

大学院セミナー報告(4)

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95回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: ゴルジ装置を廻る最近の話題

演者: 山科 正平 (北里大学医学部解剖学教室・教授)

日時: 2005年12月9日(金) 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96回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: ヒト ES 細胞が拓く新しい医療

演者: 長船 健二 (ICORP 器官再生プロジェクト・研究員)

講演要旨:

1. ヒト ES 細胞とマウス ES 細胞との違いについて
2. ヒト ES 細胞からの臓器形成の現状について
3. ヒト ES を使ってどのような研究と成果が期待されるのか?
4. 長船先生が Melton 研で行っている脾臓再生実験の近況と今後の展望について

長船先生の講演に先立ち, おおよそ10分間ほど JST, ICORP 器官再生グループジェネラルマネージャー 蝦名 慧先生が「幹細胞研究への期待と課題」のタイトルで幹細胞研究の最前線について話される。(小澤, 八巻記)

日時: 2005年10月21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97回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル: 顎関節の適応変化-形態, 病理組織及び生化学的変化の同期的観察を目指して-

演者: 栗田 浩 (信州大学医学部歯科口腔外科学・助教授)

講演要旨:

各種の侵襲/変化(咬合変化, 外傷, 炎症, 顎関節内障など)により顎関節構成軟および硬組織に種々の形態変化が生じる。これらの変化は, 進行/破壊性であることは希で, 一連の形態変化の多くは関節に加わった障害に対する適応変化であり, 臨床的には症状の鎮静化および機能回復に重要な役割を演じている。これらの形態変化は, 顎関節構成組織の組織学的変化や生化学的変化が複雑に絡み合って進行している。われわれは, 実験的にはウサギ抗原誘発顎関節炎モデルを用いて検討を行ってきた。また, 臨床的には顎関節内障に伴う顎関節の適応変化を検討してきた。今回, これまでの研究の概要を紹介するとともに, マイクロ CT を用いた顎関節の経時的形態変化の観察と, 形態, 病理組織および生化学的変化の同期的観察を目指した研究計画について検討したい。

日 時：2005年10月20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98回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：破骨細胞の分化制御

～前駆細胞の分離から細胞融合因子 DC-STAMP の同定とその機能解析まで～

演 者：宮本 健史 (慶応義塾大学医学部整形外科学・助手)

講演要旨：

破骨細胞は造血幹細胞由来の細胞であり、最終分化に伴い細胞融合により多核化するという大変ユニークな特徴を持つ細胞であるが、その多核化に関わる分子機構や、なぜ多核化するのか、ということについては明らかにされていなかった。我々はこの細胞融合に関わる分子を同定する過程で、破骨細胞の前駆細胞の同定から骨芽細胞を含まない破骨細胞の純粋培養系を確立している。破骨細胞分化を誘導する2つのサイトカイン M-CSF (macrophage colony stimulating factor) と RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) のそれぞれの受容体である c-Fms と RANK の発現をもとに前駆細胞が c-Fms⁺RANK⁻であること、M-CSF と RANKL 存在下に培養するとほぼ100%の頻度で多数の多核細胞を含む破骨細胞に分化誘導することができること、この細胞は M-CSF のみで培養した場合は細胞融合を起こさないマクロファージへと分化することから、この細胞は破骨細胞とマクロファージの共通の前駆細胞であり、サイトカインの組み合わせを変えることで細胞融合を起こす破骨細胞と起こさないマクロファージを、それぞれほぼ100%の純度で誘導することが可能になった。この培養系により接着依存性の分化やマクロファージ・樹状細胞との分化の振り分けの機構を明らかにするとともに、遺伝子のクローニングを容易に行うことが可能になった。これら一連の積み重ねが多核の破骨細胞と単核のマクロファージの間での発現遺伝子のサブトラクション法からの細胞融合因子 DC-STAMP の同定につながっている。本セミナーにおいては、その過程を中心にお話しさせていただきたいと思います。

日 時：2005年11月11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99回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：The Sumatran earthquakes and its impact on human lives

(スマトラ地震と生活への衝撃)

演 者：Siar Chong Huat

(マラヤ大学歯学部口腔病理学口腔内科学歯周病学講座・教授)

講演要旨：

On Sunday 26 December 2004 at 00 : 58 : 53 (07 : 58 local time at Aceh, northwest Sumatra, Indonesia) an undersea earthquake with a magnitude of 9.3, occurred at 10 km depth, just north of Simeulue island which is 60 km off the western coast of northern Sumatra, Indonesia. It is believed to be caused by the Indo-Australian plate sliding further under the Eurasian plate which was instantly lifted by about 10 m. The energy released by this geophysical phenomenon was equivalent to around 10,000 atomic bombs. A gigantic volume of water was set in motion in the form of a monstrous wave that moved off in all directions. Initially, the speed of this wave was 700 km/h and its height 37 m. The resulting tsunami devastated the shores of Indonesia, Sri Lanka, South India,

Thailand, Malaysia and other countries with waves up to 30 m (100 feet). It caused serious damage and deaths as far as the east coast of Africa, with the furthest recorded death due to the tsunami occurring at Port Elizabeth in South Africa, 8,000 km (5,000 miles) away from the epicenter. About 200,000 to 310,000 people were thought to have perished as a result of this Boxing Day tsunami, and the count is not yet complete.

On Monday 28 March 2005 at 16:09 (23:09 local time in Sumatra) another undersea earthquake with a magnitude of 8.7, occurred at 30 km depth, near Nias island, 200 km off the Sumatran mainland, Indonesia. The ensuing tsunami led to 1,000 and 200 people killed in Nias and Simeulue island respectively, besides causing damages to homes and infrastructures.

