

## 大学院セミナー報告(3)

## 第68回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年9月1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  
 演 者：Dr. Arthur R. Hand (米国コネチカット大学小児歯科学教授・中央電子顕微鏡施設長)  
 タイトル：「Tlx-1 変異マウスにおける唾液腺の表現型」

Dr. Arthur R. Hand は、米国国立衛生研究所・歯科医学研究部門 (NIH-NIDCR) で長年唾液腺の研究を行い、“Orban-口腔組織学・発生学” など口腔組織学の教科書で唾液腺の章を執筆し続けるなど活躍しておられる。また Journal of Dental Research の前 chief editor として同誌の評価アップに尽力されてきた。NIH を退職された後、現在はコネチカット大学で電子顕微鏡施設長としてその施設拡充に貢献され、免疫電顕技術を中心に、唾液腺のみならず細菌の膜タンパク発現など多方面との共同研究を通し、若い形態学研究者の育成にも精力的に活躍しておられる。また当大学から Dr. Hand の元には口腔解剖学第2講座・松浦幸子講師が post doctoral fellow として留学し (1989-91年)、最近もまた唾液腺の共同研究を立ち上げ交流を図っている。

今回は、唾液腺の微細構造と、種々分泌タンパクの抗体を用いた免疫電顕技術の紹介とともに、最近の研究である胎生期唾液腺を含むいくつかの顔面関連器官形成に関与することが報告されている転写調節因子である Tlx-1 の役割について、その遺伝子欠損マウスでの唾液腺の解析結果についてご紹介頂く。

## 第69回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年8月25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  
 演 者：斎藤 一郎 氏 (鶴見大学歯学部口腔病理学講座教授・本学3期生)

この度、3学年講義 (8月26日(木)2時限目) のため来学される斎藤先生を囲んで下記のテーマで討論を行うことに致しました。奮ってご参加ください。

- テーマ 1 モデルマウスを用いたマウス槌状根の原因遺伝子の同定  
 2 外分泌機能障害に対する新規分泌促進薬の開発を目的とした Protease-activated receptor-2 の解析

## 第70回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年9月6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  
 演 者：高木 伸治 氏 (スマイル矯正歯科)

タイトル：「矯正治療の正確な診断とその質評価の大切さ」

矯正治療の症例は、矯正学会の総会、地方会で展示されます。特に、認定医制度が確立されてから症

例の評価がなされる様になりました。しかし、治療の質はさほど重要視されず形式的な感さえあります。

今回、ヨーロッパ専門医認定試験 (MOrtho) , およびヨーロッパ矯正専門医のボード試験 (Membership Examination for European Board of Orthodontics) に提示し、合格した症例を供覧しながら、世界の矯正医がいかにして技量の質の向上に努力しているかを講義します。

#### 第71回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年8月26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  
 演 者：H. Kalervo Vaananen (Department of Anatomy Institute of Biomedicine, Finland Professor)  
 タイトル：“Vesicular pathways in osteoclasts” (破骨細胞における小胞輸送)

#### 第72回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年11月29日(月) 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  
 演 者：加藤 熙 氏 (総合歯科医療研究所長・北海道大学名誉教授)  
 タイトル：BMP を用いた歯周組織再生療法

歯周組織再生療法として現在行われている GTR 法は、膜を用いて歯周組織の消失部分に歯根膜と骨が増殖するスペースを作るとともに、このスペースに骨やセメント質の再生力が低い歯肉細胞が増殖するのを防ぎ、周囲に残在する歯根膜と歯槽骨の細胞が増殖し、歯根膜と歯槽骨を再生するのを待つ方法である。したがって、骨の形態により再生スペースが作れない症例や残存歯根膜や骨が少ない症例では、歯周組織再生が困難で、適応症は2～3壁性の骨欠損と軽度の根分岐部病変など狭い範囲に限られる。

私は以前から水平性骨欠損や重度根分岐部病変の再生療法を可能にしたいと考えており、増殖因子 (Growth Factor) を用いて歯周組織を積極的に再生させる治療法に注目した。その中で骨組織を誘導形成する成長分化因子である骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) は、歯周組織再生療法に応用できる可能性が高いと考え、BMP を用いた歯周組織の再生療法の開発、臨床応用を目指して北海道大学において1988年より14年間にわたり教室員とともに研究に取り組んできたので、その成果を述べることとする。

