

大学院セミナー報告(12)

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。

第279回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞吸収性を付与した骨補填材の創製

演 者：土井 豊（朝日大学歯学部歯科理工学教室・客員教授）

講演要旨：

骨アパタイトが数 wt% の炭酸イオンを含有していることに着目し、炭酸含有アパタイト（CA）を合成し、それらの焼結を試み、得られた焼結体の骨補填材としての有用性を検討した。

焼結温度は原材料に含まれる炭酸イオン濃度に比例して低下し、例えば、約12wt% の炭酸イオンを含有する試料では750℃の加熱で緻密度、硬さとも最高となりこの温度で焼結できることを示した。破骨細胞直下の微視的環境を模した弱酸中での溶解挙動は、焼結 CA が脱有機骨アパタイトおよび β -TCP の溶解挙動に極めて類似し、HA 焼結体に比べ著しく溶解し易いことが明らかとなった。また、兎由来破骨細胞培養系で CA、HA、 β -TCP を比較すると、培養2日後の CA 試料表面では破骨細胞の近傍及び下部に、あたかも酸脱灰されたために露呈したと思われる焼結粒が認められ、CA が破骨細胞により吸収されることが確認できた。一方、比較として用いた HA 及び β -TCP 基盤上では吸収窩は認められず、殊に、 β -TCP 基盤上の破骨細胞は基盤から剥離し、その活性を消失している様相を呈していた。同様な結果はマウス由来の破骨細胞を用いた系の遺伝子解析でも確認できた。

ラット頭蓋骨ならびに兎大腿骨欠損部で本焼結体を評価すると、欠損部に材料を埋植しない場合、4週目でも新生骨は形成されにくいものの、本材料を埋植すると、2週目で健全骨側壁から欠損中心部に向かって新生骨が認められた。材料の多くは未だ吸収されずに残存していたが、材料表面に沿って TRAP 陽性細胞が多々観測でき、材料の吸収が進行していることが想像できた。また、多孔体 CA 気孔内でラット骨髓幹細胞を培養すると、得られたハイブリット体は異所性石灰化を示し、骨誘導能を有する培養骨となり得る事が示された。さらに、bFGF などの成長因子の保持能力にも優れ、bFGF と複合化した多孔体 CA は骨新生に富むことが示された。

本講演ではリン酸カルシウム塩の一般的な性質を先ず説明し、CA が生体親和性に優れ、生体内で破骨細胞により吸収され得ることを示し、骨補填材、殊に骨組織工学担体として極めて有用であることを述べる予定です。

日 時：2013年9月5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280回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：幹細胞治療による唾液腺再生療法に関する基礎的研究

演 者：住田 吉慶（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻顎・口腔再生外科学分野・准教授）

講演要旨：

歯科領域においては、顎骨や歯周組織、口腔粘膜など様々な組織が再生医療の対象となっており、顎骨や歯周組織の再生については既に臨床研究が行なわれている。一方で、唾液腺の再生については未だ基礎研究の段階にあり、臨床応用の段階にはない。唾液腺疾患の中で再生治療が必要となるのは、腺組織の破壊による唾液の分泌低下をきたしたものであるが、現在のところ腺組織が萎縮消失した患者を根

治する方法はない。唾液腺は導管系を持ち、血管や神経が高度に組織化された複雑な臓器である。又、機能も多岐にわたるため、その再生は困難である。このような唾液腺の器質的変化を引き起こす疾患の代表として、口腔癌に対する化学放射線治療やシェーグレン症候群による障害が挙げられる。