The lecture gives overview on the loss of life, property damage, and social, health and economic disruption in countries affected by two recent natural disasters.

日 時：2005年12月2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100回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：侵害刺激による帯状回ニューロンの反応と制御

演 者：富田美穂子（本学口腔生理学講座・助教授）

講演要旨：

“痛み”の中枢伝導路は外側経路と内側経路に分かれる。前者は視床、大脳皮質体性感覚野へと投射し“痛み”の弁別的様相を担う経路であり、後者は前帯状回、島皮質、扁桃体へと投射し“痛み”の不快感の誘発に関与するといわれている。そこでラットの帯状回から細胞外記録法を用いて侵害刺激に対する反応を記録すると刺激強度と反応の持続時間の間に相関関係が認められ、第一次感覚野で報告されているような刺激強度と発火頻度の相関とは異なることがわかった。さらに侵害刺激に対する帯状回からの反応はモルヒネの投与で抑制され、その抑制率はモルヒネの濃度に依存した。そこで外部からの薬剤ではなく生体内の変化で同様な抑制効果を惹起させることが可能かどうかを調べた結果、刺激に対する反応は扁桃核への電気刺激によって抑制されることが確認できた。今回は上記のような動物実験に加え、ヒトを被験者とした機能的磁気共鳴画像解析から得られた痛覚認知に関する帯状回の役割と痛覚情報の修飾について紹介する。

日 時：2005年11月24日(木) 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101回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯科矯正の源流を辿る～Dr. Brodie とイリノイ大学～

演 者：三谷 英夫（東北大学・名誉教授）

講演要旨：

近代矯正歯科学の鼻祖である Dr. Edward H. Angle は、不正咬合の治療を行うためには一般歯科医学の知識や技術だけでは不十分であり、専門的な教育が必要であると考え、そのための教育専門学校を設立した。そこでは数多くの優れた矯正歯科専門医が養成されたが、それらのなかで Angle の理念をもっとも正しく継承する者として評価されていたのが Allan G. Brodie であった。彼は Angle の学校を卒業したあと数年を経てイリノイ大学歯学部から招請を受け、そこで Angle の理念を継承した矯正歯

科専門教育プログラムをスタートさせた。このプログラムは大学院の修士課程として設置されたが、それゆえそこでは単なる手技の教育にとどまらず、矯正歯科の学問的背景としての生物学とそれに基づく多くの教育研究を行った。また、優れた後進の養成を行って全米の大学に送り出し、それらがさらに優れた後進を育てるといった良循環を経て、米国の矯正歯科は現在世界をリードするに到っている。本セミナーでは、矯正歯科学に対する Brodie の理念や考え方、またどのような教育がなされたのかについて述べ、エッジワイズ法をもとにした歯科矯正の源流を辿り、かつ現在の矯正歯科専門教育の在り方を考えてみたい。

日 時：2005年11月24日(木) 16時00分～17時00分

場 所：創立30年記念棟 3階大会議室「常念岳」

第102回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：末梢におけるグルタミン酸シグナリングの生理的意義：

ランゲルハンス氏島と破骨細胞を中心として

演 者：上原 俊介（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体膜機能生化学）

講演要旨：

私の所属する研究室は、グルタミン酸が中枢神経系だけでなく末梢においても情報伝達物質として機能していることをこれまで明らかにしてきた。私は一連の研究の中で、末梢におけるグルタミン酸分泌細胞を複数同定してきた。そして、グルタミン酸が細胞機能を制御していることを見出した。本日は、まず、膵臓ランゲルハンス氏島（ラ氏島）を例として末梢におけるグルタミン酸シグナリングがどのようなものか述べる。続いて、最近見出した骨のグルタミン酸シグナリングにつき述べる。

末梢のグルタミン酸シグナリングを解析するにあたり、我々は小胞型グルタミン酸輸送体（vesicular glutamate transporter, VGLUT）に注目した。VGLUTはグルタミン酸の小胞内濃縮を司る能動輸送体であり、グルタミン酸分泌細胞のよいマーカーとなると考えられるからである。ラ氏島においてVGLUTは α 細胞のグルカゴン含有分泌顆粒に局在していた。このことはラ氏島ではグルタミン酸がグルカゴンとともに分泌されることを示唆している。私は、単離ラ氏島を用いてこのことを実証した。このグルタミン酸は代謝型受容体を介してグルカゴン分泌を抑制する。つまり、ラ氏島において、グルタミン酸シグナリングはグルカゴンの分泌制御系として機能していると結論した。

骨組織は各種のグルタミン酸受容体を発現していることが知られており、グルタミン酸が伝達因子として機能していると考えられている。しかしながら、グルタミン酸の作動機構（つまり、いつ、どこでどのように分泌され、どのような機能を持っているのか）は不明であった。VGLUT1が破骨細胞のトランスサイトーシスに関与すると考えられる小胞に局在していることを見出した。この小胞にはグルタミン酸が濃縮されており、破骨細胞をKClあるいはATP処理すると、骨分解産物と共に放出された。グルタミン酸は代謝型受容体 mGluR8を介してトランスサイトーシスを抑制した。すなわち、破骨細胞は、グルタミン酸をトランスサイトーシスにより分泌する。このグルタミン酸はラ氏島の場合と同様に破骨細胞の機能制御系として働いていると考えられる。トランスサイトーシスはカルシウムやcAMPが関わる神経の化学伝達と似た開口放出機構を含むものと考えられる。

