

## 大学院セミナー報告(11)

大学院セミナーの日時, 場所, 演者, タイトル, 講演要旨を報告します.

### 大学院特別セミナー

タイトル: 英国軍隊における 歯科医療教育

演 者: Brigadier N M Young (British Forces Germany Health Service)

日 時: 2012年 7月25日(水) 10時30分~11時30分

場 所: 創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

### 第263回大学院セミナー

タイトル: 口腔内カメラの動画映像を見ながら行う診療システムとそれを用いた臨床教育の利点について

演 者: 藤江 英宏 (藤江デンタルクリニック・院長)

講演要旨:

一般に口腔内カメラは治療部位を患者に見せて説明するための道具として使われてきました。一方、私は10年前に口腔内カメラの動画映像をモニターで見ながら治療する方法を考案し、それ以来日々の診療に役立ててきました。口腔内カメラの映像は鮮明で数倍~20倍に拡大されています。そのためこの映像を見ながら治療することで診断と治療の精度を上げることができます。この治療方法は医科では内視鏡治療として一般に普及している技術です。

この技術を学生教育に使うと、口腔内で繰り返し広げられる微細な治療手技を大きなモニターで手に取るように見せることができます。

今回は口腔内カメラの映像を見ながらどんな治療が可能なのか、そして臨床教育に活用した場合の利点についてマネキンを用いたデモンストレーションと実際の診療ビデオで解説したいと思います。

先生方にご興味を持って取り組んでいただけるなら、できるだけ技術協力をしたいと考えております。

日 時: 2012年 7月30日(月) 17時30分~19時00分

場 所: 創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

### 第264回大学院セミナー

タイトル: 新インプラント (オクタフィックス®) の臨床応用

演 者: 蒔田 真人 (敬天堂歯科医院・院長)

日 時: 2012年 9月 5日(水) 17時30分~19時00分

場 所: 創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

## 第265回大学院セミナー

タイトル：健康政策の新たな展開

演 者：外山 千也（厚生労働省健康局長）

講演要旨：

平成12（2000）年から始まった「健康日本21」が今年度で終了し、来年度から「第二次健康日本21」が始まるにあたり、その現状と課題、今後の展望について講演していただく。

すでに、平成24（2012）年7月10日の官報（号外）に、「国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針の全部を改正する件」として大臣告示が掲載されており、新たな数値目標も明らかとなっている。来年度からの健康づくり政策の考え方等を講演していただき、われわれの「国民の健康づくり」への理解を深めるとともに、今後の推進に協力する一助としたい。

日 時：2012年8月25日(土) 10時30分～11時30分

場 所：本館6階 602教室

## 第266回大学院セミナー

タイトル：中軸骨格の形態発生の分子基盤

—蛍光イメージングで見るボディプランと骨形態疾患—

演 者：飯村 忠浩（東京医科歯科大学・グローバル COE・口腔病理学講座・准教授）

講演要旨：

先天性の骨格形態異常は、胚発生の形態形成期の障害による異骨症（Dysostosis）と骨格形成期の障害による異形成症（Dysplasia）として古典的には記述されている。異形成症に関わる分子の多くは、軟骨細胞や骨芽細胞の分化にかかわる因子であることが多く、その代表例はRUNX2の異常による鎖骨頭蓋異形成症である。しかしながら、異骨症は、胚の形態形成という広範な現象に関わるためその生物医学的な基盤を理解するのが困難であることが多い。

私たちは、胚発生の3胚葉の確立期から形態形成期のボディプランにおいて、分節的構造を担う時計遺伝子と胚の位置情報を担うHox遺伝子群について、胚個体のライブイメージング法などの手法を用いて解析を続けてきた。これら2つの分子システムが協調して初めて正常なボディプランが確立されること、またこれらの進化的に保存された協調性とわずかな修飾が、系統発生のバリエーションを生み出すらしいことも明らかになってきた。また、近年になって、時計遺伝子の変異が脊椎肋骨異骨症の原因となることも明らかになってきた。

本セミナーでは、胚のボディプランにおけるこれら2つの分子システムの協調性が脊椎動物の中軸骨格形態にバリエーションを与えるのに都合のよいシステムであることを紹介し、モデルマウスを用いた脊椎肋骨異骨症の病態解析について議論させて頂きたい。