#### 第73回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年9月27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  
 演 者：森山 芳則 氏 (岡山大学大学院自然科学研究科生体膜生化学教授)  
 タイトル：辺境のグルタミン酸シグナリング

グルタミン酸は、中枢における主要な興奮性アミノ酸である。グルタミン酸による化学伝達は、シナプス小胞への濃縮とエキソサイトーシス (シグナル出力)、受容体を介した標的細胞の興奮 (シグナル

入力), グリア細胞への取り込み(シグナル終結)より成る一連の過程である。小胞型グルタミン酸トランスポーター(vesicularglutamate transporter, VGLUT)は, シナプス小胞における未同定の膜因子であった。ここ数年で3種のVGLUTが同定され, グルタミン酸シグナリングを支える膜分子基盤の全貌が明らかとなった。VGLUTの発見により, グルタミン酸シグナリングが中枢のみではなく, 広く末梢においても機能していることがわかってきた。

今回, 私は, 末梢, 特に松果体, 睪丸, 消化管, 精巣, 骨において見いだしたグルタミン酸シグナリングにつき述べる。末梢においては, VGLUTが発現しているオルガネラは多様であり, それに伴ってグルタミン酸の出力・入力モードも多様であり, 様々な制御系と連動している。細胞間情報伝達の観点から, グルタミン酸シグナリングの共通性と多様性について討論する。

#### 第74回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2004年10月14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  
演 者: 天野 均 氏 (昭和大学歯学部歯科薬理学講座講師)  
タイトル: 骨代謝にアポトーシスはどのように関わるのか?

##### 要旨

アポトーシスとは細胞の縮小, 核の凝集, DNA断片化といった形態的な特徴を呈する細胞死である。骨組織中でも骨芽細胞は骨細胞となり骨内に埋め込まれる際に, その半数がアポトーシスすると言われている。また破骨細胞も骨吸収終了後, 骨面から離れアポトーシスする運命にあることが観察されている。骨系細胞のアポトーシスは骨組織における重要な代謝機構のひとつと考えられ, 特に骨形成を担う骨芽細胞は, 骨細胞となり骨内に埋め込まれる際にその半数はアポトーシスすることが示されている。今回はアポトーシスを制御するカスパーゼ3の遺伝子欠損マウスを用いた *invivo* の検索のほかに破骨細胞の生存因子として知られている CSF-1 や RANKL を用いた *in vitro* 実験を通して, アポトーシスの骨代謝への関わりについてお話ししたい。

#### 第75回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2004年10月19日(火) 16時00分~19時00分  
場 所: 講義館2階 201教室  
演 者: Prof. Ingvar Ericsson (Malmo University, Sweden Professor at the Prosthodontic Department)  
タイトル: Immediate Loading of Nobel Biocare's Implant Systems including "Teeth-in-an-Hour".

1. The 2 implant systems, Branemark System and Replace System, will be presented. Indications where and when to use the one or the other system will be highlighted.
2. During the last 30 years the time schedule for implant treatment has changed tremendously and this fact will be discussed from different aspects.
3. The lecture will also discuss the 1-stage surgical protocol in combination with Early Functional Loading (EFL). A patient material has been observed during a 60-months period and the treatment outcome will be presented (Ericsson et al. 2000).
4. A pilot study dealing with loading within 24 hours of implants serving as abutments for single

tooth restorations will be presented. The patient material has been followed over a 5-year period and the treatment outcome will be reported (Ericsson et al. 2001). Clinical illustrations will be presented and recommendations regarding the Immediate Loading concept discussed.

5. Has the TiUnite® implant surface any importance for the loading concept applied?
6. Finally, it will be discussed if it is possible to further decrease the time interval between the implant installation and the placement of the permanent supra-construction, i.e., the loading of the implants. Thus, the question to be answered could be whether it is possible to fabricate the Fixed Partial Denture (FPD) before the implant installation or not. Finally, a video will be presented demonstrating such a clinical procedure.

