

## 大学院セミナー報告(6)

大学院セミナーのタイトル, 演者, 講演要旨を報告します。

## 第150回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: 咀嚼嚥下における加齢の影響

演者: 藤井 航 (藤田保健衛生大学医学部歯科口腔外科・助教)

講演要旨:

嚥下動態の基本的概念として4期連続モデル (four stage model) が使用されてきた。このモデルは口に含んだものを指示とともに一口で嚥下する運動を時間的連続過程として定義したものであり、現在でも広く用いられている。しかし、実際の臨床場面では「嚥んで食べる」ことが大半であり、このモデルでの説明が困難であるケースがしばしばみられる。1997年に Palmer らにより示された Process model は、咀嚼を要する固形物の嚥下、いわゆる咀嚼嚥下の動態では、咀嚼により粉碎された食物が舌による能動的輸送により中咽頭に送り込まれ (Stage II transport), そこで食塊としてまとめられることが特徴である。この報告がなされてから、摂食・嚥下動態の研究において咀嚼の存在が大きくクローズアップされ、このモデルを基盤とし若年者を対象とした研究が行われてきた。しかし、人の摂食・嚥下機能は、その他の様々な生理的機能と同様に加齢により低下すると考えられ、その変化については十分に解明されているとは言い難く、高齢者の嚥下動態の解釈を困難にしている。加齢に伴う摂食・嚥下機能の生理的な変化を把握することは、高齢者における摂食・嚥下障害の病態を理解し、治療指針を確立するうえで非常に有意義である。本セミナーでは、経口摂取が安定している高齢者を対象に咀嚼嚥下について若年者と比較し、その相違点について解説する予定である。

日 時: 2007年9月12日(水) 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151回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: 口腔癌の予防と治療における分子標的としての Cyclooxygenase-2

演者: 浦出 雅裕 (兵庫医科大学歯科口腔外科学講座・教授)

講演要旨:

Cyclooxygenase (COX)-2は、アラキドン酸からプロスタグランジン合成過程における律速酵素である COX の isoform の1つで、cytokine や growth factor などの刺激によって誘導される。また、COX は非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の標的分子であり、以前よりアスピリンの長期服用者に大腸癌や胃癌などの罹患率が低いことが疫学的に知られていた。近年、COX-2 が炎症のみならず、大腸癌はじめ種々の癌組織にも高発現していることが明らかとなり、発癌や腫瘍増殖に強く関与することが示唆された。口腔癌を含む頭頸部癌においても COX-2 高発現の報告が散見されるが、口腔発癌や悪性度、あるいは予後との関連については十分明らかではない。そこで、口腔癌における COX-2 発現の役割を明らかにするため、基礎的ならびに臨床的な一連の研究を行い、COX-2 が口腔癌の予防と治療における分子標的となりうるか否かを検索した。

臨床検体を用いた免疫組織化学的検討において、COX-2 は上皮異形成症から上皮内癌、さらに扁平

上皮癌への移行に伴い発現頻度の増加を認めた。COX-2の発現増強とともに、細胞増殖能の指標であるDNA-TopoⅡ $\alpha$ 発現も上昇した。また、COX-2は原発巣より転移巣で有意に発現が上昇し、腫瘍先進部で増強する傾向を示した。5年累積生存率は、リンパ節転移を伴い、COX-2およびDNA-TopoⅡ $\alpha$ 発現の高い症例ほど不良であったことから、重要な予後因子であると考えられた。

基礎的研究として、COX-2を遺伝子導入し高発現を示すヒト口底癌由来KB細胞(KB/COX-2)を用いた解析において、細胞運動能、浸潤能の亢進とそれに伴うメタロプロテアーゼ活性の上昇を認めた。KB/COX-2は造腫瘍性が高く、ヌードマウス移植により浸潤性増殖と転移能の亢進を認めた。口腔発癌予防および治療モデルとして、DMBA誘発ハムスター頬嚢化学発癌では、COX-2選択的阻害剤によりアポトーシスおよび血管新生抑制作用を介した発癌時期の遅延、腫瘍増殖抑制、生存期間の延長が認められること、口腔癌細胞に対しCOX-2選択的阻害剤は数種の抗癌剤の殺細胞効果を増強することが明らかとなった。

以上の研究結果から、COX-2は口腔癌の発癌、浸潤、増殖、転移に関与しており、分子標的として臨床応用が期待できる。

日 時：2007年9月13日(木) 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152回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯科恐怖症における臨床と研究の最前線を経験してきて

演 者：穂坂 一夫(本学大学院健康増進口腔科学講座・准教授)

講演要旨：

私は、2005年6月より2007年5月までの2年間、University of Washington, Department of Dental Public Health Sciences, Dental Fear Research Clinicへ留学させて頂いた。この間の研究内容、臨床での経験や感想等について報告させて頂く。

ここ、Dental Fear Research Clinicは1981年にMilgrom教授、Weinstein教授らにより設立された。ここでは、臨床心理学者が初診の患者様を診察し、心理学者と歯科医師、歯科衛生士、歯科助手でチームを作り日々治療を行っている。歯科恐怖症患者様に対して歯科治療を行う場合には、行動変容法など心理学的な技法を応用して、歯科治療に対する恐怖心を軽減させて行く方法がある。しかしながら、非常に恐怖心が強い場合心理行動科学的なアプローチだけでは、簡単にその恐怖心を軽減させることができない場合もある。このような場合には、薬剤を応用した精神鎮静法が必要となる。Dental Fear Research Clinicにおいては、この精神鎮静法に関して安全で確実に効果が得られる方法を臨床心理学者も交え、同大学Department of Oral Medicineと共同で研究が進められてきている。私は、この共同研究に参加致しました。本共同研究は、薬剤が記憶という心理学的側面にどのような影響を与えているかという評価や、薬剤の血中濃度の推移などの薬理的な評価、安全性に関する評価など広範囲に行われており、歯科臨床への応用について検討を進めている。

