S., Ando M., Nomura S., Azuma T., Ichinohe T. and Shibukawa Y. Mechanical stimulation-induced calcium signaling by Piezo1 channel activation in human odontoblast reduces dentin mineralization. *Front Physiol.* 2021; 12: 704518. 10.3389/fphys.2021.704518
24. Kamata S., Kimura M., Ohyama S., Yamashita S. and Shibukawa Y. Large-conductance calcium-activated potassium channels and voltage-dependent sodium channels in human cementoblasts. *Front Physiol.* 2021; 12: 634846. 10.3389/fphys.2021.634846
25. Muramatsu T., Kashiwagi S., Ishizuka H., Matsuura Y., Furusawa M., Kimura M. and Shibukawa Y. Alkaline extracellular conditions promote the proliferation and mineralization of a human cementoblast cell line. *Int Endod J.* 2019; 52: 639-645. 10.1111/iej.13044
26. Terashima R., Kimura M., Higashikawa A., Kojima Y., Ichinohe T., Tazaki M. and Shibukawa Y. Intracellular Ca(2+) mobilization pathway via bradykinin B1 receptor activation in rat trigeminal ganglion neurons. *J Physiol Sci.* 2019; 69: 199-209. 10.1007/s12576-018-0635-3
27. Inoue H., Kuroda H., Ofusa W., Oyama S., Kimura M., Ichinohe T. and Shibukawa Y. Functional Coupling between the P2X7 Receptor and Pannexin-1 Channel in Rat Trigeminal Ganglion Neurons. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10.3390/ijms22115978
28. Shiozaki Y., Sato M., Kimura M., Sato T., Tazaki M. and Shibukawa Y. Ionotropic P2X ATP receptor channels mediate purinergic signaling in mouse odontoblasts. *Front Physiol.* 2017; 8: 3. 10.3389/fphys.2017.00003
29. Sato M., Ogura K., Kimura M., Nishi K., Ando M., Tazaki M. and Shibukawa Y. Activation of mechanosensitive transient receptor potential/piezo channels in odontoblasts generates action potentials in cocultured isolectin B4-negative medium-sized trigeminal ganglion neurons. *J Endod.* 2018; 44: 984-991 e2. 10.1016/j.joen.2018.02.020
30. Nakano R, Kitanaka T, Namba S, Kitanaka N, Sato M, Shibukawa Y, Masuhiro Y, Kano K, Matsumoto T, Sugiya H. All-trans retinoic acid induces reprogramming of canine dedifferentiated cells into neuron-like cells. *PLOS ONE*, 15(3), e0229892, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0229892
31. Nango H, Kosuge Y, Sato M, Shibukawa Y, Aono Y, Saigusa T, Ito Y, Ishige K. Highly Efficient Conversion of Motor Neuron-Like NSC-34 Cells into Functional Motor Neurons by Prostaglandin E2. *Cells*, 9:E1741, 2020. doi: 10.3390/cells9071741.
32. Tanaka A, Shibukawa Y, Yamamoto M, Abe S, Yamamoto H, Shintani S. Developmental studies on the acquisition of perception conducting pathways via TRP channels in rat molar odontoblasts using immunohistochemistry and RT-qPCR. *Anat Sci Int.* 95(2):251-257, 2019

Dec 17. doi: 10.1007/s12565-019-00517-y.

33. Higashikawa A, Kimura M, Shimada Y, Ohyama S, Ofusa W, Tazaki M, Shibukawa Y. Merkel Cells Release Glutamate Following Mechanical Stimulation: Implication of Glutamate in the Merkel Cell-Neurite Complex. *Front Cell Neurosci*, 13: Article 255, 2019. doi: 10.3389/fncel.2019.00255
34. Satou, R., Sato, M., Kimura, M., Ishizuka, Y., Tazaki, M., Sugihara, N., Shibukawa, Y. Temporal expression pattern of clock genes and aquaporin 5/aquaporin 1 in rat submandibular gland cells. *Frontiers in Physiology*, 8:Article 320, 2017 doi: 10.3389/fphys.2017.00320

ファブラボ

グループリーダー 片倉 朗

2013年に設立したFabLab TDCでは、CAD/CAM、Extended Reality(XR)に代表されるデジタルデンティストリーへのパラダイムシフトを牽引するため、臨床に直結したトランスレーショナルリサーチを実施している。口腔外科・補綴分野ではすでに臨床において様々な治療で応用され、精度および安全性を大幅に向上できることを複数の国際学術雑誌に発表した。併せて教育分野にもデジタルテクノロジーの応用を行い、高い教育成果を得ている。また、脳機能MRIを用いてヒトの口腔と脳機能の連関を解明してきた。

① 口腔顎顔面外科手術支援

FabLab TDCには、インクジェット方式3Dプリンタ、光学スキャナ、オーガニック3D設計用ソフトウェアが設置され、CTなどの3Dデータをアウトプットし基礎系、臨床系問わず様々な研究分野および教育の現場で活用している。

口腔顎顔面外科手術支援として顎矯正手術や腫瘍切除術などを普遍的で高精度かつ安全に行う方法の開発をプロジェクト開始時から行ってきた(図1)。主な成果としては2018年に*Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*に掲載された“Novel condylar repositioning method for 3D-printed models. (<https://doi.org/10.1186/s40902-018-0143-7>)”¹⁾が

Best Paper Award 2018を受賞した。論文内容は、

CAD/CAM技術を用いた3Dプリンタで作製した上下顎骨の実態模型で、モデルサージェリー後に下顎頭を完全復位させる新規の方法論である。上下顎骨の実態模型を作製する際、顎関節部を一塊とすると簡便ではあるが、モデルオペレーションや再建用プレートのベンディングなどを行う操

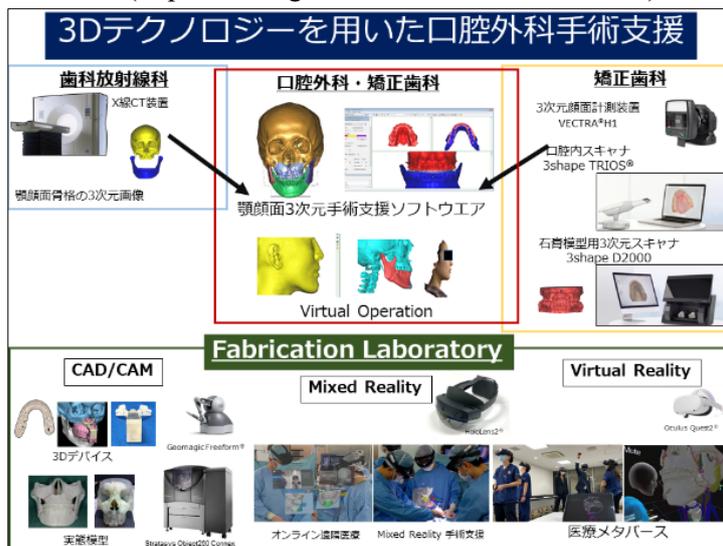


図1 CAD/CAM、XR技術を応用した手術支援

作性が悪いという問題点がある。一方で、上下顎骨を顎関節部で分離し作製した場合は、操作性は良いが、モデルオペレーション後に下顎頭を完全に復位させることが困難である。本論文では、実態模型以外に特別な機器を必要としない下顎頭の完全復位方法を開発した。この方法を用いることで下顎頭の位置を完全復位させた状態でのシミュレーション応用が可能であり、その状態での金属プレートの屈曲も可能であった。