日 時：2005年12月6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103回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：デンタルプラークの TLR 4 活性化作用が歯周組織へ与える影響について

演 者：吉村 篤利（長崎大学医学部歯学部付属病院（むし歯・歯周病治療室）・講師）

講演要旨：

歯周炎は歯面に付着したプラーク中の細菌を原因として発症する炎症性病変である。歯面に付着したプラークの量が増加すれば炎症は悪化し、口腔清掃状態が改善すれば炎症は軽減する。しかしながら、口腔衛生状態が不良であっても歯周炎を発症しない患者や、逆に比較的プラークの付着が少なくても進行性の歯周炎を発症する患者がみられ、単にプラークの付着量だけで歯周炎の進行は説明できない。我々は、プラーク中の菌体成分がパターン認識レセプター Toll-like receptor (TLR) 2 および TLR 4 によって自然免疫系に認識され、これらのレセプターは歯周組織に恒常的に発現していることから、プラークの TLR 2 および TLR 4 活性化作用と歯周疾患臨床指数との関連性について解析した。長崎大学医学部歯学部付属病院むし歯・歯周病治療室を受診した外来患者からプラークを採取し、TLR 2, TLR 4 依存性 NF- κ B 活性化作用を測定し、この活性を被検部位の臨床指数と比較した。その結果、縁上プラークの TLR 4 依存性 NF- κ B 活性化作用と、プラーク指数、歯肉炎指数、ポケットの深さとの間には関連性が認められたが、TLR 2 依存性 NF- κ B 活性化作用との間には統計学的に有意な関連性は認められなかった。

今回の発表では、これらの結果をもとに、プラークの成熟に伴う細菌組成の変化が歯周組織の炎症波及に及ぼす影響についてお話したい。

日 時：2005年12月8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104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連性について—動脈硬化症への影響を中心に—

演 者：吉成 伸夫（愛知学院大学歯学部歯科保存学第三講座・講師）

講演要旨：

1996年に提唱された Periodontal medicine の概念以降、歯周病が口腔内のみならず他臓器疾患にも影響を与える疾患として注目を浴び、心臓血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、妊娠にまつわる問題、呼吸器疾患などとの関係に関する疫学的研究が盛んに報告されている。従来の菌性病巣感染と異なっているのは、関係する疾患の多くが生活習慣病であり、超高齢社会の到来に向けて、国をあげての健康増進のターゲット疾患でもある。よって、これらの疾患と歯周病との関係を解明することは、今後の国民の健康を考えるうえでも大変有意義なことと思われる。

心臓血管疾患の原因となる動脈硬化症は、Ross らが提唱した傷害反応説以来、血管壁における慢性炎症と考えられている。歯周病の動脈硬化症への影響は、局所の歯周病関連細菌や細菌成分が血行性に動脈壁に移行し、影響を与える場合と、細菌に対する生体防御反応（免疫応答）が関与する場合が想定される。また、これらの因子は体内循環を介して肝臓に集積し、肝細胞から急性期反応性タンパクが産生される。近年、血中の急性期反応性タンパクが動脈硬化性疾患の新しい危険因子として注目されてきている。この点に注目し、歯周病の動脈硬化症への影響経路に、肝臓を介する経路が関与しているのではないかという仮説をたてた。そこで、マイクロアレイを使用し、細菌あるいはサイトカインを投与した場合における肝臓での特異的遺伝子発現の網羅的な解析をおこなった。その結果、急性期タンパク遺伝子の発現上昇、および血液中での濃度上昇が確認された。

今回のセミナーでは、我々が行ってきた全身と歯周病の関係に関する動物実験結果を紹介し、日本人でも増加傾向にある動脈硬化症と歯周病の関係についてお話したい。

日 時：2005年12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105回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：口腔顔面痛-鑑別診断の重要性！知らない病気は診断できない-

(You cannot diagnose what you don't know.)

演 者：井川 雅子 (静岡市立清水病院口腔外科・歯科医師)

講演要旨：

患者が歯や顎関節に痛みを訴えているのに、どうしても痛みの原因が見つからず対応に苦慮したという経験は、臨床医であれば一度はお持ちだと思います。歯科における新分野である「Orofacial Pain (口腔顔面痛学)」の発達により、これらの痛みは、歯科的な原因ではなく、医科的疾患が原因で生じることがあることがわかってきました。

口腔顔面痛を生じさせる疾患は、一般身体疾患<Axis I>と精神疾患<Axis II>の2つに大別されます。講演では、以下の疾患についてお話しさせていただきます。

Axis I

三叉神経痛：代表的な仮性神経痛であるにもかかわらず、もっとも開業歯科医の誤診率が高く、抜髄や拔牙が行われていることが多い疾患です。

舌咽神経痛：大開口時や食事時に、顎関節部や耳の奥に瞬間的な激痛が生じたため、顎関節症と誤診されることがあります。

群発頭痛：一次性頭痛 (いわゆる「頭痛持ちの頭痛」) で命に別状はありませんが、人類最強の痛みと言われています。上顎最後臼歯の激痛が主症状となることがあり、頭痛専門医の間では、歯科医が拔牙をしてしまうことで知られている「頭痛」です。全ての歯科医に必須の知識です！

薬物乱用頭痛：頭痛持ちの人が、毎日 (月10日以上) 頭痛薬を飲むようになると、逆に連日性の頭痛や顔面痛が生じるようになります。顎関節症と誤認されてスプリント治療が行われていることがあります。