日 時：2007年10月2日(火) 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

## 第153回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：インプラントの治療戦略

演 者：村上 広樹（村上歯科医院，日本口腔インプラント学会指導医，愛媛県警察学校講師）

講演要旨：

インプラント治療はもはや，特別な治療でもなくなり，好むと好まざるとに関わらず，患者の QOL からのリクエストは高まる一方です。近年インプラントの予知性が高まるにつれ，臨床導入する歯科医師も急増し，現在では欠損補綴の一般的な選択肢であり「インプラントの是非から，どう使うか？」の時代になったわけです。そこで，私の20年余りのインプラント治療の考え方やシステムについてのアウトラインをお示ししたいと思います。

日 時：2007年9月28日(金) 14時30分～15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154回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病と全身疾患の関わり

演 者：内藤 徹（福岡歯科大学歯学部総合歯科学講座総合歯科学分野・講師）

講演要旨：

口腔は消化器系の入口として食物摂取に重要な役割を果たしており，歯の喪失は咀嚼機能の低下とともに，栄養摂取状況の悪化などを通して，全身の健康に影響を及ぼすものと考えられる。また，糖尿病が歯周病や歯の喪失の危険因子であることは従来より知られているが，最近では糖尿病とともにいわゆる生活習慣病の中核をなす高血圧症と歯周病との関連も指摘されるようになった。さらに口腔は常在細菌感染巣の一つであり，歯周病などの細菌感染が虚血性心疾患のリスクとなることさえ示唆されている。また，歯周病は内因性の癌プロモーターである TNF (tumor necrosis factor)- $\alpha$  の産生を増大させることから，歯周病の有病者でがんのリスクが高い可能性も考えられる。

このように歯周病と全身の健康との関連が注目されているが，この分野の研究には小規模な横断的研究による検討が多く，大規模な疫学研究とくにコホート研究（縦断研究）が実施され，口腔と全身の健康の関連についての確たるデータを提示することが，歯科界から切望されていた。しかし地域住民を対象とした調査には，口腔の状態のデータ収集には歯科検診が必要であり，大規模研究には多大な労力と研究費を要し，非常に困難である。そこで我々は，自記式質問票によってもかなり正確な口腔衛生状態のデータが得られ，かつ追跡調査も比較的容易な歯科医師（歯科医師会会員）を対象に疫学研究-「歯科医師コホート研究」-を開始しており，すでに2万人を越える歯科医師の健康情報を得るに到っている。口腔の健康と全身の健康の関連が明示できるまでには，まだ数年の追跡を要するものと思われるが，歯周病とうつの関連を示唆するデータが得られるなど，研究は着実に進展している。

今回は，歯科医師コホート研究の概要と，その背景となっている歯周病と全身疾患の関わりについて，これまでの研究を紹介したいと思います。

日 時：2007年10月5日(金) 17時00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

## 第155回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：シェーグレン症候群研究からドライマウスの臨床へ

演 者：斎藤 一郎（鶴見大学歯学部・教授）

講演要旨：

シェーグレン症候群（SS）は乾燥性角結膜炎，慢性唾液腺炎を主徴とする原因不明の臓器特異的自己免疫疾患であり，病変の主座である唾液腺，涙腺にリンパ球浸潤を伴った腺組織破壊を認める．また患者血清中には種々の自己抗体が検出されることや高ガンマグロブリン血症がみられ，悪性リンパ腫の発症率が高いことも報告されている．

本症の病因の一つとして環境要因の関与が従来示唆されており，その根拠として1）外界に暴露されている臓器に発症すること，2）一卵性双生児の一致率が低いこと，3）EB（Epstein-Barr）ウイルスとの関連が示唆されている伝染性単核症から移行する症例が報告されていること，4）本症の経過中にEBウイルス陽性のリンパ増殖性病変や悪性リンパ腫が生じること等が挙げられる．

演者らもこれまでにSSの病変局所の腺上皮細胞や浸潤Bリンパ球から優位にEBウイルス抗原や遺伝子が検出されることや，SS患者から樹立したB細胞株は無刺激下で高率にEBウイルスを産生することなどを明らかにし，本ウイルスの再活性化が病態形成に関与している可能性を報告してきた（*J. Exp. Med.*, 169: 2191, 1989）．

しかしながら，SSの発症や病態形成における詳細な本ウイルスの役割は明らかでなく，病変局所で検出される多量のEBウイルスはSSの病因なのか，または過剰な自己免疫応答の結果なのか不明な点が多い．

このことから，本症におけるEBウイルスを介した病態の成立機序を明らかにするために，既に演者らのグループが報告したSSに特異的な自己抗原とされる120 Kd  $\alpha$ -fodrin（*Science* 276: 604-607, 1997）の発現とEBウイルスとの関連を検討したところ，ウイルス再活性化時に発現するシステインプロテアーゼがこの自己抗原の成立に重要であることを明らかにした（*J. Immunol.* 166: 5801, 2001）．更にEBウイルス感染細胞からも産生されるサイトカインでEBウイルス構造遺伝子の一つであるBCRF-1領域と高い相同性が認められるIL-10遺伝子を臓器特異的に発現させることにより，SSの病態が再現出来るか否かをトランスジェニックマウスで検証した．その結果，マウス唾液腺・涙腺にIL-10依存的にFas/Fas ligandを介した組織破壊が認められ，このことから，EBウイルス感染細胞から産生されるIL-10もSSの病態形成に関与していることを報告してきた（*J. Immunol.* 162: 2488, 1999）．