日 時：2012年9月18日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

## 第267回大学院セミナー

タイトル：副甲状腺ホルモン投与で誘導される骨小腔周囲の骨基質溶解について

演 者：本郷 裕美（北海道大学大学院歯学研究科硬組織発生生物学）

## 講演要旨：

1960年代に Belanger は、副甲状腺ホルモン (PTH) 投与後に、骨細胞が周囲の骨基質ミネラルを溶解する osteocytic osteolysis (骨細胞性骨溶解) を提唱したが、その現象の有無および詳細は明らかになっていない。その一方で、規則的な骨細管系が発達する成熟骨と不規則な骨細管系を示す幼弱骨とでは、骨細胞の機能を区別して検索する必要があると思われる。よって、我々は、マウスに外頸静脈から PTH を直接投与し、数時間後の皮質骨および骨幹端骨梁の骨細胞・骨小腔の変化について組織化学的に検索した。

生後11週齢の野生型マウスおよび  $c\text{-src}^{-/-}$  マウスに human PTH (1-34; 80 mg/kg) を外頸静脈から投与し、6時間後の皮質骨の骨細胞を電顕観察、および von Kossa 染色、プロトンポンプ、酸性フォスファターゼ (ACP) の組織化学を行った。

PTH 投与6時間後の皮質骨では、骨細胞の骨小腔が拡大しているのが観察され、その周囲には von Kossa 陽性を示さない未石灰化骨基質が認められた。一方、PTH 投与後の骨幹端骨梁ではこのような骨小腔の拡大は観察されなかった。PTH 投与後の皮質骨骨細胞は、プロトンポンプ陽性反応および ACP 陽性反応を示したことから、骨細胞性骨溶解の可能性が強く示唆された。その一方で、破骨細胞が骨小腔内に入り込み局所的な骨吸収を行う可能性が否定できないことから、破骨細胞の機能不全を示す  $c\text{-src}^{-/-}$  マウスを用いて PTH 投与を行ったところ、同様の結果を得た。

以上の結果より、PTH 投与により、骨幹端部の骨細胞ではなく皮質骨の骨細胞が周囲の骨基質溶解を行う可能性が推測された。

日 時：2012年9月24日(月) 17時30分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

## 第268回大学院セミナー

タイトル：歯科研究と栄養疫学研究の出会い

—BDHQ を歯科研究に活かすための理論と技術—

演 者：佐々木 敏 (東京大学大学院医学系研究科・教授)

## 講演要旨：

口は食べ物の入口であり、食べ物は口に入れられ、噛まれ、飲み込まれないと (実際にはもっと複雑であるが)、摂取されたことにはならず、健康への寄与も害もない。したがって、口腔の健康を守り、摂食嚥下機能の健全な保持を目的とする歯科医学は食べ物を食べ物たらしめている医学・医療である。たとえば、義歯の状態や本数が、いくつかの抗酸化栄養素 (ビタミン C, カロテノイド類, ビタミン E など) を豊富に含む食品 (野菜, 果物) の摂取量と有意な関連を示すことや、その結果として、それら栄養素の血中濃度とも相関すること、それがその後の歯周病の発生に有意に関連していることなどが日米両国から報告されている。また、若年女性ではあるが、噛む力を要するいわゆる硬い食べ物をたくさん摂取している人ほど肥満度が低く、腹囲が細いという報告もある。前者は栄養生化学に、後者は栄養生理学に属する知見であるが、いずれも実験室で行われた実験ではなく、実世界のなかでの観察によって明らかにされた「栄養疫学」に属する研究である。一方、シヨ糖の過剰摂取とう歯との関連はすでに明らかであるが、シヨ糖摂取量とう歯の発生率との関連に関する疫学研究はそれほど多くない。ほとんどの研究が、甘味食品や甘味飲料の摂取頻度といったレベルに留まっている。栄養疫学研究では、摂取した食品名とその重量と、食品成分表に記載されている成分値を用いて、各栄養素の摂取量を対象者ごとに推定するが、日本食品標準成分表にはシヨ糖の成分値が記載されていない。そのため、シヨ糖摂取量の健康影響に関する栄養疫学研究はわが国ではほとんど試みられていない。これは、栄養疫学を支える基礎学問のひとつである食品学の問題である。歯科医学が特に予防の観点から社会に貢献できるとす