現在、われわれは、このような難治性の唾液腺萎縮症に対して、障害組織に備わる再生力を幹細胞の移植によって促進させることを目的とした細胞治療の開発に取り組んでいる。具体的には、骨髄や唾液腺に存在する幹細胞分画を用いた萎縮組織再生の可能性について検討を行なっている。骨髄幹細胞による細胞治療に関しては、内在性の骨髄由来細胞が放射線照射後の萎縮唾液腺に取り込まれ、その修復に関与することが既に知られており、その有用性が示唆される。一方で、唾液腺に内在する幹細胞については、唾液腺上皮細胞の浮遊培養によって濃縮される c-kit, Sca-1 を発現する導管由来の細胞群が、腺房細胞の再生を促進させ得ることが示されている。本セミナーでは、放射線障害やシェーグレン症候群による唾液腺萎縮モデルにおいて、われわれが現在までに得ている知見を紹介する。その上で、幹細胞治療による唾液腺の萎縮組織再生メカニズムを、放射線性の他の障害モデル（口腔粘膜炎症など）において得られた知見とも併せて考察し、この治療法の今後の展開を考えてみたい。

日 時：2013年10月3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281回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔癌原発巣のイメージングと切除マージン

演 者：栗田 浩（信州大学医学部歯科口腔外科学講座・教授）

講演要旨：

口腔扁平上皮癌の完全切除は局所制御、ひいては患者の予後に重要である。腫瘍を完全に切除するためには、大きな安全域を伴った拡大切除が望ましい。しかし反面、過度の切除は、患者の機能障害や審美障害を惹起し、患者の QOL を大きく損なう。われわれは腫瘍切除の際の切除範囲の決定および確認のため、術中イメージング・生体染色に取り組んでいる。講演では、口腔癌原発巣イメージングに関する研究を紹介するとともに、臨床における切除マージンについて考える。

日 時：2013年10月4日(金) 18時00分～19時30分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

第282回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：超高齢社会は歯科医療と歯科医学発展の最高のチャンス

演 者：米山 武義（米山歯科クリニック・院長、日本歯科大学・臨床教授）

講演要旨：

口腔ケアが誤嚥性肺炎の予防に寄与することを Lancet に米山が1999年に「Oral care and pneumonia」を発表してから歯科の全身的健康の維持への貢献が社会に周知された。そして周術期の口腔管理として保険医療でも認められ、各病院において口腔ケアの認識が高まり、癌などの周術期口腔機能管理で一定の成果を上げている。歯科が全身に寄与することは始まったばかりで、これから更なる超高齢社会を迎えて、高齢者の全身に寄与する歯科分野の研究は、さらに期待される。

今回のセミナーでは、米山氏の呼吸器系と歯科との関連や全身との関連の研究や日頃の臨床経験から研究の視点、そして歯科医学の発展の機会を聴講し、新たな研究のきっかけにしたいと考える。

日 時：2013年10月31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283回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：The confluence of art and orthodontics

演 者：Sheldon Peck (Adjunct Professor of Orthodontics・University of North Carolina, Chapel Hill, USA)

Career History:

Sheldon Peck has served as a professor at Boston University, Harvard University, and now at the University of North Carolina. From 1995 to 2010, he was the Secretary-General of The Angle Society (EHASO). He is Associate Editor of The Angle Orthodontist and The Journal of the History of Dentistry. Dr Peck has produced over 100 original publications in peer-reviewed scientific journals. Some of his recent honors have been: The Distinguished Faculty Award, Harvard School of Dental Medicine, 2007. The Edward H. Angle Memorial Lecturer, at the Angle Society's International Biennial Meeting (two times, 2007, 2011). The Edward H. Angle Prize for excellence in published orthodontic research (two-time winner, 1993, 2011).

日 時：2013年10月10日(木) 9時30分～10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284回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：TMD and Orthodontics

演 者：Jeffrey P Okeson (Department of Oral Health Science, Director, Orofacial Pain Program・The University of Kentucky College of Dentistry, USA)

Career History:

Dr. Okeson is Professor, Chairman of the Department of Oral Health Science and Director of the College's Orofacial Pain Center, which he established in 1977. Dr. Okeson has more than 230 publications in the area of occlusion, TM disorder and orofacial pain in various national and international journals. He has authored two textbooks on TM disorders and orofacial pain, which have been translated into eleven different languages. Dr. Okeson is a very sought after lecturer on the subject of TMD and orofacial pain and has presented more than 1100 invited lectures on the subject of TMD and orofacial pain in all 50 USA states and in 51 different countries. He has received the campus wide University of Kentucky "Great Teacher Award" the Provost's Distinguished Service Professorship, the American Academy of Orofacial Pains Service Award and the first ever "Distinguished Alumni Award" from the College of Dentistry. Dr. Okeson has also received "The International Dentist of the Year Award" from the Academy of Dentistry International for his worldwide efforts in providing education in the area of temporomandibular disorders and orofacial pain.