#### 第76回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年10月18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  
演 者：Gregory King (ワシントン大学歯学部歯科矯正学講座教授)  
タイトル：歯の移動の基礎と臨床

歯科矯正臨床において、歯の移動様式に関し不明な点が多い。例えば、どのような矯正力が最も効率が良いのか、また、どのようにして歯根吸収が発現するのか等、今後解明しなければならない問題点が多く残されている。

そのような点に注目し、これまでに行ってきた *in vivo* の実験データから、より優れた矯正治療法を考察し、提案する。

#### 第77回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年11月4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  
演 者：樗木 俊聡 氏 (秋田大学医学部生体防御学分野教授)  
タイトル：樹状細胞の生産するサイトカイン IL-2 と IL-15の免疫系における役割

##### 要旨

1994年、IL-15はIL-2に類似した機能(例えばT細胞やNK細胞の活性化)を有するサイトカインとして報告された。それらサイトカインのレセプターサブユニット3種のうち2種がIL-2とIL-15両者共通に使われていることがその一因である。しかしながらここ数年、IL-2とIL-15に相反する重要な機能が明らかにされてきている。例えば、NK細胞やNKT細胞の分化にIL-2は不要だがIL-15は必須である。Activation-induced cell death (AICD) やCTLA-4の誘導を介したT細胞活性化の制御にIL-2は重要であるがIL-15は必要ない。

樹状細胞(DC)は免疫系のホメオスタシスを維持するために必須の細胞である。近年、DCがIL-15だけでなくIL-2を生産することが明らかになり、その機能が注目されている。本セミナーでは、主にDCの生産するIL-2とIL-15の免疫系における役割を、最新の知見を含めて紹介したい。

## 第78回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年11月25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

演 者：朝田 芳信 氏 (鶴見大学歯学部小児歯科学講座教授)

タイトル：Bioinformatics を応用した口腔疾病リスク診断の確立

Bioinformatics とは、コンピューターを実験デバイスとして用いることで、生物学的に有意な結論を導きだそうとする学問である。Bioinformatics の応用とは、(1)遺伝子配列情報解析、(2)遺伝子発現情報解析、(3)遺伝子多型情報解析、(4)構造情報解析、(5)生物システムのモデル化とシミュレーションに大別される。この中で、遺伝子多型情報解析の中心となる SNP (single nucleotide polymorphism) は、医療や創薬への応用が期待されている。

小児歯科医療とは、成長発達期にある小児を対象としており、口腔疾病に対するリスク診断の確立は疾病予防あるいは早期発見という面から重要となる。小児歯科と関わりの深い口腔疾病である齲蝕、歯周病および不正咬合は遺伝要因と環境要因が複雑に関与する多因子疾患と考えられている。近年、齲蝕と歯周病は、単一遺伝子の変異によって起こり遺伝形式がはっきりして発症がほぼ確実に予測される古典的遺伝病とは異なり、糖尿病、高血圧、肥満などの生活習慣病と同様な疾患分類に変わってきた。齲蝕や歯周病は急速に変化してきた現代の生活習慣(環境)に起因することは間違いないが、それでも発症する者とならない者が明らかにおり、遺伝子の関与は濃厚である。しかし、いまだにこれらの疾患関連遺伝子がどれくらいの数あるのかわかっていない。

長年、演者は口腔疾病に対するモデルマウスを用いた Forward genetics から疾患関連遺伝子の同定を行っている。その過程の中で、齲蝕感受性の異なるモデルマウスを用いた齲蝕誘発実験から、齲蝕感受性をコントロールする遺伝子の1つが、染色体7番に存在することを見出した。現在、Bioinformatics を応用した齲蝕感受性リスク診断の確立に向け、遺伝子多型情報解析を行うための候補遺伝子の同定ならびに SNP 解析を進める段階にある。しかしながら、Bioinformatics を応用した遺伝子多型解析と疾患との本格的な関連研究は端緒についたばかりであり、今後、標的遺伝子の同定ならびに遺伝子型の大量解析による疾患の階層化を進めることで、EBM に基づく医療が構築されていくと考えられる。

さらに、本講演では Testicular teratomas モデルマウスを用いた疾患原因遺伝子の同定のための連鎖解析法を紹介する中で、Forward genetics の strategy についても解説する予定である。

## 第79回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2月21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

演 者：井上 富雄 氏 (昭和大学歯学部教授)

タイトル：咀嚼のパターン形成に関わる神経機構

咀嚼は脳によって巧妙に制御された精密な運動です。例えば、硬い肉を食べるときは、頬と舌で肉をうまく上下の歯の間において強い力で噛み切りますが、頬や舌は噛みません。一方、豆腐を食べるときの閉口筋の活動はわずかです。しかも、このような調節は特に意識しなくても(例えばテレビを見ながらでも)脳がやってくれる。本セミナーでは、咀嚼のパターン調節が行われる仕組みについて、私たちが行った実験データをご紹介します。現在わかっている事実をお話します。