れば、そのうちのいくらかは栄養疫学を介したものであろう。これは、歯科医学と栄養疫学が協力して研究を行なう必要性を示している。しかしながら、栄養疫学の基礎となる栄養学も疫学も歯科医学の教育のなかではじゅうぶんではないと聞いている。逆もまた真なりであり、栄養教育のなかでも疫学教育のなかでも（残念ながら両方ともわが国では極めて低調であるが）、歯科疫学が話題に上がることは最近まで乏しかった。しかしながら、食べ物は口を通じて体内に入ることを考えれば、両分野の協力は不可欠であり、かつ、極めて自然なことは自明であろう。

日 時：2012年10月30日(火) 17時30分～19時

場 所：創立30周年記念棟大議室「常念岳」

略歴 1981年 京都大学工学部卒業, 1989年 大阪大学医学部卒業

1994年 医学博士 (大阪大学), 1994年 医学博士 (ルーベン大学大学院医学研究科)

現職 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 社会予防疫学分野 教授

- 1) Sasaki S, et al. Self-reported rate of eating correlates with body mass index in 18-y-old Japanese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 ; 27 : 1405-10.
- 2) 佐々木 敏. わかりやすい EBN と栄養疫学. 同文書院, 2005.

#### 第269回大学院セミナー

タイトル：舌圧測定を通して見た咀嚼・嚥下の最新像

演 者：小野 高裕 (大阪大学大学院歯学研究科顎口腔機能再建学講座・准教授)

講演要旨：

咀嚼・嚥下・構音などの口腔機能はすべて舌が口蓋と接触することなしには成立しないと言っても過言ではない。舌と口蓋との接触様相は、目的に応じた一定のパターンを持ち、そのパターンの崩れが機能障害に結びつくことは古くから知られていたが、それを定量的・客観的に評価することは困難であった。我々は口蓋に貼付できる極薄型のセンサシートを開発し、硬口蓋各部における舌圧発現の順序性、持続時間、強さ、積分値などのパラメータから、咀嚼・嚥下における舌運動のバイオメカニカルな効果を評価する方法を確立した。今回は、これまで得られた知見をもとに、健常者の咀嚼・嚥下における舌圧発現パターンと嚥下障害患者における舌圧パラメータの異常について解説し、摂食・嚥下リハビリテーションにおける応用例と今後の可能性について紹介したい。

日 時：2012年11月 8 日(木) 18時00分～19時30分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第270回大学院セミナー

タイトル：骨免疫学に関わる 2 つのシグナル伝達分子

演 者：松口 徹也 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学講座・教授)

講演要旨：

骨代謝と免疫の機能的連関が「骨免疫学」と呼ばれる新たな研究領域として注目されている。私達は Toll-like receptor (TLR) 下流で MAP キナーゼ活性調節に関わる 2 つのシグナル伝達分子, Cot/Tpl 2 (セリンスレオニンキナーゼ) と DUSP 16 (aka MKP-M, MKP-7) (JNK 特異的のフォスファターゼ) の免疫担当細胞における役割に注目し、そのサイトカイン産生やヘルパー T 細胞分化における生理的機能について研究を進めてきた。一方、骨代謝における MAP キナーゼ活性の重要性も知られてお

り、Cot/Tpl 2 と DUSP 16 の 2 つの分子は、各種刺激に対する骨芽細胞内の MAP キナーゼ活性調節にも重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。骨芽細胞分化やメカニカルストレス応答性における Cot/Tpl 2, DUSP 16 の役割など、両遺伝子のノックアウトマウスの解析結果を含めた私達の最近の知見について概説したい。

日 時：2012年11月27日(火) 17時30分～19時00分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第271回大学院セミナー

タイトル：診療環境に応じた摂食・嚥下リハビリテーション

演 者：三串 伸哉（東京医科歯科大学大学院高齢者歯科学講座・大学院専攻生）

講演要旨：

これからの日本では高齢化社会が更に進み、高齢者や全身疾患を有する患者が増加し、歯科の診療体制は変化を余儀なくされる。また、そのような患者に対しては訪問診療が必要となり、都市部以外では十分な歯科医療の供給が課題となる。昨今歯科医師による摂食・嚥下障害への対応が盛んになっており、歯科医師には一般診療はもちろん、最終的な目的として食べられることへのアプローチが求められる。