側頭動脈炎：咀嚼時痛や開口障害など、顎関節症様の症状を呈しますが、スプリントなどで時間を無駄にすると、眼動脈の閉塞をきたして失明することがあります。内科的救急治療を要する要鑑別疾患です。

Axis II

疼痛を主訴とする、身体表現性障害と人格障害についてお話しします。特に臨床上問題となるのは、身体表現性障害の「疼痛性障害」だと考えられる、非定型歯痛です。

非定型歯痛：はっきりした原因が認められないにもかかわらず、ある日を境に歯髄炎様疼痛が発現。痛みが持続するため、数か月も根治を行ったあげくやむなく拔牙をしたが、痛みはむしろ激痛化し、他の歯や顔面にまで拡大。口腔外科医により上顎洞根本術や骨髄搔把が行われていることが多い疾患ですが、実際は抗うつ薬にのみ反応する歯痛です。口腔顔面痛学の普及により脚光をあび、現在専門医の間で最も関心を持たれている疾患です。

日 時：2006年1月18日(水) 17時30分～19時30分

場 所：創立30年記念棟大会議室「常念岳」

第106回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病の病態における宿主免疫応答の役割

演 者：高橋 慶壮（明海大学歯学部歯内療法学分野・講師）

講演要旨：

これまで、漠然と「体質」と言われてきた歯周病進行の個人差が細胞および分子レベルから研究されている。何度かのパラダイムシフトを経て、歯周病の病態は、「宿主-細菌相互作用」および「リスク因子」の観点から説明されるようになった。

演者は、宿主側のリスク因子を見出せる可能性の高い侵襲性歯周炎患者に注目し、歯周病病態における宿主免疫応答の特徴を、細胞性（増殖能、リンパ球サブセット、サイトカイン産生能など）および体液性免疫応答（血清IgG抗体価および抗体親和性）の点から解析した。また、細胞老化の関わりをテロメア長の特徴から調べた。いずれも、患者群としては明確な機能異常を見出せなかったものの、機能低下を示す患者を見つけた。侵襲性歯周炎患者といえども、宿主因子に共通する機能異常を見出すことは難しく、また僅かな生体防御機能の低下が口腔内の感染症を引き起こしていると考えられる。

一方、歯周炎局所における免疫応答の特徴を、浸潤した細胞群の細胞増殖および代謝の特徴、抗体産生細胞の解析、T細胞の細胞死（アポトーシス）抑制機序、さらにT細胞の役割をサイトカインレベルから、とりわけTh1/Th2インバランスの観点から評価した。歯周炎局所では、粘膜免疫よりも全身的な体液性免疫応答が支配的で、浸潤したT細胞は増殖しておらず、アポトーシスを回避して、IFN- γ やインターロイキン17などのサイトカインを産生し、炎症の増悪および骨吸収に関与していることを示した。

本セミナーでは、歯周病患者の宿主免疫応答の特徴を、全身および局所的研究の両面から紹介し、歯周病病態における宿主因子の役割について考察したい。

日 時：2005年12月12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107回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：再生・疾患硬組織に対するアパタイト配向性を用いた骨質解析

演 者：中野 貴由（大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻・助教授）

講演要旨：

硬組織疾患や骨再生に対する最近の医療技術の進歩とともに、その評価・解析法は、「骨量」から「骨質」へと変わりつつある。骨の主たる役割が、カルシウム代謝制御や造血とともに、自重支持や内臓保護といった構造部材としての働きであることから、力学機能を直接反映するような骨質評価法が重要となる。本来硬組織はナノレベルにまで緻密に制御された構造を持ち、硬組織機能はマクロな骨形状やアパタイト量のみならず、微細構造により支配されている。したがって、疾患硬組織や再生医工学的的手法による再生硬組織の機能・組織診断のためには、従来から広く用いられている骨量・骨密度や骨形状の評価では不十分である。

本セミナーでは、硬組織の骨質評価法の一つとして、我々の研究グループで進めている結晶学的アプローチについて紹介する^{1,2)}。本手法は、硬組織の無機成分である、生体アパタイト・ナノ結晶子の配列に注目したものであり、従来のレントゲン等による骨量を評価する手法とは大きく異なる。アパタイトは、異方性の強い六方晶をベースとすることから、そのc軸配向性を微小領域X線回折法により解析するとともに、ナノインデンテーション法をはじめとする材料工学的アプローチにより、硬組織の組織

と力学機能に対する理解を可能とする。

アパタイトの配向性は、*in vivo* 応力をはじめとする外的因子の作用に敏感であり、配向度合いを指標とすることで、硬組織の再生過程、機能の変化過程、硬組織疾患の形成過程、判定、創薬支援等、幅広く利用できるものと期待される。

参考文献

- 1) T Nakano, K Kaibara, Y Tabata, N Nagata, S Enomoto, E Marukawa and Y Umakoshi, *Bone*, 31, 479 (2002).
- 2) 中野貴由, 馬越佑吉, 「再生医療へのブレイクスルー」, 田畑泰彦編, メディカルドゥー社, 215 (2004).

