

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) 低酸素センサーPHD2 制御による Cori 回路活性化メカニズムの解明 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
講師	大久保みぎわ	1) 薬物性口腔乾燥症回復のためのアプローチ
助教	塚越 絵里	1) ベンゾジアゼピン系薬物による唾液分泌抑制機構における CYP11A1 の関与 2) 唾液腺でのジアゼパム結合阻害因子 (DBI) を介した口腔乾燥の分子機構 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) <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 3) 口腔扁平上皮癌細胞における自家蛍光物質の発現解析 4) 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

2. 成果の概要

1) 低酸素センサーPHD2 制御による Cori 回路活性化メカニズムの解明：

肝細胞特異的にプロリン水酸化酵素 (PHD2) を失活させることにより、肝臓の低酸素応答を活性化させたマウス (PHD2LKO) は、より長く走ることができ、運動後や乳酸投与後の血中乳酸濃度はより低く、致死量の乳酸投与後の生存率は高い。そこで、PHD2LKO の肝臓では増加した乳酸の代謝が亢進しているという仮説を立てた。

結果 1. 糖新生に関わる担体・酵素群は、PHD2LKO 群で多く発現した。

結果 2. 13C3-Lactate 投与後の 13C6-Glucose 濃度は、PHD2LKO 群の方が高かった。

結果 3. PHD2LKO 群では乳酸の細胞内取り込みと代謝が活性化された。

結果 4. PHD インヒビター GSK360A は、敗血症モデルマウスの乳酸アシドーシスとその生存率を著明に改善した。肝特異的低酸素応答は乳酸クリアランスを高め、その機序として糖新生経路の活性化が示唆された。

PNAS, 112: 11642-11647, 2015

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：

今年度は、骨膜細胞の初代培養の手法について検討したが、当初の計画どおりに進まなかったため、まず人工再生骨に影響するスキャフォールドについて条件検討を行った。

これまで用いてきたゼラチンハイドロゲル・スキャフォールドは水溶液中で、急速に溶解し、また薬剤の徐放もコントロールできていなかった。そこで我々は、ゼラチンハイドロゲルにアテロコラーゲンを添加することによって、水溶液中での安定性の改善と、薬剤徐放のコントロールを試みた。その結果、アテロコラーゲンの添加により得られたアテロコラーゲン/ゼラチン複合体は、水溶液中で溶解することなく安定し、さらにアテロコラーゲンの添加量の調整により、薬剤徐放性をコントロールできることがわかった。得られた成果をもとに、第 300 回東京歯科大学記念学会・総会で、「フルバスタチン局所投与の担体：アテロコラーゲン/ゼラチン複合体の物性」と題する発表を行った。

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	低酸素応答における肝臓エネルギー代謝	慶應義塾大学医学部 医化学教室	東京都 新宿区	梶村 眞弓

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	口腔扁平上皮癌の代謝産物 (FAD) の発現解析	独立行政法人 国立がん研究センター	東京都中央区	落合 淳志

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
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)
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

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	2015. 7. 4	口腔顔面痛治療に用いる薬物の薬理学的問題点	第20回日本口腔顔面痛学会学術大会	名古屋市

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	2015. 7. 25	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中信支部	松本市
笠原 正貴	2015. 10. 14	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～	市川市歯科医師会	市川市
笠原 正貴	2016. 1. 23	漢方薬の基礎知識と知っておきたいトピックス	印旛郡市歯科医師会水沼会	成田市

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
笠原 正貴	2015. 4. 26	第15回東京歯科大学試験問題作成に関するワークショップ～共用試験 CBT 問題作成のためのアドバンス・ワークショップ～	受講者	東京都千代田区
塚越 絵里	2015. 10. 3	第16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

共用試験

氏名	年月日	種別	役割	開催地
塚越 絵里	2016. 2.18、3. 9	平成 27 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
田邊 耕士	2016. 2.27-28	平成 27 年度東京歯科大学 第 4 学年 OSCE	補助係	東京都 千代田区