## 第80回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2月7日(月) 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  
 演 者：菊池 有一郎 氏（長崎大学大学院医歯薬総合研究科 口腔病原微生物学分野〔旧口腔細菌学講座〕）

タイトル：Porphyromonas gingivalis の新規低分子蛋白（UstA）と酸化ストレス応答蛋白との関係について

口腔偏性嫌気性細菌 Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) は、成人性歯周炎の発症・増悪に関わる最重要細菌であると考えられています。増殖環境の温度、酸素分圧などの変化は本菌の病原因子の発現に影響を与えるという報告がありますが、対数増殖期から静止期への移行が本菌の遺伝子発現にどのように影響するかについての報告はほとんどありません。そこで、P. gingivalis の環境ストレス回避機構を解明する目的で、対数増殖期と静止期における全蛋白を二次元ゲル電気泳動法にて展開し、それぞれの蛋白の発現を比較検討しました。その結果明らかとなりました、静止期において顕著に発現量が増加する新規低分子蛋白について報告させていただきます。

## 第81回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2月17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  
 演 者：大峽 淳 氏（昭和大学歯学部歯周病学講座助手）

タイトル：NF- $\kappa$ B in tooth development

歯は、上皮と間葉組織の相互作用から発生し、多くのシグナルが関与する。

NF- $\kappa$ B は、様々な生体反応に関連する事が知られており、新たにその歯の発生への関与を我々は見出した。

本セミナーでは、これら NF- $\kappa$ B およびその関連物質の歯の発生における役割について紹介したい。

大峽先生は、King's College, GKT Dental Institute の Paul T. Sharpe 教授のもとに留学され、歯の咬頭形成における NF- $\kappa$ B の役割について明らかにされました。分子生物学と肉眼解剖学的な形態形成を結びつける新しい研究は、今後の発展が期待されています。多くの大学院生、先生方のご参加をお待ちしております。

## 第82回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2月7日(月) 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  
 演 者：森田 康彦 氏（鶴見大学歯学部歯科放射線学教室講師）

タイトル：“ちょっと違うぞ！3DX この差はでかいぞ！”

—全身用 CT と歯科用 CT 3DX の違い—

2003年より文部科学省科研 (c) “顎骨における微細変化の三次元画像解析の基礎的研究”を開始し、東京医科歯科大学・大学院歯学総合研究科、口腔放射線分野と協力し3DXを利用して、光電子増倍管の特性、“高空間分解能”、被曝と空間分解能の両立の問題を検証した。スライス加算効果（と演者が仮称している）により、見かけすなわち実用上の分解能を落とさず、被曝を低減しているシステムが明

らかになった。また全身用 CT のような管電流と雑音特性には良い線形性は見られない (ので低被曝の設定を選択できうる)。一方、新井がかねてより注意を喚起しているように、歯科用 CT では全身用 CT のような CT 値が安定しない。この理由として、照射野が制限されている点が述べられる。数学的には当然、照射野が制限されているために CT 値は安定しない。一方、我々の実験結果からはこの理由のほかにはやはり X 線エネルギーと光電子増倍管の特性と画像再構成法が大きな鍵を握っていると考えている。すなわち、視野内に完全に進入する物体でも CT 値は安定しないことが確認できている。

これらの結果はデンタルが歯科 CT にとって変わられる時代にいくまでは、今後細部にわたって運用面 (撮影条件設定, 読影基準) においては詰めていくべき事項が山積していることを示している。特に全身用 CT での常識が通用しないことはきわめて重要と考えている。

本講義では 1) 簡単な CT 理論, 2) 骨梁ファントムによる分解能確認実験, 3) スライス加算効果 (スライス加算とスキャン回数加算の線形性), 4) ワイヤファントムと光電子増倍管, 5) CT 値の安定性などをお見せし、討議していきたいと考えています。

### 第83回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2月8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

演 者：川本 忠文 氏 (鶴見大学歯学部 RI 研究センター助手)

