

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

講師 高橋 有希

1) 低ホスファターゼ症に対する新規胎児遺伝子治療の確立
2) 低ホスファターゼ症遺伝子治療マウスの顎骨・歯牙解析

助教 石束 勲

1) 変形性顎関節症モデルマウスにおける”筋-腱-骨複合体”の動態解明
2) “筋-腱-骨複合体”からみた低ホスファターゼ症の病態解明と新規治療法開発

助教 伊藤 慎一郎

1) 抜歯窩と大腿骨骨欠損部の治癒過程から探る骨格部位依存的な幹細胞の多様性
2) 歯根膜におけるレプチン受容体陽性細胞の性状解明

大学院生 徳山 彰秀

1) 抜歯窩修復骨に寄与する新規歯根膜幹細胞の同定

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、血管新生を促進する。低酸素応答の活性化が、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、マウスから採取した脂肪由来幹細胞について検討を行っている。低酸素処理をした脂肪由来幹細胞は増殖能が高く、骨芽細胞に分化する能力が高いことがわかった。局所応用ができるドラッグデリバリーシステムと合わせて組織再生に有用であるかどうかを検討中である。

2) 低ホスファターゼ症に対する新規胎児遺伝子治療の確立

胎児遺伝子治療による低ホスファターゼ症の新たな治療戦略の基盤構築

低ホスファターゼ症の現在の治療法では、胎生期に症状が進行する本疾患には対応できない。一方で、組織非特異的プロモーターによる胎児遺伝子治療は、ウイルスベクターにより遺伝子導入されたすべての臓器で酵素が過剰に発現するため、安全面での課題が残されている。そこで本研究では、治験で安全性が確認されている筋肉に限定した遺伝子発現の下、胎児遺伝子治療法を検討することで、安全性を確立した新規胎児遺伝子治療法の開発を目的とした。本年度は、前年度作成したベクターが筋特異性を有しているか検討した。

2022年度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

令和3年度中富健康科学振興財団研究助成

4) 変形性顎関節症モデルマウスにおける”筋-腱-骨複合体”の動態解明

顎関節症は、咀嚼・嚥下機能へ大きな影響を与える疾患である。これまで顎関節症の治療法を見いだすために、顎関節症の発症メカニズムの解明が試みられてきたが、未だ不明な点が多い。そこで、加齢に伴って患者数の増加する変形性顎関節症に着目し、顎関節周囲組織の形態変化について検索を行った。方法として、マウス顎関節の関節円板を切除することで変形性顎関節症モデルマウスを作成し、各種実験を行った。その結果、関節円板の除去によって、下顎頭は経時的に肥大することが明らかになった。また、下顎頭の病的肥大に伴い、側方に位置する側頭筋も形態変化を起こすことが明らかとなった。本研究により、発生期のみならず生後においても骨の形態が周囲筋の形態の変化に影響を与える可能性を示した。

2022年度文部科学省科学研究費補助金・研究活動スタート支援

5) “筋-腱-骨複合体”からみた低ホスファターゼ症の病態解明と新規治療法開発

低ホスファターゼ症 (hypophosphatasia, HPP) は、骨や歯の硬組織異常を特徴とする先天性代謝

異常疾患として知られている。一方、HPP は骨格系障害とともに、ミオパチーや激しい筋肉痛、筋力低下などの筋症状を伴うことが多い。すなわち、本疾患は硬組織異常による病態だけではなく、それに連動する筋組織をも含んだ複合的疾患といえる。現在行われている ALP 酵素補充療法等、既存の治療法では運動機能の完治は見込めず、QOL の低下を改善出来ない。そこで研究では、筋の骨への付着部を『筋-腱-骨複合体』とする 1 つの機能的器官として捉え、HPP モデルマウスを用いて HPP 発症時におけるこの複合体の変化を解析している。本年度は骨の解析を行い、筋付着部に形態的以上が生じることが明らかとなった。

2022 年度科学研究費助成事業（文部科学省科学研究費補助金・若手研究）

6) 抜歯窩は常に膜内骨化で修復されるが、大腿骨円形骨欠損部は膜内骨化と軟骨内骨化が混在した治癒過程をたどると言われている。骨化様式の差異は骨再生過程に出現する幹細胞の分化能に依存している可能性が大きいと考えた。そこで、本研究では骨格部位依存的に修復組織内幹細胞の分化能に多様性があるかを明らかにすることを目的とする。抜歯窩再生組織を大腿骨骨欠損部へ異所性移植した場合、骨芽細胞への分化能は維持しているが、軟骨細胞への分化能は獲得していない可能性が考えられた。また、移植材料は GFP マウスより Tomato マウスを使用した方が、移植後の経過を観察するのに適している可能性が示された。

2022 年度文部科学省科学研究費補助金・研究活動スタート支援

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	末松 誠
高橋 有希	低ホスファターゼ症の胎児酵素補充療法	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター	東京都 世田谷区	梅澤 明弘

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
高橋 有希	低ホスファターゼ症に対する新規胎児遺伝子治療の確立	2022 年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）若手研究
高橋 有希	胎児遺伝子治療による低ホスファターゼ症の新たな治療戦略の基盤構築	令和 3 年度中富健康科学振興財団研究助成
石束 叡	変形性顎関節症モデルマウスにおける”筋-腱-骨複合体”の動態解明	2022 年度文部科学省科学研究費補助金・研究活動スタート支援
石束 叡	“筋-腱-骨複合体”からみた低ホスファターゼ症の病態解明と新規治療法開発	2022 年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）若手研究
伊藤 慎一郎	抜歯窩と大腿骨骨欠損部の治癒過程から探る骨格部位依存的な幹細胞の多様性	2022 年度文部科学省科学研究費補助金・研究活動スタート支援

研究代表者	研究課題	研究費 科研費の場合は種別も記載
徳山 彰秀	抜歯窩修復骨に寄与する新規歯根膜幹細胞の同定	2022年度東京歯科大学顎骨疾患プロジェクト大学院研究助成

5. 研究活動の特記すべき事項

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
伊藤 慎一郎	2022.5.25	老化した骨格幹細胞は炎症性変性ニッチを形成する	若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区
高橋 有希	2022.6.8	環状RNAのcircStag1は、HuRと相互作用することにより骨の再生を促進する	若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区
徳山 彰秀	2022.9.7	細胞周期停止により誘発される歯根形成前駆細胞の分化には、Arid1a-Plagl1-Hhシグナルの活性化が必要である	若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区
伊藤 慎一郎	2022.10.19	老化細胞の蓄積による骨折治癒への影響	若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区
高橋 有希	2023.2.8	アデノ随伴ウイルス(AAV)遺伝子導入を用いた進行性骨化性線維異形成症の異所性骨化抑制	若手サイエンスアカデミー	東京都千代田区

6. 教育に関する業績、活動

教育ワークショップ・FD研修
該当なし

共用試験

氏名	年月日	種別	役割	開催地
石東 叡	2023.1.14 2023.1.15	大学共通テスト	試験監督	東京都千代田区
伊藤 慎一郎	2023.1.14	大学共通テスト	試験監督	東京都千代田区
石東 叡	2023.2.17	東京歯科大学第4学年 CBT	試験監督	東京都千代田区
石東 叡	2023.2.25 2023.2.26	東京歯科大学第4学年 OSCE	試験監督	東京都千代田区
伊藤 慎一郎	2023.2.26	東京歯科大学第4学年 OSCE	試験監督	東京都千代田区