このように，本ウイルスの活性化により生じた自己抗原による直接的な自己免疫反応の惹起や，IL-10による自己抗原非依存的な細胞傷害がEBウイルスを介して同時多発的に生じることにより病態が形成される機序が示唆され，以上のことから本症の一つのサブポピュレーションの成立機序として，EBウイルス再活性化を介した発症機構を想定している．現在はその詳細な機序の解析を進めるとともに，エストロゲンを介した腺組織破壊の詳細な分子機構や（*Mol. Cell. Biol.* 26: 2924-2935, 2006），疾患モデルマウスによる病因解析を積極的に進めると共に（*Nature* 441: 885-889, 2006），唾液腺の再生に関する検討も行っており，本セミナーでは現在まで得られている研究成果を紹介する．

一方，演者は臨床研究も平行しておこなっており，2002年12月，日本で初めて大学病院によるドライマウス外来を鶴見大学歯学部でスタートさせた．開設から現在までに，初診患者数は2,600人を超えておりEBMを満足させうる十分なデータを持っていると考えている．「多くの症例を抱えるからこそ見えてきたもの」その「見えてきたもの」をトランスレーショナルリサーチ（基礎研究の臨床応用）により具現化することが，新たな医療の展開のはじまりになるのではと愚考している．実際に，従来型医療の領域を超えた，新たな職域を求める医療従事者も増えてきている．2002年より演者が主宰するドライマウス研究会には2,500人の歯科医師が加入し，抗加齢歯科医学研究会もわずか半年で1,200人の組織に

なった。しかも、会員の大半が若い歯科医師であることは、将来を見据えた歯科医療の職域拡大につながる大きな成果であると考えており、これらの現況についても概説する。

日 時：2007年10月17日(水) 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156回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：ヒトにおける摂食・嚥下の生理学

演 者：松尾浩一郎 (Johns Hopkins Medicine・Assistant Professor)

講演要旨：

摂食・嚥下リハにおいて、病態を評価、診断するためには、まず正常の動態を理解することが不可欠である。従来、摂食・嚥下のモデルは、液体の丸飲みをもとに考えられてきた。しかし、近年、固形物を食したときにはその動態が異なることが明らかになり、この概念をもとにプロセスモデルが提唱された。今回は、このプロセスモデルとは何か、また、それを応用した研究がどのように行われているか、といったことをあわせてお話していただきます。

日 時：2007年9月26日(水) 17時00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157回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：パジェット病の動物モデルの開発

演 者：栗原 徳善 (ピッツバーグ大学・准教授)

講演要旨：

パジェット病は高代謝回転型の骨吸収疾患であり、破骨細胞の増加および多核化を伴う巨大化により骨吸収が著しく亢進する疾患である。この疾患の原因はいまだ不明な部分が多く、根本的な治療法は確立できていない。

最近、パジェット病の遺伝子解析より p62 遺伝子の変異が約30%の患者で起こっていることが報告された。我々は、この原因遺伝子を改変したマウスの解析結果を行った。この結果を中心にパジェット病について解説したい。

日 時：2007年10月4日(木) 16時00分～17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158回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：包括歯科医療における歯内療法

演 者：森 克栄 (森歯科医院院長、米国歯内療法学会終身会員)

講演要旨：

近年、社会保険医療制度が変わって、治療にかかる前に、書面にて治療の方針を明示提出し患者のインフォームドコンセントを得てから、治療を始めることが制度化された。これを面倒な事、厄介な事と毛嫌いする声を耳にするが、これを逆に発想をして術者の力試しだと思えば、楽しい事ではないか、又、患者の信頼度やIQを調べるよい機会だと考えられ、むしろ、よい制度ではないだろうか。日頃の

研鑽度を試す良い自己反省にならないだろうか？

今回は、私の体験を通じて、具体的に症例を供覧して、解説しながら話をすすめ、集団思考し大いに討論しながら、ご出席の皆さんと問題解決の糸口を見つけてみたいと願っています。

例えば、歯冠が著しく崩壊している患歯を戦略的に抜歯するか、保存処置をするかの治療計画を立てる際、予後安定という要素を含めて考えると、更に多岐な方法が出てくる。

戦略的に抜歯をしてしまえば一時的には事足りるが、一口腔単位の視点に立つと、ぜひ保存したいと思うのが人情である。症例が複雑な場合は、専門医に相談したり、依頼したりすることも多くなる。いよいよ治療を始めると、予期せぬ出来事が発生したり、専門的な技術だけに頼りすぎ、新たな問題が生じる事もある。

またできるだけ最小限の侵襲 (Minimal intervention) の視点から患者自身の生活設計や時間的な制約問題とも考え合わせると、妥協的な方法も加味されなければならない事もある。

包括的な歯科診療の立場から、更に医療判断学的な視点からも、一般歯科診療に携わる者として、判断に迷った症例を提示しながら集団思考を試みたい。

そして Comprehensive Dental Care の Tactics and/or Technique についても論じてみたい。

日 時：2007年10月25日(木) 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159回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔インプラント治療の現状

演 者：菅井 敏郎

日 時：2007年10月1日(月) 16時30分～17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160回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞形成関連細胞の TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成時のかかわりあいについての *in vivo* での検討

演 者：北浦 英樹 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学分野・助教)