日 時：2006年1月11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108回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯根膜再生のメカニズム

演 者：斎藤 正寛 (神奈川歯科大学口腔治療学歯科保存学分野・講師)

講演要旨：

歯周病は加齢と共に進行する炎症性疾患で、重度に進行したケースでは抜歯に伴う咀嚼障害を引き起こす。近年の歯周病再建療法の進歩により、3壁性骨欠損を伴う歯周病は治療できるようになったが、水平性骨欠損を伴う重度の歯周病にはなす術がないのが現状である。このようなケースに対応するには歯周組織発生機構に基づく歯周病再生医療の開発が必須になる。そこで演者らは歯周組織発生機構を解明する目的で、歯周組織の発生源である歯小嚢細胞の培養システムの構築と、歯根膜発生に関わる機能分子の探索を試みてきた。これまで細胞不死化技術を応用して歯小嚢細胞よりセメント芽細胞前駆体と歯根膜前駆体細胞の分離に成功し、これらの細胞を免疫不全マウスに皮下移植するとセメント芽細胞、歯根膜細胞あるいは骨芽細胞へ分化誘導できることを示した。また我々は新規細胞外マトリックス因子である ADAMTSL 4 が歯根膜で高発現していることを見出し、さらに同分子が歯根膜の主要な弾性線維であるオキシタラン線維の形成を制御することも明らかにした。本セミナーでは、これらの知見を中心に歯根膜発生の分子メカニズムについて紹介する。

日 時：2006年1月20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109回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：矯正臨床における変形性関節症-顎関節病態と顎運動に注目して-

演 者：山田 一尋 (新潟大学大学院医歯学総合研究科歯科矯正学分野・講師)

講演要旨：

矯正治療による顔面形態、咬合の改善に伴い、顎機能も改善することが示されています。しかしながら、近年、矯正臨床において顎関節の変形性関節症に関連した顔面変形(下顎後退, 開咬, 顎偏位)の発症が注目されています。

変形性関節症の臨床像は多様で、特に矯正治療の対象となる若年者では顎関節症状が軽微で、臨床的対応が遅れる場合がみられます。成長中あるいは治療中に突発的に変形性関節症が発症した症例では、下顎骨の後方回転による下顎後退, 開咬あるいは顎偏位が発症し、矯正治療がきわめて困難に陥る場合

が報告されています。したがって、初診時における変形性関節症を含めた顎関節症の診査ならびに矯正治療中、治療後の変形性関節症の発症因子の管理が重要と考えられます。

そこで、私たちは画像診断と6自由度顎運動測定装置を用いた顎運動解析から、変形性関節症患者の顎関節病態と顎機能運動の特徴を検討してきました。本セミナーでは、私たちの研究から得られた変形性関節症の診査、管理において重要となる要因について、お示ししたいと思います。

日 時：2006年2月27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110回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：顎関節症の鑑別診断：臨床の現場より

演 者：正司 喜信（正司歯科/口腔顔面痛センター院長）

講演要旨：

歯科医師は、長年にわたり口腔内の健康維持に関与してきた。しかし、今後将来の歯科医療は単に歯や歯周組織にとどまらず、口腔・顎・顔面に生じる疾患の診断と治療・予防について責任を持つものである。それらの疾患には顎関節症（TMD）も含まれるが、口腔顔面領域に疼痛を発生させる病態にはTMD以外にも実に様々なものがある。歯科の日常臨床における疼痛の訴えは、その多くが歯や口腔粘膜あるいは顎関節や咀嚼筋由来のものであるが、別の器官も疼痛の発生源となり得る。したがって、どの器官から疼痛が生じているのかを見極めること、つまり鑑別診断が重要となる。

Bellによれば、口腔顔面領域の疼痛でもっとも一般的なのが歯や歯周組織を主因とする歯原性疼痛である。そして、次に多いのが顎関節や咀嚼筋などに由来する筋骨格性疼痛、いわゆるTMDである。また、TMD以外にも同領域に疼痛を引き起こす疾患として神経因性（ニューロパシー性）、心因性疼痛などが考えられ、それらは便宜的に非TMDとして分類される。したがって、患者が口腔顔面領域の疼痛を主訴に来院し鑑別に苦慮する場合は、もっとも一般的な①歯原性疼痛から順に、②TMD、③非TMDと診査を進めていくことが推奨される。

TMDをどのように鑑別すべきか、日常臨床に即して具体的に解説する予定である。

日 時：2006年2月10日(金) 18時00分～19時00分

場 所：創立30年記念棟大会議室「常念岳」

第111回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Cortical plasticity and its role in learning of orofacial motor skills and in adaptation to an altered dentition.

（口腔顔面の運動技能の学習や歯の変化への適応に対する大脳皮質の可塑性の役割）

演 者：B. J. Sessle（カナダ トロント大学歯学部・教授）

講演要旨：

Although the primary motor cortex (MI) is considered important in the initiation, control and learning of motor behaviours, there is little information on the role of the face MI in trained or semi-automatic orofacial motor behaviours or in behavioural adaptations to an altered oral environment. To address these issues, we have carried out a series of studies that have utilised intracortical microstimulation (ICMS) or reversible cold block of the face MI or single neurone recordings in face MI of monkeys and rats as well as transcranial magnetic stimulation (TMS) in humans. Our studies in

monkeys have revealed that face MI plays a strategic role in elemental and learned motor behaviours and in certain aspects of chewing and swallowing. We have also recently found that successful training of awake monkeys in a novel tongue-protrusion task is associated with significant neuroplastic changes in face MI, e.g. a 20% increase in the proportion of discrete MI efferent zones for tongue protrusion (as revealed by ICMS) as well as marked increases in the proportions of MI neurones showing tongue protrusion-related activity and of MI neurones with a tongue mechanoreceptive field. These novel findings of sensorimotor cortical plasticity in monkeys are supported by correlated TMS findings in humans which have revealed significantly enhanced corticomotoneuronal excitability when humans learn the novel tongue-protrusion task. Our current ICMS studies in rats suggest that cortical neuroplasticity also is important in adaptation to an altered oral environment. Trimming or extraction of the rat's lower incisors or damage to the rat's lingual nerve can result after 1 or more days in significant changes in the cortical motor representations of the tongue or jaw muscles.

