

## 大学院セミナー報告(5)

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121回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: 硬組織の再建に求められる生物学原理は何か

演者: 久保木芳徳 (高研バイオサイエンス研究所学術顧問・北海道大学名誉教授)

講演要旨:

歯, 骨, 軟骨などの組織が障害を受け, あるいは部分的に喪失した「悩める患者」の体を, 修復し, 再建するには, 有効な技術と同時に, その技術の背景としての基礎科学が必要であることは勿論である. しかしそれだけでは, 不十分である. それらの技術を適正に応用するための理論, 部分的であっても人体を再建するためには「総合的な理論と考察」が必要である.

しかし, そのような「総合的な理論と考察」は日本人が苦手とするところであり, 大学教育でもなされていないし, その必要すら省みられていないのが現状であろう. その結果, 真摯に歯学・医学を学ぼうとする学徒は, 殆ど無秩序に提供される膨大な知識の洪水に戸惑わざるを得なかった.

演者らは, そのような学生時代の苦い経験から, 「硬組織再建の原理」とも言うべき「総合的な考察」こそが, 歯学を真に興味深いものにし, 理解を深め, 患者に貢献できる道であると確信して, 長年 (45年) にわたって実践してきた. あるとき, 先輩教授が外国長期出張の折に, 学生への講義を担当することになり, 硬組織の形成過程をいくつかの要素に分けて説明したところ, 学生が非常に活発な質問と興味を示してくれた. その経験から出発して「硬組織形成の5大要素説」という考えを纏めてきた.

その後, 最近になって, 再生医療, 組織工学の名の下に, 「組織や器官を出来るだけ生物学的に再建しよう」という活発な動きがあるが, その内容は, 以前からわれわれが考えて来たことと, 「総合的に考察する」と言う点では一致している.

今回の講義では, その延長線上にあるテーマ:

「硬組織再建の5大要素説」

「人工細胞外マトリックス (ECM) 論」

「人工細胞外マトリックス (ECM) の幾何学」

これらの3点に絞って議論を展開し, 諸賢のご意見を伺いたい.

参考文献:

久保木芳徳, 郁 小兵, 吉本 良太, 賀来 亨, 滝田 裕子: 人工細胞外マトリックスの幾何学の統一原理, 日本再生医療学会雑誌, 再生医療, 5: 20-30, 2006.

久保木芳徳, 吉本 良太, 賀来 亨, 滝田 裕子: 人工ECM細胞外マトリックスの幾何学, 田畑泰彦, 岡野 光夫 編集, 日本組織工学会監修, ティッシュエンジニアリング2006, 東京, 日本医学館, 24-33, 2006.

日 時: 2006年10月26日(木) 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122回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔病理病態学分野の研究戦略

演 者：永井 教之（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理病態学分野・教授）

講演要旨：

現在、我々の研究室は4人（1人は外国人）の教員と11名の院生、留学生が所属しているが、そのうち8名は7カ国からの国費留学生となっている。

最近の主要テーマごとの概略は、①歯胚、歯原性腫瘍の分子生物学的研究：歯原性腫瘍の分化・進展を上記プロセスで発現する mRNA レベル、蛋白局在から考察する。②口腔癌の分子病態と癌抑制遺伝子解析：特に癌抑制遺伝子候補 ING ファミリーの解析を検討しているがこの為には、新鮮手術材料を用いる必要があるため、腫瘍バンク設置の（新鮮、凍結手術材料の収集）の要点を述べる。③口腔悪性黒色腫の病態解析：転移を生じやすい臨床的特性に対応した Vascular Channel（腫瘍細胞構築による血管擬態化）の概念を検討している。④骨組織再建における骨誘導：コラーゲンのカルボキシル基と BMP のアミノ基の化学結合、固定化実験により、BMP-2 関与 Smad シグナル系の持続化を証明し、骨誘導の促進の為、BMP の固定化法を開発した。⑤新規インプラントコーティング材（CaTiO<sub>3</sub>-C）の開発応用：チタン酸カルシウム非晶質炭素複合物（CaTiO<sub>3</sub>-C）の合成法、コーティング法を開発した。これらのテーマによる研究実績としての論文は2004年26編、2005年43編あり、さらに新規生体材料特許申請（2件）も為された。

学部レベルにおける教務、国際交流に関しての主な企画、実施としては、①4期制カリキュラム改革（学部）、②ODAPUS（短期留学制度）（学部）、③日韓サマーセミナー（ソウル大学）（学部）、④中国東北部各大学との修士双方向学位制度の導入（予定）（岡山大学）などを行ってきた。

さらに、我々は15年前より日本の基礎歯学研究者とともに英文誌 Journal of Hard Tissue Biology ([http://www.htbiol.gr.jp/Japan/ind\\_j.html](http://www.htbiol.gr.jp/Japan/ind_j.html)) を発行、日本、東アジアの情報を欧米へ発信している。

以上、永井教授が進めてこられた『口腔病理病態学分野の研究戦略』について、興味深いお話を伺うことが出来るものと期待している。

日 時：2006年12月7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123回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Transporters as key molecules for metabolic regulation

—代謝制御の鍵分子としてのトランスポーター：展開と方向性—

演 者：森山 芳則（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体膜機能生化学教室・教授）

講演要旨：

私たちの体は、栄養物を取り込み、代謝し、老廃物を排泄する一大代謝システムに他なりません。こうした物質の生体での流通を司るのがトランスポーターです。ゲノム情報に基づく、私たちの体には1000程度のトランスポーターが存在すると考えられますが、その半数以上のトランスポーターは何を輸送しているか不明です。輸送基質がわからないトランスポーター（オーファン・トランスポーター）の機能を解明することは、未知の生理機能を解明することと等しいと考えられます。トランスポーターを通して新しい生理機能を知ることができるわけです。

今回、こうした考えに基づき、私たちがここ数年行ってきた成果をご紹介します。グルタミン酸シグナリングに参与する vesicular glutamate transporter と、新しい薬剤排出タンパクである multidrug

and toxic compound extrusion (MATE) を中心に述べます。そしてオーファン・トランスポーターの機能を解明する一般的方法の確立のためのアプローチにつき紹介します。

日 時：2006年9月29日(金) 10時00分～11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124回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：関節形成の制御機構

演 者：岩本 容泰 (トーマスジェファーソン大学整形外科・教授)

日 時：2006年10月17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125回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Association between sleep bruxism and headaches?