講演要旨：

破骨細胞分化の必須誘導因子として骨芽細胞が発現する Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) が発見され、破骨細胞の分化・活性化機構の解明が進歩した。また、近年、同じように炎症性のサイトカインである Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) でも破骨細胞が誘導されることがわかってきた。リウマチ性関節炎や感染症などによる病的骨吸収を伴う疾患の患部では、TNF- $\alpha$  の発現が認められ破骨細胞形成に働いているものだと考えられている。それらのことより TNF- $\alpha$  での破骨細胞形成のメカニズムの解明することは、重要な課題となっている。破骨細胞形成は、破骨細胞前駆細胞である骨髄マクロファージ、RANKL を発現する間質系細胞および T 細胞が関与していると報告されている。我々は、これらのどの細胞が、*in vivo* で TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成に重要な働きをしているのか検討する事にした。この目的のために、Wild type (WT) および TNF receptors 1, 2 欠損 (TNFR $^{-/-}$ ) マウスの骨髄細胞を致死量の irradiation を行い骨髄細胞を取り除いたそれぞれのマウスに骨髄移植を行い、マクロファージは TNFR を持っているが間質系細胞は TNFR を持っていない (WT > TNFR $^{-/-}$ )、逆にマクロファージは TNFR を持っていないが間質系細胞は TNFR を持っている

(TNFR-/->WT) キメラマウスを作製した。その際、T細胞は抗CD4抗体および抗CD8抗体によって取り除いた。コントロールとしてWTからWT(WT>WT) およびTNFR-/-からTNFR-/(TNFR-/->TNFR-/-) に骨髄移植した。これらキメラマウスにTNF- $\alpha$ を投与して破骨細胞形成をみたところWT>TNFR-/-よりTNFR-/->WTに破骨細胞形成が多く認められた。また、これらのキメラマウスに実験的炎症性関節炎をおこし破骨細胞形成をみたところ、同様の結果が得られた。これらのことから、*in vivo*でTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成では、間質系細胞がより重要な働きをしていることがわかった。さらにTNF- $\alpha$ の投与により、TNFR-/->WTおよびWT>WTで骨髄マクロファージの増加がみられた。これは、炎症時にTNF- $\alpha$ によって間質系細胞からM-CSFの発現が増加し、骨髄マクロファージが誘導されたことによることがわかった。次にT細胞の*in vivo*でのTNF- $\alpha$ による破骨細胞形成への関与を検討するために、WTから抗CD4抗体および抗CD8抗体によってT細胞をのぞいたマウスとのぞいてないマウスにTNF- $\alpha$ を投与して破骨細胞形成をみたところ、T細胞をのぞいたマウスでは破骨細胞形成が減少した。一方、TNFR-/-にWTのT細胞を移入したマウスにTNF- $\alpha$ を投与したところ破骨細胞形成は認められなかった。これらのことから、TNF- $\alpha$ はT細胞に直接作用して破骨細胞誘導しているのではなく、他の細胞に作用して間接的に破骨細胞形成に関与していることが示唆された。本セミナーでは、TNF- $\alpha$ による破骨細胞形成に関してのこれまでの研究を紹介したいと思う。

日 時：2007年11月5日(月) 16時00分～17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161回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) を用いた新規歯周組織再生療法の確立に向けて

演 者：村上 伸也 (大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座・教授)

講演要旨：

我々の研究室では、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor: bFGF; FGF-2) を歯周外科時に歯槽骨欠損部に局所投与することにより、歯周病により失われた歯周組織の再生を人為的に誘導・促進する、次世代の歯周組織再生療法の開発に取り組んできた。

まず、ビーグル犬およびカニクイザルに実験的に作製した歯槽骨欠損部に、0.1～0.4%のFGF-2を投与し、6週および8週後にFGF-2投与部位に歯周組織の再生が誘導されているか否かを検討した。その結果、FGF-2投与側では、セメント質・歯槽骨の新生を伴う統計学的に有意な歯周組織の再生が誘導、促進されているのが観察された。さらに、歯肉上皮の下方増殖・骨性癒着・歯根吸収等の異常な治癒形態はFGF-2投与部位には認められなかった。

臨床応用に向けて、2001年よりFGF-2の歯周組織再生誘導効果並びに安全性の検討を目的とした全国13施設が参加した第Ⅱ相臨床治験 (プラセボを含む用量反応同時対照による二重盲検試験) が行われた。その結果、ヒトの2壁性および3壁性歯槽骨欠損に対し、0.3% FGF-2含有ハイドロキシプロピルセルロース (HPC) 製剤の局所投与がレントゲン写真上で統計学的に有意な歯槽骨新生を誘導し得ることが確認された。また、同治験期間中には安全性上問題になるような事例は認められなかった。

日 時：2008年1月30日(水) 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162回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：顎顔面領域の運動・感覚統合機構と関連するヒト高次脳機能

(Orofacial sensory-motor integration mechanisms in human brain)

演 者：澁川 義幸 (東京歯科大学生理学講座・講師)

講演要旨：

顎顔面口腔領域の感覚機能・運動機能を駆動する高次脳機能，あるいは，両者の統合機構とその異常に関する研究は，近年の多種の neuroimaging tools の開発により多く行われてきている．中でも，脳磁場計測装置 (MEG) は，他の tools と比較して，高い空間・時間解像度を有する．そこで，今回，MEG を用いた顎顔面口腔領域の高次脳機能研究を紹介する．

- 1) 体性感覚誘発脳磁場応答とヒト一次体性感覚野顎顔面領域のマッピング．
- 2) 下顎運動誘発関連脳磁場応答とヒト一次運動野の顎運動領域．
- 3) 口腔内幻覚における高次脳機能異常の神経基盤．
- 4) 顎関節症における視覚-運動統合機能障害．

日 時：2007年12月7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

## 第163回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：The host microenvironment in bone metastasis

演 者：Gregory R. Mundy, M.D. (Director, Vanderbilt Center for Bone Biology/Professor of Medicine, Pharmacology, Orthopaedics, Cancer Biology Vanderbilt University)