また、術前のヴァーチャルオペレーションを手術中に再現する方法として CAD/CAM 技術を使用した顎矯正手術が行われているが、術中に計画通りに手術が行われているかを確認するのは困難であった。そこで、Mixed Reality (MR) 技術を搭載したヘッドマウントディスプレイ (HMD) である Microsoft® HoloLens を術中に装着することで、術前のヴァーチャルオペレーションから作製した 3 次元ホログラムを自動で術野に重ね合わせながら手術を行う方法を開発した。これらの技術を Le Fort I 型骨切り術に併用する方法を新規開発し、従来法よりも高精度手術を実現した。この東京歯科大学 FabLab TDC 発信のオリジナルの新テクニックは *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*²⁾ に掲載された。本論文は Materialise 社主催の Mimics Innovation Awards 2021 において最優秀賞を受賞した。現在はオトガイ形成術で精度検証を継続しており、その他の疾患にも応用している。今後は CAD/CAM 技術、メタバースを含めた XR 技術を応用し新たな手術支援を開発していく予定である。

② デジタルデンティストリーの義歯への応用

- 金属積層造形で製作した局部床義歯フレームワークの形状精度の改善の試み -

Computer Aided Design / Computer Aided Manufacturing (CAD/CAM) 技術が局部床義歯フレームワークの製作に普及しつつあり、その中で特に金属積層造形が世界的に注目されている。本プロジェクトでは、まず金属積層造形で製作したフレームワークと 3D プリンティングパターンを用いた鋳造で製作したフレームワークの形状精度を比較した。この研究の結果、金属積層造形は鋳造で製作したものと比較して形状精度が優れることが明らかとなったが、リングバー中央部に局所的な変形を示した³⁾ (図 2)。このような局所的な変形は残留応力による機械的強度にも影響を及ぼすため、最適な造形条件を検討する必要があった。造形条件としてフレームワークの CAD データに補強バーを設定し、

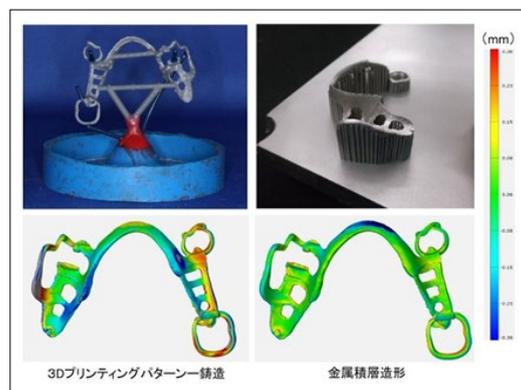


図 2 製作方法の違いによる形状精度の比較

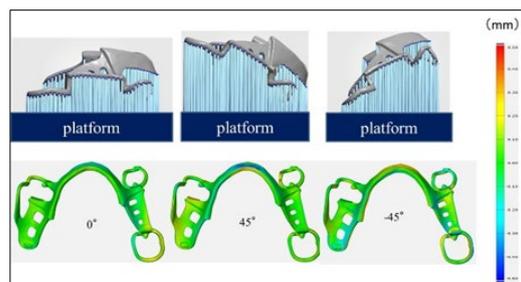


図 3 造形角度の違いによる形状精度の比較

精度向上への効果を検証した。補強バーは3Dプリンティングパターンを用いて鋳造する方法では形状精度の改善が認められたが、金属積層造形ではその効果は認められなかった⁴⁾。さらに造形条件として造形角度の影響を検証した結果、造形機のプラットフォームに対して0度、45度および-45度の3条件では、0度が最も形状精度に優れることが明らかとなった(図3)⁵⁾。今後は表面性状、内部欠陥および結晶相同定を評価項目として追加し、フレームワークの最適化のための条件をさらに検討していく予定である。

③ XR 技術の教育への応用

HMD である Meta 社 Oculus Quest2 を用いて造影 CT から VR を作製し学生に対し解剖学実習を行った。従来の PC モニターで学修した群(2D 群)と VR で学修した群(3D 群)では 3D 群において有意な成績向上が見られた(図4)。今後は本教育システムに 5G ネットワークを応用していく。この内容は日本歯科医学会主催 第36回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い」において優秀発表賞を受賞した。



図4 VRゴーグルを用いた解剖学実習

④ ヒトの口腔と脳機能の連関

(1) 化学感覚（味覚と嗅覚）

2種類の sensory evaluation (cup tasting 及び time-intensity sensory evaluation) と脳機能 MRI により味覚・嗅覚の認知を解明してきた。例えば高齢者は生活習慣病のリスクが高まる塩や糖を若者より多く摂取している。そこで、「高齢者は若年者よりも塩味の認知が低い」との仮説をたてた。結果、高齢者は若年者よりも低くゆるやかに味を認知していた。脳活動も高齢者の方が弱かった。さらに味覚と嗅覚による風味について脳活動地図とネットワークを解明した(図5)⁶⁾。

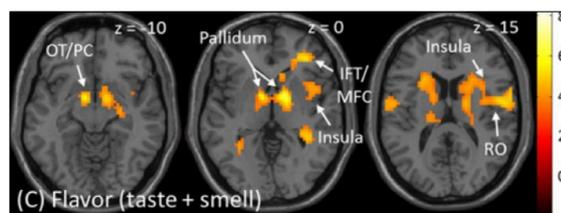


図5 脳機能MRI

(2) アルツハイマー病 (AD) と歯の喪失

口腔機能の向上は認知機能低下予防策の1つとして挙げられている。モデルマウスを用いた前臨床研究を参照し、「ヒトにおいても歯の喪失はADを引き起こしうる」との仮説をたて、口腔検査とPETとの関連を検討している。

リサーチマインドを堅持する若手を育成するにあたり、ユニークな成果として、東京歯科大学初の大学院生による大学院生セミナーをアメリカと共同し開催したこと、口腔疾患をテーマに医師が博士号(歯学)を取得したこと等があげられる。

参考論文

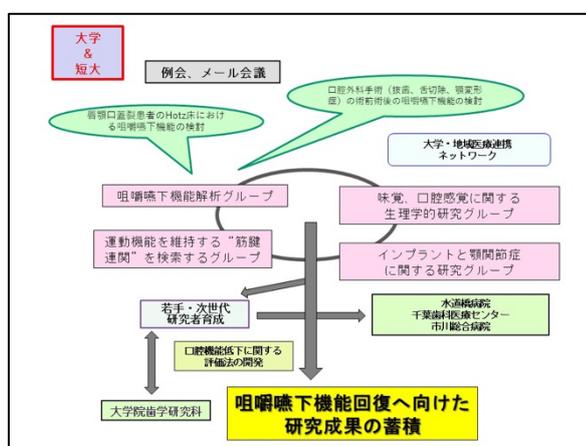
- 1) Sugahara K, Katsumi Y, Koyachi M, Koyama Y, Matsunaga S, Odaka K, Abe S, Takano M, Katakura A. Novel condylar repositioning method for 3D-printed models. Maxillofacial Plastic Reconstruction Surgery. 2018 Mar 5. doi: 10.1186/s40902-018-0143-7
- 2) Koyachi M, Sugahara K, Odaka K, Matsunaga S, Abe S, Sugimoto M, Katakura A. Accuracy of Le Fort I osteotomy with combined computer-aided design/computer-aided manufacturing technology and mixed reality. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2021 Jun;50(6):782-790. doi: 10.1016/j.ijom.2020.09.026.
- 3) Tasaka A, Shimizu T, Kato Y, Okano H, Ida Y, Higuchi S, Yamashita S. Accuracy of removable partial denture framework fabricated by casting with a 3D printed pattern and selective laser sintering. J Prosthodont Res. 64:224-230, 2020
- 4) Tasaka A, Okano H, Shimizu T, Kato Y, Higuchi S, Yamashita S. Influence of reinforcement bar on accuracy of removable partial denture framework fabricated by casting with a 3D-printed pattern and selective laser sintering. J Prosthodont Res. 65:213-218, 2021
- 5) Kobayashi H, Tasaka A, Higuchi S, Yamashita S. Influence of molding angle on the trueness and defects of removable partial denture frameworks fabricated by selective laser melting. J Prosthodont Res. 2021 doi: 10.2186/jpr.JPR_D_21_00175.
- 6) Suen JLK, Yeung AWK, Wu EX, Leung WK, Tanabe HC, Goto TK. Effective connectivity in the human brain for sour taste, retronasal smell, and combined flavour. Foods.10(9):2034. 2021; <https://doi.org/10.3390/foods10092034>

