

## 大学院 (研究所) セミナー報告(2)

大学院 硬組織疾患制御再建学講座 宇田川信之

「研究所特別セミナー」は、大学院歯学独立研究科の開設に伴い、引き続き2003年4月より「大学院セミナー」として開催しています。以下、演者の口演要旨を掲載致します。

## 第21回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2002年9月26日(木) 午後6時より  
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：王 宝禮 氏 (松本歯科大学・歯科薬理学)  
タイトル：「バイオフィームから齲蝕・歯周病を考える」

最近になって歯科界に登場したバイオフィームの歴史はまだ浅く、以前は大学の講義においてさえ、歯垢(デンタル・プラーク)をバイオフィームとして捉えてはいませんでした。しかし今、バイオフィームの概念が、なぜデンタル・プラークが齲蝕や歯周病を引き起こすのか、またなぜそれらの疾患の予防や治療に対して著明な効果を示さないのかということに対して解答を導きだしてくれています。

さて、歯科界にデンタル・プラークをバイオフィームとして捉える国際学会(14th International Conference on Oral Biology: 口腔生物学国際学会)が、1996年にアメリカ・モンレーで開催されました。本学会のメインテーマは、Biofilms on Oral Surfaces (口腔内バイオフィーム)でありました。学会の講演では、現在も世界のバイオフィームの研究をリードする Costerton 博士がバイオフィームの概念を語り、その定義について「細菌集団を含んだマトリックスで、対象物の表面または境界面に付着しているもの」と提唱しておりました。この学会を境に日本の歯科界にも「バイオフィーム」の概念が普及しはじめたように思われます。その後、Costerton 博士は、1999年の『Science』誌にデンタル・プラークがバイオフィームであると紹介され、この報告によりバイオフィームの概念が歯科界にさらに強く印象づけられたと思われます。最近では、口腔バイオフィームに関与する齲蝕や歯周病が「バイオフィーム感染症 (Biofilm disease)」としても称されてきました。今回、新しい角度で、バイオフィームから、齲蝕および歯周病についてお話しさせていただきます。

1. 王 宝禮：歯肉線維芽細胞の *Porphyromonas gingivalis* LPS 受容体, 歯界展望, 2001年2月号418-9.
2. 王 宝禮：バイオフィームから齲蝕・歯周病を考える, ザ・クインテッセンス, 2001年12月号3-10.

## 第22回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2002年11月1日(金) 午後4時より  
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：今村泰弘 氏 (東京理科大学生命科学研究所・分子生物学部門)  
タイトル：「リンパ球 B 細胞抗原受容体のシグナル伝達分子機構」

抗体産生細胞である B 細胞の特異的細胞内アダプタータンパク質 BASH は、抗原受容体 (BCR) からの刺激によりチロシンリン酸化され、Btk, PLC-2, Vav, Grb2 などと結合し、カルシウム系及び MAPK 経路の活性化に大変重要な物質であります。BASH 欠損マウスでは、成熟 B 細胞、腹腔 B-1

細胞減少, BCR 刺激後 B 細胞活性化の欠如などが認められ, BASH が B 細胞の増殖・分化において, BCR シグナル伝達の中心的役割を果たしていることが明らかにされました. しかし, BASH は, N 末端側から酸性, 塩基性アミノ酸領域, プロリンリッチ, SH2 ドメインからなりますが, 酸性アミノ酸領域の機能は明らかにされておられません. そこで, Two-Hybrid system により, この領域に結合するタンパク質の cDNA クローニングを試みました. まず, ニワトリ BASH 1-62 及び 1-158 アミノ酸領域を bait とし, ニワトリ B 細胞 DT 40 由来 cDNA ライブラリーを用いて行ったところ, ras 並びに新規遺伝子 BNAS 1, 2 (BASH N-terminal associated protein 1, 2) が得られました. また, ras が癌遺伝子産物として同定され, myc と協調して線維芽細胞を形質転換させるなど, 細胞内シグナル伝達系に重要な役割を担っている事実から, BASH と ras の *in vitro* 結合実験より, ras は活性型 (GTP 結合型) であることが判明し, 両者の細胞内局在は一致しました. 次に, BNAS 1, 2 は, それらアミノ酸配列から, 新規の 4 回膜貫通型タンパク質と予想され, 血球系, 非血球系細胞での発現を RT-PCR 法により解析しました. その結果, BNAS 2 はプラズマ細胞でのみ認められず, BNAS 1 は全ての細胞で確認されました. つまり, BASH と BNAS 1, 2 の *in vitro* 結合及び細胞内局在の一致性が明らかとなりました. 現在, B 細胞抗原受容体を介した BASH/ras, BASH/BNAS の各相互作用によるシグナル伝達系について, 詳細に検討しています.

今回, リンパ球 B 細胞抗原受容体のシグナル伝達分子機構について, 研究結果を踏まえて, 総論, 各論をお話していただきます.

#### 第23回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時: 2002年10月28日(月) 午後5時30分より

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: 楊 淑華 氏 (松本歯科大学・口腔顎顔面外科学)

タイトル: 「ヒト単球系細胞培養における炎症性サイトカイン誘導に関するムラミルジペプチドとリポ多糖ないしリポタイコ酸の相乗作用」

#### 第24回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時: 2002年11月20日(水) 午後5時より

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: 松橋 瞳 氏 (松本歯科大学総合歯科医学研究所・顎口腔機能制御学部門・  
生体調節制御学)

タイトル: 「神経可塑性獲得過程に連動したシアル酸転移酵素 (ST 3 Gal I-VI) の発現変動」

近年, 糖鎖の神経系機能への関与がいくつか報告されています. 例えば, Notch の機能調節は Fringe (糖転移酵素) による糖鎖付加によって制御されている事が明らかにされています. しかし, 神経系ではまだまだ多くの糖鎖が細胞間・分子間の相互作用に関わっていると考えられています. 本研究では, 学習記憶の基本である神経可塑性のモデル動物 (キンドリングマウス; 扁桃体に電気刺激を毎日与えることにより作成したてんかんマウス) を用いて, 発現変動するシアル酸転移酵素をスクリーニングしました.