講演要旨：

Gregory R. Mundy 博士 (オーストラリア，メルボルン大学卒) は，2006年7月より Vanderbilt 大学 Vanderbilt Center for Bone Biology のディレクターとして活躍されております．Vanderbilt 大学に赴任する前，博士は Texas 大学サンアントニオ Health Science Center において骨代謝研究の一大拠点をつくり，世界の骨代謝研究をリードしてきました．また，多くの日本人研究者がサンアントニオ Health Science Center の Mundy 博士の教室で骨代謝研究を学んできました．Mundy 博士が世界に先駆けて見出した発見や研究課題としては，(1)骨代謝を調節するサイトカインの役割の発見，(2)骨吸収と骨形成を結ぶカップリング機構の提唱，(3)アポトーシスによる骨代謝調節機構の発見，(4)骨の微細環境が癌の骨転移を誘導するという骨転移機構の提唱，などが挙げられます．Mundy 博士が提起したこれらの課題は，まさに現在の骨代謝研究の主流テーマとなっております．これらの研究業績に対して，1982年 Fuller Albright Award (アメリカ骨代謝学会 ASBMR)，1986年 NIH MERIT Award，1999年 William F. Neuman Award (ASBMR) などを受賞しました．今回の大学院セミナーでは，Mundy 博士の主要な研究分野の一つである癌の骨転移に関して講演していただくことになっております．

日 時：2008年1月22日(火) 13時30分～15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164回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯科領域における認知行動療法

演 者：古川 洋和（北海道医療大学大学院心理科学研究科）

講演要旨：

不安や抑うつの問題だけでなく、心身症などのさまざまな疾患に対する認知行動療法の有効性が明らかにされ、歯科領域においても舌痛症、歯科治療恐怖、顎関節症、口臭症に対する認知行動療法の効果検討が行われている。しかしながら、歯科領域における認知行動療法のエビデンスは不十分であり、介入プログラムの内容を再検討する必要性が指摘されている。

本セミナーでは、まず、歯科領域における疾患の中から特に頻繁にみられる舌痛症と歯科治療恐怖をとりあげ、これまでわが国において用いられてきた心理療法の適用に関する問題点を指摘し、認知行動療法の適用可能性と有効性に関する研究を紹介する。具体的には、北海道医療大学歯科心身症研究会による舌痛症の症状と認知的側面との関連を検討した研究成果、および歯科治療恐怖に対する認知行動療法の有効性をメタ分析によって検討した研究成果を紹介する。また、口腔内の検査では正常であるにも関わらず、口渇や疼痛を訴える患者さんの対応について、北海道医療大学病院で行われている口腔内科相談外来と心療内科・医療心理室との連携によるアプローチを紹介する。

最後に、最近、取りあげられることの多い医療従事者のメンタルヘルスの問題に関して、医療系大学に在籍する学生のメンタルヘルスの観点から、メンタルヘルスの問題が日常生活に及ぼす影響とメンタルヘルスの問題に対する認知行動療法の有用性について紹介する。

日 時：2008年2月5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165回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：日本から胃がんが排除できる（Gastric cancer can be eliminated from Japan.）

演 者：David Y. Graham, M.D. (Professor of Medicine, Baylor College of Medicine)

講演要旨：

*Helicobacter pylori* is a spiral bacterium whose niche is the human stomach. It is worldwide in distribution and is one of the last major parasites that has accompanied humans in their various migrations. The infection causes progressive damage to the stomach that may eventually lead to gastric atrophy. Clinical disease occurs in approximately 20% of those infected. The infection is generally acquired in childhood and is followed by a long latent period. The major clinical manifestations are peptic ulcers (gastric and duodenal) and gastric cancer. The clinical manifestations vary both between and among populations. The major manifestation in a population can change rapidly (within decades) despite little or no change in the incidence or infection or the characteristics of the predominant strain. In 1930 gastric cancer was the most common cancer in the United States. It is now rare. In Japan the incidence of gastric cancer remains high. The natural and gradual loss of *H. pylori* infection in Japan will result in gastric cancer becoming a rare disease within the next 40 to 60 years. Nonetheless, during this time of transition thousands of Japanese will suffer morbidity and mortality from prevalence cases of gastric cancer. This burden of *H. pylori*-related disease can be markedly reduced by a *H. pylori* eradication program. The current approach of letting nature take its course will eventually result in gastric cancer becoming a rare disease in Japan but that process requires

70 or more years and is accompanied by thousands of unnecessary deaths. An appropriate strategy of population wide test and treat can accelerate the eradication of gastric cancer and save countless lives. The data are now available to support this approach and there is no valid reason to wait.

日 時：2008年3月10日(月) 17時00分～18時30分

場 所：創立30年記念棟大会議室「常念岳」

#### 第166回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：膵臓癌に有用な伝統薬物資源の探索

演 者：門田 重利 (富山大学和漢医薬学総合研究科化学応用分野・教授)