今回のセミナーでは今までの研究や経験から診療環境に応じた摂食・嚥下リハビリテーションを説明し、その役割や具体的な介入方法を紹介し、訪問診療や摂食・嚥下リハビリテーションの臨床に興味をもって頂きたいと同時に新たな研究のきっかけにして頂きたいと考える。

日 時：2012年12月13日(木) 18時00分～19時00分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第272回大学院セミナー

タイトル：有限要素法による歯の移動解析

演 者：福井 寿男（愛知学院大学歯学部特殊基礎研究所・教授）

講演要旨：

歯科矯正治療では、金属ワイヤーの弾性力を利用して歯に矯正力を作用させます。歯に矯正力が作用すると、歯根膜を介して歯根の周囲に圧迫側と牽引側が生じます。圧迫側の歯槽骨表面は骨吸収し、逆に牽引側の歯槽骨表面には骨を形成します。したがって、矯正方法が適切であるかを判断するためには、まず、歯に加わる荷重と歯根膜の応力分布を知ることが必要であります。

これまで、歯の移動の予測計算は多々ありますが、いずれも 2 次元計算によるものや、タイポドントとで行われてきたものが多い。これらの手法では、歯の各方向における矯正力が明瞭でなく、しかも歯根膜を考慮していないために歯の移動解析としては不十分であります。

歯科矯正治療の初期段階では、金属ワイヤーを大きく変形させて歯を移動させるが、歯の移動に伴い、金属ワイヤーの変形量は徐々に小さくなります。歯の移動には強すぎず、弱すぎない適正な矯正力の持続が必要で、その適正な矯正力は、治療の初期段階であるか最終段階であるかを問わず変化せず、一定の値となることが必要であります。したがって、臨床では Co-Cr 合金、Ni-Ti ワイヤ、TMA ワイヤおよびステンレス等の矯正用ワイヤーを応用した場合、ワイヤーの変形量に応じて矯正力が直線的に大きくなるため、矯正治療の初期段階では比較的剛性の弱いワイヤーを用い、矯正治療の進行に伴って剛性の強いワイヤーに順次交換しています。現状では、持続的力が得られる Ni-Ti 合金ワイヤー

や治療目的に応じた色々な材料および形状の矯正用スプリングが考案され臨床に応用されております。そのスプリングの性能評価は、歯にスプリングを装着した時点（すなわち、スプリングの初期の活性化時）の力系からのみ評価されています。歯の移動をシミュレーションするためには、この力系の変化と歯の移動を具体的に示すことが重要と考えます。

本講演では、矯正装置の長時間にわたる歯の移動を力系の変化を考慮したシミュレーションシステムによるスプリングの性能評価について解説します。

日 時：2013年2月1日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

略歴：1970年 愛知学院大学・歯学部卒業。同歯科理工学講座 助手

1978年 米国カリフォルニア大学 サンフランシスコ校客員教授（1979年まで）

2000年 豊橋技術科学大学客員教授（2003年3月まで）

2002年 愛知学院大・歯学部・特殊基礎研究 教授

2012年 名古屋大学非常勤講師

現職：愛知学院大学・大学院・歯学研究科 教授

日本歯科理工学会・副会長

日本学術振興会・先端材料技術176部会委員会委員

独立行政法人・日本学術振興会・特別研究員等審査委員

#### 第273回大学院セミナー

タイトル：除痛の本質的意義を分子薬理学的に捉える

（痛みの統合的理解：慢性疼痛-睡眠障害-情動障害の分子相関解析）

演 者：成田 年（星薬科大学薬理学講座・教授）

講演要旨：

痛みは元来、生体の防御反応というバイタルサインの役割を有するが、慢性疼痛やがん性疼痛ではこれを逸脱し、生体にとって痛みを提供するだけの病態像そのものになってしまう。また、バイタルサインとしての痛みは、実は炎症の進行や、がん細胞の増殖／亢進の手助けとなってしまう。痛みの我慢という誤った認識の時代から、痛みを取り除く正義を議論する時代への移り変わりを、“統合分子理解”というコンセプトで解説する。

日 時：2013年3月18日(月) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第274回大学院セミナー