日 時：2013年10月10日(木) 10時30分～12時20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285回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：エナメル質成熟化の仕組み—巨大アパタイト結晶誘導の細胞性制御—

演 者：高野 吉郎（東京医科歯科大学学生体硬組織再生学講座・教授）

講演要旨：

エナメル質の形成は基質形成期と成熟期の二段階で進行し、完成したエナメル質は生体で最も高度な石灰化組織となる。エナメル質の石灰化現象は、それまで結晶形成の足場として機能していた有機性基質が、成熟期の早期に分解を受けて可溶化し、その大部分が脱却されることに特徴がある。有機性基質の脱却は、エナメル質の高度な石灰化に不可欠な要素であり、事実、その不具合は低石灰化型エナメル質形成不全症をもたらす。エナメル質への無機イオンの輸送の仕組みは既に良く説明されているが、近年の研究で、エナメル器には酸塩基平衡にかかわる様々な輸送体や膜チャンネルが局在し、それらを介したエナメル質局所の pH 制御が、基質の分解と脱却、更には引き続いて進行するアパタイト結晶の成長に重要な役割を演じていることが明らかにされつつある。

エナメル芽細胞は成熟期を通じて形態と機能を変化させ、エナメル芽細胞層に波状縁を有する細胞集団（RA）とそれを持たない細胞集団（SA）を構成し、それらが交互に配列した縞状の繰り返しパターンをつくる。興味深いことに、この縞状パターンは、常に形を変えながら、エナメル芽細胞層を進行波のように移動することが確認されている。

本セミナーでは、エナメル質の成熟過程でエナメル芽細胞層に発現する特異な周期現象に焦点を当て、巨大アパタイト結晶の形成を可能にするエナメル質成熟化の仕組みを解説する。

日 時：2013年12月12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286回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：メダカイメージングからみえてきた破骨細胞の分化メカニズム

—変異体解析から宇宙実験まで—

演 者：茶谷 昌宏（東京工業大学大学院生命理工学研究科生命情報専攻・助教）

講演要旨：

破骨細胞は骨表面に局在して骨吸収を行うが、骨表面上の“選択的位置決め”が前駆細胞の遊走によって決まるのか、細胞分化の制御によって決まるのか、その調節機構は明らかになっていない。メダカの幼生期は体が透明なので骨や血管が透けて見え、骨発生・代謝研究のモデル生物として適している。メダカの遺伝子を調べると、破骨細胞分化に重要とされる遺伝子はよく保存されており、メダカ変異体の作製やトランスジェニックメダカのライブイメージングを行うことで、生きた破骨細胞の動態や性質をみることができる。また、我々が作製したトランスジェニックメダカは2012年10月にバイコヌール宇宙基地から打ち上げられ、国際宇宙ステーション内で2カ月間の飼育に成功した。微小重力が及ぼした影響を紹介すると共に、重力と破骨細胞分化の関連性についても考察したい。

日 時：2014年1月9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287回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：リウマチ性骨破壊の病態と治療：ベンチワークからベッドサイドへ

演 者：仲村 一郎（帝京平成大学健康メディカル学部・教授）

講演要旨：

関節リウマチは原因不明の自己免疫疾患で、関節滑膜の異常な増殖により全身の関節が徐々に破壊されていく疾患である。40歳～60歳の女性に多く発症し、わが国では約70万人の患者がいる。近年、関節リウマチにおける骨破壊の病態が明らかになり、TNF、IL-6といったサイトカインの関与が示された。これらサイトカインを標的とした抗体製剤・受容体製剤（いわゆる生物学的製剤）の登場はリウマチ治療に劇的な効果をもたらせた。これらの生物学的製剤はリウマチの炎症反応を抑えるのみならず、その骨代謝をも改善することが明らかになり、骨免疫調整薬としての期待が高まりつつある。本講演では、関節リウマチにおける骨破壊の病態と治療について、ベンチワークからベッドサイドという視点で我々自身のデータを紹介しつつ概説する。

