

薬理学講座

プロフィール

1. 教室員と主研究テーマ

教授	笠原 正貴	1) 低酸素応答活性化を応用した新規組織再生法の開発 2) 口腔癌代謝関連因子と口腔癌診断 3) <i>Lactococcus lactis</i> H61 (AGEX H61) 経口投与による低代謝回転型骨粗鬆症マウスにおける骨形成能への影響
助教	塚越 絵里	1) ベンゾジアゼピン系薬物による口腔乾燥の分子機構 2) PAC1-R の阻害薬を利用した唾液腺機能維持薬の開発 3) 歯周病原性細菌に対して抗菌活性をもつ新規物質の検討
	田邊 耕士	1) スタチン系薬剤と培養骨膜細胞を用いた人工再生骨の開発 2) 口腔扁平上皮癌細胞における自家蛍光物質の発現解析 3) 歯周病原性細菌に対して抗菌活性をもつ新規物質の検討
	高橋 有希	1) 低ホスファターゼ症の遺伝子治療 —硬組織石灰化不全に対する新規治療法の開発— 2) 低酸素応答活性化を応用した新規唾液腺組織再生法の開発

2. 成果の概要

1) 低酸素応答活性化を応用した新規組織再生法の開発：

増殖する細胞や癌細胞は解糖系を亢進させ、低酸素応答を活性化させる。低酸素応答は組織レベルで、赤血球を増加させたり、血管新生を促進する。低酸素応答活性化が、再生困難な組織再生に寄与するかどうかを検証することが本研究のテーマである。本研究では、タモキシフェン投与により全身性に低酸素応答が誘発される PHD2 ノックアウトマウス (PHD2 flox/flox; Cre-ER) を用いた。現在、歯髄、骨髄、唾液腺、脂肪組織などの細胞を初代培養し、低酸素応答が発現しているかどうかを検証している。一つの結果として、PHD2 がノックアウトされた脂肪由来幹細胞の増殖能は有意に高いことがわかった。また、低酸素応答が活性化すると解糖系が亢進するので、培地中乳酸値は上昇することが予想される。検討の結果、培地中乳酸値は有意に上昇していることが確認でき、対照群と比較して解糖系が亢進していることが確認できた。今後、得られた成果をもとに、*in vitro*、*in vivo*での詳細な検討を重ねていく予定である。

H28 科学研究費助成事業 (文部科学省科学研究費補助金・基盤 (C))

2) スタチン系薬剤と培養骨膜細胞を用いた人工再生骨の開発：

本研究は、近年軟骨無形成症の病態を回復することが報告され、注目を集めている高脂血症治療薬 (スタチン系薬剤) と骨膜細胞を用いて、骨移植に有効な人工再生骨を開発することを目的として行った。我々はこれまで骨再生材料として研究を行ってきた、アテロコラーゲン/ゼラチンスキャフォールドの物性について検討を行った。スポンジ形状とした際の、気孔径や気孔率に影響する因子を見出し、アテロコラーゲン/ゼラチンスポンジを任意の形状にコントロールしつつ作製することが可能となった。得られた成果をもとに、「Influence of lyophilization factors and gelatin concentration on pore structures of atelocollagen/gelatin sponge biomaterial」と題する論文を発表した。(Dental Materials Journal. (2017): 2016-242.)

H27 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究 B

3) 低ホスファターゼ症の遺伝子治療—硬組織石灰化不全に対する新規治療法の開発—

本研究目的は、顎骨・歯牙支持組織における治療効果を明らかにした上で、至適アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター投与量を検討し、硬組織における石灰化不全改善の可能性を検証することとした。結果 1: 血中アルカリホスファターゼ (ALP) 活性が 1 U/mL の 90 日齢治療マウス下顎骨を解析した所、下顎頭の形態不正を認め、さらに長径・高径共に低値であることがわかった ($p < 0.05$)。歯槽骨長は -0.49 mm ($P < 0.05$, $n=3$)、第一臼歯全長は -0.38 mm ($P < 0.01$, $n=3$) となり、その他いずれの項目においても有意に低値となった。また、組織学的解析では歯槽骨頂レベルの低下や、無細胞セメント質の欠如が認められた。結果 2: 低ホスファターゼ症マウスに、治療用 AAV ベクター 4.5×10^{12} v. g. /body 投与した結果、血中 ALP 活性が 20U/mL となり、大腿骨の形態不正や伸長不全の改善が確認された。

3. 学外共同研究

担当者	研究課題	学外研究施設		
		研究施設	所在地	責任者
笠原 正貴	低酸素応答活性化を応用した新規組織再生法の開発	慶應義塾大学医学部医化学教室	東京都新宿区	加部泰明
笠原 正貴	口腔癌代謝関連因子と口腔癌診断	独立行政法人国立がん研究センター	東京都中央区	平岡伸介
高橋 有希	低ホスファターゼ症の遺伝子治療—硬組織石灰化不全に対する新規治療法の開発—	日本医科大学学生化学・分子生物学講座	東京都文京区	岡田尚巳