睡眠時ブラキシズムと頭痛の関連はあるのか？

演 者：Prof. Gilles Lavigne, DMD, PhD and FRCD (Oral Medicine)

(Sleep and Biological Rhythm Research Center, Sacre-Coeur Hospital Faculty of Dental Medicine, Universite de Montreal)

講演要旨：

睡眠時ブラキシズム (Sleep bruxism; SB) は歯ぎしりや噛みしめを特徴とする睡眠時運動異常症である。質問表を用いた研究から、SB は一般集団の8%で自覚しており、緊張性頭痛患者の14%、顎関節症患者の5-9%で自覚している。また60%程度のSB患者は頭痛を訴え、頭痛のリスクは口腔顔面痛患者では3.1倍になるという報告がある。

SB発生の背景には、約8分前から交感神経活動の上昇、4秒前から脳波活動の上昇、1秒前から心拍数と開口筋の活動の上昇、閉口筋活動の上昇および歯ぎしりの発生、といった一連の連鎖過程が認められている。そこで、SB患者に clonidine (alpha adrenergic agonist) を投与すると睡眠中の交感神経活動の減少し、SBが約60%減少した (Huynh et al., Sleep)。一方、100名のSB患者で睡眠検査を行い解析したところ、軽度、中等度、高度の3群が存在することがわかった。また、軽度SB患者は、中等度・重度のSB患者の2倍の頻度で起床時の頭痛は訴えるが、健常者では全く頭痛を訴えない。そして、SB患者が頭痛を訴える Odds ratio は4.5であった。さらに、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の治療に用いられる下顎前方移動装置をSB患者に使用するとSBの著大な減少が認められたことから (Landy et al., 2006)、睡眠中の呼吸とSBの関連について予備的な分析を行ったところ9名のSB患者中4名で、睡眠中の呼吸機能に何らかの異常が認められた。

これらの結果は、臨床的に報告されていたSB患者が訴える慢性的な疼痛、頭痛とSBの因果関係を生理学的に研究する必要性を示唆しており、その要因の一つとして睡眠中の呼吸の状態も考慮する必要があると考えられる。

日 時：2006年10月6日(金) 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126回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：インターロイキン-19による TLR シグナリングの調節

演 者：東 泰孝 (大阪府立大学大学院生命環境科学研究科獣医学専攻動物構造機能学分野統合バイオ機能学講座応用薬理学教室・助教授)

講演要旨：

マクロファージおよび樹状細胞を中心とする自然免疫系において重要なステップは、病原微生物の「認識」であるが、哺乳類では Toll 様受容体 (TLR) ファミリーが細菌、真菌、ウイルスなどの病原微生物の構成成分を特異的に認識し、炎症応答などの自然免疫系の活性化を引き起こす。病原微生物からの生体防御において、自然免疫系は厳密に調節されているにも関わらず、不適切で過剰な炎症応答は生体にとって致命的な応答を引き起こす。例えば、グラム陰性菌外膜の主要構成成分の一つであるリポポリサッカライド (LPS) は炎症性サイトカイン産生を誘発するが、この反応はエンドトキシンショックあるいは敗血症による組織損傷を伴い個体の生命を脅かす。近年、TLR の発見と共に LPS が TLR 4 のリガンドであることが判明し、TLR は炎症応答と自然免疫系、さらにはその後の獲得免疫系の作動に重要な役割を演じている。また、LPS は炎症性サイトカイン産生を誘導して炎症応答を惹起する一方で、SOCS1 および SOCS3 など TLR シグナリングを負に調節する因子の発現を誘導することが示されている。加えて、TLR シグナリングを抑制するインターロイキン (IL)-10 自身も LPS によって誘導される事実は、炎症応答を抑制する調節機構が複数経路存在する可能性を示唆するものである。したがって、TLR は炎症応答を惹起する一方で、これら抑制性経路を介して炎症応答を適切に収束させるものと推察される。一方、本講義で紹介する IL-19 は IL-10 のホモログサーチにより同定された新規のサイトカインである。最近では、IL-19 は Th2 サイトカインである可能性が示唆されている一方で、LPS により IL-19 が誘導されることから、IL-19 は炎症応答に関与している可能性も示唆される。本講義では、TLR ファミリーリガンドによる炎症応答に対する IL-19 の生理学的役割について、IL-19 ノックアウトマウスを用いた解析から得られた知見を紹介いたします。

日 時：2006年11月16日(木) 15時30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

## 第128回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：How Does the Tongue Deform and Produce Loads in Function?

(舌の機能的な変形やそれによる力の発揮はどのようにして行われるのか?)