咀嚼嚥下ラボ

グループリーダー 阿部伸一

咀嚼・嚥下・発音などを担う口腔・咽頭は、ヒトの生活に欠かせない生きる意欲・楽しみを維持するために重要な場である。そして、これら口腔機能を担う軟組織の土台となるのが顎骨である。咀嚼嚥下研究部門では、周囲軟組織と顎骨を一つのユニット（機能的単位）と捉え、その機能的単位が担う構造、機能について探求してきた。特に「運動機能を維持する“筋腱連関”メカニズムの解明」「運動と咀嚼機能を維持する硬組織調節メカニズムの解明」

「機能解析による脂質と糖の味覚受容体の同定」「要介護高齢者におけるMMASAの診断精度の検討」「変形性顎関節症モデルマウスの作出と解析」「インプラント周囲軟組織の特異的発現遺伝子の解明」「オーラルフレイル早期発見のための複合センサによる口唇機能の検証」「超音波診断装置などによる舌機能の客観的検証」などの研究グループに分かれ研究を推進した（図）。



『咀嚼嚥下機能回復へ向けた研究成果の蓄積』を目的に研究組織がつくられ、対面またはオンラインによる例会を中心に、様々な視点から研究のアウトラインが設定され、その成果を評価していった。

1. 運動機能を維持する“筋腱連関”メカニズムの解明

高齢者における運動機能の低下は、単に加齢による筋力の低下や骨粗鬆症などの骨変化だけでなく、骨・筋・周囲結合組織における複合的な加齢変化であり、機能的には基本的な「立つ」「歩く」などに支障をきたした状態であると2007年に日本整形外科学会から提唱された。そこで咀嚼・嚥下機能の要となる「顎関節」を中心とした複合組織からなる運動器においても、同様の加齢変化が多数報告され、我々のグループでは、「筋-腱-骨複合体」の形態形成メカニズムの解明を目指し、いくつかの視点から研究を推進した。その結果、筋付着部の形態形成には「軟骨・骨」だけでなく、付着部の筋束にも *Sox9* が発現し、組織複合的な発育のメカニズムの一端を明らかにした^{1,2)}。この現象は、外眼筋の起始部など他の部位でも、部位特異性をもって形態形成が行われていることも明らかにした^{1,3,4)}。さらに研究成果は、世界的な動向と共に Review としてまとめた⁵⁾。

2. 運動と咀嚼機能を維持する硬組織調節メカニズムの解明

超高齢化社会に直面した本邦において、「健康寿命」の延伸は最重要課題である。正常な硬組織の維持は、体を支える運動器と、食べ物をかみ砕く咀嚼器の生涯にわたる機能発現を可能とし、健康寿命の延長をもたらす。そこで我々のグループでは、骨および歯の硬組織調節機構に関する研究に取り組んだ。その結果、骨粗鬆症の薬剤である副甲状腺ホルモン[PTH(1-34)]の骨増加作用が、骨髄間葉系幹細胞の分化の方向性を、脂肪細胞側から骨芽細胞にシフトすることにより発揮されることを見出した⁶⁾。また、歯の内部吸収を惹起する破歯細胞(破骨細胞)の形成メカニズムを明らかにした⁷⁾。そして、一連の研究過程で、生体内の破骨細胞前駆細胞を回収する新規手法を考案した⁸⁾。一方、象牙質の再生機構に関する研究に取り組み、象牙芽細胞死をきっかけとして、新生象牙芽細胞の分化および石灰化が進行し、この過程を PTH(1-34) が促進することを見出した⁹⁾。また、我々の主な研究手法である、細胞系譜解析を用いた硬組織研究に関する世の中の動向について Review としてまとめた¹⁰⁾。

3. 機能解析による脂質と糖の味覚受容体の同定

脂肪と糖の口腔内での感知に関しては、その受容体候補分子の舌における発現が報告されていたが、機能に関しては不明であった。脂肪酸が独立した味質を持つのか、5つの基本味(甘味、うま味、塩味、酸味、苦味)の一部であるのかを調べるためにマウス鼓索神経の単一神経線維の記録を行ったところ、鼓索神経単一線維の約18%の神経が、舌に与えた脂肪酸に最も良く応答しており、Fタイプと名付けた。脂肪酸受容

体 GPR120-KO マウスでは F タイプが約 4% となり、脂肪酸をうま味と区別できなかった行動実験の結果から、GPR120 が脂質の特異的味質を伝えることが示唆された¹¹⁾。糖類の受容に関して受容体候補分子 SGLT1 の味覚器での機能を調査したところ、甘味受容体 T1Rs 発現味細胞とは別の細胞に発現し、特異的にグルコースの情報を脳に伝える可能性が示唆された^{12, 13)}。

4. 要介護高齢者における MMASA の診断精度の検討

摂食嚥下機能のスクリーニングテストのひとつに Modified Mann Assessment of Swallowing Ability (MMASA) がある。これは 12 の評価項目からなり、合計 100 点満点で評価する。点数が低いほど摂食嚥下障害が重度であることを示し、急性期脳卒中患者におけるリスク判定のカットオフ値は 94 点で良好な診断精度が報告されている。この MMASA について、要介護高齢者の誤嚥の予測に最適なカットオフ値と診断精度を算定すること、および評価に有用な評価項目の検討をすることを目的とし検討を行った。摂食嚥下障害が疑われ脳卒中の既往がある要介護高齢者 48 名（平均年齢 81.6±7.7 歳）を対象とし、MMASA による評価と嚥下内視鏡検査による誤嚥の有無の評価を実施し、診断精度と評価項目の検討を行った。本対象者における MMASA の誤嚥のカットオフ値は 71 点となり、感度は 0.75、特異度は 0.81 であった。また、「意識レベル」「協力」「聴覚理解」「失語」「構音障害」「舌の筋力」「随意的な咳」の 7 つの項目で誤嚥の有無でスコアに優位な差を認めた¹⁴⁾。

5. 変形性顎関節症モデルマウスの作出と解析

変形性顎関節症 (TMJ-OA) は、顎関節組織の骨変化や破壊を特徴とする顎関節の退行性病変で、その病態は経時的に変化するため、発症原因については未だ不明な点が多い。我々はこれまで変形性顎関節症の病態解明のため、部分的関節円板切除術を実施した変形性顎関節症モデルマウス (OA マウス) を作出し、メカニカルストレスへの耐圧機能を担う細胞外マトリックスの動態に注目し形態学的観察を行ってきた。そして軟骨創傷の治癒過程に関与する NG2 が円板切除の術後 8 週に細胞内に取り込まれ、軟骨層の破壊の起点になるという病態進展を明らかにした¹⁵⁾。また軟骨細胞周囲のタイプ VI コラーゲンが組織破壊の進行に関与する初期マーカーである可能性や¹⁶⁾、咬合不均衡状態の OA マウスにおいて部分的関節円板切除による機能低下は軟骨変性を抑制することを報告した¹⁷⁾。一連の下顎頭軟骨の初期破壊に関与する研究結果は、変形性顎関節症の治療法の開発の一助となり得ると考えている。

6. インプラント周囲軟組織の特異的発現遺伝子の解明

インプラント周囲軟組織の生体防御機構のメカニズムを解明するために、インプラント周囲軟組織 (PIST) における特異的発現遺伝子を特定することを目的とした。PIST 特異的発現変化を示した遺伝子を同定するためにレーザーマイクロディセクション法による組織採取後にマイクロアレイ法による解析を行ない、327 個の発現増加、330 個の発現減少した特異的遺伝子を抽出した。著名な発現変化を示したマクロファ