講演要旨：

豊富に積み重ねられた臨床上での経験や伝統医療における固有の知識の中には、現代の新薬発見の過程で重要な情報源となるものが、未だに開発されないまま眠っているものもある。伝統医療の体系では数千年もの間、薬用植物やそのエキスが病気の治療における主要な治療基盤を作り上げてきた。また、薬用植物のエキスは、多種多様な複雑な化学成分の混合物であり、新薬探索においては、計り知れない可能性を秘めている。そのために、伝統薬物資源の探索を行なうことで、新薬の発見に繋がるかも知れないし、また、膵臓癌の様に致命的で現在不治の病気に対する新しい治療選択肢となるかも知れない、ということが期待される。膵臓癌は5年間における患者の生存率は他の癌の中でも最も低いという攻撃的な病気である。膵臓癌は、これまでの治療形式に対して十分に耐性があり、より効果的な治療法の発達が必要に迫られている。以前に江角らは、PANC-1, AsPC-1, BxPC-1, KP-3の様な膵臓癌の細胞系は極度の栄養飢餓状態に対して驚くべき耐性を示し、その耐性を解除することで癌治療において新しい生化学的なアプローチとなるかもしれない、と報告した。この仮定を考慮して、我々はさまざまな起源の薬用植物に対するスクリーニングを実施した。これは、PANC-1の癌細胞系を使い、低栄養状態における腫瘍細胞の生存能力を選択的に解除することのできる抗癌作用物質の探索を行なうためのものである。この耐性解除戦略を用いて、日本の漢方薬に使われている500種類とミャンマー伝統医療薬物について、スクリーニングを行い、栄養飢餓状態における癌細胞の耐性を解除する作用のある化合物を数種単離し、構造解析した。これらの実験成果について、解説する。

日 時：2008年4月24日(木) 15時30分～17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167回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Deciphering the roles of Wisp3 in cartilage using model organism approaches

(関節軟骨形成および維持における Wisp 3 の役割の解明)

演 者：中村 幸男

(Howard Hughes Medical Institute, Department of Orthopaedic Surgery and Genetics, Children's Hospital Boston and Harvard Medical School, Instructor)

講演要旨：

CCN 遺伝子ファミリーに属する WISP 3 に機能欠失型遺伝子変異が起こると常染色体劣性骨関節性疾患である Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia (以下 PPD と略す) を引き起こすことが知られているが、WISP3 の機能は未だ不明である。PPD は20歳に至るまでに人工関節置換術を必要とする重篤な疾患であるため、その病態解明は急務である。我々は今までに WISP3 の遺伝子改変マウスを作成

したが明らかな表現型を確認していない。今回、ゼブラフィッシュおよび樹立した細胞株を用いて Progressive Pseudorheumatoid Dysplasia の原因遺伝子である Wisp3 の機能について検討した。結果、Wisp3 が関節軟骨形成および維持に重要な役割を果たす BMP および Wnt シグナル伝達系を制御することおよびその分子メカニズム、さらに重要なことに、PPD を引き起こす機能欠失型遺伝子変異が Wisp3 の本来の機能を消失もしくは低下することを明らかにした。現在、ショウジョウバエにおける CCN 遺伝子の機能およびゼブラフィッシュにおける新規 CCN 遺伝子ファミリーの機能を解析中である。今後、今までに得た知見をいかに PPD の病態解明につなげていくかが大きな課題である。

日 時：2008年4月25日(金) 17時00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

#### 第168回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯のバイオリサイクル医療 -自家象牙質移植-

演 者：村田 勝 (北海道医療大学歯学部顎顔面口腔外科学・准教授)

講演要旨：

「歯で目をつくる」というセンセーショナルな医療技術が2003年日本で報道された。薬の副作用により角膜が傷害を受け、視力を失っていく皮膚粘膜眼症候群患者に自己の犬歯歯根部を利用した移植術が日本で初めて成功した。この治療は1963年イタリアで考案された技術 (Am J Ophthalmol, 89: 1029-39, 1963) に基づき、角膜が激しく損傷した重症患者に対する最後の手段であるという。PMMA 製人工レンズを加工した歯根部象牙質の基盤に歯科用接着剤で固定したユニットが人工眼になる。本治療により抜去歯は適切な処理によって自家移植可能であることが理解できる。

歯と骨の成分は類似していて、コラーゲンやアパタイト、骨形成促進物質で構成されている。1967年ウサギの脱灰象牙質顆粒が筋肉内で骨を誘導することが発見された (Arch Oral Biol, 12: 999-1008, 1967)。以降、著名な科学者達が齧歯類の脱灰象牙質顆粒の骨誘導現象を一流雑誌に報告したが、抜去歯は世界中で捨てられている。私達はヒト抜去歯から脱灰象牙質顆粒を調整し、ヌードマウス皮下組織内に埋入して、骨・軟骨誘導を組織学的に確認した。また BMP-2 を添加することで骨・軟骨誘導が加速することを報告した (日口腔インプラント誌, 15: 403-11, 2002)。

「歯で骨をつくる」先端医療を普及・標準型にするため、産学官連携で新技術を支える2装置の開発 (自動粉碎・加工装置、歯の固定・除菌装置) と多くの成果を達成した (日本歯科評論66(4); 49-50, 2006)。本プロジェクトの独創性は歯を顆粒状バイオマテリアルに加工して骨増生術に使用する点である。自己の脱灰象牙質とは、骨誘導物質を含むオートコラーゲンマテリアルである。

現在までインプラント植立のための骨造成などを目的とした自家象牙質移植は12例となり、術後に象牙質顆粒の排除や感染などの有害事象は発生していない (Key Engineering Materials, 361-3, 1327-30, 2008)。自家象牙質移植は細胞培養技術を必要としないため高度な医療機関ではなく、歯科医院で可能な普及型治療技術であることを強調したい。

日 時：2008年5月1日(木) 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169回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Central sensitization as a basic mechanism for craniofacial pain

演 者：James W. Hu (カナダ トロント大学歯学部・教授)

講演要旨：

Hyperalgesia and allodynia are basic process involves with pathophysiology of pain. In addition to recent advancement in receptor physiology in TRPV1 (activated by capsaicin) TRPA1 (activated by mustard oil) receptors, inflammatory irritants can activate central nociceptive neurons in subnucleus caudalis. This process is called as central sensitization that includes enlarged receptive fields, reduction of activation threshold and increased responses to noxious stimulation. Excitatory amino acid glutamate is a prime transmitter at the central synapse. Recently, ATP (acts through purinergic receptor, P2X3) could facilitates glutamate release from presynaptic ends. Furthermore, our recent demonstration astroglia involvement in glutamate production that promotes central sensitization in caudalis nociceptive neurons. The implications for the pain processing associated with central sensitization will be discussed.