タイトル：「夢の切片は何故誕生したか：エナメル質へのカルシウム輸送機構の解明を目指して」

エナメル質形成は、エナメル芽細胞により基質が合成分泌される基質形成期とエナメル質中の基質が脱却して急激に石灰化度が増す成熟期の過程を経て完了する。有機成分については、エナメル芽細胞による合成分泌、エナメル質中での分布状態、エナメル質からの脱却等が詳細に研究され明らかにされてきた。無機成分については、エナメル質はヒドロキシアパタイト結晶からなり、その主成分であるカルシウムやリン酸のエナメル質への取り込みはエナメル質形成に伴って周期的に変化することが明らかにされている。しかしエナメル質へのカルシウム輸送機構については、様々な手法が用いられているにも関わらず明確な結論は得られていなかった。長年、私は放射性カルシウムを使ってカルシウムの動きを追跡することにより直接的にカルシウム輸送機構を解明することに全精力を注いできた。この目的を達成するためには、投与した放射性カルシウムの生体内分布を正確に保持した切片を作製する方法、作製した切片中の放射性カルシウムの分布状態を正確に検出する方法、秒レベルでオートラジオグラフィを成し遂げる方法等を開発しなければならなかった。これらの問題全てを解決して放射性カルシウムを使った実験を行った結果、カルシウムがエナメル芽細胞層を通過するのに要する時間、カルシウムに対する細胞間結合の閉鎖度等について明確な結果が得られた。これらの結果に加えて、この研究過程で開発した凍結切片は、従来の切片に比べて生体内情報をより正確に保持していることからライフサイエンスの多くの分野で注目を浴びるようになってきた。

本講演では、私が長年取り組んできたエナメル質へのカルシウム輸送を中心に手法を含めて講演を行う。

### 第84回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年3月14日(月) 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

演 者：柏俣 正典 氏 (朝日大学歯学部口腔感染医療学講座歯科薬理学教授)

## タイトル：唾液腺形態形成の分子メカニズム

唾液腺をはじめ多くの外分泌腺、腎臓、肝臓、肺、毛根や歯などの器官は上皮間葉相互作用により形態形成が制御されている。マウス顎下腺は胎生11日目に口腔底の粘膜上皮細胞が顎部方向に潜り込むことによって器官形成を開始する。その後、伸長した上皮の先端は2方向に分岐して、さらに伸長し、再び先端の分岐が起こる。このような反応を繰り返して起こすことで3次元構造を有するダクトシステムが構築されるのである(分枝形態形成; branching morphogenesis)。顎下腺発生過程で顎下腺原基から間葉を取り除いてしまうと形態形成は完全に停止してしまう。したがって、分枝形態形成の進行には上皮と間葉の接触が不可欠であると考えられる。上皮間葉相互作用の研究の歴史は古く、器官形成機構は大きな謎につつまれてきた。近年の、分子生物学の進歩により、器官形成を制御している分子とその機能が少しずつ解き明かされてきている。

私は1994年にニューヨーク市立大学医学部の Gresik 教授のもとへ留学して以来、マウス顎下腺の器官培養系を用いて研究を行ってきた。胎仔マウス顎下腺には多数の発生制御因子が存在しており、これらの因子が複雑なメカニズムを構成することによって正常な器官形成が形成されると考えられている。すなわち、このメカニズムこそが上皮間葉相互作用の本体である。われわれは、上皮成長因子(EGF)とその受容体(ErbB)が顎下腺原基に発現していること、ErbBはMAPK(Erk)、PLC $\gamma$ 1、PI3KおよびPKCなどの情報伝達系を活性化させることによって形態形成を促進させることなどを報告してきた。本セミナーでは、唾液腺発生を調節している細胞成長因子の機能とシグナル伝達機構および形態形成との関わりについて紹介したいと考えている。

## 第85回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年3月16日(水) 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

演 者：平賀 徹 氏(大阪大学大学院歯学研究科生化学講座講師)

タイトル：癌骨転移の成立・進展における骨基質由来増殖因子の関与

骨基質中には、IGFやTGF $\beta$ をはじめとして様々な増殖因子が豊富に蓄積されていることが知られている。

近年、これらの増殖因子が破骨細胞性骨吸収に伴い骨微小環境中へ放出された後、転移癌細胞の増殖や代謝を亢進することにより、骨転移の成立・進展に重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。

本セミナーでは、骨基質由来TGF $\beta$ と転移癌細胞におけるCOX-2発現の関連を中心に我々の知見を紹介したい。

## 第86回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年2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

演 者：山口 朗 氏(東京医科歯科大学大学院教授)

タイトル：骨形成と骨再生の分子機構



## 第87回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年4月8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

演 者：滝戸 二郎 氏 (慶應義塾大学総合医科学研究所・特別研究助手)