日 時：2014年3月10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288回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：骨の生体二光子励起イメージング—骨代謝・免疫研究の新展開—

演 者：菊田 順一（大阪大学大学院医学研究科免疫細胞生物学・助教）

講演要旨：

破骨細胞は、「骨吸収」という特殊な機能を持つ細胞であり、通常の骨代謝の維持のみならず、骨粗鬆症や関節リウマチ、癌の骨転移などの骨吸収性疾患の病態においても重要な役割を担っている。これまでの骨代謝研究の多くは、固定して摘出した骨組織を切り出して行われていたため、「生体内で破骨細胞がどのようにして骨を壊しているのか」、その様子を観察することはできなかった。また、骨髓から採取した単球系細胞をM-CSFやRANKLの刺激下で*in vitro*で培養すると破骨細胞様の多核巨細胞が形成され、中には100核以上の巨細胞も観察されるが、「*in vitro*で観察された多核巨細胞が、生体内の破骨細胞と同一のものであるのか」はこれまで不明のままであった。

そこで、低侵襲で組織深部の観察が可能な「二光子励起レーザー顕微鏡」を駆使して、マウスを生かしたままで骨組織内の細胞動態をリアルタイムで解析するイメージング方法を確立した。この方法を用いて、本演者は最近、骨表面上で生きた破骨細胞が実際に骨吸収を行っている様子を可視化することに成功した。結果、骨表面で骨吸収を行っている破骨細胞には、「骨表面で止まっていて今まさに骨吸収をしている細胞（R型と命名）」と「骨表面を移動していて骨吸収を行っていない細胞（N型と命名）」の2種類が存在し、R型とN型を短い時間で遷移していることが分かった。また、骨粗鬆症の病態では、骨表面上の破骨細胞の総数だけでなく、R型の数が増加すること、リセドロネートを投与すると、破骨細胞の総数が減少するだけでなく、N型が増えることで骨破壊が抑制されることも明らかとなった。さらに、成熟破骨細胞の骨吸収が免疫細胞の一つであるT細胞によって動的に制御されていることを明らかにした。

骨組織の生体二光子励起イメージングは、生きた骨組織内の破骨細胞の動態をリアルタイムで観察することができるため、今後、骨吸収性疾患の病態解明や新規薬剤の開発において強力な手段となり得ると考えられる。

日 時：2014年3月14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289回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：ギャップ結合分子 Pannexin 3 の硬組織形成過程における役割

演 者：岩本 勉（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療創生科学部門社会環境衛生学講座小児歯科学分野・教授）

講演要旨：

組織発生過程において細胞—細胞間、細胞—細胞外基質間の相互作用は重要な役割を果たします。この作用の中心的役割を担っているのが、ギャップジャンクション蛋白コネキシンファミリーです。近年、第二のギャップジャンクションファミリーとして、パネキシンファミリーが同定されましたが、その役割についてはまだ不明な点も多くあります。我々はバイオフィンフォティカル解析手法を用いて、歯の発生に関わる新奇分子の同定を試みたところ、パネキシン 3（Pannexin 3）が、歯、骨、軟骨に有意に発現していることを見いだしました。これまで、骨や歯といった硬組織や軟骨に限局したギャップ結合分子は同定されておらず、Pannexin 3 がこれらの細胞の分化に重要な役割を担っていると考えられました。今回、硬組織形成過程における Pannexin 3 の役割について、紹介させていただきます。

日 時：2014年 3 月25日(火) 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290回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：ミネラル濃度調節機構とその異常