These findings suggest that the face MI is important in orofacial motor skill acquisition and adaptation to an altered occlusion or loss of teeth or lingual sensory function, and that it reflects dynamic and modifiable constructs that are modelled by behaviourally significant experiences and that are critical to learning and adaptive processes.

大脳皮質一次運動野 (MI) には体部位局在が存在し、そのうち顎顔面領域の運動に関連している領域を顔面運動野 (face MI) と呼ぶ。本セミナーでは、演者らの最近の実験データをもとに、神経生理学的な手法により同定された顔面運動野の広がりや神経活動が、舌運動技能の学習または歯の状態の変化に対応して、可塑的な変化をおこすことを示され、このような大脳皮質の可塑的な変化が顎口腔の運動機能に重要な役割を持つことを解説される。

日 時：2006年3月15日(木) 14時30分～16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112回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：重水 (D₂O) の生理・薬理作用

演 者：吉岡 亨 (早稲田大学理工学部電気・情報生命工学科・教授)

講演要旨：

重水は天然に存在する通常の水 (軽水) 中に僅か0.015%しか含まれていないが、密度が高い ($\rho = 1.11$) とか融点が3.82℃と高いことの原因で特別な生理作用を持つのではと期待された。事実殆どの生命体は重水中では生命を維持出来ないこと (重水毒性) が分かった。

この理由を追求することにより水が何故生命維持に必要な不可欠なのかその答が得られるのではないかと考えた。我々はいくつかの細胞を用いて重水の効果を調べた結果いわゆる重水毒性は細胞骨格系に対する不可逆な作用によることが分かった。

細胞骨格系、特にマイクロチューブルの構造異常は膜に存在するあらゆる機能タンパク (例えばレセプターやチャネル) の機能低下をもたらすことになる。

D₂O と H₂O は化学的性質は全く同じだが物理的性質は大いに異なる。即ち生命を考える際物理的コンセプトが大いに重要である。

日 時：2006年3月16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113回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：アルカリホスファターゼと石灰化：低ホスファターゼ症の解析

演 者：織田 公光（新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野・教授）

講演要旨：

組織非特異型アルカリホスファターゼ (tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP) は骨以外にも肝臓や腎臓でも強く発現していることから別名肝/骨/腎型アルカリホスファターゼとも呼ばれていた。古くから本酵素は骨の石灰化に関与していることが想定され、組織免疫染色でも肥大軟骨細胞や骨芽細胞に強く染まる。TNSALP が石灰化に関与する直接的な証拠としては石灰化の不全を主症状とする低ホスファターゼ症 (hypophosphatasia) が知られることで、TNSALP 遺伝子の突然変異に起因する。病気の生化学的な特徴は患者の血中アルカリホスファターゼ活性が有意に低下していることであり、活性が低いほど石灰化不全の症状が重いという逆相関がある。現在 TNSALP の生理的な役割に関しては石灰化部位において無機のピロリン酸を分解することで石灰化を促進するように働くと考えられており、変異によって TNSALP の酵素活性が低下すると無機ピロリン酸が蓄積してハイドロキシアパタイトの成長を阻害する。さて、ここ数年来演者は低ホスファターゼ症の発症機序の解析を目的に患者で報告された様々な突然変異型 TNSALP の解析を行ってきている。TNSALP は小胞体で合成された後ゴルジ装置を経由して細胞表面に達し、表面膜の外側にグリコシルホスファチジルイノシトール (GPI) を介してアンカーされる。重症例の患者で報告されたミスセンス変異型酵素はしばしば細胞内の小胞体で高分子量の凝集物を形成して蓄積するため細胞表面での発現が減少する。いわゆる、これらの変異例はフォールディング病に相当し、酵素が正常な立体構造を形成するステップを阻害される。さらに、変異酵素の多くはユビキチン化を受けた後プロテアソームで分解されることも分かってきている。一方、細胞表面に発現しながらも酵素活性が極度に低下している例も最近見いだしている。細胞生物学のトピックの1つである小胞体管理機構に関する話題も含めこの比較的稀な先天的代謝異常症の研究の現状を紹介したい。

日 時：2006年6月29日(木) 16時20分～17時40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114回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Experiences of cone beam CT in dental diagnosis

(歯科診断における小型 X 線 CT (3 DX) の使用経験)

演 者：Hans-Goran Grondahl

(The Sahlgrenska Academy at Goteborg University, Sweden, Professor and Head)

講演要旨：

A few years ago a new technique, called cone beam CT, or digital volume tomography, became available for the dental practitioner. This, no doubt, represented an important breakthrough in dental radiographic diagnosis. Conventional radiography has important drawbacks in that three-dimensional anatomical structures become "compressed" into a two-dimensional image and that surrounding structures, in the direction of the x-rays, become overlaid on them. Furthermore, conventional radiography results in different degrees of distortions. In an effort to overcome some of these disadvantages dentistry-specific conventional tomographs were constructed. They have been of great value not least for the pre-surgical evaluation of the implant patient but for acquisition of to-

mographic images in different planes several exposures are needed. In some cases computed tomography can be of value in dental patients. As a rule, however, most lesions in the dental regions are limited in size. Thus CT-examinations mean that large regions outside the region of interest become radiographed resulting in unnecessarily high radiation doses. In addition, CT examinations are expensive and often not readily available.