タイトル：上皮細胞の生成を規定する細胞外因子

演者は、上皮細胞の細胞膜極性を反転する因子として細胞外基質蛋白質ヘンシン (Hensin) を発見した。今回、ヘンシン遺伝子のノックアウト=マウスを作製したので、その報告をしたい。ヘンシン遺伝子を操作したマウスは、着床直後の胎生期 E 4.5から E 5.5の間に死亡した。この時期は、マウス胚の発生上2番目に出現する上皮細胞 (Visceral endoderm) が出現する時期である。そこで、E 3.5の胚 (Blastocyst) を採取し *in vitro* で培養したところ、ノックアウト胚に Visceral endoderm の分化異常が認められた。また、発生上1番最初に出現する上皮細胞 (Trophectoderm) に関しては、変異は観察されなかった。そこで演者は、野生型の胚性幹細胞 (Embryonic stem cell) を細胞外基質の上で培養し、その効果を検討した。Collagen Type IV, Fibronectin 上で培養された ES 細胞は、上皮細胞様の単層細胞となった。それに対し、Hensin あるいは Laminin 上で培養された ES 細胞は、Z 軸への伸長を伴い半球型の構造体を形成した。さらに、Hensin あるいは Laminin 上で形成された半球体を区別するため、上皮細胞の特異的マーカーを用いて検討した。その結果、半球体の最外層は上皮細胞であり、Hensin は Extraembryonic visceral endoderm を Laminin は Embryonic visceral endoderm を分化誘導することが明らかとなった。これら *in vitro* で得られた実験結果は、ノックアウト動物で観察された表現型、分子の発現パターンを支持するものであった。ところで演者等は既に、Hensin が上皮細胞の最終分化を促し、柱状上皮細胞を誘導することを報告している。今回、Hensin が ES 細胞に対しても同じ効果を有することを示すと同時に、Laminin が扁平上皮細胞を誘導することを初めて見いだした。以上、細胞外基質タンパク質による上皮細胞の分化誘導能を証明し、上皮細胞の形態的特徴が細胞外基質タンパク質により決定されることを例証できた。

## 第88回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年5月24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

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

タイトル：Porphyromonas gingivalis の gingipain/adhesin 分泌機構と adhesin の破骨細胞分化への影響

*P. gingivalis* は慢性歯周炎の最有力病原細菌であり、本菌の菌体表面や菌体外に産生・分泌されるシステインプロテアーゼおよび付着分子 (gingipain/adhesin) は主要な病原因子と目されている。この gingipain/adhesin の菌体表面への輸送に破綻をきたした変異株 (*porT*) についての解析から gingipain/adhesin の菌体表面への輸送機構について考察する。さらに adhesin 分子のなかの Hgp 15が *in vitro* での M-CSF/RANKL 誘導性破骨細胞分化を抑制することについても言及する。

## 第89回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年6月3日(金) 17時45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

演 者：野口 光一 氏（兵庫医科大学解剖学第2講座教授）

タイトル：痛みの分子メカニズム-Molecular mechanism of pain-

歯科領域において痛みは普遍的なテーマであるものの、その分子メカニズムに関しての理解は最近になり急速に進んできた状態である。痛みの伝達には、組織に分布する一次知覚神経から中枢への興奮伝達が必要であり、この数年来一次知覚ニューロンに存在し、痛み受容/痛み伝達に特異的に関わる蛋白質や受容体が相次いで発見された。こうした痛み受容/伝達に関わる分子が、組織炎症や傷害時にどのように病的な痛みを引き起こすか、つまり痛みの分子メカニズムが解明されつつあり、現在のペインリサーチのトピックスとなっている。その代表がカプサイシン受容体 (TRPV1) であり、この受容体が侵害性熱刺激のセンサーであることで特に注目を集めている。

また、疼痛研究においてこの数年前から盛んになってきたのが、侵害情報伝達系における細胞内情報伝達系の動態と、TRPV1など痛みに密接に関わる分子の侵害受容における意義やその調節機構の解明である。脊髄後角ニューロンにおいて、侵害刺激による細胞内情報伝達因子の一つである extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化が最初に報告された。我々はこの ERK のリン酸化を用いて、複数の疼痛病態における一次知覚ニューロンを含む侵害受容系ニューロンでの活性化を調べ、その機能的意義を探ってきた。

一方、抜歯後や手術後に経験する末梢神経の傷害に伴う神経因性疼痛は、難治性疼痛として精力的にそのメカニズム解明をめざして基礎的研究が進んでいる。いくつかの有力な動物モデルが開発されたことで、多くのメカニズムに迫る仮説が報告されたものの、全貌解明にはほど遠い状況である。我々は、新規疼痛関連物質や細胞内情報伝達系の動態を、この神経因性疼痛モデルにおいて詳細に解析し、その病態メカニズムを解明しようと研究を進めている。我々の教室のデータを含めた最新のメカニズムについて講演する予定である。