演 者：Zi-Jun (Zee) Liu, DDS, MS and PhD. (Departments of Orthodontics, Oral Biology School of Dentistry, University of Washington)

講演要旨：

舌は、摂食、発声、呼吸などの生理機能を営む上で不可欠な器官である。また、舌の障害は、不正咬合、閉塞性睡眠時無呼吸、ダウン症候群、脳性麻痺などの多くの臨床症候群と関連がある。舌の筋は顔面頭蓋に付着しているために、舌は顔面領域の骨格の成長や歯列の咬合に影響する。臨床的には、大きな顎筋に比べ舌の方がより頻繁に活動するために、顔面頭蓋への力学的作用やその成長により大きく影響すると言われている。しかしながら、機能的な舌の変形や力の創出に関する知見は非常に少ない。そのため、多くの顔面頭蓋の奇形や機能障害における病因および治療効果を理解する上での妨げになっている。

本セミナーでは、舌筋の活動や機能的な変形と、それらによって舌が発揮する力を研究するために、

我々が現在利用しているさまざまな技術を紹介し、動物モデルにおける摂食過程での舌の変形や運動パターンを示すことにより、三次元的な舌の変形と周囲の硬組織にかかる力の特徴を概説する。さらに、巨舌症に有用な治療法である外科的な舌縮小術や、Class III咬合に対する下顎のセットバック、重度の開咬に対する Le Fort 骨切り術および睡眠時呼吸障害などのような機能的な障害に対する治療のための歯列顔面の変形に対する外科的矯正についても言及し、これらの処置の結果として引き起こされる機能的な舌の変形や力の特徴について、また、それらが成長にどのように影響するかを考察する。

日 時：2006年11月6日(月) 14時00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129回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：モンゴルの歯科事情

演 者：アマールサイカーン（モンゴル保健医科大学歯学部長）

講演要旨：

モンゴル共和国は、独立後、社会主義から資本主義へ移行したことで、社会経済状況は急変し、急激な健康破壊が進んでいる。遊牧の習慣から、調味料は塩だけで、油を多く摂取する食生活である。そのため肥満などによる生活習慣病が増えている。遊牧民が多かった頃は虫歯が少なかったが、今やどんな地方でもキャンディーなど甘いものが普及するようになり、とくに子供たちに虫歯が増えている。

モンゴル政府は、歯科公衆衛生活動に積極的に取り組むとして、本年9月24日に、この国で初めての、「口腔保健の日」の行事を、首都の国民広場で開催した。歯の健康優良者を表彰したり、歯科診療車を使って、広場で口腔診査を実施するなどの活動を行った。

モンゴル共和国の歯科事情について、現状と今後の課題に関して報告したい。

日 時：2006年10月13日(金) 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130回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Trigeminal brain stem integration of sensory signals from the TMJ

(三叉神経脳幹部での顎関節知覚情報の統合)

演 者：Prof. David Allen Bereiter (Dept of Diagnostic and Biological Science University of Minnesota School of Dentistry, USA)

講演要旨：

Temporomandibular disorders (TMD) are a family of conditions that cause pain in the temporomandibular joint (TMJ) region and masticatory muscles, and are most prevalent in young women. The neurobiological basis for TMD pain is not known; however, CNS mechanisms likely play a critical role. Recent evidence is presented suggesting that estrogen acts through multiple mechanisms at the level of the first synapse in the trigeminal brain stem complex to modulate the encoding properties of neurons excited by noxious sensory stimulation of the TMJ.

顎関節症は、顎関節領域や咀嚼筋などの痛みが原因となる一連の状態であり、若い女性に多く認められる。顎関節症の痛みの神経生物学的な基本原理は不明であるが、恐らく中枢神経系メカニズムが重要な役割を演じているのであろう。

エストロゲンが顎関節の侵害刺激によって三叉神経脳幹部で神経伝達特性の変調の興奮を助長すると

いう一次シナプスレベルでの多様な機序を示唆した最近の知見を示す。

日 時：2006年11月8日(水) 18時00分～19時30分

場 所：創立30年記念棟大会議室「常念岳」

### 第131回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：21世紀の歯科医療-歯科医療の安全性と快適性をめざして-

演 者：金子 讓 (東京歯科大学学長)

講演要旨：

歯科大学の役割は、1. 歯科医師の養成 2. 歯科医学・歯科医療の開拓と地域医療の拠点 3. 人間形成と教養教育(人間力と知識)である。これらは、歯科大学の社会的使命であり、いかにえれば原点であるので、それぞれは軽重をつけられなく、またどれも欠かすことができない。

現在の歯科大学・歯学部(歯科大学)は、教育改革、医療改革の渦中にあり、その対応に各校努力を傾注しているが、改革をしなければならない背景にはわが国の人口動態、つまり少子高齢化という大きな問題が横たわっている。したがって、苦難の道にあるのは歯科大学だけではなく、18歳人口の継続的な減少の時代にある日本の大学すべてが、自校の存続を賭けた教育を主体にした改革に取り組んでいる。

一方、医療改革の大綱の一つに安全で安心の医療提供がかかげられている。8020運動の成果がみられている現在、将来的にはさらに多数の歯牙を保っている高齢者が増してくる。

しかし、加齢現象ともあいまって歯やその周囲組織はかならずや歯科治療が必要な時が、患者のライフサイクルのどこかでやってくる。特に脳血管障害や痴呆になって健康な時の口腔管理が自身でできなくなったとき、さらには末期の状態では、口腔環境は急激に悪化して咀嚼は著しく障害される。それまで予防対策と口腔管理で健康な歯と口腔の状態にあったものが、この時歯科治療が必要となる。つまり、全身的にハイリスクの状態のときに歯科治療という侵襲を加えなければならなくなる。

歯科治療における患者の全身的な危険性は、アレルギーや中毒といった薬物に起因するほかにいくつかの原因に分類できるが、中でも全身的偶発症の原因として頻度や重症度の観点から注意すべきは、歯科治療というストレス(ストレッサー)である。歯科治療時の痛みや緊張が、生体の恒常性を変化させ、生じた循環の抑制あるいは亢進が生命さえ奪う。

歯科治療時に起きる全身的な異常(全身的偶発症)の発生頻度は、0.004-0.007%である。その中の約8割前後はストレスに起因している。したがって、痛みや緊張をさせないストレスフリーの快適な歯科治療が安全性と連動する。とくに、有病者や高齢者で予備力の低下した患者の安全管理の主眼は、快適な歯科治療状態に置くことである。団塊の世代が高齢化する近い将来、安全と快適性を根底にした歯科治療が普遍化していなければならない。