Equipment, small enough to fit into a dental office, providing radiographic information of jaws and teeth in all three planes by one exposure by means of a limited amount of radiation could only be dreamed of some years ago. Now, the dream has come true.

About two and a half years ago, a cone beam CT unit(Accu-I-Tomo, J. Morita Co, Kyoto, Japan) was installed at the Department of Oral and Maxillofacial Radiology at Gothenburg University, Sweden. The examinations that can be made with this unit are some of the most sought-after examinations of all from, for example, the departments of endodontics, orthodontics, pedodontics and oral surgery.

In the lecture, examples of examinations from many different types of patients will be presented and discussed. Several scientific studies are being performed to evaluate the significance of the 3D information yielded by the technique. However, from the point of view of a long-time clinical radiologist: this is a technique that will forever change the view we have on dental radiological diagnosis.

日 時：2006年4月17日(月) 16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115回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：アジアの人材育成に関する国際戦略

演 者：吉岡 亨 (本学・客員教授)

講演要旨：

このところアジアにおける日本の地盤沈下は著しい。例えば親日的と言われているタイや台湾を除くと、何かと我国のやり方にクレームが付くようになって来ている。シンガポールを例にとると、例えばバイオ立国を宣言していながら顔はアメリカを向いている。英国では何十年ぶりかでエリザベス女王のシンガポール訪問が行われたように、米・英両国はシンガポールを重視している。

一方台湾はどうか、国立台湾大学の医学・生物学系の研究者は殆んどすべてアメリカでポストを得ていた人々を呼び戻して雇用していることもあって特にアメリカそのものである。両者の違いはどこか？シンガポールはあえて日本を無視して様々な企画を樹て、周辺諸国に呼びかけている。台湾の方は早くから東大・京大などと共同研究契約を締結したものの、全く機能していない。

ところで研究者(人材)を育成するノウハウを世界で最も数多く所有しているのがアメリカである。アメリカの人材育成は

1. 徹底した人材の流動化
2. 学会におけるポスターセッションを利用したヘッドハンティング
3. ポストクに対する長期的(2ヶ月)サマースクールを利用したヘッドハンティング

に集約される。

優秀なアジアの若手研究者は例外なくアメリカでの学会にポスターセッションに発表し、あるいはサマースクールに参加して自分をアピールしている。これに対して我国における人材育成は

1. 若手人材の固定化(理研を除く)

2. ポスターセッションの軽視・シンポジウムの重視
3. 短期的サマースクールによる技術習得
4. 大学院重点化
5. 外国の有名研究室への留学

によって支えられ、およそ国際的に通用する研究者を我国のレベルにふさわしい数に育成できていない。こうした実情を打開するためにアジアにおける新しいタイプの学会の設立とサマースクールの開設を提案したい。

さてこの問題を解くヒントは実はミトコンドリアのクラスター形成にある。その事も合わせて紹介したい。

日 時：2006年4月20日(木) 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116回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周病の心血管疾患への関わりについての解説とアンホテリシン B の細胞内シグナリング

演 者：中山 浩次（長崎大学大学院医歯薬総合研究科口腔微生物分野・教授）

講演要旨：

- (1) この十数年、疫学的調査並びに実験的データの蓄積により歯周病が心血管疾患の発症・増悪に関わっている可能性が徐々に証明されてきている。重要と思われる疫学のおよび実験的データを紹介する。
- (2) 抗真菌剤であるアンホテリシン B の副作用に関係すると思われる細胞内シグナリングについて我々の知見を紹介する。

日 時：2006年5月9日(火) 16時15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117回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：Wnt シグナルと BMP-2 シグナルのクロストークによる骨芽細胞分化の制御

演 者：田村 正人（北海道大学大学院歯学研究科口腔分子生化学教室・教授）

講演要旨：

近年、Wnt/LRP シグナリングの骨代謝における役割が急速に解明されつつある。しかし、Wnt/LRP シグナルがどのように骨量を調節しているか、その詳細については明らかではない。そこで未分化な筋芽細胞である C2C 12細胞を用い、Wnt シグナルを促進する Wnt 3a ならびに抑制する Wnt 5a をそれぞれ over-expression させた stable な cell line を作製し、骨芽細胞分化における解析を行った。Wnt シグナルと BMP-2 のシグナルはお互いを修飾し、2つのシグナルのクロストークによる遺伝子発現の制御によって骨芽細胞分化をコントロールしていることを見出した。また私たちは、これまで真核細胞の tRNA 前駆体の 3' トレーラーを除去するプロセシング酵素である tRNaseZ ならびにこのプロセシング機構を利用した遺伝子発現制御法の開発を行ってきた。この酵素は tRNA 類似の構造を有する RNA を基質として認識し切断するという塩基配列特異的な RNA 切断活性を有している。そこでこの基質認識を利用した新たな手法を用い、Wnt シグナルの増強を介した骨形成誘導法への新しい試みを紹介したい。

日 時：2006年7月19日(水) 9時00分～10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118回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：歯周組織，顎関節，および培養歯胚に関する実験的研究