ージを誘導する LBP や活性酸素分解酵素である SOD3 が PIST の生体防御機構に関与することが示唆された¹⁸⁾。次に、これらの PIST 特異的遺伝子群から炎症関連因子のみ抽出し、創傷治癒過程にどのような発現変化を示すかを検索した。ケモカインの一種である CXCL2 がインプラント周囲結合組織界面に恒常的な発現を示し、炎症反応を制御していることを明らかにした¹⁹⁾。これらの研究成果から特定された特異的遺伝子の発現調整法が確立されることで、「インプラント周囲炎」の予防へ繋がるものと考えられる。

7. オーラルフレイル早期発見のための複合センサによる口唇機能の検証

オーラルフレイルの早期発見を目指すため口腔閉鎖力に関する新たな知見を得て、評価方法を検証することを目的とした本研究を立案した。日本老年歯科医学会より口腔機能低下症の基準として7項目があげられたが、口唇閉鎖力は評価対象とされていない。

本研究では、2017年7月付けで特許が認められた「口腔または咽頭の気圧をモニタリングする装置」（特許第6174965号）²⁰⁾を応用した、口腔内圧、口輪筋電図、口唇閉鎖圧を同時に測定できる複合センサ（特許第6673877号）を開発し、口唇機能の評価のための有効なツールとなり得ることを報告した²¹⁾。現在は、この複合センサを使用して得られた口唇機能の測定結果をサルコペニアとの関連が確認されている既知の因子との関連性の検討を進めている。（共同研究：山田好秋）

8. 超音波診断装置などによる舌機能の客観的検証

舌は、咀嚼や食塊の形成、移送、嚥下といった食べる事における中心的な役割を担っている。そこで、我々は超音波診断装置などを用いた舌機能の研究をおこなった。まず超音波診断装置を用いて嚥下時の舌波動運動を経時的に描記した研究をおこない、食塊形成の位置や波動運動に個人差があることを報告した²²⁾。次に超音波エラストグラフィで舌の硬さの測定が可能か検討した。口腔内からは硬さ、口腔外からは厚さを測定することで最大舌圧との関連が示唆された。それぞれの特性を生かすことで指示動作が困難な者に対しても嚥下時の機能を推察することが可能であることを報告した²³⁾。さらに薄型の舌圧センサシートを用いて咀嚼時の舌と口蓋の接触頻度と接触圧を計測し、Stage II transport 発現の有無と舌口蓋接触様相を明らかにした²⁴⁾。舌の機能の検証を行い、咀嚼や嚥下機能をはじめとする口腔の様々な機能を解明していきたい。

まとめ

以上、主に1～8のグループを中心に研究は推進されたが、口腔外科グループや発生形態学グループなど、多方面からの視点で「咀嚼嚥下」を検索する研究の基盤が東京歯科大学に構築され、さらなる研究の発展のためシームレスにバトンをつなげることが出来た。

参考論文

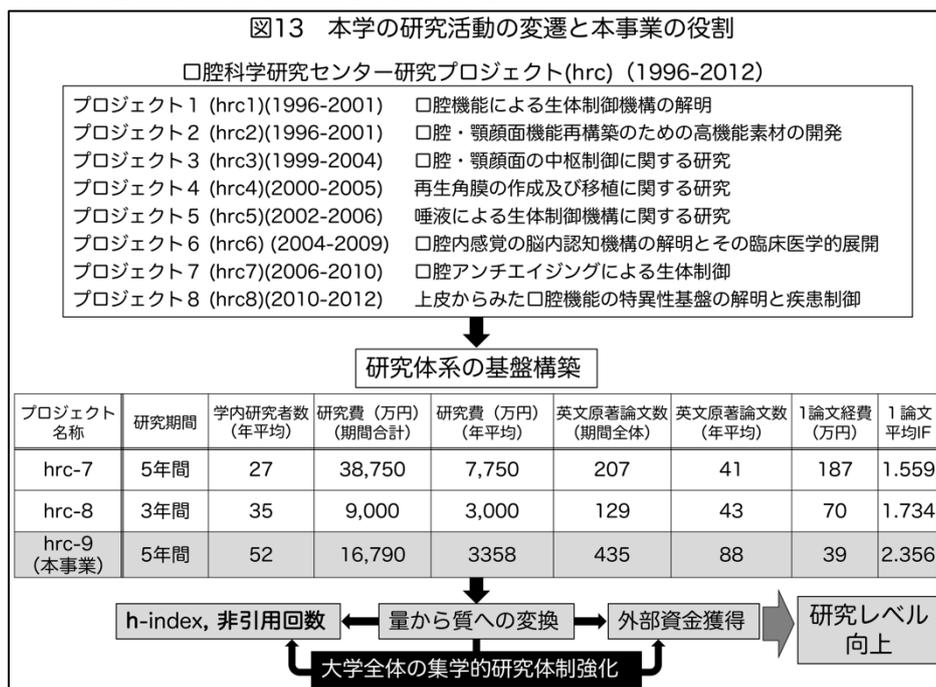
- 1) Naito T, Cho KH, Yamamoto M, Hirouchi H, Murakami G, Hayashi S, Abe S. Examination of the topographical anatomy and fetal development of the tendinous annulus of Zinn for a common origin of the extraocular recti. *Investig Ophthalmol Vis*, 60(14):4546-4573, 2019.
- 2) Nagakura R, Yamamoto M, Jeong J, Hinata N, Katori Y, Chang WJ, Abe S. Switching of Sox9 expression during musculoskeletal system development. *Sci Rep*, 2020 May; <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65339-9>
- 3) Yamamoto M, Takada H, Ishizuka S, Kitamura K, Jeong J, Sato M, Hinata N, Abe S. Morphological association between the muscles and bones in the craniofacial region. *PLoS One*, 2020 Jan; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227301>
- 4) Cho KH, Takahashi A, Yamamoto M, Hirouchi H, Taniguchi S, Ogawa Y, Murakami G, Abe S. Optic nerve-associated connective tissue structures revisited: a histological study using human fetuses and adult cadavers. *Anat Rec*, 2022. doi: 10.1002/ar.24925.
- 5) Abe S, Yamamoto M. Factors involved in morphogenesis in the muscle-tendon-bone complex. *Int J Mol Sci*, 22(12):6365, 2021. doi:10.3390/ijms22126365
- 6) Yang M, Arai A, Udagawa N, Zhao L, Daisuke N, Murakami K, Hiraga T, Takao-Kawabata R, Matsuo K., Komori T, Kobayashi Y, Takahashi N, Isogai Y, Ishizuya T, Yamaguchi A, Mizoguchi T. Parathyroid hormone shifts cell fate of a leptin receptor-marked stromal population from adipogenic to osteoblastic lineage. *J Bone Miner Res*, 34(10):1952, 2019.
- 7) Nishida D, Arai A, Zhao L, Yang M, Nakamichi Y, Horibe K, Hosoya A, Kobayashi Y, Udagawa N, Mizoguchi T. RANKL/OPG ratio regulates odontoclastogenesis in damaged dental pulp. *Sci Rep*, 11:4575, 2021.
- 8) Kawakami M, Yasuda H, Nishida D, Katakura A, Mizoguchi T. Development of a method for the identification of receptor activator of nuclear factor- κ B⁺ populations in vivo. *J Oral Biosci*, 63(1):45, 2021.
- 9) Zhao L, Ito S, Arai A, Udagawa N, Horibe K, Hara M, Nishida D, Hosoya A, Masuko R, Okabe K, Shin M, Li X, Matsuo K, Abe S, Matsunaga S, Kobayashi Y, Kagami H, Mizoguchi T. Odontoblast death drives cell-rich zone-derived dental tissue regeneration. *Bone*, 150:116010, 2021.
- 10) Mizoguchi T, Ono N. The diverse origin of bone-forming osteoblasts. *J Bone Miner Res*, 36(8):1432, 2021.
- 11) Yasumatsu K, Iwata S, Inoue M, Ninomiya Y: Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice. *Acta Physiol. (Oxf)*. 226(1):e13215, 2019. doi:10.1111/apha.13215.
- 12) Yasumatsu K, Ohkuri T, Yoshida R, Iwata S, Margolskee RF, Ninomiya Y: Sodium-glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue. *Acta Physiol (Oxf)*. 230(4):e13529,