#### 第90回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年6月9日(木) 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

演 者：小出 雅則 氏（愛知学院大学歯学部歯科保存学第三講座助手）

タイトル：歯周病の病原因子である LPS の骨吸収機序およびその治療薬剤に関する研究

歯周疾患は、細菌感染による慢性炎症性疾患であり、歯周組織の破壊および病的な骨吸収が引き起こされています。歯槽骨吸収が誘導される機序を解明することは、この疾患の発症・進行を理解する上で重要なテーマであり、新しい治療法の確立につながると考えられます。現在の歯周治療は、原因除去療法が中心で、疾患の進行防止にとどまっているのが現情です。失われた歯周組織を再生する治療法として、GTR法、エムドゲイン®法といった方法があるが、高度に進行した骨欠損に適応した場合の再生量は不十分である。薬剤により骨代謝を制御することで、これらの方法がより効果的に作用すると考えられます。

そこで、まず、歯周病関連細菌 *Actinobacillus actinomycetemcomitans* の LPS による骨吸収の機序についての研究を行い、破骨細胞の分化と生存に関する因子を明らかにした。この様な骨吸収のメカニズムが解明されると、その伝達経路や破骨細胞を抑制または遮断することにより、歯周病の治療に役立てることが可能である。

次に、破骨細胞を制御する目的で、破骨細胞の抑制因子 (Osteoclast Inhibitory Peptide-1, OIP-1) の作用機序について研究を行ったところ、特異的経路を遮断する破骨細胞の抑制因子になりうる事が示唆された。

歯槽骨再生を考える時、その因子の骨再生能だけではなく骨吸収に及ぼす影響を考慮に入れる必要が

ある。骨誘導能をもつ BMP-2 は歯槽骨再生に最有力の因子であるが、同時に破骨細胞の分化を誘導して骨吸収も起こす可能性があることを示した。Ca 拮抗薬のひとつである Phenytoin は骨芽細胞の分化を促進するという報告があり、歯槽骨再生に応用できる可能性がある。しかし、骨吸収を促進するという報告もあり、歯周病の骨代謝に与える影響の詳細は明らかでない。そこで、Phenytoin が骨代謝に与える影響をより詳細に知るため、LPS 誘導の骨吸収に与える影響を骨器官培養法や破骨細胞形成法を用いて検討しています。

今回のセミナーでは、以上のとおり、歯周病の骨吸収機序からその治療薬剤の候補について、現在研究中のトピックスも含めお話しする予定です。

### 第91回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年7月25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

演 者：小山 英樹 氏 (米国トーマスジェファーソン大学整形外科学講座・助教授)

タイトル：頭蓋の発生における indian hedgehog の役割

頭蓋を構成する骨組織の連結部は、部位によって特異的な発生と成長をとげ、脳の成長を容易にしている。例えば、頭蓋外側部の骨の連結部は縫合 suture と呼ばれ、骨形成能を有した結合細胞で満たされている。これに対し、脳頭蓋底を形成する篩骨、蝶形骨と後頭骨の間の連結部は、軟骨結合 synchondrosis と呼ばれ、軟骨組織で占められている。この二つの連結部は成長の場として機能するが、それに関わる骨形成のメカニズムは異なっており、縫合部での頭蓋骨の成長は膜性骨化により、また脳頭蓋底の伸長は軟骨内骨化による。

脊椎動物のヘッジホッグ (HH) はこれまで、ソニック HH (SHH)、デザート HH (DHH) とインディアンヘッジホッグ (Indian hedgehog, IHH) が報告され、これらの局在と生理作用はそれぞれ異なる。中でも IHH は、四肢や体幹の軟骨原基に発現し、骨格のパターン形成過程で重要な役割を担っており、私達のグループは、軟骨、骨形成過程における IHH の機能の解明を研究テーマとしている。今回は、頭蓋の縫合および、軟骨結合の発生、成長における IHH の役割に関する研究成果を報告する。