タイトル：細菌とウイルスの重感染メカニズム

演 者：川端 重忠（大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室・教授）

講演要旨：

A群レンサ球菌（group A streptococcus: GAS）は、ヒトの表皮や咽頭に感染し、扁桃腺や膿痂疹などを引き起こす。1980年代後半より出現した劇症型 GAS 感染症は、毒素性ショック症候群、壊死性筋膜炎を発症し、致死率が30～70%と高く、抜本的な治療方法は確立されていない。劇症型 GAS 感染症に関与する病原因子がいくつか指摘されているが、同感染症の発症機構の全容解明には至っていない。

劇症型 GAS 感染症の発症原因を考えると、菌側以外の要因も重要である。そこで、IAV との混合感染による劇症型 GAS 感染症発症の可能性を調べた。IAV は、上気道などの呼吸器粘膜に感染し、発熱、悪寒、全身倦怠感などを呈する。重篤な場合、肺炎を併発して死亡する。IAV が起因となる肺炎は、IAV 感染後二次的に細菌感染することによる。本邦において、IAV と GAS との複合感染による劇症型 GAS 感染症発症についての症例報告は存在しなかったが、2009年に堺市において、IAV 感染に伴った劇症型 GAS 感染症の発症例が報告され、混合感染による劇症型 GAS 感染症が現実に発症していることが示された。

我々は、IAV との経鼻混合感染による劇症型 GAS 感染症の可能性について検討した。マウスに非致死量の IAV を感染させ、その2日後に非致死量の GAS を感染させると、90%以上のマウスが GAS による敗血症で死亡した。さらに、IAV の肺胞上皮細胞への感染が、同細胞への GAS の付着・侵入および肺での GAS の増殖を促進させ、つづいて肺での炎症性サイトカインの産生増強と炎症性細胞浸潤を誘導し、重篤な肺炎を起こすことを明らかにした。肺での炎症に伴い、組織破壊部分より GAS が血流に乗って各臓器に拡散、増殖することにより、敗血症を引き起こし、劇症型 GAS 感染症に至ることも示唆した。さらに、IAV 感染細胞の表面に存在する IAV 粒子と GAS 菌体が直接結合することを見出し、GAS 表層の構成成分と IAV の表層分子のなかに、両者の結合に関与する分子が存在することが推測された。そこで、それらの分子の同定を試みたところ、IAV ヘマグルチニン分子と GAS 莢膜が該当分子であり、これらが肺胞上皮細胞の IAV 感染による GAS 細胞への付着・侵入の増強に強く関与することを明らかにした。

混合感染による劇症型 GAS 感染症の発症機序が、細菌の組織への付着・侵入のみならず、自然免疫の低下、炎症性免疫応答の増強など、さまざまな要因が絡まりあった複雑なものであることが考えられる。それゆえ、それらの要因の作用機序を見定めたうえで、それらがどのように組み合わせられて重篤化するのか、更に検討する必要がある。

日 時：2013年2月8日(金) 18時00分～19時30分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第275回大学院セミナー

タイトル：オゾン水によるインプラント体の表面改質について

演 者：村上 弘（愛知学院大学歯学部高齢者歯科学講座口腔インプラント科・教授）

講演要旨：

現在、顎骨に埋入されるインプラント体は、主としてチタンで製作されているが、数年前から、このチタン表面に経時的に炭素化合物が付着し、オッセオインテグレーションに影響を与えていると言われている。この表面状態を改質することにより、成功率のさらなる高度化、治癒期間の短縮化が図れるのではないかと考えられ、その改質方法が考案されてきた。UCLA の小川らは、埋入手術直前にインプラント体を紫外線処置し、炭素化合物を除去する方法を考案した。この方法は非常に効率よく、チタン表面を改質できるが、手術中に処理時間約20分という時間的喪失、インプラント体の交換不可、機器の経済的負担などの欠点を有している。そこで、演者はオゾン水の強い酸化力を利用すれば、これらの欠点を克服して、チタン表面の改質ができるのではないかと考えた。一方、オゾンは3つの酸素原子からなる酸素の同素体で、きわめて強い酸化力をもつ気体である。オゾン水はこのオゾン水を水に溶解させた水溶液である。演者は酸エッチング処理後、9ヶ月経過したチタン表面をオゾン水で洗浄し、炭素化合物への効果を検討するため、洗浄前後のチタン表面を X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) で分析、比較した結果、チタン表面の改質を確認した。また、ぬれ性の変化もそれを裏付ける結果となった。