2020. doi: 10.1111/apha.13529.
- 13) Yoshida R, Yasumatsu K, Ninomiya Y: The sweet taste receptor, glucose transporters, and the ATP-sensitive K⁺ (KATP) channel: sugar sensing for the regulation of energy homeostasis. *Current Opinion in Physiology*. 20:57–63, 2021. doi.org/10.1016/j.cophys.2021.01.009.
 - 14) Ohira M, Ishida R, Maki Y, Ohkubo M, Sugiyama T, Sakayori T, Sato T: Evaluation of a dysphagia screening system based on the Mann Assessment of Swallowing Ability for use in dependent older adults. *Geriatr Gerontol Int*, 17: 561-567, 2017.
 - 15) Yotsuya M, Bertagna AE, Hasan N, Bicknell S, Sato T, Reed DA. Neuron/glia antigen 2-type VI collagen interactions during murine temporomandibular joint osteoarthritis. *Sci Rep*, 9:56, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-37028-1.
 - 16) Reed DA, Yotsuya M, Gubareva P, Toth PT, Bertagna A. Two-photon fluorescence and second harmonic generation characterization of extracellular matrix remodeling in post-injury murine temporomandibular joint osteoarthritis. *PLoS One*, 14:e0214072, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0214072.
 - 17) Yotsuya M, Iriarte-Diaz J, Reed DA. Temporomandibular joint hypofunction secondary to unilateral partial discectomy attenuates degeneration in murine mandibular condylar cartilage. *Bull Tokyo Dent Coll*, 61:9-19, 2020. doi: 10.2209/tdcpublish.2019-0008.
 - 18) Kobayashi T, Sasaki H, Asami Y, Mori G, Yoshinari M, Yajima Y: The characteristic regulation of gene expression Lbp and Sod3 in peri-implant connective tissue of rats. *J Biomed Mater Res A*. 108(3):592-600, 2020
 - 19) Asami Y, Sasaki H, Harada A, Hanazawa K, Kobayashi T, Mori G1, Yajima Y.: Rat peri-implant soft tissue specifically expressed CXCL2 on titanium implant during wound healing. *J Biomed Mater Res A*. 110(4):899-908, 2022
 - 20) Hiraki K, Yamada Y, Kurose M, Ofusa W, Sugiyama T, Ishida R: Application of a barometer for assessment of oral functions. *Donders space. J Oral Rehabil*, 44:65-72, 2016.
 - 21) Sugano A, Ofusa W, Sugito H, Matsubayashi N, Hakkaku M, Yamada Y: Development of a novel composite sensor for evaluating lip function. *J Oral Rehabil*. 2019 ; 46 : 920-926. doi.org/10.1111/joor.12825
 - 22) Ohkubo M, Scobbie JM. Tongue Shape Dynamics in Swallowing Using Sagittal Ultrasound. *Dysphagia*. 34(1):112-118, 2019.doi: 10.1007/s00455-018-9921-8.2018.
 - 23) Miura K, Ohkubo M, Sugiyama T, Tsuiki M, Ishida R: Determination of the Relationships Between intra- and Extraoral Tongue Hardness, Thickness, and Pressure Using Ultrasonic Elastography. *Dysphagia*. Aug;36(4):623-634. 2021 doi: 10.1007/s00455-020-10176-1.
 - 24) Ogawa M, Sugiyama T, Ohkubo M, Hori K, Ono T, Ishida R. :Clarification of the aspects of tongue-palate contacts during mastication with/without stage IItransport. *J Oral Rehabil*. 2021 Nov;48(11):1252-1261. doi: 10.1111/joor.13252.

8. 本学の研究活動の変遷における本事業の役割

本学では1996年に文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成事業に採択され、その後も同事業の支援を受け、口腔科学研究センターを中核として口腔科学に関する優れた研究を推進してきた(図13)。これらのプロジェクトはhrcの略称で、hrc1からhrc8が終了する2012年まで実施され、本学における研究体系の基盤を構築してきた。その後、2017年に文部科学省の私立大学研究ブランディング事業に採択され、本事業はhrc9として開始した。本事業では「論文の数から質への変換」を重要な課題として研究活動を推進した。その結果、多くの教員が自分の論文のIFを気にするようになり、全体的にIF値の上昇が見られた。本事業の推進により、論文の「数から質への変換」過程で、IFに関する意識を多くの教員に持たせ得ることができたのは大きな収穫であった。これは本事業で実施したIF値による競争的資金の配分の効果があったと思われる。しかし、非被引用回数やh-Indexの重要性はまだ多くの教員に伝わっていないので、2021年度からHighly Cited Awardを設けてこれらの重要性を喚起した。

図13に本事業とhrc7、hrc8における論文について比較した結果をまとめた。本プロジェクトに参加した教員数は、hrc7、hrc8よりかなり増加した。それに伴い、期間全体における英文論文数と年間平均論文数も増加した。特に、注目すべきは1論文の平均IF値が上昇したことである。ここ1-2年で多くの雑誌のIF値が上昇しているので、さらに詳細な解析が必要であるが、今回の結果は本事業における発表論文のレベルが高かったことを示唆している。また、1論文の経費もhrc7、hrc8に比べて下がり、費用対効果が優れていた。これは、1996年から始まったhrcプロジェクトの積み重ねによる成果とも言える。今後、本事業(hrc9)を基盤としてさらに発展的な研究プロジェクトの推進が行われることを期待する。



9. 各賞受賞者

2017 年度

山口朗

- ・平成29年度 日本骨代謝学会学会賞

阿部伸一

- ・日本摂食嚥下リハビリテーション学会奨励賞『高齢者の輪状甲状関節に関する組織学的研究』

後藤多津子

- ・Award for Outstanding Research Postgraduate Student, The University of Hong Kong, 2016-12017. (as the supervisor). December 2018.

鈴木瑛一

- ・Osteology Japan 2017 Poster Presentation Basic Research 部門 最優秀賞

2018 年度

溝口利英

- ・2018 年度 武田科学振興財団 医学系研究継続助成(基礎)
骨髄間葉系幹細胞を制御する微小環境の解析ら

小野寺晶子

- ・2018 年度 第 50 回日本臨床分子形態学会優秀演題賞
Gorlin 症候群患者由来 iPS 細胞の骨芽細胞分化能の異常

中村貴

- ・中富健康科学振興財団 平成 30 年度 (第 31 回) 研究助成金
鎖骨頭蓋骨異形成症の発症メカニズム解明に基づく治療法の開発

齋藤淳

- ・Osteology Foundation, Advanced Researcher Grant (2018, 2019)
Clinical evaluation of a novel combination regenerative therapy using fibroblast growth factor-2 and deproteinized bovine bone mineral: a two-center randomized controlled trial (No.17-136)

村松敬

- ・2018 年度 日本歯科保存学会雑誌年間優秀論文賞
半場秀典、中村圭喜、二階堂徹、村松敬、古澤成博、田上順次
ヒト小臼歯における脱灰とマイクロクラックの進行の検討ーマイクロ CT を用いたアブフラクションモデルによる解析ー

国分栄仁

- ・平成 30 年度東京歯科大学学賞奨励研究助成
Treponema denticola の宿主免疫回避機構の解明

木村麻記

- ・平成 30 年度東京歯科大学学長奨励研究賞 (論文)
High pH-sensitive store-operated Ca^{2+} entry mediated by Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels in rat odontoblasts