4. 科学研究費補助金・各種補助金

研究代表者	研究課題	研究費 科研費の場合は種別も記載
笠原 正貴	唾液腺組織再生における低酸素応答の役割：新規組織再生法の開発	文部科学省科学研究費補助金・基盤研究（C）
田邊 耕士	スタチン系薬剤と培養骨膜細胞を用いた人工再生骨の開発	文部科学省科学研究費補助金・若手研究（B）
高橋 有希	低ホスファターゼ症の遺伝子治療—硬組織石灰化不全に対する新規治療法の開発—	文部科学省科学研究費補助金・研究活動スタート支援
笠原 正貴	<i>Lactococcus lactis</i> H61（AGEX H61）経口投与による低代謝回転型骨粗鬆症マウスにおける骨形成能への影響	委託研究費 メディコスパートナーズ
高橋 有希	低ホスファターゼ症の遺伝子治療—硬組織石灰化不全に対する新規治療法の開発—	H28 年度学長奨励研究助成
高橋 有希	低ホスファターゼ症モデルマウスの顎骨および歯牙に対する遺伝子治療の効果	H28 年度ブランディング事業（顎骨疾患プロジェクト）研究助成

5. 研究活動の特記すべき事項

シンポジウム

シンポジスト	年月日	演題	学会名	開催地
笠原 正貴	2016. 10. 15	東京歯科大学における基礎と臨床の一体型研究	第 302 回東京歯科大学学会・総会	東京都千代田区

学術学会に相当しない団体が開催するセミナー・研究会・カンファレンス等における発表・講演

講演者	年月日	演題	会合の名称	開催地
笠原 正貴	2016. 5. 20	歯科臨床での緊急時の対応 ～薬物による対応と薬物の基礎知識の再整理～	第 609 回理工懇談会	東京都千代田区
笠原 正貴	2016. 7. 3	歯科のくすりと全身のくすり～薬物の基礎知識の再整理と知っておきたいトピックス～	東京歯科大学同窓会埼玉県支部	さいたま市浦和区
笠原 正貴	2016. 9. 3	漢方薬の基礎知識と知っておきたいトピックス	東京歯科大学同窓会長長野県支部連合会	長野市
高橋 有希	2016. 9. 27	8 型アデノ随伴ウイルスベクターによる骨親和型アルカリホスファターゼの筋特異的発現を応用した低ホスファターゼ症に対する遺伝子治療	第 28 回若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区
笠原 正貴	2017. 2. 5	歯科のくすりと全身のくすり～薬物の基礎知識の再整理と知っておきたいトピックス～	平成 28 年度埼玉県歯科医学大会	さいたま市浦和区
笠原 正貴	2017. 3. 14	歯科臨床での緊急時の対応～診断と救急薬品～	足立区歯科医師会学術講演会	東京都足立区

6. 教育講演等教育に関する業績、活動

教育ワークショップ・FD 研修

講演者	年月日	ワークショップ名	役割	開催地
塚越 絵里	2016. 4. 24	第 17 回試験問題作成に関するワークショップ	受講者	東京都千代田区
高橋 有希	2016. 10. 1	第 18 回試験問題作成に関するワークショップ	受講者	東京都千代田区
塚越 絵里	2016. 12. 13	第 1 回効果的な授業を行うワークショップ	受講者	東京都千代田区

共用試験

氏名	年月日	種別	役割	開催地
笠原正貴	2017. 2. 25-26	平成 28 年度東京歯科大学第 4 学年 OSCE	学生控室係	東京都千代田区
塚越絵里	2017. 2. 8、3. 15	平成 28 年度東京歯科大学第 4 学年 CBT	CBT 小部会委員	東京都千代田区
塚越絵里	2017. 2. 25-26	平成 28 年度東京歯科大学第 4 学年 OSCE	補助係	東京都千代田区

田邊耕士	2017. 2.25-26	平成 28 年度東京歯科大学 第 4 学年 OSCE	模擬受 験者	東京都 千代田区
------	------------------	-------------------------------	-----------	-------------

7, 社会的貢献・社会に対する活動

講演者	年月日	演題	会合の名称	開催地
高橋 有希	2016. 7. 7	本当は大事お口の中の健康	足立区口腔機能向上プログラム、らくらく教室	東京都 足立区
高橋 有希	2016. 7. 24	赤ちゃんのお口の健康	勝楽堂病院赤ちゃん大会	東京都 足立区
高橋 有希	2016. 12. 15	お口の中のケアトピックス	足立区口腔機能向上プログラム、らくらく教室	東京都 足立区