その結果, 神経の可塑的变化に伴い発現上昇する ST 3 Gal IV を得ました. さらに, RI *in situ* ハイブリダイゼーション組織化学法と免疫染色法をおこない, 脳内での詳細な発現分布を調べた結果, 視床の辺縁系の中継核である視床前核において, 特に著しい発現変動を観察しました. キンドリングマウス

においては、扁桃体への電気刺激により海馬・視床前核といった大脳辺縁系の回路内に可塑的变化が誘導されるとされていましたが、今回明らかにしたST3 Gal IVの発現上昇はこの回路内の可塑的变化に、糖鎖付加の関与を示唆する結果となりました。

今回、脳内におけるシアル酸転移酵素の発現変動を中心に、私がこれまで行っていた研究内容についてお話をさせていただきます。

#### 第25回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年1月8日(木) 午後5時30分より  
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：熊井敏文 氏（松本歯科大学総合歯科医学研究所・顎口腔機能制御学部門・咀嚼機能解析学）

タイトル：「新しいタイプのプログラミング言語“LabVIEW”の概略」

プログラミング言語には、機械語のような低級（次）なものから、Basicのような高級（次）なものまで用途に応じていろいろありますが、いずれも基本は規定言語をテキストベースで記述していき、それを順序よく実行していくというものです。

これに対し、ナショナルインスツルメンツが開発した“LabVIEW”は、操作内容や関数を図形的な表現で行い、実行の流れをそれらの図形間で配線していくという感覚的でユニークな言語です。これは、初心者でもかなり簡単にプログラミングができ、またソフトの開発期間を著しく短縮できるので、今後特に計測分野では主流になっていく可能性もあります。

本セミナーでは、実際に簡単なプログラミングを行いながら、その概略を紹介してみたいと思います。

#### 第26回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年1月16日(木) 午後5時30分より  
場 所：講義館2階201教室  
演 者：片山充子 氏（日本大学国際産業ビジネス育成センター・コーディネーター）  
タイトル：「日本大学における特許管理と産業界への技術移転」

1998年に日本大学に技術移転機関として、日本大学国際産業ビジネス育成センター（通称 NUBIC）が設立されました。片山充子氏は設立時に尽力され、現在はコーディネーターとして多数の特許出願・受託研究および産業界への技術移転などの業務を行っています。

今回は、日本大学における、特許の管理や産業界への技術移転全般にわたり、NUBICのシステムや実績および問題点について紹介して頂きたいと考えております。

## 第27回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年2月20日(木) 午後5時30分より  
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：Thomas Modeer 氏 (Professor of Pediatric Dentistry, Faculty of Odontology,  
Karolinska Institute, Sweden)

タイトル：「Periodontal diseases in children and adolescents」

The predominant form of periodontal disease in children and adolescents is gingivitis, an inflammatory reaction initiated by dental plaque accumulation. In some cases the balance between the microbial challenge and the host is disrupted due to abnormalities in host response leading to periodontal destruction. The concept that periodontitis develops at an early age is strengthened by many epidemiological studies demonstrating that loss of attachment can be seen around permanent teeth in teenagers and in some cases already in the deciduous dentition. Various mediators including IL 1- $\beta$ , TNF $\alpha$  and prostaglandins are strongly implicated in the pathogenesis of periodontal disease by elicit the clinical signs of inflammation and connective tissue destruction. Clinicians have to pay attention to periodontal disease since systemic diseases like juvenile diabetes and some hematological and genetic disorders negatively affects the host defense mechanism and thereby increase the risk for periodontal disease. The lecture will also briefly discuss treatment strategy for patients exhibiting early sign of periodontitis. Special focus will be addressed on prevention aspects and early risk assessment with respect to other risk factors of periodontitis.

## 第28回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年3月17日(月) 午後5時より  
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：加藤隆史 氏 (モントリオール大学・研究員)  
モントリオール大学歯学部・医学部  
モントリオール大学神経科学研究所  
モントリオールサクリカ病院睡眠生体リズム研究所

タイトル：「ブラキシズムの病態生理における最新の知見」

ブラキシズム (BR) は覚醒時や睡眠時に発生する顎顔面筋活動で、歯科領域では歯牙の咬耗、補綴修復物の破損や顎顔面疼痛 (例：顎関節症) との関連が疑われています。覚醒時 BR は噛み締めを特徴とする推測されているが、精神的ストレスなど病態因子は不明である。睡眠時 BR は睡眠中に発生する不随意性顎運動でしばしば歯軋り音を伴う。睡眠時 BR に関連する顎運動の約90%がリズム性咀嚼筋活動 (RMMA) を示す。また健常者の60%で歯軋りを伴わない RMMA が観察されるが、睡眠時 BR 患者ではその筋活動量・発生数共に健常者よりも高い。精神的ストレスや神経伝達物質の睡眠時 BR における作用機序は不明で、咬合等の末梢性因子の直接的関与は否定されつつある。一方で、睡眠中の生理学的変化との強い関連が示唆されている。特に覚醒反応が直前に発生するため睡眠時 BR は中枢性に発生するものと考えられる。本セミナーでは、ブラキシズムの病態生理に関する最新の知見を紹介する。

## 第29回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年2月20日(木) 午後4時30分より  
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：山崎英俊 氏 (鳥取大学医学部・生命科学科・分子細胞生物学講座・免疫学分野)  
タイトル：「神経堤細胞と器官形成」

神経堤細胞は多分化能を有し、色素細胞、神経系細胞、象牙芽細胞等の細胞系譜に分化する。さらに、顔面頭蓋、歯牙及び胸腺の器官形成にも関与している。特に、胸腺の形成は内胚葉、外胚葉と神経堤細胞により行われるが、胸腺にいる神経堤細胞の特徴や機能についてはほとんど報告がない。今回我々は、胎生胸腺に色素細胞のみならず、神経系の細胞にも分化できる神経堤細胞が存在することを明らかにした。従来、マウスでは神経堤細胞を標識することが困難とされていたが、神経堤細胞特異的に遺伝子発現を誘導し標識できる PO-Cre/Rosa 26 R マウスを用いることで、多分化能を持つ細胞が神経堤細胞に由来することを明らかにした。一方、歯の発生にも神経堤細胞が関与し、象牙芽細胞等に分化するが、神経堤細胞を特異的に標識できる PO-Cre/Rosa 26 R マウスを用いることで、歯の形成の様々な時期に神経堤細胞が関与していることを確認できた。

## 第30回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年2月17日(月) 午後5時より  
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：渡邊敏之 氏 (九州大学 歯学部附属病院 矯正歯科)  
タイトル：「破骨細胞分化制御に関する細胞生物学的研究」

マウスマクロファージ系の株化細胞である RAW 264.7 は、RANKL 刺激によって破骨細胞に分化することが知られているが、その分化効率は必ずしも高くない。そこで演者らは、RAW 264.7 の元株である RAW 264 から限外希釈法によって、さらに高い分化効率を有するクローンを単離することを試みた。その結果、TNF- $\alpha$  及び RANKL を添加して培養することで、極めて高率に TRAP 陽性多核細胞に分化するクローン (D clone) と全く分化しないクローン (N clone) を分離することができた。これらのクローンは破骨細胞分化機構の解析に有用なモデルになると思われる。

また、CC Chemokine の一種である MIP-1 $\alpha$  は炎症性細胞の浸潤に重要であり、近年では骨吸収を促進する因子の一つであるとの報告もある。そこで、単離した RAW 264 クローンと Rat Preosteoclast (POC) 形成系を用い、破骨細胞分化に及ぼす MIP-1 $\alpha$  の作用を検討した。その結果、MIP-1 $\alpha$  が破骨細胞分化を直接的に誘導することが示唆された。