頭蓋底軟骨の初期発生は、胎生12日齢マウス (E12) の脊索周囲での間葉細胞の凝集に始まり、E13までにその細胞は軟骨細胞に分化し、一本の軟骨板を形成する。その後、軟骨板内の2カ所に、静止軟骨細胞層とその両側での成長板の形成が認められた。遺伝子発現を検索すると、成長板は HistoneH4C を発現する増殖軟骨細胞と、X型コラーゲンやオステオポンチン陽性の肥大化軟骨細胞により構成され、長管骨の成長板に類似していた。IHH 遺伝子は前肥大化軟骨細胞に、IHH のレセプター・Ptch は増殖軟骨細胞に発現し、さらに PTHrP と PTH/PTHrP レセプターも発現していた。しかし、長管骨の成長板でみられるテネイシンや GDF5 は発現しないことから、軟骨結合軟骨の成長メカニズムは、長管骨でみられるそれとは異なっていることが示唆された。

IHH ノックアウトマウスの解析では、出生直後の顔面頭蓋の前後径は短く、脳頭蓋はドーム状に隆起し、頭蓋骨の形成は障害され、縫合部は大きく解離していた。組織レベルでは、成長板の形成が障害され、増殖軟骨細胞数が減少する一方、軟骨細胞の肥大化が亢進していた。

これらの結果から、前肥大化軟骨細胞から産生される IHH は、軟骨結合内の軟骨細胞の増殖、分化を調節し、脳頭蓋底を形成する骨の成長に関与していることが示唆された。さらに、IHH ノックアウトマウスでは頭蓋骨の形成が障害されており、IHH は膜性骨化にも関与し、正常な顔面頭蓋の成長に関与していることが示唆された。現在、IHH ノックアウトマウスの縫合と顎関節の形成異常を解析しており、その結果も含め報告する。(小山英樹)

本学8期生である小山先生は、ニワトリ肢芽の発生へのレチノイン酸の関与について画期的な研究成

果をあげられた。その後も一貫してパターン形成とその調節機構の解明について研究され、四肢の他、歯胚、そして最近では軟骨発生と、その研究の対象を拡げられ、動物において保存されているパターン形成のメカニズム解明を目指している。本セミナーでは上記テーマの他、顎関節も含めた可動性と非可動性関節の形成全般についてもご紹介頂ける。渡米後10年を超える小山先生は、2-3年ごとの帰国の際、母校で、母国語で討論できる機会を何よりの楽しみにし、本学での講演を続けておられる。多くの皆さんの聴講と討論参加を期待します。

#### 第92回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年7月14日(木) 16時30分～18時00分

場 所：創立30年記念棟3F大会議室（常念岳）

演 者：Dr.R.G “Wick” Alexander（テキサス州アーリントン米国矯正歯科専門医）

タイトル：矯正治療における長期安定性の検討

Alexander先生は1964年テキサス州アーリントンで開業、39年余も臨床にたずさわられ、その治療終了症例は14,000ケースを超えています。この豊富な臨床経験と優れた治療結果を導く際に治療方法を簡素化して成就し、患者にも快適な治療を施すという治療哲学に基づいて考案されたアレキサンダーディスziplinは非常に説得力があります。

Alexander先生は1981年から日本においてコースをスタートさせてから今年で25年目を迎えます。その基本的な治療哲学、概念は一貫して変わりませんが、アレキサンダー法(The Alexander Discipline)は種々の改良が加えられ細かい変遷の元に現在があります。

先生はこの治療法はKeep It Simple, Sir (K.I.S.S.理論)などの20の原則を元にこの方法はシンプル(簡潔)になっているが、決してイージー(簡単)ではないと述べておられます。

矯正歯科における到達目標は、良く接触した咬合、バランスの取れた顔貌を治療後数十年にわたって安定した状態に保つことであることはいまでもありません。治療を常にコントロールし、特定の間隔で随時目標を達成し、歯や顎を最初の位置から最終位置まで最短の方法で移動させ、恒久的な美しさと機能的な結果を得た多くの症例からその治療結果と長期安定性について、多くの研究実績をもとにお話をしていただく予定です。

本学においても多くの症例を先生のコンセプトの下で治療をしており、この方法の有用性を常に感じております。今回はご多忙の中、来学していただく機会を得ましたので、多くの皆様の聴講と参加を心から期待しております。

#### 第93回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年8月22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

演 者：加藤 茂明 氏（東京大学分子細胞生物学研究所教授）

タイトル：核内受容体シグナルの最前線

第94回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2005年 8月23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

演 者：藤木 敏 氏（東京社会保険事務局保険部・指導医療官（厚生労働技官））

タイトル：保険診療の基本について