今村健太郎

- ・Osteology Education Grant 2018 (Osteology Foundation)

- ・平成 30 年度東京歯科大学学長奨励研究賞（論文）
Role of mitogen-activated protein kinase pathways in migration of gingival epithelial cells in response to stimulation by cigarette smoke condensate and infection by *Porphyromonas gingivalis*

- ・平成 30 年度東京歯科大学学賞奨励研究助成
タバコ煙刺激と歯周病原細菌感染が歯周病と動脈硬化症の発症・進展に及ぼす影響を miRNA レベルから解明する

竜正大

- ・第 127 回日本補綴歯科学会学術大会の優秀ポスター賞（カボデンタル賞）
竜正大、山崎枝里、櫻井薫：要介護高齢者に対し CAD/CAM による総義歯製作法を応用した 1 症例

松永智

- ・第 48 回日本口腔インプラント学会 デンツプライシロナ賞（2018 年 9 月）
歯科インプラント周囲に新生された顎骨のマイクロ/ナノ構造特性

佐々木穂高

- ・UCLA, School of Dentistry, Division of advanced Prosthodontics, Science day
Poster presentation award (2nd prize)
Sasaki H, Morinaga K, Wu Q, Hokugo A, Nihimura I
- ・Peripheral clock gene, Npas2 in oral and skin wound healing
第 38 回日本口腔インプラント学会関東・甲信越支部学術大会
学術賞：基礎系ポスター発表最優秀賞
佐々木穂高、森永健三、北郷明成、矢島安朝、西村一郎：線維芽細胞における時計遺伝子 Npas2 の発現制御による軟組織の治癒促進

2019 年度

溝口利英

- ・第 37 回日本骨代謝学会学術集会
2019 年度日本骨代謝学会 フロンティア研究者助成
- ・第 4 回 Skeletal Science Retreat 優秀ディスカッション賞
- ・第 5 回日本骨免疫ウインタースクール 優秀演題賞

石井武展

- ・第 78 回日本矯正歯科学会学術大会 優秀演題発表賞

松永智

- ・第 48 回日本口腔インプラント学会 デンツプライシロナ賞
「歯科インプラント周囲に新生された顎骨のマイクロ/ナノ構造特性」

2020 年度

山本将仁

- ・学長奨励研究助成（東京歯科大学）
咀嚼筋腱・腱膜過形成症の病態解明へ向けた基盤研究：筋内腱発生機序の探索

2021 年度

安松啓子

- ・第21回日本油化学会オレオサイエンス賞

2021年7月出版の総説に対して受賞

溝口利英

- ・公益財団法人 内藤記念科学振興財団

新規骨芽細胞前駆細胞の同定と分化決定メカニズムの全容解明

内藤記念科学奨励金・研究助成

加藤宏

- ・第66回日本口腔外科学会総会・学術大会優秀ポスター賞

重松正樹

- ・日本口腔インプラント学会第41回支部学術大会

第12回学術賞 歯肉を介したチタンによる免疫応答

小谷地雅英

- ・Materialise 社主催、Mimics Innovation Awards 2021, Global Winner (1st place)

佐藤涼一、鈴木誠太郎、杉原直樹

- ・バイオリアクターシステムを応用したpHサイクリングプログラムの開発

第70回 口腔衛生学会 優秀発表賞(口演)

佐藤仁美

- ・レントゲンアワード

10. 社会への情報発信

「歯科学報」に「顎骨疾患プロジェクトからの情報発信」シリーズ掲載

- 1) 薬剤関連顎骨壊死の概念、診断、治療
山口朗、久保四郎、松永智、柴原孝彦
歯科学報 118 巻 3 号 165-176,2018
- 2) 人工多能性幹 (iPS) 細胞を用いた顎骨疾患病態解明へのアプローチ
小野寺晶子、柴原孝彦、東俊文
歯科学報 118 巻 4 号 293-299,2018
- 3) デジタルファブ리케이션が変える歯科医療～基礎と臨床の架け橋ファブラボ TDC～
片倉朗、松永智、菅原圭亮、小高研人、後藤多津子
歯科学報 118 巻 5 号 369-376,2018
- 4) 歯周炎の病因解析
石原和幸
歯科学報 118 巻 6 号 497-504,2018
- 5) 咀嚼嚥下研究部門の経過と展望
山本将仁、大久保真衣、大平真理子、佐々木穂高、佐藤正樹、菅野亜紀、長坂新、四ツ谷護、阿部伸一
歯科学報 119 巻 1 号 1-9,2019
- 6) ファブラボ、口腔感覚と脳機能
後藤多津子

- 歯科学報 119 巻 2 号 83-87,2019
- 7) 感染制御ラボ：歯周病原細菌の病原因子に関する研究の進捗
齋藤淳、今村健太郎、喜田大智、太田功貴、吉川幸輝、山下慶子、北村友里恵、
深澤俊也、国分栄仁、柴山和子、菊池有一郎、石原和幸
歯科学報 119 巻 3 号 165-168,2019
 - 8) 細胞膜タンパク質を標的とする石灰化機構の解明と応用
木村麻記、東川明日香、村松敬、石原和幸、齋藤淳、国分栄仁、柴山和子、菊池
有一郎、櫻井敦朗、喜田大智、大野建州、澁川義幸
歯科学報 119 巻 4 号 301-306,2019
 - 9) 根尖部歯周組織の病態生物学
村松敬、木村麻記、東川明日香、大野建州、菊池有一郎、喜田大智、国分栄仁、
柴山和子、櫻井敦朗、澁川義幸、齋藤淳、石原和幸
歯科学報 119 巻 5 号 365-370,2019
 - 10) 遺伝疾患における遺伝子治療:低ホスファターゼ症の酵素補充 遺伝子治療
笠原正貴、高橋有希、新谷誠康、東俊文
歯科学報 119 巻 6 号 469-474,2019
 - 11) 低ホスファターゼ症の臨床像
新谷誠康、笠原正貴、高橋有希、東俊文
歯科学報 120 巻 1 号 10-14,2020
 - 12) 骨格筋連結部の形態形成と形態維持機構の解明を目指して：超高齢社会に向けた基
盤研究
佐藤正樹、山本将仁、石束叡、内藤哲、大久保真衣、大平真理子、佐々木穂高、菅
野亜紀、石川昂、四ツ谷護、渡邊章、楊隆強、西山明宏、安松啓子、阿部伸一
歯科学報 120 巻 3 号 277-284,2020
 - 13) 歯髄領域による破歯細胞の分化調節メカニズム
溝口利英、西田大輔
歯科学報 120 巻 4 号 381-390,2021
 - 14) マウスにおける脂肪と糖の口腔内センシング機構
安松啓子、永井由美子、多田美穂子、中田悠
歯科学報 121 巻 1 号 1-8, 2021
 - 15) 超音波エラストグラフィを用いた舌の硬さ、厚さの解析~舌の硬さは舌機能指標に
なりえるか?~
大久保真衣、三浦慶奈、山本将仁、大平真理子、佐藤正樹、四ツ谷護、阿部伸一
歯科学報 121 巻 2 号 91-98, 2021
 - 16) TSLP による破骨細胞分化制御機構と歯周炎との関わり
大野建州
歯科学報 121 巻 3 号 247-253,2021
 - 17) 骨質解析からアプローチした顎口腔系運動器の構造特性解明
笠原正彰、松永智、染屋智子、北村啓、小高研人、阿部伸一、服部雅之
歯科学報 121 巻 4 号 357-364,2021
 - 18) 顎下腺における唾液分泌量サーカディアンリズム機構の解明
佐藤涼一、澁川義幸、杉原直樹