一方、培養破骨細胞の機能を評価する手段の一つとして用いるために、培養系で形成された POC を Rat 頭蓋冠骨膜下に移植し、より生体内に近い環境で評価する実験方法開発した。

## 第31回松本歯科大学総合歯科医学研究所特別セミナー

日 時：2003年3月6日(木) 午後5時より  
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：蝦名 恵 氏 (科学技術振興事業団・評価グループ)  
タイトル：「JST の基礎研究：わが国の科学・技術政策」

## 第32回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年 5月23日(金) 午後 5時より  
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：田中 栄 氏 (東京大学・医学部整形外科)  
タイトル：「破骨細胞アポトーシスの分子メカニズム」

破骨細胞は骨吸収を担う中心的な細胞であるが、いったん分化すると速やかにアポトーシスに陥り、死滅する。破骨細胞アポトーシスの分子メカニズムの詳細は不明であるが、われわれは最近 bcl-2ファミリーである Bim が重要な役割を果たすことを明らかにした。破骨細胞における Bim の役割、その発現調節について解説したい。

## 第33回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年 5月26日(月) 午後 5時より  
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：中村浩彰 氏 (岡山大学大学院医歯学総合研究科・機能再生・再建科学専攻  
口腔形態分野)

タイトル：「骨組織における Matrix metalloproteinase (MMP)-13局在」  
骨リモデリングにおける Matrix Metalloproteinase (MMP)-13の役割を明らかにするために、骨組織における局在を免疫組織化学的に検討した。MMP-13は破骨細胞の波状縁下骨基質に認められ、細胞内における MMP-13局在は破骨細胞にはほとんど見られず、破骨細胞直下の骨細胞に検出された。これらのことから、破骨細胞のカテプシン K, MMP-9に加え、骨細胞由来の MMP-13も骨吸収機構におけるコラーゲン分解に重要な役割を担っているものと考えられた。

## 第34回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年 5月30日(金) 午前11時より  
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：Brendan F. Boyce 氏 (University of Rochester Medical Center,  
Department of Pathology)

タイトル：「Endochondral Ossification : Potential roles for RANK/NF- $\kappa$ B signaling.」  
ボイス博士は、Src ノックアウトマウスにおける大理石骨病を報告し、そのノックアウトの破骨細胞ではラッフルドボーダーが欠損することを最初に報告しました (J Clin Invest, 1992)。その後、破骨細胞のアポトーシスに関する細胞組織学的な研究を行い、近年は Src の阻害薬の新規同定と、その薬剤を用いて破骨細胞の生存への影響を、癌細胞誘導型の骨溶解との関連において精力的に進めております。

今回のセミナーは、軟骨細胞の分化が RANK/NF- $\kappa$ B シグナルを介して制御されているという考え方を示してくださる予定です。

NF- $\kappa$ B transcription factors are important mediators of osteoclast formation and activation, and the expression of NF- $\kappa$ B p 50 and p 52, like RANK, is required for osteoclast formation. Osteoclasts participate in Endochondral ossification, but they are not essential for remodeling of the cartilage anlagen that form the rudimentary bones during embryonic development, a function that does re-

quire cbfa-1/Runx-2 expression. RANK-/-and NF- $\kappa$ B p 50/p 52-/-mice remodel their cartilage anlagen normally, but they have short bones and thickened hypertrophic cartilage zones in their long bone growth plates. By 6 weeks, the growth plate thickness in the RANK-/-mice is similar to that in wt littermates, but it is still abnormal in the NF- $\kappa$ B p 50/p 52-/-mice, suggesting that NF- $\kappa$ B signaling is involved in chondrocyte maturation. We are currently investigating this new role of NF- $\kappa$ B signaling in endochondral ossification.

#### 第35回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年6月10日(火) 午後4時30分より  
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：高橋信博 氏（東北大学大学院歯学研究科・口腔生物学講座・口腔生化学・教授）  
タイトル：「デンタル・プラーク生態系から見た歯周病」

歯周病の発生と進行に関わる最大の病原因子は、歯周部位に存在するデンタル・プラークです。近年、歯周病関連菌が次々と同定され、免疫学、生化学、分子生物学の手法によってその病原性が明らかにされつつあります。これら「歯周病関連菌」は歯周病病巣部から高頻度に分離され、もう一つの口腔細菌性疾患である齲蝕に関連する細菌とは種類も性質も大きく異なります。それではなぜ「歯周病関連菌」は歯周ポケットという環境に好んで生息し、病原性を発揮するのでしょうか。その原因の一つは歯周ポケットに代表される歯肉縁下という環境の特徴に求められます。今回の講演では、歯周病関連菌の病原性発現を歯肉縁下プラークという生態系から考えます。

#### 第36回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年6月11日(水) 午後5時30分より  
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：中田 稔 氏（九州大学・名誉教授）  
タイトル：「口腔領域の遺伝」

#### 第37回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年6月12日(木) 午後4時30分より  
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：西坂 剛 氏（北陸先端技術大学院大学・材料科学研究科・教授）  
タイトル：「レーザーと生体反応」

## 第38回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年6月26日(木) 午後2時より  
場 所：創立30年記念棟3階大会議室  
演 者：浅島 誠 氏 (東京大学・大学院教養学部・教授)  
タイトル：「未分化細胞からの臓器形成の現状と展望」

浅島先生は、一貫してオーガナイザーの生化学的探索とその誘導機能の形態学および分子的機構の解明に専念し、30年の探索のすえに、最強のオーガナイザー (中胚葉誘導因子) を世界に先駆けて1989年に発見し、再生科学から再生医学が生まれるための礎を築かれました。

## 第39回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年6月30日(月) 午後5時より  
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：野口俊英 氏 (愛知学院大学・歯学部・歯周病学講座・教授)  
タイトル：「Periodontal Medicine」

Periodontal medicine という概念は、アメリカの歯周病学会を中心に発展してきたが、その中心をなすノースキャロライナ大学の Offenbacher は、periodontal medicine について以下のように述べている。

“Periodontal medicine is a broad term that defines a rapidly emerging branch of periodontology focusing on the wealth of new data establishing a strong relationship between periodontal health or disease and systemic health or disease.”

このような概念に基づき、私共の教室でも歯周病と糖尿病、骨粗鬆症、ストレスとの関連性を動物実験により追及してきたので、その結果について報告させていただく予定である。

## 第40回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年7月9日(水) 午後5時30分より  
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：Han-Sung Jung 氏 (Dept. of Oral Biology, Oral Science Research Center,  
College of Dentistry, Yonsei University)  
タイトル：「Early Tooth Development during Mouse Embryogenesis.」

(マウスの胚形成における歯の初期発生について)

For decades, the understanding of craniofacial development has been a central issue in odontology and developmental biology. As a consequence, a significant number of deformities are being studied for their variety of genotype and phenotype. Although there is little doubt about the essential roles of homeobox genes, transcription factors, and growth factors, we now know at least the fundamental strategy of craniofacial biology. The tooth as an organ performs a whole range of functions, each of which is truly indispensable for the maintenance of life. The possession of teeth is, therefore, obviously coupled with the complication of the natural structure of an individual organism. In the following, we shall focus on a brief history of tooth studies and some suggestions for obtaining a full understanding of teeth in the future.