演 者：福本 誠二（東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科・講師）

講演要旨：

線維芽細胞増殖因子23（fibroblast growth factor 23: FGF23）は、骨により産生され、主に腎臓に作用することにより血中リン濃度を低下させるホルモンである。過剰な FGF23活性により、いくつかの低リン血症性くる病／骨軟化症が惹起されること、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）患者では血中 FGF23濃度が高値を示すことが明らかにされていた。一方、低リン血症性くる病／骨軟化症患者において過剰な FGF23活性が惹起される機序や、CKD 患者において高値を示す FGF23の意義については不明であった。我々は、複数の遺伝子の変異により高 FGF23血症による低リン血症性くる病が惹起されること、また低リン血症性くる病モデルマウスにおいて FGF23活性を阻害することが病態の改善に有効であることを明らかにした。さらに CKD 患者において高値を示す FGF23は、高リン血症の発症に予防的に作用することを明らかにした。従って FGF23は、健常者、および病的状態におけるリン代謝において中心的役割を果たす液性因子であることが確認された。

日 時：2014年 4 月 4 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291回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：分化誘導ペプチド W9 による骨芽細胞及び軟骨細胞分化作用とそのメカニズム解析

演 者：古屋 優里子（オリエンタル酵母工業株式会社 長浜生物科学研究所・研究員）

講演要旨：

【はじめに】9個のアミノ酸で構成される合成ペプチド，WP9QYペプチド（以下W9と略称する）は，破骨細胞形成抑制作用をもつことが知られていたため，我々は，新規の骨形成ペプチドをスクリーニングする際のネガティブコントロールとしてW9を使用したところ，W9には骨形成作用があることを見出した．さらに，骨芽細胞だけでなく，軟骨細胞の分化にも関与していることが示唆されたので，以下の検討を行った．

【方法と結果】まず，*in vivo*での骨形成作用の有無を検討するため，W9を正常マウスに投与した結果，W9は*in vivo*においても骨形成作用を示し，特に皮質骨特異的に骨形成率を上昇させることがわかった．そこで，W9の骨形成作用のメカニズムについて，以下の検討を行った．

① W9を作用させたマウス骨芽前駆細胞MC3T3-E1を用いてGeneChip解析を行った結果，W9はALP，BMP-4，オステオカルシン，IGF-1及びCTGFといった骨形成関連因子の発現を上昇させていた．

② MC3T3-E1細胞を用いた阻害剤及びリン酸化抗体によるウェスタンブロット解析を行った結果，p38及びBMPシグナルであるsmad 1/5/8経路が，W9のシグナル伝達経路として関与していることが確認できた．¹⁾

③ W9はRANKLに結合することが知られているので，骨芽前駆細胞や間葉系幹細胞（MSCs）表面にある膜型RANKLをノックダウン，もしくはノックアウトさせた細胞を作製した結果，W9による骨分化に膜型RANKLが関与している可能性が示唆された．

一方，ヒトMSCs及びマウス軟骨前細胞（ATDC5細胞）を用いた2次元培養において，W9は軟骨細胞分化を促進させることがわかった．また，ヒトMSCsを用いた3次元培養系にW9を添加すると，ペレットサイズが増大し，細胞内部の軟骨基質が増加することが確認された．²⁾

さらに，ATDC5細胞及びC3H10 T1/2細胞を用いて，W9のシグナル伝達経路を検討したところ，p38のリン酸化を検出した．

【まとめ】我々は，W9が破骨細胞形成抑制作用に加えて，骨形成作用及び軟骨細胞分化作用という相反する機能を有することを明らかにした．また，W9の骨形成に関するシグナル伝達は，ターゲット細胞上の膜型RANKLを介していることを示唆する結果を得た．今後は，W9の軟骨細胞分化に関するシグナル伝達経路について解明を進めたい．

なお，W9は，弊社から「分化誘導ペプチドW9」として販売されている．

【参考文献】1) Furuya Y. et al. J Biol Chem. 2013 Feb 22; 288(8): 5562–71.

2) ASBMR 2001年SU0088.