歯科治療における将来の需要は、予防、インプラント、そして高齢者歯科が増加すると識者のアンケートでは示されている。後二者は歯科医療の安全性と快適性が求められる分野である。

障害者歯科学講座と診療科を早期に発足させ、また歯科麻酔学の2代目教授を決められた先進的な松本歯科大学に敬意を表しながら、歯科医療の安全性と快適性のこれからについて、教育、研修、研究、そして診療上の起こりやすい医師法、歯科医師法問題などから述べてみたい。

日 時：2006年12月14日(木) 18時00分～19時30分

場 所：創立30年記念棟大会議室「常念岳」

## 第132回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：基礎ならびに臨床面からみた  $\beta$ -TCP 移植後の骨形成機序

演 者：田中 孝昭（国立病院機構宇都宮病院・臨床研究部長）

講演要旨：

（目的）現在国内で使用されている骨補填材，いわゆる人工骨の中で， $\beta$ -Tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) 多孔体は吸収され骨に置換されるものである。今回，オリンパスバイマテリアル(株)と共同開発した  $\beta$ -TCP 多孔体を臨床応用した症例について検討を行うとともに，動物実験による  $\beta$ -TCP 移植後の骨形成過程についても検討を加えたので報告する。（方法）①臨床：臨床使用例は，国立病院機構宇都宮病院および慈恵医大で  $\beta$ -TCP を移植し，術後最低2年以上経過した339例について検討を加えた。②基礎：ウサギ大腿骨頸部に骨欠損を作製し，直径4mm，長さ10mm，気孔率75%の  $\beta$ -TCP ブロックを充填，組織学的ならびに電顕を用いた観察を行った。（結果）①臨床成績に関しては，5例を除く334例に骨形成が認められた。骨形成が得られなかったものは感染と骨腫瘍の再発であった。 $\beta$ -TCP の吸収は術後数週より見られ，多くは数年で骨に置換されていた。② $\beta$ -TCP 移植後2週ですでに骨新生と  $\beta$ -TCP の吸収が認められた。 $\beta$ -TCP の表面には多数の多核巨細胞が存在し，連続切片でその殆どが TRAP 陽性細胞であった。さらに電顕で観察すると，ruffled border を有する破骨細胞も認められた。（考察）臨床例の検討から， $\beta$ -TCP は時間の経過とともに骨に置換され，骨髄機能が再構築されるまでに修復されることがわかった。こうした  $\beta$ -TCP の吸収速度は，充填した量，年齢，骨の質（海綿骨か皮質骨）に影響されるが，ウサギ実験モデルを用いた解析から，破骨細胞もしくはそれに極めて類似した細胞による cell mediated resorption が早期から生じることを見いだした。さらに最近では，injectable な  $\beta$ -TCP を開発し，皮質骨欠損ならびに骨・軟骨欠損の修復にも成功しているので紹介する。

日 時：2006年12月1日(金) 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133回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：身体運動の計測とシミュレーション -顎運動からスポーツ動作まで-

演 者：林 豊彦（新潟大学自然系・教授，新潟大学自然系附置人間支援科学教育研究センター長，NPO 法人アクセシブルにいがた理事長）

講演要旨：

このセミナーではまず咀嚼・嚥下運動を計測する臨床的な方法について述べる。身体運動の計測は準静的計測と動的計測に大別できる。前者は位置や姿勢を徐々に変えながら，静的な測定を繰り返す方法であり，後者はビデオカメラ，ビデオ・レントゲン撮影装置（VF 装置）や運動測定機器を用いて動的な身体運動を測る方法である。動的計測機器には，1）反射ないし LED マーカと CCD カメラの組を用いたシステム，2）磁気トラッカ，3）超音波トラッカ，4）電気角度計（ISL）などがあり，それらすべてが咀嚼運動計測に応用されている。嚥下運動の測定には，VF 装置，頸部電気インピーダンス計，喉頭運動計測定器が用いられている。

計測と分析だけではおもしろくないので，演者は顎運動をできるだけ生理学的なメカニズムで再現すべく，ロボット型の自律顎運動シミュレータ（JSN/2）を開発してきた。最後にその開発理念とシステムの概要について述べる。

演者は工学と歯科学の高度な学識を有し，バイオメカニクス学会の指導的な立場にある。とくに歯科

学においては下顎運動, 咀嚼・嚥下機能に関する研究の業績が著名である。本セミナーにおいて最先端の知識と技術とを講義していただくことは大学院のみならず松本歯科大学にとっても非常に有意義と考えるので, 多数の方々の出席が期待される。

〈演者略歴〉

1979年 新潟大学大学院工学研究科電子工学専攻修士課程修了

1986年 歯学博士 (新潟大学)

1987年 新潟大学 講師 (新潟大学歯学部附属病院)

1989年 工学博士 (東京工業大学)

1991年 新潟大学 助教授 (情報工学科)

1995年 新潟大学大学院 助教授 (生体情報制御工学)

1996年 Johns Hopkins 大学 (客員研究員)

1998年 新潟大学大学院 教授 (福祉人間工学) ~現在に至る。

〈演者役職〉

顎口腔機能学会理事 (1998~2005), 常任理事編集委員長 (2002~03), 会長 (2004~05) 監事 (2006~現在), 日本生活支援工学会評議員 (2000~04), 資質委員会幹事 (2000~現在), 理事 (2005~現在), バイオメカニズム学会理事 (2000~02), 評議員 (2000~現在), 日本生体医工学会甲信越支部理事 (1999~現在), 代議員 (2005~現在), 電子情報通信学会 ME とバイオサイバネティクス研究専門委員 (1999~2004), 日本福祉工学会理事 (1999~現在), 顎顔面バイオメカニクス学会評議員 (2002~現在), 第17回バイオメカニズム・シンポジウム実行委員長 (2002), 第10回顎顔面バイオメカニクス学会大会大会長 (2003) 2 nd International Shoulder Biomechanics Meeting 副大会長 (2003), 第4回顎口腔機能セミナー「咀嚼・嚥下機能の検査法」実行委員長 (2005)