(マウスの胚形成における歯の初期発生と、歯の研究の簡単な歴史に焦点を当てて、将来における歯の完全な理解への試みに対し、いくつかの提案をさせていただきます)

#### 第41回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年7月10日(木) 午後4時30分より  
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：網塚憲生 氏 (新潟大学・大学院医歯学総合研究科・助教授)  
タイトル：「PTHrPとその受容体における細胞組織学的研究」

副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) 遺伝子欠損マウスの骨格異常の解析により、PTHrPが軟骨の重要な分化増殖調節因子であることが明らかになった。そのメカニズムとして PTHrP/IHH negative loop 機構が提唱されており、PTHrPの作用のほとんどがこの機構で説明できる。しかし、PTHrP欠損マウスの肥大化層では肥大化を示さない細胞が混在した heterogeneous な状態であり、PTHrPの液性拡散や濃度勾配だけでは必ずしも説明が付かない。そこで、肥大化層における細胞・基質間構造に注目して観察すると、肥大化を示さない細胞では細胞・基質間構造の発達が悪いこと、および、細胞・基質間構造にわずかな PTHrP が局在することが明らかとなった。従って、PTHrPは軟骨細胞の細胞・基質間構造において何らかの役割を担っていると推測された。ところが、このような PTHrP は受容体を介したシグナル伝達とは別の経路を示すと考えられる。特に、内在する核小体移行シグナルによって PTHrP が核小体に局在することが報告されていることから、様々な PTHrP cDNA を作製して培養細胞に transfection したところ、PTHrP の signal sequence は極めて非効率であり、ER 内で合成されなかった PTHrP は核小体移行シグナルによって核小体に局在する可能性を見いだした。また、そのいくつかは何らかの理由により細胞・基質間構造にも局在すると考えられる。本セミナーでは、PTHrP の細胞内 trafficking とその受容体における我々の知見をご紹介します。

#### 第42回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年7月17日(木) 午後5時30分より  
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：田中順三 氏 (つくば物質・材料研究機構・生体材料研究センター・センター長)  
タイトル：「全く新しい発想での骨組織再生」

#### 第43回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年7月22日(火) 午後5時30分より  
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：花田信弘 氏 (国立保健医療科学院・口腔保健部・部長)  
タイトル：「新しい臨床検査技術とバイオフィルムの除去による歯科医療の方向転換」

これまでの歯科医療では歯が悪くなった患者が歯科医院に駆け込み、「腕の良い」歯科医師に救急医療を受けることが当たり前であり、臨床の現場ではまるで「野戦病院」のような状態で対症療法が繰り返されてきた。今日ではう蝕や歯周病の多くがバイオフィルムによる慢性持続性感染症であることが明らかになり、バイオフィルムの専門的な除去によって、発症リスクが抑えられることが報告されてい

る。歯科衛生士を活用して患者のバイオフィルムの定期管理を行う歯科医院も増加してきた。そこで、近年の新しい検査技術やバイオフィルムの除去技術を紹介し、検査やバイオフィルムの除去による歯科医療の方向転換の道を議論したい。

#### 第44回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年7月25日(金) 午後5時より

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：保田尚孝 氏（東京大学・医科学研究所・ヒト疾患モデル研究センター・講師）

タイトル：「肝特異的可溶性 RANKL 発現によって RANKL-KO マウスの表現型がレスキューされるか」

RANKL はその KO マウスの解析により破骨細胞形成などの key factor であることが知られている。RANKL は膜型で機能すると考えられるが、その一部は可溶性として機能すると考えられる。我々は生後肝特異的に可溶性 RANKL (sRANKL) を発現する TG マウスを作製し、このマウスが破骨細胞の増加による骨粗鬆症を呈することを報告した。一方、関節リウマチ患者や若年性 Paget 病患者の血清中で sRANKL 濃度の顕著な増加が報告されている。TG マウスの表現型などから過剰発現した sRANKL が生体内で破骨細胞の分化・活性化を誘導するのは間違いないが、正常時および病態での sRANKL の役割については不明である。本研究では sRANKL の生体内での役割を解析するために KO マウスと TG マウスを交配し、肝特異的に sRANKL を発現する KO マウス（以下 TG/KO マウスと略す）の表現型を解析した。TG/KO マウスでは大腿骨、頸骨において多数の破骨細胞が認められ、骨髓腔が形成された。一方、歯は未萌出のみであり、成長遅延もレスキューされなかった。DEXA による測定では TG/KO マウスの大腿骨、頸骨の骨密度は TG, KO, 野生型マウスと比べて顕著に低下していた。KO マウスでは破骨細胞欠損により大理石骨病を発症するが、TG/KO マウスでは破骨細胞の過剰形成により骨粗鬆症を呈したと考えられる。興味深いことに TG/KO マウスの血清 sRANKL 濃度は個体間で大きな変動（平均15 ng/ml, 0.3~50 ng/ml）が認められた。TG マウスおよび野生型マウスの濃度はそれぞれ平均42 ng/ml, 21~75 ng/ml, 平均0.1 ng/ml, 0~0.2 ng/mlであった。sRANKL 濃度の低い TG/KO マウス (0.3 ng/ml) においても骨粗鬆症の表現型が認められた。以上から、時間、空間特異的な膜型 RANKL の発現は少なくとも長管骨における破骨細胞形成には必須ではないこと、生理的な濃度の sRANKL は重要な役割を果たしている可能性があることが示唆された。

#### 第45回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年9月11日(木) 午後5時より

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 茂美 氏（岡崎国立共同研究機構生理学研究所・名誉教授  
北海道医療大学・客員教授）

タイトル：「動物から学ぶ歩行運動の高次制御機序；サル直立二足歩行の予測・適応制御機序」

歩行運動の中には探索、防御（攻撃）そして補食運動などが含まれ、それぞれは動物の生存に必須な本能的運動である。摂食運動と同様にヒトは生後の比較的長い時間経過と共に日々の運動学習によって歩行能力を獲得する。この能力の中には歩く環境の変化を予測（予測制御）したり自動的に歩行パターンを変える（適応制御）中枢神経機序が含まれる。本セミナーではこれら運動の予測・適応制御に関わる神経機序を PET 脳画像などと対応させて考察したい。

## 第46回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年10月8日(水) 午後5時30分より  
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：前田隆秀 氏（日本大学・松戸歯学部・小児歯科学講座・教授）  
タイトル：「口腔疾患の原因遺伝子解明への道」