日 時：2013年5月10日(金) 18時30分～20時00分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

#### 略歴

1981年 松本歯科大学 卒業  
 1985年 愛知学院大学大学院修了（歯科理工学専攻），歯学博士  
 1985年 松本歯科大学助手（歯科補綴学第一講座）  
 1987年 愛知学院大学歯学部助手（歯科補綴学第三講座）  
 1988年 愛知学院大学歯学部講師（歯科補綴学第三講座）  
 2000年 カナダ・ブリティッシュコロンビア州立大学研究員（1年間）  
 2005年 愛知学院大学歯学部准教授（高齢者歯科学講座に名称変更）  
 2009年 愛知学院大学歯学部特殊診療科教授（高齢者歯科学講座口腔インプラント科）

#### 所属学会

日本口腔インプラント学会 専門医・指導医 日本補綴歯科学会 専門医・指導医  
 日本スポーツ歯科医学会 認定医

### 第276回大学院セミナー

タイトル：歯周組織再生療法の最前線

—GTR, GBR に最も効果的な材料と方法—

演 者：川瀬 知之（新潟大学医歯学系歯科基礎移植再生学分野・准教授）

講演要旨：

再生医学・医療の頂上を iPS 細胞や神経再生とすると、歯周再生は裾野といえるかもしれない。しかし、もっとも国民に届いている再生医療であり、QOL 向上に大きく貢献している。これを支えているのが生体材料であり、その進歩が治療法の進歩を牽引していることは言うまでもない。

今回は基礎科学的な見地から個々の歯周再生治療用生体材料の特徴を見直し、現在の臨床使用法が適切かどうか再検討するきっかけとして活用いただけるような内容にしたいと考えている。具体的には、自家骨、HAp や  $\beta$ -TCP などの人工骨（骨充填材）、GTR 膜、エナメル基質蛋白（EMD）、同種骨由来の脱灰凍結乾燥骨（DFDBA）を中心に再評価を試みる。また、PRP（PRF）や培養骨膜シートをもちいた細胞治療については、われわれ自身の最新データならびに国の描いている再生医療の将来像を含めて解説したい。

医療には「リスクがベネフィットを上回ってはいけない」という大原則があり、医薬品・医療機器認可のうらには「有効性よりも安全性のほうを重視する」という原則がある。しかるに、その程度や解釈は国によって開きがある。FDA の認可を受け、アメリカ国内では広く支持されている医薬品・材料のなかには、日本ではなかなか認められないものがある理由の一端はここにある。国内の関連産業を振興させる立場の経産省の戦略やアメリカの対日要求や TPP のことを考えると「じつは流行は作られている」傾向も垣間見えてくる。

あくまで科学的データに評価の根拠を求めつつも、しかしこのような国や企業の世界戦略の実態も頭の片隅において、個々の生体材料の本質を理解する姿勢を維持することが重要である。

日 時：2013年 6 月 6 日(木) 18時30分～20時00分

場 所：実習館 2 階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 略歴

昭和60年 新潟大学歯学部卒業

昭和61年 新潟大学歯学部助手  
 平成3年 マイアミ大学医学部博士研究員（～平成5年）  
 平成4年 新潟大学歯学部講師  
 平成5年 新潟大学歯学部助教授  
 平成9年 カンザス大学医学部客員准教授（～平成10年）  
 平成11年 日本歯科大学新潟生命歯学部非常勤講師（～平成24年）  
 平成24年 日本歯科大学新潟生命歯学部客員教授  
 平成25年 九州大学大学院歯学研究院非常勤講師

主な所属学会

日本再生医療学会（評議員）、日本歯周病学会（評議員）、日本薬理学会（学術評議員）、日本バイオマテリアル学会（一般会員）、日本歯科保存学会（一般会員）、Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society（一般会員）

#### 第277回大学院セミナー

タイトル：PHYSIOLOGY & PATHOPHYSIOLOGY OF BONE REPAIR

（骨修復の病態生理学）

演 者：Dr. Willy Hofstetter（Professor, University of Bern, Switzerland）

講演要旨：

Bone repair is a complex biological process, with a sequence of distinct steps mimicking aspects of fetal bone development. Upon initiation of repair, an inflammatory reaction is followed, depending on the mechanical fixation of the repair site, by endochondral or membranous bone formation. The primary woven bone is subsequently remodeled and replaced by lamellar bone. The individual steps of bone repair are regulated by microenvironments consisting of local and systemic growth factors, of components of the extracellular matrix and of cells. Therapeutic interventions with biological effectors to improve bone repair require an understanding of the environment these agents are acting in, their effects being dependent on concentrations, amounts and site of action.