日 時: 2007年1月19日(金) 15時00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134回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: リン酸オクタカルシウムのアパタイト結晶転換と骨再生のメカニズム

演 者: 鈴木 治 (東北大学大学院歯学研究科顎口腔機能創建学分野・教授)

講演要旨:

リン酸オクタカルシウム (OCP) は, 骨や歯のヒドロキシアパタイト (HA) の前駆物質として提案された物質です。生理的環境下では熱力学的に不安定であり HA へ可逆的に転換する傾向があり, 生体内での検出は困難ですが, 近年, 物理的手法が駆使され, 骨組織でその存在が確認されました (Crane et al., 2006)。合成の OCP は生体内で HA に結晶転換しますが, この物理化学的な過程が作用して OCP に固有の生体反応を活性化すると考えられ, 1) 骨形成開始の核となる (同所性に骨再生を誘導する), 2) 骨芽細胞および破骨細胞の分化を促進する, 結果として, 3) 骨組織置換性に骨再生を促進します。このように骨再生の人工材料として有効であると考えられる OCP の生体反応, また, 石灰化過程にも関連が深い OCP-HA 転換の物理化学的および結晶学的な諸性質を紹介します。

日 時: 2007年1月10日(水) 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135回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：再生医療における細胞プロセッシングの課題と解決策-細胞自動培養装置の開発-  
演 者：中嶋 勝己（川崎重工業株式会社技術開発本部システム技術開発センター）  
日 時：2006年12月15日(金) 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136回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：癌の骨転移における新規創薬ターゲットとしての RANKL  
演 者：中島 友紀（東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科分子情報伝達学・助手）  
講演要旨：

近年の癌に対する早期診断法の普及，外科学的手術の向上ならびに抗癌剤療法の進歩は目覚ましく，原発巣に限局する癌に対する有効的な治療が現実のものとなりつつある．しかし，その一方で多臓器への遠隔転移を引き起こす癌には，未だに効果的な対策が乏しい．癌の転移は一見，無秩序に起こっているかのように見えるが，癌原発巣の種類に伴い転移標的臓器の特異性がある．しかしながら，なぜ乳癌や前立腺癌などの特定の癌が，高確率で骨に転移するのか？その作用機序は不明である．この度，我々はこれらの癌に RANK が強力に発現し，骨組織に豊富に存在する RANKL が癌細胞の遊走を引き起こし骨への転移を促進すること，ならびにこの RANKL の抑制が骨転移防止に繋がる可能性を見出した．近い将来，RANKL を標的とした薬剤が，特定の癌に伴う骨転移の予防的治療に適応されることが期待される．

参考論文：

Nature 440 : 692-696 (2006)

Nature Med 11 : 394-399 (2005)

実験医学 24 : 1777-17780 (2006)

日 時：2006年 9月29日(金) 10時00分～11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137回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞を制御する新たなメカニズム  
演 者：高柳 広（東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科分子情報伝達学・教授）  
講演要旨：

破骨細胞の分化制御は RANKL 誘導を介した細胞外の制御機構と，RANKL シグナルによる細胞内の制御機構が存在する．ここでは，骨と免疫の相互作用を扱う骨免疫学の視点からこの二つの破骨細胞制御メカニズムについて述べる．一つめは，T細胞による破骨細胞制御機構である．関節リウマチなどの炎症に伴う骨破壊において破骨細胞は不可欠であるが，炎症組織に浸潤した T細胞の活性化と破骨細胞を結びつけるメカニズムの詳細は不明であった．最近，骨破壊を誘導するヘルパー T細胞サブセットが Th17細胞であることがわかった．二つめは，RANKL シグナルにおける CaMK の意義である．破骨細胞分化因子 RANKL によって転写因子 NFATc1 が誘導され，自己増幅する過程でカルシウムシグナルが重要な役割を果たすが，カルシウム依存性に活性化されるキナーゼの意義は不明な点が多かつ

た. CaMKIV ノックアウトマウスを用いた検討によって破骨細胞分化と活性化における CaMK-CREB 経路の重要性が明らかになった.

また, ITAM シグナルを媒介する新たなシグナル経路についても議論したい.

参考論文:

Nat Med 12:1410-1416 (2006)

J Exp Med 203:2673-2682 (2006)

J Exp Med 202:1261-1269 (2005)

Nat Med 11:880-885 (2005)

Nature 428:758-763 (2004)

Genes Dev 17:1979-91 (2003)

Dev Cell 3:889-901 (2002)

Nature 416:744-49 (2002)

Nature 408:600-605 (2000)

医学のあゆみ 219:291-292, 2006

実験医学増刊 24:764-769, 2006

日 時:2007年2月23日(金) 18時30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138回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル:歯科治療における再生医療のニーズと現時点での研究動向

-確実かつ質の高いインプラント治療をめざして-

演 者:窪木 拓男(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔機能制御学分野・教授)

講演要旨:

適切な口腔インプラント治療は, 歯牙欠損患者の生活の質を向上させ, 欠損の拡大を阻止する効果があるため, 歯科医療を抜本から変革しつつある. しかし, 本治療も最初から高い信頼感をもって歯科に迎えられるわけではなく, チタンに直接骨結合(オッセオインテグレーション)が生じることを生かすことにより初めて安定した予後が約束されるようになった. すなわち, 現時点でのインプラント治療の成功には, チタンと骨の確実なオッセオインテグレーションが不可欠である.