口腔疾患を含めすべての疾患ならびに異常は、環境要因と遺伝要因によって発現する。齲蝕症、歯周疾患、不正咬合ならびに、歯の数・形態・構造の異常なども環境要因の多寡はあるが遺伝的要因が影響している。これらの疾患、異常の遺伝因子が明らかになれば臨床における予防、治療法は大きく変わると思われる。

当教室が長年に亘って forward genetics の手法によって齲蝕症、不正咬合、欠如歯、遺伝性エナメル質形成不全症について連鎖解析を用い原因遺伝子の解明へ向けて研究していることについて議論したい。

## 第47回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年10月8日(水) 午後2時より  
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：高石官成 氏（慶應義塾大学・医学部・整形外科）  
タイトル：「Matrix Metalloproteinase-13（コラゲナーゼ-3）の骨軟骨形成における役割について」

## 第48回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年10月29日(水) 午後4時30分より  
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：早川太郎 氏（愛知学院大学・歯学部・生化学講座・教授）  
タイトル：「細胞外マトリックス成分の分解とその調節 -MMPとTIMPを中心に」

MMP研究の歴史は、40年前にJ. Grossらによって退縮中のオタマジャクシの尾ひれに発見された間質コラゲナーゼ(MMP-1)に始まり、現在では、ヒトで24種からなるファミリーの存在が知られている。生理的には、細胞外マトリックスのリモデリングで中心的な役割を果たしているが、がんの浸潤や転移、関節炎や歯周疾患のような病態での組織破壊にも関与している。他方、これらMMPに特異的な内因性インヒビターとして、4種のTIMPの存在が知られている。その後、MMPと同じmatrixinファミリーに属するADAMファミリーの存在が明らかになり、受精やサイトカインのシェディングなど多彩な機能が明らかになられてきた。

## 第49回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年10月30日(木) 午後5時より

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：清水正人 氏（東京医科歯科大学・疾患生命科学研究所・教授）

タイトル：「ビタミンD誘導体から骨疾患治療薬の創製：レセプター構造を基盤とした創薬分子デザイン」

約30年前に1,25-ジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>がビタミンDの活性型の本体として同定された後、その代謝経路や生物作用発現機序が次々に明らかにされてきた。Ca代謝調節作用の他に腫瘍細胞の分化誘導作用が新たに発見され、ビタミンD構造を基盤とした創薬研究は、ビタミンD代謝異常に伴う疾患治療薬からCa作用からの分離を目指した癌や自己免疫疾患治療薬の開発へと広範なアプローチが始まっている。

我々は、組織・細胞選択的に作用する合成ビタミンD誘導体の開発を目的に研究を行っている。ビタミンDは抗くる病因子として発見され、骨代謝に重要なホルモンであることから、我々はビタミンD誘導体から理想的な骨治療薬を誕生させるために挑戦している。構造及び活性特異性のある19-ノルビタミンDをリード化合物として、ビタミンDレセプター（VDR）に対する結合親和性およびコンピュータ上でVDRとのドッキングモデルを指標にしながら創薬分子のデザインおよび合成を行った。合成した化合物について、COS7細胞中での転写活性化能、HL-60による細胞の分化誘導活性あるいはMG63細胞を用いた生物活性評価を行った。今回、興味深い活性を持つ誘導体に関して、VDRリガンド結合ポケットを構成するアミノ酸残基をアラニンに変えた変異VDRを用いて、構造と活性との相関に言及した。また骨粗鬆症や先天性くる病等をターゲットとした骨疾患治療薬にも焦点をあて、我々の治療薬開発の取り組み方と現在まで得られている結果について概説したい。

## 第50回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月5日(水) 午後5時30分より

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：今井 奨 氏（国立保健医療科学院・口腔保健部・室長）

タイトル：「う蝕予防における糖質の役割」

食餌因子としてのスクロースとう蝕誘発の関連性は疑うべくもないが、近年、スクロースに替わる代用糖の開発が盛んである。キシリトールをはじめとする糖アルコールやパラチノースを代表とするオリゴ糖などである。また、代用糖や新規オリゴ糖を用いた機能性食品の開発も活発に行われており、単にう蝕にならない食品だけでなく、さらに付加価値としての再石灰化作用をもった食品も創出されてきている。

本セミナーでは、はじめにう蝕誘発因子、う蝕発症メカニズムとそれに基づいた予防方法について述べる。また、糖質を用いたう蝕予防方法の要となる代用糖の性状と新規に開発されたオリゴ糖の性状及びそれらを用いた新しい機能性食品について言及し、糖質の関与で発症するう蝕を糖質の力で予防しようとする試みについて議論したい。

## 第51回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月6日(木) 午後5時30分より  
 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：荒 敏昭 氏 (京都大学・再生医科学研究所・生体システム制御学分野)  
 タイトル：「再生医療研究：造血幹細胞とケモカイン SDF-1/PBSF」

ケモカインは保存された4個のシステイン残基を持つサイトカインであり、強い細胞走化性促進作用を持っています。SDF-1 (PBSF/CXCL12) はB細胞の初期分化の研究から同定されたケモカインであり、その受容体 CXCR4 を介して造血、心血管形成、小脳形成などに関与しています。最近、私達は SDF-1/CXCR4 が2種類の幹細胞の移動・定着に関与していることを報告しました。造血幹細胞 (HSC) は AGM (大動脈, 生殖腺, 中腎) 領域で発生し、その後、胎仔肝臓、骨髄へ移行すると考えられています。各臓器の HSC 数を野生型および SDF-1 欠損マウスで定量した結果、胎仔骨髄の HSC 数が欠損マウスで著減していました。

血管内皮細胞特異的 Tie2 プロモーター下で SDF-1 を発現するトランスジェニックマウスを作成して、欠損マウスの血管内皮細胞で SDF-1 を発現させたところ胎仔骨髄の HSC 数が完全にレスキューされたため、SDF-1/CXCR4 は HSC の骨髄への移行に非常に重要な因子であることが示されました。生殖細胞の起原となる始原生殖細胞 (PGC) は胚体外中胚葉領域で発生し、腸・腸間膜を経て生殖腺に到達しますが、その移動に関与するサイトカインは不明でした。SDF-1 欠損マウスの解析の結果、PGC は生殖腺で少なく、腸・腸間膜により多く存在しており、SDF-1/CXCR4 は PGC の生殖腺への移行に重要な因子であることが示されました。以上の結果より SDF-1 は幹細胞が存在するべき部位 (ニッシュ) に幹細胞を移行させる因子であり、他の幹細胞においても SDF-1/CXCR4 が作用している可能性が考えられます。

## 第52回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月13日(木) 午後3時より  
 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：高野吉郎 氏 (東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・生体硬組織再生学講座・硬組織構造生物学分野・教授)

タイトル：「歯牙硬組織の形成と石灰化制御機構の多様性

Diversity in the mechanisms of matrix formation and mineralization of dental hard tissues」