Inflammatory cytokines like Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-17 can stimulate the development of osteoclasts through a direct action on monocyte/ macrophage lineage cells. Simultaneously, through induction of the release of GM-CSF by mesenchymal cells, these factors support the formation of granulocyte - macrophage colony forming units and thus inhibit osteoclastogenesis. On the other hand, Bone Morphogenetic Proteins (BMP) are potent stimulators of bone formation, but these growth factors induce the synthesis of BMP - antagonists. As a consequence, therapeutic interventions may both encompass the exogenous application of the growth factors as well as the inhibition of the antagonists.

日 時：2013年5月24日(金) 18時00分～19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム

#### 第278回大学院セミナー

タイトル：microRNA 140とそのホスト遺伝子 Wwp2 の機能解析

演 者：中村 幸雄（信州大学医学部整形外科・助教）

## 講演要旨：

microRNAs は長さ21~23塩基程度のノンコーディング RNA 分子群であり、Dicer と Drosha という2つの主要酵素によって処理され、RNA-Induced Silencing Complex (RISC) 複合体を形成しその機能を発揮する。過去に Dicer が骨格発生・形成に大変重要であるという報告があり、Dicer により処理される microRNAs も骨格発生・形成に重要であるといえる。今回、マウス肋軟骨を用いたマイクロアレイにより、軟骨特異的に発現する microRNA 140 (miR-140) を同定した。miR-140は、ゼブラフィッシュおよびマウスにおける *in situ hybridization* 法により軟骨特異的な発現を示したため、軟骨の発生・形成に重要な役割を果たすと仮定し、ノックアウトマウス (KO) を作成した。結果、miR-140 KO は四肢の骨格形成不全を示した。その組織学的メカニズムとして、肥大軟骨細胞の分化を制御することにより骨格発生・形成を制御することを見出した。次に RISC の主要コンポーネントである Argonaute 2 を用いた免疫沈降法により、miR-140の下流因子として Dnpep 酵素を同定し、ゼブラフィッシュを用いて Dnpep が骨格の発生・形成に必須な骨形成蛋白質 (BMP) シグナルを制御することを明らかにした。さらに miR-140の軟骨における直接的な上流因子として Sox 9 を同定した。以上より、miR-140は四肢の骨格形成に必須であり、下流因子 Dnpep と BMP シグナルの制御、肥大軟骨細胞の分化制御、により軟骨発生・形成に重要な役割を果たすことが示された。

miR-140は E3 ユビキチンリガーゼである Wwp 2 遺伝子のイントロン上に存在する。*in situ hybridization* 法を行うと、miR-140同様に、Wwp 2 はマウスおよびゼブラフィッシュにおいて軟骨特異的な発現を示した。また、Wwp 2 は Sox 9 の直接的ターゲットであること、Mediator 複合体の構成成分である Mediator 25と相互作用すること、Wwp 2, Mediator 25, Sox 9 は複合体を形成しながら Sox 9 の転写活性を亢進すること、を明らかにした。ゼブラフィッシュにおいて Wwp 2 あるいは Mediator 25の遺伝子ノックダウンを行うと口蓋奇形を引き起こした。この現象は Sox 9 変異体と類似する。以上より、軟骨において Wwp 2 は Sox 9 の直接的な下流因子であり Mediator 25と複合体を形成しながら Sox 9 を核内移行することによりその転写活性をあげることを示し、さらに miR-140および Wwp 2 は Sox 9 の下流因子として口蓋発生・形成に重要な役割を果たしている事実を明らかにした。

日 時：2013年7月19日(金) 18時00分~19時00分

場 所：実習館2階 総合歯科医学研究所セミナールーム