ところが, オッセオインテグレーションの生物学的メカニズムはいまだ十分解明されておらず, それに必要な期間は一般的に3~4か月と長いのが実情である. また, 上顎臼歯部など骨質の脆弱な部位や埋入に利用できる骨量が不足している場合には, オッセオインテグレーションの獲得や維持が不確実になることが知られている. このオッセオインテグレーション獲得に要する期間を短縮するとともに, 埋入に適した骨質・骨量を確保することにより確実なオッセオインテグレーションの獲得と維持, さらに優れた審美性をもつインプラント義歯が装着可能となろう.

そこで, 我々は歯槽骨の再生やオッセオインテグレーションの早期獲得に向けて, 関連遺伝子の網羅的探索, チタン表面のナノレベルでの改質, 歯槽骨再生に適したアパタイトフォームの開発, 生体材料に吸着させた各種成長因子の応用, 骨髄由来間質細胞移植などの研究を進めてきた. さらに, 最近では上皮間葉相互作用を人為的に起こさせて, 骨髄由来間質細胞から歯胚を誘導させることが動物実験レベルで可能になったと報告されている. すなわち, 歯科医学の究極の目標である歯の再生も決して不可能ではないのかもしれない. 本発表では, 我々の研究成果を中心にこれらの内容を概観してみたい.

日 時:2007年2月14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139回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯根面う蝕の診断・治療と予防指針  
演 者：眞木 吉信（東京歯科大学衛生学・教授）  
日 時：2007年1月30日(火) 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140回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞と歯槽骨代謝  
演 者：渋谷 俊昭（朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯周病学分野・教授）  
講演要旨：

歯周炎の主要な症状は歯槽骨吸収あり，その主役を担うのが破骨細胞です．歯肉に炎症を惹起させるとすぐに破骨細胞は出現し，歯槽骨の吸収が始まります．歯槽骨吸収のマーカーとして歯肉溝滲出液中のピリジノリンやデオキシピリジノリン量に注目し歯周炎の進行との関係を検討したところ，炎症初期に増加がみられました．歯周炎やインプラント周囲炎による歯槽骨吸収を抑制するためには破骨細胞を抑制することが有効ではないかと考えて，骨粗鬆症の治療薬であるビスフォスフォネートをイヌに惹起した実験的歯周炎やインプラント周囲炎に投与したところ骨吸収の抑制がみられました．*In vitro*において破骨細胞の活性を検討するために新生ウサギより破骨細胞を単離した後に種々の条件で培養し，その骨吸収活性や細胞形態を検討しました．培地中のpHの変化，TIMP'sの影響を報告しました．また破骨細胞の吸収活性を可及的に標準化するためにガラススライド上にリン酸カルシウムをコーティングした測定材料を開発しました．そのスライド上で破骨細胞を培養すると吸収像を経時的に観察することが可能となりました．さらに破骨細胞に特徴的に見られる細胞骨格としてのポドソームの形成や接着因子との関係も検討しました．生体親和性の高い人工骨材料（リン酸カルシウム材）の開発において破骨細胞，骨芽細胞などの細胞活性への影響を検討しました．現在は歯槽骨再生や造成のために破骨細胞性に吸収される炭酸含有アパタイト多孔体を開発し，ヒアルロン酸やFGFの応用を検討しています．

日 時：2007年3月16日(金) 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141回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：タイプ2インターロイキン-1レセプターの歯周病との関連  
演 者：石原 裕一（愛知学院大学歯学部歯科保存学第3講座・講師）  
講演要旨：

歯周病は歯周病関連細菌感染に伴う局所の炎症性骨破壊により，歯を喪失する疾患であることが知られており，その炎症性骨破壊にインターロイキン-1（IL-1）が深く関与していることが報告されている．したがって，IL-1の局所での活性調節について調べることは歯周病の発症や進行のメカニズムを知る上で非常に重要であると考えられる．

IL-1の標的細胞には2種類のレセプターが存在することが知られており，タイプ-1 IL-1レセプター（IL-1RI）は細胞内ヘシグナルを伝達するのに対し，タイプ-2 IL-1レセプター（IL-1RⅡ）は細胞内ドメインが極めて短いためにシグナルは伝達されない．また，IL-1RⅡは細胞膜上から切り離さ

れ、可溶性 IL-1R II (sIL-1R II) として IL-1 に結合し IL-1 の活性を抑制していることが知られている。

そこで演者らのグループでは、歯周病と IL-1R II の関わりについて、臨床的に歯周組織局所を反映する GCF 中での IL-1 と IL-1R II 動態と遺伝的関与の可能性について IL-1R II を候補遺伝子として、健常者と歯周病患者の間で相関解析を行ったところ興味ある結果が得られましたので、今回お話をさせていただきます。

日 時：2007年3月13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142回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：生体材料の開発と生理活性因子との複合化

演 者：河合 達志 (愛知学院大学歯科理工学講座・教授)

講演要旨：

生体材料の安全性は ISO 10993, ISO 7405等の国際規格に基づき精査され、その後各国の基準に従って製品認可が行なわれるが、その分類は大きく金属、セラミックス、有機高分子に分けられる。私達の研究室では上記3素材のうち移植用材料としてこれまでに使用実績のあるものを選別し、BMPとの複合化を行ってきた。使用している BMP は天然抽出の部分精製物であり、BMP-2, 4 が含有されるのみならず、多種のタンパク質が共存している。このため、単独の移植においてもきわめて再現性良く新生骨を誘導する事が可能であり、移植用材料との複合化においても安定して骨誘導が行なわれる。これまでの実験結果を総合すれば、どの生体材料との複合化においても、素材自身の生体安全性が確保されていれば、BMP の新生骨誘導能は阻害されず、また高分子材料を使用した場合には増強される場合も多いことが判明している。そこで、これまでの実験結果を基礎に、新たに生体内において賦形性を有し、適切なタイミングで硬化が可能、かつ BMP との複合化も容易である EMA 系レジンの開発を行なった。開発に先だって、モノマーの細胞に対する障害性を DNA マイクロアレイを用いてスクリーニングした。以上のように当グループでは、やや散逸的ではあるが、骨軟骨系の移植材料の開発をめざして研究を行っており、今回の講演においてその一旦をお見せして、ご指導を賜ればと考えております。