日 時：2008年4月18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170回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：*Porphyromonas gingivalis* のジンジパイン分泌・輸送系は新規のタンパク分泌・輸送システムである

演 者：中山 浩次 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病原微生物学分野・教授)

講演要旨：

歯周病細菌であるグラム陰性嫌気性細菌 *Porphyromonas gingivalis* は強力なプロテアーゼであるジンジパインを産生・分泌する。ジンジパインには Arg-gingipain (Rgp) と Lys-gingipain (Kgp) の2種類あり、それらの遺伝子や機能については多くの知見が得られているが、これらのタンパクの菌体外への輸送・分泌機構はほとんど解明されていない。

私たちはジンジパインの菌体外への輸送・分泌機構に異常を示す変異株を分離し、その変異遺伝子 *porT* を同定している。*P. gingivalis* の遺伝子のもっとも類似性のある ortholog は近縁種である *Bacteroides fragilis* などに見つかることが多いが、*porT* 遺伝子については *Bacteroides* には存在せず、Phylum *Bacteroidetes* 中の少し離れた菌種である *Cytophaga hutchinsonii* や *Flavobacterium johnsoniae* に見つかる。そこで *P. gingivalis* の遺伝子で *C. hutchinsonii* には ortholog が存在するが、*Bacteroides* 種のいずれかにはないもの、67遺伝子 (*porT* を含む) を同定し、その内の51遺伝子の変異株を作製したところ、16遺伝子の変異株がジンジパインの輸送・分泌機構に異常を示した。そのなかに *C. hutchinsonii* や *F. johnsoniae* の滑走運動に関わる遺伝子群の ortholog が含まれていた。そこで *F. johnsoniae* の *porT* ortholog の変異株を作製したところ、その変異株は滑走運動に異常を示した。今回、同定されたジンジパイン輸送・分泌機構に関与するタンパクはいままで報告のある輸送・分泌機構に含まれるタンパクとは類似性がないものであり、新規のタンパク輸送・分泌機構を構成しているものと考えられる。

日 時：2008年5月13日(火) 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171回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Saliva and Oral Health

演 者：Colin Dawes (マニトバ大学・名誉教授)

講演要旨：

I will discuss the different sources of saliva and the fact that the contributions from the different glands are not well mixed, even when chewing gum is being used. I will then consider the mechanism of salivary clearance and the importance of the unstimulated flow rate and the volumes of saliva in the mouth before and after swallowing as being the main determinants of the rate of sugar clearance from the mouth. I will emphasize that saliva is present in the mouth as a thin film and that the velocity of the salivary film is a key factor in determining the rate of removal of acid from dental plaque. I will discuss the factors influencing the depth and duration of the Stephan curve and the role of saliva and the acquired enamel pellicle in protection against abrasion, attrition, erosion and dental caries. I will discuss the concept of a critical pH below which caries and erosion will tend to occur and above which calculus deposition and remineralization of early caries lesions will tend to occur. I will also discuss the important buffers in saliva and the circadian rhythm in salivary flow rate, which influences the optimum time for oral hygiene procedures. Finally, I will discuss the effects of chewing gum on salivary flow rate and composition and its possible beneficial effects on oral health.

日 時：2008年6月17日(火) 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172回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：最適空間理論に基づく再生医療：骨を呼び寄せる

「インテリジェント・インプラントの実用化」にむけて

演 者：久保木芳徳 (北海道大学・名誉教授)

講演要旨：

人工歯根へのニーズは高まる一方、依然として①骨量が少ない上顎などでは困難であること、②コスト高、③長い定着待ち時間の3大欠点から普及は限られている。これらの欠点は、従来の人工歯根が2次元の面と面で「骨」と「チタン」を密接に結合させるので、骨芽細胞が活動する空間が無いためであった。これに対して、我々は、人工ECM幾何学の立場から、骨芽細胞の成長と骨形成のため「最適空間理論」を提唱し、この理論に基づいた新しい人工歯根を開発し、実用化に向けて進行中である。本製品、「インテリジェント人工歯根」では、チタン歯根の表面に3次元のチタン繊維層を備えているので、骨芽細胞成長のための最適の空隙(0.1-0.4mm)が存在する。ここに骨芽細胞が迅速に進入して旺盛に骨を作り、生きた骨とチタン繊維からなる共存層(コラボレーション層)を形成して、骨と人工歯根が3次元的に結合する。その結果、これまでの2次元結合型人工歯根よりも、早期に定着するのみならず、チタン繊維層内に自ら骨を呼び寄せて歯根周囲に骨を作るので、骨の乏しい無歯上顎などの難治症例に適応できる。製作には、真空焼結以外の複雑な工程はないためコストは従来品の半分と算定され、劇的な市場拡大が期待される。

(参考図書：骨と歯の再生医療 川上・久保木編集, 学際企画, 2007, 東京)

日 時：2008年5月14日(水) 17時00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173回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：機能ゲノム科学を応用した歯科医療の未来

演 者：安孫子宣光（日本大学松戸歯学部生化学講座・教授）

日 時：2008年7月9日(水) 17時00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

#### 第174回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Biological effects of *Rubus coreanus* Miquel and its antioxidant components on the bone

演 者：Ji-Won Lee (Keimyung University, Researcher)