日 時：2014年4月18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292回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：発生過程における骨髄間葉系幹細胞の起源

演 者：溝口 利英（松本歯科大学総合歯科医学研究所硬組織疾患制御再建学部門・講師）

講演要旨：

骨髄と，その周りを取り囲む骨組織は，間葉系および造血系細胞より構成される．軟骨細胞，脂肪細胞，そして骨芽細胞などの間葉系細胞は，生涯を通じて，間葉系幹細胞より，供給されると考えられている．一方，間葉系幹細胞は，造血系細胞の起源である，造血幹細胞の支持にも必要であることが，近年報告された(Nature, 2010: 829–834)．以上のことより，骨髄間葉系幹細胞は骨，および骨髄環境の恒常性を維持する中心的な役割を担うことが考えられる．これまで，骨髄間葉系幹細胞は，様々なマ-

カー分子を用いて同定、分取され、その機能解析が行われてきた。しかし、その発生過程における挙動、およびキャラクターについての詳細な報告は未だ見当たらない。

Osterix (Osx) は、骨組織で、骨芽細胞特異的に発現する転写因子であり、その遺伝子欠損マウスは、発生過程において骨形成不全を呈する (Cell, 2002 : 17-29)。一方、Osx 遺伝子欠損マウスは、骨形成不全に伴い、骨髓環境も構築されないため、Osx と骨髓間質細胞との関係については未だ不明な点が多い。

我々は、タモキシフェンの投与依存的に、Osx 陽性細胞で Tomato 蛍光タンパク質を発現する遺伝子改変マウス (Osx-cre^{Ert2}/flox-stop-flox-tdTomato) を作製した。このマウスでは、Osx 陽性細胞の子孫細胞も Tomato 陽性細胞として検出することができる。胎児、新生児、そして成体のそれぞれの時期のマウスにタモキシフェンを投与し、*in vivo* における Osx 発現細胞の細胞系譜解析を試みた。その結果、以下の事が明らかになった。① 胎仔期における Osx 陽性細胞の子孫細胞は、骨芽細胞だけでなく、骨髓間質細胞としても認められた。一方、成長に伴いこれらの子孫細胞は減少した。② 新生仔期における Osx 陽性細胞の子孫細胞も、骨芽細胞、および骨髓間質細胞として認められた。一方、骨髓間質細胞は成長に伴い増加し、その骨髓内での局在は、長期間 (~8ヶ月間) 認められた。さらに、これらの骨髓間質細胞は、間葉系幹細胞の性質を有していた。③ 成体における Osx 陽性細胞は、一時的な骨芽細胞への寄与のみが認められた。以上の結果より、① Osx の発現は、マウスの発生時期依存的に3種類の間葉系前駆細胞で認められること、② 新生仔期の Osx 陽性細胞は、成体における間葉系幹細胞の起源であることが明らかになった。

留学先 : Ruth L. and David S. Gottesman Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine Research, Department of Cell Biology, Albert Einstein College of Medicine. (Dr. Paul Frenette Lab)

日 時 : 2014年5月15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293回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル : OSTEOCYTES : SOMETHING FOR EVERYONE (骨細胞に関する研究)

演 者 : David M Findlay (アデレード大学・教授)

Career History:

Osteocytes are the most abundant cells in bone and arise from osteoblasts that are incorporated into bone during bone formation, forming a dense network of cell bodies and interconnecting cell processes. Their location within the mineral matrix of bone gives them the unique ability to sense and/or respond to environmental influences that are important to the maintenance and wellbeing of bone. For example, osteocytes can detect and initiate bone repair in response to microcracks in the bone matrix. An important part of this bone remodelling action of osteocytes is their production of RANKL and other key cytokines involved in the recruitment and differentiation of osteoclasts. They have also been shown to express angiogenic factors, also required for bone remodelling. In fracture, evidence exists that osteocytes may serve as stem cells, de-differentiating before participating in new bone formation. In response to increased loading of bone, osteocytes are able to orchestrate the formation of the additional amount of bone required to meet the increased load demands. Osteocytes are also part of the complex metering system of the body that ensures homeostatic control of circulating calcium and phosphate. Recently, it has also been shown that osteocytes may regulate haematopoiesis in the bone marrow, the mobilisation of stem cells from their bone marrow niches, energy metabolism, participate in bone muscle crosstalk, and more. This talk

will focus on the work of our group to elucidate osteocyte biology and pathophysiology, including the anti-anabolic and pro-catabolic actions of the osteocyte product, sclerostin.