歯は、発生の由来を異にする異種硬組織で構成される特異な硬組織複合体であり、その発生過程は上皮間葉相互作用に基づく形態形成の仕組みを理解するための優れたモデルを提供するとともに、生体硬組織の形成と石灰化機構を解明する上での格好の実験モデルを提供している。

エナメル質の形成過程は、基質の形成から石灰化完了までに極めて長い期間を要することが特徴であり、その間にエナメル芽細胞は蛋白分泌型の形成期エナメル芽細胞から電解質輸送型の細胞へと姿を変え、エナメル蛋白の合成、分泌、脱却、ならびに結晶成長に関する様々な働きをするといわれている。細胞機能同様、アモロゲンをはじめとするエナメル基質の物理化学的性状も既に詳しく解析されているが、エナメル質形成の実際の場合 (vivo) におけるエナメル芽細胞の役割と基質の動態、結晶成長の相関は十分には解明されていない。

一方、歯の硬組織の主体をなす象牙質には骨と多くの共通性が認められるが、最近の研究は象牙質に象牙質固有の石灰化制御機構が備わっていることを示唆している。歯根表面を薄く被う無細胞セメント

質は形成の仕組みが骨, 象牙質, エナメル質のいずれとも異なり, その本態は不明な点が多い。

本セミナーではエナメル質, 象牙質, セメント質の形成と石灰化制御機構について, 演者らの実験データを基に解説し, 時間が許せば歯根表面における無細胞セメント質と有細胞セメント質の部位特異的形成誘導のメカニズムにも触れてみたい。

#### 第53回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2003年11月27日(木) 午前10時より

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: 堀越正美 氏 (東京大学・分子細胞生物学研究所・助教授)

タイトル: 「染色体機能領域および境界領域の形成機構」

現在までの遺伝子発現制御研究では, 転写因子とDNAとの相互作用制御を中心としたJacob-Monodによる1961年の負の制御モデル(1)と, 転写因子-転写因子-転写装置の相互作用を中心としたHorikoshi-Roederによる1988年の正の制御モデル(2)が提出され, DNA-蛋白質間あるいは蛋白質-蛋白質間相互作用に基づいた基本的な分子機構論が確立している。その後の遺伝子発現制御研究における転写因子の単離・DNAエレメントの同定・機能解析をめぐる数限りない研究成果は, それらの組み合わせによる多機能化・多様化を通して複雑なネットワークとなって現れていることを証明したものと考えてよい。また, 時間軸を追った転写調節反応についても, 転写因子が次の時間軸において活躍する転写因子をコードする遺伝子を制御するといったLosick-Peroによる $\sigma$ -カスケードモデル(3)が1981年に提唱され, その後の発生や分化の時間軸制御の基本概念となっている。したがって, 基本的な新しい概念を生み出すにはこれらのモデルでは説明できない事柄について明らかにすることが必要不可欠である。

真核細胞は多細胞生物として進化し, 細胞増殖などに必要な数千個以外の遺伝子である1万数千個から3万個程度の遺伝子は発生・分化等に関与すると考えられ, 個々の細胞でみる限り, 多くの遺伝子は一生眠ったままの状態である。したがって, 真核多細胞生物では, 染色体上の大半の遺伝子が深く眠っている状態(silencing)であること, すなわち染色体構造レベルではヘテロクロマチン化あるいはそれに近い状況にあると考えられ, また, 深く眠っている遺伝子が起きて働く状態を制御すること, すなわち時間的, 空間的に正に制御すること(anti-silencing)が根本的に重要であり, 染色体構造レベルではユークロマチン化あるいはそれに近い状況にあると考えられる。このような染色体機能・構造の維持や変換のメカニズムは, 従来の遺伝子発現制御理論では十分に説明することが困難であり, 新しい理論の生まれることが必要であった。

演者RAは, 染色体活性領域と不活性領域が, ヒストンアセチル化酵素SAS 2と脱アセチル化酵素SIR 2によるヒストンH4におけるN末端から16番目のリジン残基のアセチル化及び脱アセチル化を介して形成され, その結果として, 柔軟性に富んだ染色体機能領域の境界領域が生まれる(4)といったモデル(negotiable border model)を提唱した(5)。このモデルは, insulatorやboundary elementと呼ばれるエレメントに依存して境界領域がまず決まり, その後に染色体機能領域が生まれるといったモデル(fixed border modelと呼ぶ)と対峙するものである。また, このモデルは, 両化学修飾酵素およびヒストンH4-K16の進化的保存性から真核細胞生物の染色体からの遺伝子発現制御の基盤を担うと考えられ, 今日の成果は, 遺伝子発現制御機構論における主要課題を解明したことになると考えられる。

(1) F. Jacob & J. Monod, *J. Mol. Biol.*, 3318-56 (1961)

(2) M. Horikoshi, T. Hai, Y.-S. Lin, M. R. Green & R. G. Roeder, *Cell*, 54, 1033-42 (1988)

(3) R. Losick & J. Pero, *Cell*, 3, 582-4 (1981)

(4) A. Kimura, T. Umehara & M. Horikoshi, *Nature Genet.*, 32, 370-7 (2002)

(5) A. Kimura & M. Horikoshi, revised (2003)

#### 第54回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月28日(金) 午後5時より  
 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：加藤和彦氏 (アムジェン株式会社 マーケティング本部)  
 タイトル：「骨代謝疾患とその治療」

#### 第55回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月10日(月) 午後5時30分より  
 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：岩田幸一氏 (日本大学・歯学部・生理学教室・教授・  
 日本大学・大学院医学研究科・応用システム神経科学部門・兼任教授)  
 タイトル：「痛みの神経メカニズム-痛みと脳-」

“痛み”は我々の身体を破壊する刺激によって引き起こされる。そのため、“痛み”を引き起こす刺激は侵害刺激と呼ばれる。侵害刺激が加わると、我々はその刺激から逃げようとする。私たちが侵害刺激から逃げる行動を侵害反射あるいは逃避反射と呼ばれている。この反射は身体を外敵から守るために必要な防御機構の一つとして働いているのである。こう考えると、我々にとって“痛み”は必要な感覚である、といえる。しかし、すべての痛みが必要なわけではない。例えば、慢性の腰痛、リュウマチや痛風等の痛みは必要とはいえない。これらの痛みは、長く続けばそれだけ全身にとって悪い影響を与えてしまうからである。今回は、ここに述べたような事実に基づいて、我々がどのような神経メカニズムで痛みを感じ、人間が生きていくために痛みがそのような役割を果たしているか、ということについて考察したい。

#### 第56回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年11月21日(金) 午後5時より  
 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：三島弘幸氏 (高知学園短期大学・教授)  
 タイトル：「象牙質の石灰化球、結晶の配向性、及び成長線の周期性について 比較解剖学的研究からの所見」