日 時：2007年2月14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143回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：インプラント治療における骨増大術の EBM を目指して

演 者：高橋 慶壮 (本学大学院硬組織疾患制御再建学講座・教授)

成瀬 啓一 (山形市開業歯科医)

講演要旨：

1952年にブローネンマルク博士によってチタンと骨が接合する現象、すなわち Osseointegration (骨接合) が発見され、1965年にヒトで適応されて以来、インプラント治療と研究が行われている。インプラント治療は最初に無歯顎患者へ適応され、その後、歯周炎患者や矯正治療にも応用されている。治療概念については、外科主導から補綴主導へ、またロングインプラントからショートインプラントへ、Minimal invasion を念頭においたインプラント治療にパラダイムがシフトしてきた。

インプラント治療の適応症は骨増大術の確立とともに拡大している。骨内欠損と骨外欠損では治癒形

態が異なり、骨内欠損の場合には組織再生に必要な三要素、スペースメーカー、シグナルおよび骨髄の未分化間葉系細胞の遊走が期待できるので、抜歯即時インプラント埋入、スプリットクレストおよびエクステンションクレストは骨増大に有効な術式であろう。上顎洞底挙上術（ソケットリフト、サイナスリフト）の予後も良好である。一方、骨外欠損に対する低侵襲性の骨増大法の確立が望まれる。また、骨増大術では、自家骨、他家骨あるいは人工骨（骨補填材）が使用されているものの、各種骨補填材の有用性についてのエビデンスがほとんど無いので、組織、細胞および分子レベルの研究が必要である。

本セミナーでは、骨増大術の治療概念とその実際について報告し、インプラント治療における骨増大法の今後の展望について考察したい。

日 時：2007年4月6日(金) 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144回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：*Porphyromonas gingivalis* 33277株の全ゲノム配列解析

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・教授）

講演要旨：

歯周病関連細菌 *Porphyromonas gingivalis* はこれまで多くの臨床分離株が得られるが、個々の株における病原性は異なっている。本菌の病原因子としては種々のプロテアーゼ、線毛、莢膜等が知られているが、株間における病原性の違いに寄与する病原因子の全体像はいまだ解明されていない。これまでに強毒株として W83株の全ゲノム配列が2003年に報告されている。今回、株間における病原性の差の原因となる新たな病原因子の検索のためのベース作りに活用するため、弱毒株として知られている 33277株の全ゲノム配列を決定した。

*P. gingivalis* 33277株ゲノム DNA からライブラリーを作製した。これをもとに全ゲノム配列を決定した。最終的な redundancy は9.5であった。また今回決定した33277株のゲノム配列から推定される制限酵素 NotI 消化パターンは33277株での PFGE パターンに合致することを確認した。*P. gingivalis* 33277株ゲノムは2,354,886塩基で W83株とほぼ同等のゲノム長であり GC 比に差はなかった。33277ゲノム、W83ゲノムともに rRNA のオペロン数は4個でさらにそれぞれ53個の tRNA が存在していた。33277ゲノムについてアノテーション作業を行い、2,091個の推定遺伝子を抽出した。この遺伝子を W83株の全推定遺伝子と比較したところ、これらの約12.8%は株間で異なる遺伝子であることが示唆された。また W83ゲノム配列と33277ゲノム配列を比較したところ、大規模なリアレンジメントが相当数起きているゲノム構造が大きく変化していることが明らかになった。

日 時：2007年4月24日(火) 17時00分～18時15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145回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：New Trends and Materials in Conservative Pulp Therapy

演 者：Anna B. Fuks (Professor : Department of Pediatric Dentistry Hadassah School of Dental Medicine the Hebrew University, Jerusalem, Israel)

講演要旨：

Recent progress in understanding the molecular and cellular changes during tooth development and how they are mimicked during tissue repair offers the opportunity to assess the biologic validity of

the various vital pulp treatments.

Under this light, indirect pulp treatment can be an acceptable procedure for primary teeth with reversible pulp inflammation, provided that this diagnosis is based on a good history, a proper clinical and radiographic examination, and the tooth had been sealed with a leakage-free restoration.

Direct pulp capping (DPC) with calcium hydroxide has been widely used with high success rates in young permanent teeth, but the results in primary teeth are less satisfactory. Thus, the traditional rationale for the use of calcium hydroxide DPC should be maintained, and this treatment modality should be reserved for iatrogenic exposures in asymptomatic teeth that are expected to exfoliate within a short period of time. In younger children, iatrogenic or carious exposures should be treated by pulpotomy.

Formocresol has been the most popular pulp dressing material for pulpotomized primary molars for many years but, due to its deleterious effect, the use of formocresol is decreasing considerably worldwide.

Several pulp dressing materials have been tested, but none presented the clinical success rate achieved with formocresol. Ferric sulfate has been proposed as a substitute to formocresol and the success rates were comparable to those of formocresol.

More recently, considerably better results have been obtained with MTA (Mineral Trioxide Aggregate), and statistically significant differences were reported when compared to formocresol. Internal root resorption, a finding seen both in ferric sulfate and formocresol, was not observed in the 51 TA treated teeth with a much longer follow up time. MTA is commercially available as ProrootMTA (Dentsply, Paris).