日 時：2014年 5 月26日(月) 16時30分～18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294回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：インプラント材料への応用を考えた金属チタン表面の構造制御

演 者：錦織 広昌（信州大学工学部環境機能工学科・准教授）

講演要旨：

インプラント材料である金属チタンは、表面を酸化チタンの不動態膜で覆われており、骨をはじめとする生体組織は、この酸化チタン不動態膜との間に結合構造を形成する。酸化チタンは結晶構造の違いによってルチル型、アナターゼ型に分類される。

アナターゼ型の酸化チタンは光触媒の代表的なものであり、紫外光照射によって表面の水酸基を増加させ、表面電位を変化させることができる。一般的にアナターゼ型酸化チタンの表面は負に帯電しているが、光照射により正に帯電することが知られている。

我々は、チタンインプラント表面の酸化チタンの構造および電位の状態の解明と制御が、チタンインプラントの生体親和性の向上に必要であると考えている。

これまでに我々は、アモルファス（非結晶状態）の酸化膜で覆われた金属チタン表面にアルカリ金属の塩を塗布し加熱することにより、表面の酸化膜を固相反応に伴って再構築し、アナターゼ結晶相である薄膜の形成に成功した。薄膜は20nm 程度の微粒子で構成されており、光触媒活性を示すことが確認できた。このアナターゼ型酸化チタンの生体親和性の解明には、光照射した際のナノ領域での表面電位の変化と、タンパク質およびリン酸カルシウム化合物との結合に必要な条件（構造、電位）など、工学と生物学的研究との組み合わせが必要であり、これからの課題である。

本セミナーでは、工学的側面から酸化チタンの構造と性質、さらに形成制御について、これまでの知見を紹介する。

日 時：2014年 5 月21日(水) 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295回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：ヒト臍帯組織由来幹細胞による骨再生の可能性を探る

演 者：氏家 優子（鶴見大学歯学部歯周病学講座・助教）

講演要旨：

高齢化が進む現代の日本において、歳をとっても自分の歯で健康的に生きることは多くの人の願いです。歯周病は成人において、歯を喪失してしまう主な原因となる疾患の1つです。歯周病により失ってしまう骨をはじめとする歯周組織に対する治療法の1つとして、私どもはヒト臍帯組織由来幹細胞を用いた骨再生の臨床応用に向けて研究を進めています。

赤ちゃんが生まれた後の胎盤は殆ど廃棄されてしましますが、胎盤に付属している臍帯からは臍帯血と臍帯組織の両方から幹細胞が得られることが知られています。臍帯血の造血幹細胞はすでに臨床応用されており、白血病などの血液悪性疾患に移植すると、寛解期には生存率90%という良好な臨床成績が報告されています。一方で臍帯組織由来幹細胞は、臍帯の結合組織である Warton's Jelly に、間葉系

幹細胞が豊富に存在すると報告されています。この間葉系幹細胞は骨・軟骨・脂肪細胞に分化すると言われていますが、まだ解明されていないことが多くあり臨床応用には至っていません。

臍帯は産後、医療廃棄物として処分されています。そこで、この臍帯組織から得られる幹細胞を再生医療に応用することで、再生医療の課題の1つであるドナー組織・細胞の不足を解消できるのではないかと期待されています。

よって、我々はこの臍帯組織由来の幹細胞を再生医療の新たな細胞ソースとして捉え、骨再生への応用を試みています。

本セミナーでは、臍帯結合組織の Warton's Jelly から採取したヒト臍帯動静脈周囲の幹細胞 (HUCPVCs) の細胞特性などについて紹介し、また我々の HUCPVCs と骨髄細胞の培養上清を用いた骨再生への研究を報告させていただきます。この魅力ある臍帯組織由来幹細胞に関心を持って頂けたら幸いです。