##### 象牙質の石灰化球

エナメル質が覆う歯冠部球状石灰化が優位であった。石灰化球の形態や大きさが種差により異なっていた。セメント質が覆う歯根象牙質は板状石灰化が優位であった。ヒト、ウシ、オボッサムの石灰化球のCa/P比では歯冠部と歯根部で差異があった。

##### 結晶の配向性

エナメル質が覆う象牙質の結晶は無配向であり、結晶の配向性が球状石灰化により放射状になると考察される。セメント質の覆う象牙質では成長線が明瞭に認められ、結晶の配向は成長線の方向やコラーゲン繊維の配列と平行であった。多生歯性のワニの歯では、エナメル質が覆う歯冠部でも成長線が明瞭

であり、結晶の配向性が認められた。結晶の配向はコラーゲン線維の方向や石灰化球の構造、あるいは歯の形成機構に制御されると考察される。

#### 成長線の周期性

ワニ類を用いて、孵化前と孵化後という環境変化における成長線の周期性を検討した。孵化後において、4種類の成長線がみられた。孵化前では一日周期の成長線だけが観察された。卵の中ではバイオリズムは外界の環境に左右されないが、卵から出ると、バイオリズムは外界の環境、特に月齢リズムに同調すると推定される。

生体のバイオリズム、象牙芽細胞の活性リズム、あるいは部位による象牙前質の微小環境の挙動が象牙質の石灰化球の形態や化学組成、石灰化様式、基質線維の方向、結晶の配向を決定すると考察される。

### 第57回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年12月15日(月) 午後5時30分より

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 (Thomas Jefferson Medical College-Dept of Orthopaedic Surgery)

タイトル：「歯胚発生期における CTGF の遺伝子発現、発現制御とその機能」

歯の再生を実現させるためには、その発生メカニズムを分子生物学的に明らかにする必要がある。今回、上皮-間葉相互作用における重要な因子である CTGF (結合組織増殖因子) に着目し、歯胚発生期における遺伝子発現パターン、制御メカニズムとその機能を検討した。CTGF の遺伝子発現パターンを *in situ hybridization* で解析したところ、初期蕾状期では肥厚した歯堤上皮に、蕾状期では間葉細胞に移行し、その後、前エナメル芽細胞に認められた。歯堤形成期から帽状期にいたる発現パターンは、BMP-4 (骨形態形成タンパク) に類似していたことから、BMP-4 と CTGF の両者間の制御メカニズムを蕾状期歯胚で明らかにすることを試みた。CTGF の遺伝子発現は BMP-4 タンパクにより、濃度依存的に間葉細胞に一過性に誘導された。また、BMP-4 のアンタゴニストである noggin により、歯胚間葉細胞に発現する内因性の CTGF のみならず、BMP-4 で誘導された異所性の CTGF の発現も抑制された。一方、CTGF タンパクによる BMP-4 遺伝子の誘導は認められなかった。さらに、器官培養した蕾状期歯胚と下顎より採取した歯胚の前駆間葉細胞を CTGF タンパクで処理したところ、増殖傾向を示した。さらに、鐘状期の歯胚の上皮細胞を CTGF タンパクで処理すると同様に増殖傾向を示した。

これらの結果から、1) 歯胚発生初期の間葉細胞にみられる CTGF 遺伝子の発現は BMP-4 により制御され、2) CTGF タンパクは歯胚の上皮細胞および間葉細胞の増殖に関与していることが明らかになった。現在、CTGF 遺伝子ノックアウトによる歯胚形成への影響を解析している。

### 第58回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2003年12月25日(木) 午後5時30分より

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：滝川正春 氏 (岡山大学・大学院歯学総合研究科・教授)

タイトル：「骨格成長における結合組織成長因子/肥大軟骨細胞 特異的遺伝子産物24 (CTGF/Hcs 24) の役割」



## 第59回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年2月18日(水) 午後5時30分より  
 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：吉羽邦彦 氏 (新潟大学・大学院医歯学総合研究科・口腔生命科学専攻・  
 口腔健康科学講座・う蝕学分野)

タイトル：「象牙質・歯髄複合体の外來侵襲に対する反応とその修復再生機構」

歯科臨床において、従来より象牙質は硬組織であり歯髄は軟組織という構造的特徴から、両者はまったく別のものとして取り扱われてきた。しかし近年、歯髄と象牙質は発生学的にも機能的にも相同の組織であり、臨床においても「Dentin/Pulp Complex (象牙質・歯髄複合体)」として対処することの重要性が提唱されている。また象牙質・歯髄複合体をできる限り保存・保護するとともに、これらを再生させようとする試みもなされている。

象牙質に加わる様々な刺激は主として象牙細管を通して歯髄に到達し、歯髄組織に様々な反応が起こる。実際、臨床的にエナメル質に限局するようなごく初期のう蝕の段階からすでに象牙細管に対応する歯髄に限局性の変化、すなわち象牙芽細胞の形態変化や免疫応答、特に樹状細胞様の抗原提示細胞の集積等の生体防御反応が開始している。また象牙質切削も象牙芽細胞ばかりでなく、抗原提示細胞や神経線維の局在性の変化を惹起する。特に深い窩洞では象牙芽細胞が消失し、これに代わって抗原提示細胞が配列して観察される。

これら外來侵襲に対して象牙質・歯髄複合体は、硬化象牙質や刺激・修復象牙質を形成する。また歯髄組織の一部が欠損しても適切な処置(覆髄)を施すことにより組織修復が行われ、象牙質が再生される。このような象牙質・歯髄複合体の修復・再生過程においては、歯髄幹細胞が増殖し象牙芽細胞へと分化して象牙質が再生されると考えられているが、そのメカニズムに関しては不明な点が多い。この過程に様々な成長因子や細胞外マトリックスが関連していると考えられているが、我々は特に細胞分化のための適切な「足場(scaffold)」の重要性に着目し、主として歯髄損傷後の組織修復過程における細胞外マトリックスと細胞分化との関連性について形態学的、免疫組織化学的検索を進めている。

本セミナーでは、象牙質・歯髄複合体の修復・再生機構に関するこれまでの我々の知見をご紹介しますとともに、う蝕治療や象牙質再生療法へのレーザー応用の可能性についても概説したい。

## 第60回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年3月30日(火) 午後5時より  
 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：斉藤英一 氏 (日本歯科大学・新潟歯学部・生化学講座・助教授)  
 タイトル：「ヒト唾液蛋白質の構造と機能-自分を護る蛋白質の研究」