歯科学報 122 巻 1 号 1-7,2022

- 19) 顔面エピテーゼ製作における口腔内スキャナ応用の試み
中島純子
歯科学報 (印刷中)
- 20) 東京歯科大学研究ブランディング事業 (顎骨疾患プロジェクト) 5 年間の研究成果
報告
山口朗
歯科学報 (印刷中)

**東京歯科大学同窓会会報への掲載記事「東京歯科大学研究ブランディング事業からの
情報発信シリーズ」**

- 1) 東京歯科大学研究ブランディング事業からの情報発信
村松敬
東京歯科大学同窓会会報 413 号 2018
- 2) 東京歯科大学研究ブランディング事業シンポジウムを開催しました
山口朗
東京歯科大学同窓会会報 414 号 2018
- 3) 口腔マイクロバイオーーム解析
石原和幸
東京歯科大学同窓会会報 415 号 2019
- 4) おいしく味わい, 楽しくおしゃべりしている時, 私たちの脳はどんなふうに活動しているのか
後藤多津子
東京歯科大学同窓会会報 416 号 2019
- 5) 咀嚼嚥下研究部門の経過と展望
阿部伸一
東京歯科大学同窓会会報 417 号 2019
- 6) ファブラボ研究部門の経過と展望
片倉朗
東京歯科大学同窓会会報 418 号 2019
- 7) 先天性顎骨疾患研究のニューパラダイム
東俊文
東京歯科大学同窓会会報 420 号 2020
- 8) 疾患予防における口腔機能の可能性を味覚のテーマで追及
安松啓子
東京歯科大学同窓会会報 421 号 2020
- 9) 上皮が産生するサイトカインの歯周炎における役割

- 大野建州
東京歯科大学同窓会会報 422号 2020
- 10) 超音波エラストグラフィを用いた舌の硬さは舌機能指標になりえるか？
大久保真衣、三浦慶奈
東京歯科大学同窓会会報 423号 2021
- 11) 予知性の高い歯周組織再生を目指して
齋藤淳、青木栄人、吉田航、松上大亮
東京歯科大学同窓会会報 424号 2021
- 12) 細胞内外シグナリングによる象牙質再生創薬とその制御
澁川義幸、木村麻記、黄地健仁
東京歯科大学同窓会会報 425号 2021
- 13) あなたの最期は？～過去を遡る法歯学の挑戦～
石川昂
東京歯科大学同窓会会報 426号 2021
- 14) 低ホスファターゼ症の遺伝子治療～希望の道を拓けよう！～
高橋有希
東京歯科大学同窓会会報 427号 2022
- 15) 「東京歯科大学研究ブランディング事業」5年間の成果報告
山口朗
東京歯科大学同窓会会報 428号 2022

雑誌等

澁川義幸

- ・なぜ「歯が痛くなるの？」歯痛発生のメカニズム

公益財団法人8020推進財団会誌、19：26-29、2019

澁川義幸、木村麻記、東川明日香、小倉一宏、望月浩幸、河野恭介、安藤正之、西孝一、桜井薫

- ・「美味しく食べる」をサポートする味覚の科学 第一回：機能解剖学的視点から見た味覚

日本歯科評論、78(7)：149-153、2018

澁川義幸、木村麻記、東川明日香、大山定男、大房航

- ・「美味しく食べる」をサポートする味覚の科学 第二回：私たちの体を守り維持する味覚の機能

日本歯科評論、78(8)：153-157、2018

澁川義幸

- ・新人もベテランも知りたい！SRPで痛みが生じるサイエンス

歯科衛生士、44（11）：24-32、2020

澁川義幸

- ・急性炎症時はSRPの痛みを感じやすいのでしょうか。読者が本当に聞きたいこと、全部答えます。

歯科衛生士、45（6）：84、2021

澁川義幸、木村麻記、黄地健仁、大山定男、倉島竜哉、櫻井健、陽田みゆき、小倉一宏、市川秀樹、Sobhan Ubaidus、黒田英孝、大房航

- ・歯痛制御から歯を再生誘導できるか：歯髄/象牙質疾患への分子創薬の挑戦：「歯髄」をめぐる基礎と臨床の架け橋

歯界展望、138（6）、1120-1126、2021

後藤多津子

- ・味の相乗効果でおいしく食べて健康を守る

NHK ガッテン！春号 vol. 56 2022 p60 主婦と生活社

特許取得

菅野亜紀

- ・口腔ケア支援ツール
特許第6673877号,2017

奥西勲、澁川義幸、木村麻記

- ・歯のケア用組成物及び象牙質における石灰化促進方法
特許、PX574KNJ、2021、日本

奥西勲、澁川義幸、木村麻記

- ・歯のケア用組成物及び象牙質における石灰化促進方法
特許、PCT/JP2021/047722、2021、外国

テレビ出演

笠原典夫

- ・緊急！公開大捜索'17夏 TBS テレビ（全国ネット）2017年8月9日（水）

澁川義幸

- ・ジョブチューン アノ職業のヒミツぶっちゃけます！（TBS系列）2018年2月24日

安松啓子

- ・クローズアップ現代+NHK 総合 2019年6月13日放送
「あなたは”脂肪味”を感じますか？最新研究！味覚が健康を左右する」
- ・世界一受けたい授業 日テレ 2019年10月12日放送
「第6の味覚「脂肪味」を研ぎ澄まして痩せる方法教えます！」
- ・健康カプセルゲンキの時間 TBS 系列 2019年10月27日放送
「デブ味覚」
- ・あさイチ NHK 総合 2020年2月26日放送
「新情報！本当にカラダによい食事スペシャル」

佐藤涼一

- ・ためしてガッテン！ NHK 総合 2019年5月8日放送

「あなたの歯みがきが変わる！常識大転換スペシャル」

片倉朗

- ・カンブリア宮殿 テレビ東京 2020年4月23日放送

「もう神の手はいらない！？VRで最先端医療」

後藤多津子

- ・＜国内放送＞ NHK 総合 2021年9月22日、12月27日放送

ガッテン！「開け！スリムへの道 新感覚☆食べ過ぎ防止術」最新研究大公開 SP

- ・＜国際放送＞ NHK ワールド・プレミアム 2021年9月22日、9月23日放送

ガッテン！「開け！スリムへの道 新感覚☆食べ過ぎ防止術」最新研究大公開 SP

- ・＜アメリカ放送＞ NHK World-Japan 2021年11月放送（USA）

ガッテン！「開け！スリムへの道 新感覚☆食べ過ぎ防止術」最新研究大公開 SP

新聞掲載

松永智 他

- ・日刊工業新聞 2020年1月14日

「下顎骨の構造解明：東京歯科大学・阪大 疾患治療に道」

Ⅲ 事業収支決算

1. 事業全体の収支決算

図14に示すように、本事業に対し文部科学省より私学事業団を通じて経常費補助金（特別補助金）として2017年度3500万円、2018年度は3600万円、2019年度は2000万円が大学に交付された。各年度の大学からの補助金及び本事業の事業費は図14に示す。5年間の事業において文部科学省からの特別補助金は9100万円、大学からの補助金は9190万円で、本事業の5年間における事業費は16790万円であった。

図14 本事業事業費

年度	文科省特別補助金	大学補助金	事業費合計
2017	3500	0	2000
2018	3600	200	3800
2019	2000	2100	4100
2020	0	3330	3330
2021	0	3560	3560
合計	9100	9190	16790

(万円)

2. 各年度事業収支

2017年度事業収支

予算2,000万円

【支出内訳】

1. 基礎・臨床融合研究チームへの配分

計1,200万円

- ・分子・細胞生物学グループ（リーダー：東俊文教授）
- ・感染制御グループ（リーダー：石原和幸教授）

400万円
400万円

・ファブラボグループ（リーダー：後藤多津子教授）	400万円
2. <u>若手研究者への研究費助成</u>	<u>計660万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト研究助成（8名×50万円）	400万円
・顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成（5名×40万円）	200万円
・Travel Award（4名×15万円）	60万円
3. <u>共通費</u>	<u>計140万円</u>
・研究ブランディング事業ホームページ制作費	
・共催セミナー謝金	
・会議費	
・その他	