講演要旨：

One of the traditional medicines, *Rubus coreanus* Miquel (RCM), a type of red raspberry, grows wild in Korea and China and its fruit is used as a folk medicine for the treatment of impotence and as a diuretic. The fruits are rich in sugars, organic acids and several vitamins, as well as triterpenoids, and also include various antioxidants, and phenolic acids. Extract of the fruit have been found to show considerable antioxidant activity in various test systems regardless of the degree of ripeness. RCM are used, not only as food, but also to remit diabetes mellitus and sexual disinclination as a drug component in herbal medicine, therefore, it is thought to contain diverse functional substances. Therefore, based on analyses of its components and biological activities, the relationships between osteoblast and osteoclast cells treated with RCM and its antioxidant components was determined and the effect of RCM extract to administrated ovariectomized rats was investigated. Thus, this study was carried out to demonstrate the regulatory potentials of RCM on bone metabolism which may contribute to the possible justification for the clinical application in the treatment of bone metabolic disease.

日 時：2008年6月24日(火) 16時00分～17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175回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：がんは細胞の病気か？：微小環境に立脚したがん理解と治療薬の開発

演 者：江角 浩安（国立がんセンター東病院・院長）

講演要旨：

がん遺伝子の変異が見つかって以来、がんは遺伝子の構造的機能的変化を蓄積し進化した細胞の病気である事は疑いようもない。しかし、多くのがんの発生母地である上皮細胞は、線維芽細胞、血管細胞など間葉系細胞や、細胞間質質であるタンパク質、糖質あるいは脂質との相互作用で性質が変わる。ヒトのがんの理解の上で、均一ながん細胞の集団としての理解でなく、がんを取り巻く小さな環境の中で捉えることが重要である。最近特に注目されている“がん幹細胞”も、同様である。

我々は、ヒトがんの血管造影像から素朴な疑問を抱き、この問題に深く関係する研究を始めた。膵がんは5年生存率が数%と極めて予後が悪い。大きな特徴は、血流が極めて悪く乏血性である。一般にがんは好氣的条件にしても嫌氣的解糖を盛んに行う（ワールブルグ）とされている。しかし我々が素朴におかしいと思ったのは、1. がんが発達、進化していく過程で選択されていたなら、血管新生が盛んながんがより多く生き残ったはずである、2. 酸素をあまり使わない組織で酸素が足りないほどであれば何故グルコースは足りていたのであろうということである。色々研究する内に、多くのがんでは“寄生虫などで使われる嫌氣的呼吸”が起こること、この呼吸は正常組織では必須でないことが分かった。

それならばと、この特殊な代謝を阻害する化合物を探し、キガマイシン、エンジェルマリン、アクチゲニンなどの毒性の極めて低い抗腫瘍性化合物を見出した。これらはすべて従来の意味では抗腫瘍性がない。

癌組織の微小環境の中での特殊な代謝、生物反応とこれを標的にする新しい抗腫瘍性物質について紹介する。

日 時：2008年7月18日(金) 17時00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

#### 第176回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Reflex control of human mastication (ヒト咀嚼における反射性調節機構)

演 者：Kemal S. Turker (Ege University, Professor)

講演要旨：

In literature, all investigations on the human masticatory system have used static conditions where the jaws do not move. In this talk, we illustrate preliminary findings on the modulation of the synaptic potential from periodontal mechanoreceptor (PMR) input to motoneurons that innervate jaw muscles changes during simulated mastication. During experiments, healthy adult volunteers masticated after they bit into impression material mounted on two fixed bite bars. During this simulated mastication, each time the mandible went through 14 mm of jaw separation, we delivered various strengths of taps to the upper right incisor. Responses of the jaw muscles were examined using spike triggered averaging of the electromyogram (EMG). To compare the results, static tests were also performed using similar EMG levels to the ones obtained during the opening and closing phases as the jaw crossed 14 mm threshold. Once the experiment had been performed, local anaesthetic solution was administered to the upper and lower central peri-incisal periodontium and the incisive papilla, and all procedures were repeated. Thus contribution by the PMRs was blocked and only the contribution of the muscle spindles was determined. This study has shown what the reflex response will be to larger stimuli while the reflex evoked by weak stimuli decreased during both jaw opening and closing. According to our findings, weak stimuli generate decreased reflex responses, while the responses to larger stimuli do not decrease during mastication. This indicates that the reflex responses are increased to protect the teeth and supporting structures if the encountered force is large.

日 時：2008年7月15日(火) 16時30分～17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177回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：細胞活動のインフラストラクチャとしての間質空間

演 者：朔 敬（新潟大学大学院医歯学総合研究科顎顔面再建学講座口腔病理学・教授）

講演要旨：

間質 stroma は種々の細胞が機能を発揮するのを規定している細胞生活の場あるいは細胞社会基盤である。間質空間のなかで大きな容積をしめるのは水分子と細胞外基質 extracellular matrix (ECM) である。ECM はその細胞膜受容体あるいは各種生理活性因子を介して実質細胞の増殖と分化を制御しているが、ECM は実質・間質いずれの細胞も産生しうるので、「結合組織すなわち間質」というわけではない。ECM のうちでも実質細胞がじかに接するのが基底膜で、基底膜成分のうちもっとも巨大な分子がヘパラン硫酸プロテオグリカンのパールカンである。パールカンを軸に間質概念を口腔の生理・病理的環境などで検討してきた概要を紹介したい。

日 時：2008年7月28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178回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：骨代謝細胞及び脂肪細胞の分化と機能を調節する生理活性物質

演 者：禹 濟泰（中部大学応用生物学応用生物学科・教授）

日 時：2008年7月16日(水) 15時00分～16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