ヒト唾液には多種多様な蛋白質分解酵素阻害剤(シスタチン, ラクトフェリン, リポカリン, リュウコサイトセリンプロテアーゼインヒビター)や生体防御蛋白質(高プロリン蛋白質群, ヒスタチン群, スタタリン, ムチン, 免疫グロブリンなど)が含まれている。これらの唾液成分の生理機能としては「不都合な蛋白質分解の阻止作用, 抗菌作用, 抗ウイルス作用, 抗真菌作用, 再石灰化作用, 歯石形成阻止作用, 唾液pHの緩衝作用, 歯面浄化作用, 食餌中のタンニン誘導体の中和解毒作用, 口腔への潤滑性付与」などが提案されている。近年、バイオテクノロジーの導入によりヒト唾液蛋白質の「構造と機能に関する研究」が急速に展開している。

このセミナーでは、演者自身が着手してきたシスタチンなどの内在性プロテアーゼインヒビターが「生体内におけるプロテアーゼ活性の調節と制御」, 「病原微生物や病原ウイルスなどの侵入者に対する

生体防御」, 「生体内における侵入者の増殖阻止」, 「生体内で発生する有害かつ致命的なプロテアーゼ活性の排除」など多方面に及ぶ機能を発揮することを報告する。「ヒト及び有用な生物のシステインプロテアーゼインヒビターを網羅的に解析(プロテオーム解析)して組換え蛋白質を生産する研究」や「プロテアーゼインヒビターの生理機能や生物活性を活用する研究」などを将来展望として志向している。この研究の成果は「健康科学産業や創薬」および「歯科口腔衛生と医療」などの分野に貢献するものと確信している。

#### 第61回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年3月15日(月) 午後5時30分より  
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：佐々木朝代 氏 (School of Dentistry, University of Southern California Los Angeles)  
タイトル：「頭蓋発生における TGF- $\beta$  のシグナル伝達について」

#### 第62回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年4月9日(金) 午後5時より  
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：伊藤 宣 氏 (京都大学・医学部附属病院・整形外科)  
タイトル：「軟骨細胞分化の研究と臨床応用に向けて ---ATDC 5細胞と肋骨骨折モデル---

我々が整形外科臨床で目にする骨折、関節軟骨損傷、変形性関節症、骨系統疾患などは多くの生物学的疑問を引き起こす。一方基礎研究で得られる知識は、その知識を用いた新しい治療、よりよい治療への希望を我々にもたらす。今回、私は整形外科医として臨床から見た軟骨細胞分化の基礎研究について述べながら、軟骨細胞分化の総論とともに軟骨前駆細胞株 ATDC 5 とマウス肋骨骨折モデルを用いた私自身の研究を概説する。そしてアデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療への応用へ向けた基礎研究についても触れたい。

#### 第63回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年5月11日(火) 午後5時30分より  
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・大学院医歯薬学総合研究科・口腔病原微生物学分野・教授)  
タイトル：「口腔慢性感染の心血管系および骨代謝系に与える影響」

最近の疫学的データ (Taniguchi et al., *Metabolism*. 2003, 52(2) : 142-5 など) は慢性歯周炎の最も有力な起因菌である偏性嫌気性細菌 *Porphyromonas gingivalis* の感染と心血管病変との関係を示唆している。私たちは心内膜炎、アテローム性動脈硬化などの心血管疾患に関係があるといわれる *Streptococcus sanguinis* や *Chlamydia pneumoniae* が血小板凝集活性を有していることから、*P. gingivalis* の血小板凝集性に着目し、その反応機構を明らかにすることを目指してきた。また、歯周炎の増悪機構を詳細に解明するため、歯周炎局所で誘導される各種サイトカイン相互の骨代謝系、とりわけ、破骨細胞分化への影響を検討している。今回は *P. gingivalis* の血小板凝集機構と共刺激因子である 4-1 BB の破骨細胞分化抑制作用についての話題を提供したい。

## 第64回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年5月19日(水) 午後5時より  
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：渡邊俊宏 氏 (株島津製作所・ライフサイエンスビジネスユニット)  
タイトル：「プロテオーム解析の意義と実際 ～ゲノムからプロテオームへ～」

2003年4月にヒトゲノムの全塩基配列解読完了が発表され、現在、いわゆるポストゲノム戦略が世界的に叫ばれています。多くの疾病や病態などの生命現象の実態は、個別の遺伝子の変異やゲノム情報からのみではすべてを把握することは難しく、実際に発現している一群の蛋白質の振る舞いを理解することが最近特に重要視されています。プロテオーム解析は、二次元電気泳動法や質量分析 (MS) 法、インフォーマティクス技術等を駆使して、全ての蛋白質を網羅的にとらえることを可能としました。

今回のセミナーは、プロテオーム解析の意義と、質量分析計を用いたプロテオーム解析の実際についての概要紹介です。

## 第65回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年7月29日(木) 5時30分より  
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：福嶋義光 氏 (信州大学・医学部・社会予防医学講座・遺伝医学分野・教授)  
タイトル：「遺伝子診療の実践」

個々人の生殖細胞系列の遺伝子の情報を明らかにする遺伝子診断には生涯変化することのない情報を明らかにすること、および本人だけではなく血縁者にも一部共有されている情報を扱うという通常の臨床検査にはない特徴があり、種々の倫理的問題を包含している。遺伝・遺伝子情報を適切に臨床の場で生かしていくために、中央診療部の一つとして開設され活動している信州大学病院遺伝子診療部の取り組みを紹介する。

## 第66回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年6月30日(水) 午後2時より  
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：片桐岳信 氏 (埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター・助教授)  
タイトル：「BMPによる骨芽細胞分化の制御」

骨誘導因子 (BMP) は異所性の骨形成を誘導する因子として発見された。生体内で BMP 活性を阻害する因子は数多く知られているが、BMP 活性を促進するような因子は、ほとんど知られていない。最近、硫酸化多糖類が BMP の生物活性を著しく促進することが明らかとなった。この現象は、BMP の臨床応用にも適用できるかも知れない。

## 第67回松本歯科大学大学院セミナー

日 時：2004年7月16日(金) 午後5時より

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：山内広世 氏 (旭化成ファーマ株式会社・

医薬営業本部兼医薬臨床調査センター・部長)

タイトル：「カルシトニンの生物活性について」

カルシトニンとは血清カルシウム低下作用を示すアミノ酸32個からなるペプチドホルモンであり、哺乳類では甲状腺から哺乳類以外では鰹後腺(さいこうせん)から分泌される。カルシトニンの生物活性はラットに投与した際の血清カルシウム低下量で示され、MRC単位、エルカトニン単位、国際単位として表示される。しかし、このような単位がどのようにして作成され、どのような関係にあるのかについて記載されたものは極めて少ない。今回、カルシトニン発見の経緯、単位の変遷、現在用いられている単位、測定法、活性測定上の問題点、標準品の入手方法などを述べる。

鰹後腺由来のカルシトニンの比活性は甲状腺由来のカルシトニンのそれより約40倍高いとされるが、なぜ比活性が高いかについて明確な説明はない。哺乳類、鳥類、爬虫類、魚類において血中カルシトニン濃度の高い時期を紹介し、鰹後腺由来のカルシトニンの比活性が高い理由について考察したい。