2018年度事業収支

予算3,800万円

【支出内訳】

1. <u>基礎・臨床融合研究チームへの配分</u>	<u>計1,600万円</u>
・分子・細胞生物学グループ（リーダー：東俊文教授）	400万円
・感染制御グループ（リーダー：石原和幸教授）	400万円
・ファブラボグループ（リーダー：後藤多津子教授）	400万円
・咀嚼嚥下グループ（リーダー：阿部伸一教授）	400万円
2. <u>顎骨疾患プロジェクト内競争的研究資金</u>	<u>計600万円</u>
3. <u>若手研究者への研究費助成</u>	<u>計1,255万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト研究助成（8名×50万円）	400万円
・顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成（7名×40万円）	280万円
・Travel Award（5名×25万円）	125万円
・ワーキンググループへの配分	450万円
4. <u>共通費</u>	<u>計345万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト英文校正費助成	
・共催セミナー謝金、旅費	
・会議費	
・その他	

2019年度事業収支

予算4,100万円

【支出内訳】

1. <u>基礎・臨床融合研究チームへの配分</u>	<u>計1,600万円</u>
・分子・細胞生物学グループ（リーダー：東俊文教授）	400万円
・感染制御グループ（リーダー：石原和幸教授）	400万円
・ファブラボグループ（リーダー：片倉朗教授）	400万円
・咀嚼嚥下グループ（リーダー：阿部伸一教授）	400万円
2. <u>顎骨疾患プロジェクト内競争的研究資金</u>	<u>計600万円</u>
3. <u>若手研究者への研究費助成</u>	<u>計1,230万円</u>

・顎骨疾患プロジェクト研究助成（8名×50万円）	400万円
・顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成（7名×40万円）	280万円
・Travel Award（5名×20万円）	100万円
・ワーキンググループへの配分	450万円
4. <u>共通費</u>	<u>計670万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト英文校正費助成	
・共催セミナー謝金、旅費	
・会議費	

2020年度度事業収支

予算3,330万円

【支出内訳】

1. <u>基礎・臨床融合研究チームへの配分</u>	<u>計1,600万円</u>
・分子・細胞生物学グループ（リーダー：東俊文教授）	400万円
・感染制御グループ（リーダー：石原和幸教授）	400万円
・ファブラボグループ（リーダー：片倉朗教授）	400万円
・咀嚼嚥下グループ（リーダー：阿部伸一教授）	400万円
2. <u>顎骨疾患プロジェクト内競争的研究資金</u>	<u>計400万円</u>
3. <u>若手研究者への研究費助成</u>	<u>計1,230万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト研究助成（4名×50万円）	200万円
・顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成（7名×40万円）	280万円
・顎骨疾患ワーキンググループ	450万円
4. <u>共通費</u>	<u>計100万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト英文校正費助成	
・共催セミナー謝金、旅費	
・会議費	

2021年度度事業収支

予算3,560万円

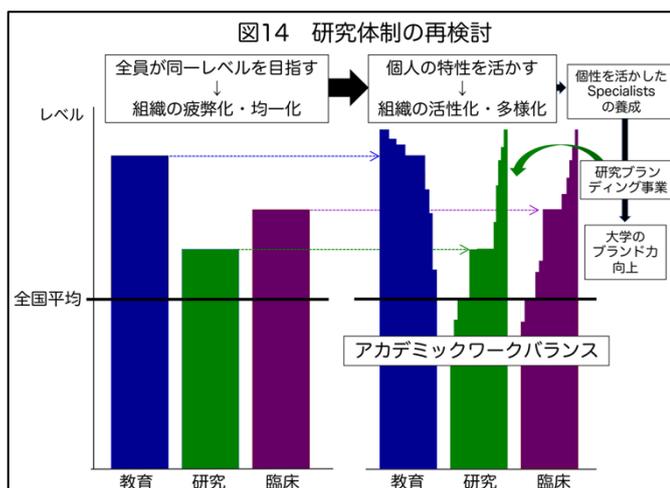
【支出内訳】

1. <u>基礎・臨床融合研究チームへの配分</u>	<u>計1,600万円</u>
・分子・細胞生物学グループ（リーダー：東俊文教授）	400万円
・感染制御グループ（リーダー：石原和幸教授）	400万円
・ファブラボグループ（リーダー：片倉朗教授）	400万円
・咀嚼嚥下グループ（リーダー：阿部伸一教授）	400万円
2. <u>顎骨疾患プロジェクト内競争的研究資金</u>	<u>計500万円</u>
3. <u>若手研究者への研究費助成</u>	<u>計660万円</u>
・顎骨疾患プロジェクト研究助成（6名×50万円）	300万円
・顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成（9名×40万円）	360万円
4. <u>共通費</u>	<u>計800万円</u>

- ・国際シンポジウム
- ・顎骨疾患プロジェクト英文校正費助成
- ・共催セミナー謝金、旅費
- ・会議費

IV. 今後の研究体制について

「教育、研究、臨床」は歯科大学における重要な3本柱である。教員全員がこれら3つの柱を同一の高いレベルに到達することが理想的であるが、それを目指す各教員の負担が大きくなり、組織が疲弊化・均一化する可能性がある（図15左グラフ）。この点を防ぐには、各教員の特性（得意分野）を伸ばすことに重点を置き、個性を活かして「教育、研究、臨床」



」のそれぞれの specialist を育成することにより、組織の活性化・多様性が期待できる（図15右グラフ）。そのため、本事業では「研究」に高い比重を設定した specialist の育成を支援し、大学のブランド力向上に貢献することを目指した。「教育、研究、臨床」の各領域でこの様な方策により、各領域の specialist を育成することにより、大学における健全な「アカデミック・ワークバランス」の維持が可能になると思われる。本事業推進中に本学執行部の先生方のご理解により、口腔科学研究センターに研究専任の教員（溝口利英准教授、大野建州講師）を配置していただき、彼らの研究活動は自らの研究を推進するだけでなく、若手研究者の育成に大きな貢献をしている。

V. おわりに

本プロジェクトの推進は、東京歯科大学の研究ブランド力を強化し、「最先端の教育と医療をもって社会に貢献する」という本学の「将来ビジョン」を具現化することに多少なりとも貢献できた。

本事業では、「論文の数から質への変換」を目標として研究を推進し、事業参加者の研究レベルを向上させることができた。近年、研究活動の評価はいくつかの数値化された指標で評価される時代となってきた。本事業の推進により、より多くの研究者がこれらの指標に傾注して研究活動を推進するようになってきたことは、今後の本学の研究活動の活性化に貢献できた点と言える。しかし、この様な流れに沿った研究活動評価は重要であるが、ともするとこれらの数値偏重となることもある。また、研究

成果を社会に還元する社会実装が重要な時代にもなっている。本事業期間では企業との共同研究の数が限られており、十分な産学連携活動ができなかったため、今後は本学においても知的財産戦略を強化して、社会実装に向けた事業の推進が必要である。

研究活動の目標は、数値化された研究成果の指標を目指すのではなく、口腔科学、生命医科学分野などの発展や社会実装に貢献できる研究成果を目指し、論文の数値的評価は後からついてくるものという余裕を持って、自由に楽しく、新しい発見の喜びを味わえる研究を推進することである。このような意識を持って研究活動を行うことにより、東京歯科大学の「教育・研究・臨床の3本の矢」をさらに骨太なものとし、総合的なブランド力の獲得が可能となる。その結果「高雅で気高い学風はけっして失われることなく、永遠に続く（高雅学風徹千古）」大学となるであろう。2022年度は、このような気概を持って、次世代の研究課題を探索することも含めて顎骨疾患プロジェクトを推進中である。