日 時：2007年6月22日(金) 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146回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：シナプス小胞とはどのようなオルガネラか？

演 者：高森 茂雄（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・COE 特任講師）

講演要旨：

ヒトを含む動物個体の知覚・認知・情動・行動などは、中枢神経系におけるシナプス伝達によって支えられている。シナプスでは、シナプス前終末から神経伝達物質が放出され、シナプス後膜の受容体活性化を起こすことによりシグナルが伝達される。シナプス前終末からの神経伝達物質の放出には、シナプス小胞と呼ばれる直径40ナノメートル程のオルガネラが中心的な役割を果たす。シナプス小胞内には神経伝達物質が濃縮されており、刺激に応じて細胞膜と融合することにより内容物を放出する。本セミナーでは、シナプス小胞がどのような分子から構成されており、どのようにして神経伝達に貢献しているのか、また機能不全によりどのような傷害が引き起こされるのか、について、演者が関わった新規機能分子同定から生理機能解析に至るまで幅広く紹介したい。

参考文献：

- (1) Takamori S et al. Molecular anatomy of a trafficking organelle. *Cell*. 2006 Nov 17 ; 127 (4) : 831-46.
- (2) Wojcik SM et al. An essential role for vesicular glutamate transporter 1 (VGLUT1) in post-natal development and control of quantal size. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 May 4 ; 101 (18) : 7158-63.

- (3) Stobrawa SM et al. Disruption of ClC-3, a chloride channel expressed on synaptic vesicles, leads to a loss of the hippocampus. *Neuron*. 2001 Jan ; 29(1) : 185-96.
- (4) Takamori S et al. Identification of a vesicular glutamate transporter that defines a glutamatergic phenotype in neurons. *Nature*. 2000 Sep 14 ; 407 (6801) : 189-94.

日 時：2007年 6月26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147回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：寸法精度の高いインプラント印象法

演 者：蒔田 真人 (歯科医師・敬天堂歯科医院 (静岡市))

講演要旨：

近年、急速に臨床応用されている骨内インプラント治療法は、患者の強い要求もあり一般的な治療法となりつつある。その為、数十種類ともいわれる各社のインプラント材料が市場に出まわっており、それぞれに特徴のある性能・形態・システムを持っている。これら全てのシステムに精通することは難しいが、その印象法は

- (A) アバットメントを印象材で直接印象する。(1回法インプラント)
- (B) フィクスチャーにトランスファー・ジグをネジ止めして、オープントレーで印象する。(2回法インプラント)
- (C) アバットメントにトランスファー・コーピングを装着して、ピックアップ印象を行う。(1回法・2回法インプラント)

この3種類に大別できると思われる。(A)の直接印象法は古くから行われている基本的な印象方法であるが、支台模型が石膏となり、技工操作中に破折することがしばしばであった。(B)のトランスファー・ジグを使う方法は、初期のプロローネマルクインプラントで最初に考案された方法で、基本的にインプラントのフィクスチャーレベルでの印象法である。(C)のトランスファー・コーピング法は、(A)と(B)の欠点を改良した印象法で、トランスファー・コーピングとアバットメント・アナログを組み合わせることにより、より簡便に高い精度の精密印象を行うことができる。

しかし、この印象システムでは、既製のプラスチックパターンを使うことで、技工操作性を向上させたが、ワックスパターンの寸法精度がラフになってしまった様に思われる。

印象の基本は印象材の性質を熟知して、材料の操作に熟練することと考えるが、支台の寸法精度や歯肉縁下の適合精度等、製作した上部構造が適合良く装着されるためには、考えなければならないファクターがたくさんあるので、臨床的な立場から考察してみたい。

日 時：2007年 7月18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149回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：“Study of multilineage differentiation potential of human dental pulp stem cells” and “ECC in China”

演 者：Prof. Lihong Ge (Department of Pediatric Dentistry, Peking University School of Stomatology)

講演要旨：

Human dental pulp stem cells have been paid a great deal of attention because of their unprecedented therapeutic merits endowed by powerful *ex vivo* expansion and multilineage differentiation potential. In order to learn the biological characteristics of dental pulp cells, we separated and cultured the pulp cells from young permanent teeth and anterior exfoliated deciduous teeth. Proliferation activity of the cells was recorded, and both cells were induced to differentiate into osteoblast, adipocyte, and neuron lineages. We also separated the pulp cells from anterior deciduous teeth from hypophosphatasia children, and compared the biological characteristics of cultured human DPSCs from deciduous teeth between hypophosphatasia and normal healthy children. In our study dental pulp cells can proliferate with high growth rate, and the cells showed the potential to differentiate into multiple mesenchymal lineages such as osteoblast, adipocyte, and neuron lineages *in vitro*. The proliferation, alkaline phosphatase expression and calcification capability of dental pulp stem cells are influenced in hypophosphatasia patients and this may be relevant to the tooth calcification defect.

With the improvement of Chinese education and living qualities, as well as the adoption of various preventive measures, the prevalence of dental caries in Chinese preschool children has dropped by 10% in the last 10 years according to the latest National census. We are going to share our experiences on caries prevention with pediatric dental colleagues. We have studied the relationship of ECC and temperament in children. The results suggested that ECC was correlated with the child's behavior and temperament. The affect of child's behavior and temperament on ECC should be considered in caries prevention. Our department has analyzed the factors influencing the colonization of Mutans Streptococci on tooth in infants and toddlers, and the relationship between dental caries and the time of initial colonization. The results showed positive correlation between MS colonization and dental caries. Effective methods on preventing early colonization of Mutans Streptococci in children's mouth could reduce the susceptibility of primary teeth to dental caries, in that achieve the aim of caries prevention. In China, the identical rate of MS genotype between children and mothers is less than 50%, which means there are non-mother sources for MS transmission. We have investigated the relationship between caretakers and MS transmission to young children. The results are very important for preventing ECC in China.

日 時：2007年7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