演 者：亀山洋一郎（愛知学院大学院歯学部 病理学講座・教授）

講演要旨：

1：歯周組織；ラットにおける歯肉の機械的損傷による歯根の吸収

ラットの臼歯の近心歯肉溝から針状の器具を挿入して歯肉および歯根膜組織に機械的損傷を与え，歯根の吸収状況を病理組織学的および電子顕微鏡的に検索した。破歯細胞は，1日目から7日目までその数を増やし，その後は減少していた。吸収部の面積は実験期間中，経時的に増加していた。電子顕微鏡的所見では，破歯細胞は細胞内小器官とラッフルド・ボーダーおよびクリアー・ゾーンなどの発達程度から3のタイプに分けることができた。以上の結果から，歯肉，歯根膜に機械的損傷を加えると，破歯細胞が出現して歯根の吸収が起きることが解った。

2：顎関節；発育中のラットの下顎頭におよぼすシクロホスファミドおよびアドリアマイシンの影響

出生後1日目のラットにシクロホスファミドを投与して，下顎頭におよぼす影響を検索した。その結果，下顎頭の増殖層と分化層に細胞数の減少や層の厚さの減少が認められた。また，同様にアドリアマイシンを投与して下顎頭における変化を検索した。その結果，下顎頭の表層，増殖層および分化層で細胞数の減少や層の厚さの減少がみられた。これらのことから，発育中のラットに薬剤を投与すると増殖層，分化層に変化が起きることが判明した。

3：歯胚；ラットの移植歯胚におよぼす ENU, Trip-P-2, MeIQx, および TGF- α の影響

ラットの移植歯胚の発育過程におよぼす化学的発癌物質のニトロソ化合物の ENU, ヘテロサイクリックアミンの Trip-P-2, MeIQx および細胞増殖因子の TGF- α の影響を検索した。その結果，移植歯胚では，ENU, Trip-P-2, MeIQx, および TGF- α の影響により，エナメル基質や象牙質の形成が不規則になるとともに，歯原性上皮細胞の増殖と歯原性細胞による嚢胞や嚢胞様空隙の形成が引き起されることが判明した。

当日は，以上のような内容についての研究結果について，興味深いお話がお聞きできると思います。

日 時：2006年7月3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119回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：味乳頭形成期における Wnt-Shh の相互作用

演 者：岩槻 健（米国マウントシナイ医科大学・助手）

講演要旨：

Shh と Wnt の両シグナルは様々な組織や器官の発生に必須であると同時に，幹細胞の維持やガン化に重要な役割を果している。味乳頭の発生においても，Shh シグナルは味乳頭のパターンニングや大きさを決定する重要なシグナルである。一方，味乳頭の発生時における Wnt シグナルについては，ほとんど研究されていない。我々は，Wnt シグナルに注目し，味乳頭の発生における Wnt シグナルを解析すると同時に Shh と Wnt の相互作用を調べている。

Topgal レポーターマウス（DasGupta and Fuchs, 1999）を用いた解析と Wnt 関連分子のスクリー

ニングにより、味乳頭の発生時に Wnt/s-catenin シグナル伝達系が活性化される事が明らかとなった。このとき Shh の発現を調べると、Topgal マウスにおける LacZ 発現部位と一致しており、両者の相互作用が示唆された。現在マウス胎仔舌の組織培養系と種々の遺伝子改変マウスを用いて Wnt と Shh の相互作用を解析している。これまでの結果から、味乳頭の発生において Wnt/s-catenin シグナルが Shh と連携し、味乳頭の発生を調節しているというモデルを提案したい。

日 時：2006年7月21日(金) 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

第120回松本歯科大学大学院セミナー

タイトル：自然免疫と獲得免疫の接点：IL-5 と結核菌の研究から学んだこと

演 者：高津 聖志（東京大学医科学研究所感染・免疫部門免疫調節分野・教授）

講演要旨：

私の研究室では、病原性微生物やアレルゲンなどの外来抗原に対する免疫応答の機構とその異常を細胞レベル、分子レベルで明らかにすること、免疫応答の破綻から派生する免疫異常症の解明と治療モデルを開発することを目指している。免疫学的知識を再構築し、免疫システム作動の分子機構の理解とその再生・制御のための技術的・知的基盤を確立することも視野に入れて、研究を推進している。

私は大学院博士過程の時 (1) 細胞性免疫をコントロールする T 細胞と B 細胞の分化をヘルプする T 細胞が同一亜集団なのか；(2) T 細胞は、抗原により選択された B 細胞クローンの増殖と分化をどのように制御するのか；(3) 細胞性免疫と同じように、B 細胞の増殖と分化は T 細胞の分泌する液性因子により制御されるのかに疑問を持った。これらの疑問に答えるため、結核菌抗原を用いて研究を展開した。ツベルクリン (PPD) を特異的に認識する活性化 T 細胞は PPD 刺激により液性因子を産生し、B 細胞の抗体産生細胞への最終分化を促進することを見出した。この T 細胞因子を詳細に解析し、IL-5 cDNA の単離や抗 IL-5 抗体の作製に最初に辿り着き、IL-5 が B 細胞のみならず好酸球や T 細胞などに多彩な活性を示すことを知った。その後 mIL-5 レセプターの構造と機能解析、IL-5 シグナルの伝達経路を解析し、IL-5 が獲得免疫のみならず自然免疫の制御にも関与することに気付いた。IL-5 がアレルギー性炎症にも関与することも明らかに出来た。

本講演では、IL-5 とアレルギー性炎症制御、IL-5 と B 細胞分化、IL-5 シグナル伝達経路などに関する我々の知見や世界の研究の流れを紹介し、自然免疫と獲得免疫の接点としての IL-5 の生理作用とその謎に迫ってみたい。

日 時：2006年8月21日(月) 16時15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