日 時：2014年7月28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296回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：改良型 Herbst 装置の歴史的背景と臨床報告

演 者：田隅 泰三（田隅矯正歯科クリニック・院長）

講演要旨：

いわゆる骨格性上顎前突症例には、上顎が前方位をとるものと下顎が後退位をとるものがあります。上顎が前方位をとる症例には headgear による成長抑制や抜歯が選択されます。一方、下顎が後退位をとる症例に対しては、下顎の前方移動による治療が理にかなっています。

下顎劣成長による骨格性上顎前突症例に対して、成長期には下顎骨の前方成長促進を目的とした可撤式の機能的矯正装置が有効と考えられますが、患者協力が必要不可欠であります。また、思春期後期から成人の場合には協力が得難く、下顎の前方移動が困難なため、上顎の小白歯の抜歯によるカモフラージュ治療が主体であり、外科矯正治療も選択されます。

成長期に使用される機能的矯正装置には、Fränkel 装置 (FR-2)、Twin Block 装置、Bionator 装置、Herbst 装置などがあります。これらは大半が可撤式であり、その中で永久歯列期に適應できるものとして患者協力を必要としない Herbst 装置があります。

Herbst 装置は1905年に Emil Herbst により考案されましたが、その後忘れ去られ、1979年に Pancherz らにより臨床報告が行われ、注目されることになりました。Herbst 装置は固定式のⅡ級是正装置で患者の協力性に比較的影響されずに治療を効果的に行うことができる装置です。Herbst 装置は強制的に下顎を前方へ位置付け、下顎頭の成長の再活性化を促すことを目的としています。この装置は我が国ではあまり使用されていないものの、欧米では頻用され、多くの臨床報告がされています。

我が国での使用頻度が少ない理由としては、固定装置であるにもかかわらず大きく、違和感が強く、下顎前歯がかなり唇側傾斜してしまう欠点がありました。しかし近年そのような欠点を改善した、改良型 Herbst 装置が Dischinger により発表されました。改良型 Herbst 装置は上顎第一大臼歯と下顎第一大臼歯のみを短いロッド部分つなぐ装置で、小さく違和感も軽減されており、水平成分の反作用である下顎前歯の唇側傾斜も軽減しています。

今回、Herbst 装置における歴史的背景をふまえ、動物実験での効果や、成長期を過ぎた患者にも改良型 Herbst 装置を使用した臨床例についてお話ししたいと思います。

日 時：2014年9月4日(木) 17時30分～19時30分

場 所：創立30周年記念棟大会議室「常念岳」

第297回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：細胞とコラーゲンの接着には二面性がある—分子から細胞レベルまでの解析—

演 者：森本 康一（近畿大学生物理工学部遺伝子工学科・教授）

講演要旨：

ヒトの組織は多種多様な細胞とそれらの周囲の微小環境で構成されている。細胞を支持し互いに結合させる微小環境は結合組織と呼ばれ、その主たるタンパク質はI型コラーゲン（以後、コラーゲン）である。コラーゲンは細胞に接着場を提供し、細胞は接着することで増殖や分化などを正常に維持できる。この現象から既にいくつかのコラーゲン受容体が明らかにされている。一方、化学では分子間の接着（結合）と離脱（解離）は平衡関係にあると習う。

最近、我々は細胞が接着するのを嫌うI型コラーゲン（Low Adhesive Scaffold Collagen, LASC_{ol}）を調製する処理方法を見いだした。LASC_{ol}上で培養すると、複数種の細胞は自発的にスフェロイド体を形成した。本講演では、LASC_{ol}上で培養した線維芽細胞や骨髄間葉系細胞（MSCs）などの形態変化と分子レベルでの解析を *in vitro* の研究結果として示す。特にMSCsのosteoblastsへの分化誘導に与えるLASC_{ol}の効果について論じたい。さらに *in vivo* の研究結果として、ラット脛骨欠損部へ埋植したLASC_{ol}の骨再性誘導能を示し、今までに報告されていないコラーゲンの新しい特徴に関して詳述する。

日 時：2014年9月19日(金) 17時30分～18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