

組織再建口腔外科学分野・口腔再建外科

組織再建口腔外科学分野教授 小林 正 治

1. はじめに

新潟大学大学院組織再建口腔外科学分野は、初代教授でありました常葉信雄先生のもとで1967年6月に新潟大学歯学部口腔外科学教室として開設されました。その後、第一口腔外科学教室と名称を変え、2001年には大学組織の改編に伴い顎顔面再建学講座組織再建口腔外科学分野となりました。私は、1983年に新潟大学歯学部を卒業後、当時の第一口腔外科学教室に入局し、中島民雄教授（現名誉教授）、齊藤力教授（現名誉教授）の下でご指導いただき、2013年4月より当分野を担当しております。

2015年3月現在のスタッフ（関連部局も含む）は、教授1名、准教授2名、講師1名、助教5名、特任助教2名、医員3名、大学院7名（社会人大学院生3名を含む）です。また、5名が関連病院に長期出張という形で出向しております。当分野では、口腔外科学に関する先進的な研究を推進するとともに、将来を担う優秀な医療人の育成を図り、地域住民や医師・歯科医師から求められる質の高い医療を提供したいと考えております。本稿では、現在取り組んでいる研究の概要ならびに臨床の現状と特色について述べさせていただきます。

2. 研究の概要

口腔外科学では腫瘍をはじめ、発育異常（顎変形症）、先天異常（口唇口蓋裂）、外傷、睡眠呼吸障害など顎顔面領域の多様な疾患が治療の対象となるため、当分野の研究テーマも「組織工学的に作製したヒト培養骨・培養粘膜」「骨延長法ならびに骨移植術」「歯の移植」「顎変形症の診断と治療」「頭頸部癌の診断と治療」「睡眠呼吸障害の診

断と治療」「口腔顎顔面インプラントによる顎口腔機能再建」など基礎から臨床まで多岐に渡っています。特に、21世紀の生命科学では再生医療が大きなテーマとなっており、生命科学の



一分野を担う者として再生医療について積極的に研究・臨床応用を行っていきたいと考えております。組織再建口腔外科学分野では、これまでに培養複合口腔粘膜、培養骨、間葉系幹細胞を応用した骨再生、歯の凍結保存と移植、骨延長法における骨形成促進、移植骨の定量的評価法の開発など再生医療にかかわる多くの研究を進めてきました。このような再生医療は今後の歯科医療そのものを抜本的に変えることができるものと考えます。再生医療が実際に広く臨床応用されるまでには様々な問題をクリアしなければなりません。再生医療が持つ有用性、応用範囲の広さ、さらには免疫学的な安全性を考え、さらなる発展が望まれていることから、今後もこの分野での研究の発展を図っていきたいと考えております。一方、頭頸部癌や顎変形症、睡眠呼吸障害、顎口腔機能再建などの臨床的な研究テーマでは、その成果が治療成績の向上に直結するものであり、先端医療の研究開発は質の高い医療の提供に繋がることから、今後も積極的に進めていきたいと考えております。

3. 臨床の概要

新潟大学医歯学総合病院は、特定機能病院として地域の中核的医療及び高度医療を担う医療機関であります。したがって、当分野の診療部門である口腔再建外科としても地域住民や医師・歯

科医師から求められる高度な医療を提供したいと考えております。

当科初診患者の紹介比率は91%に達し、地域の2次・3次医療機関としての機能を果たしています。当科ではさまざまな口腔外科疾患を扱っていますが、その特徴として入院患者の半数を顎変形症症例（36%）と悪性腫瘍症例（14%）で占めています。さらに、特殊外来として、「口腔腫瘍外来」「いびき外来」「歯の移植外来」「顎堤形成外来」「培養粘膜移植外来」を開設しております。「いびき外来」は、1999年より院内外の呼吸器内科や耳鼻咽喉科と連携しながら、睡眠呼吸障害の治療を行っております。「歯の移植外来」では、1994年より2012年までに851本と多数の歯の移植を施行し、予後に関わる因子を解析するとともに治療成績のさらなる向上を図っています。「顎堤形成外来」では、機能的かつ審美的なインプラント補綴を行うために、インプラント前外科処置として様々な技術を駆使して骨や軟組織の増生を図っています。「培養粘膜移植外来」では、本院倫理委員会の承認を得て培養複合口腔粘膜の臨床応用を行っております。今後も、地域の医療水準の高揚と医療福祉の増進のために、常に新たな治療法や手術術式の導入を図るとともに、自治体や歯科医師会などと連携しながら新たな事業を立案・実行していきたいと考えております。

4. 人材育成の概要

近年の急速な社会構造の変革により、歯科医師には高度の歯科医療に関する知識と技術に加え、豊かな人間性や高い倫理観が求められています。また、大学院の教育改革においても、独創的な研究を遂行する能力のある研究者や高度医療専門職業人の育成が求められています。「鉄は熱いうちに打て」といわれますが、当分野では優れた口腔外科医を育てるために、臨床の技術と心、そして臨床に根ざしたアカデミックな好奇心を鍛えることを目的としたプログラムを構築しております。また、経験に合わせた目標を設定し、3年目に（公社）日本口腔外科学会認定「口腔外科認定医」、7年目に「口腔外科専門医」の取得を目指してもらいます。この（公社）日本口腔外科学会認定「口腔外科専門医」は、2003年11月に厚生労働省から歯科関係の学会として最初に広告が認可されたものです。是非、向上心と情熱を持った若い先生方に当分野に加わっていただき、一緒に仕事をできればと考えております。

最後になりましたが、このような誌面において当分野を紹介させていただく機会を頂戴したことに感謝するとともに、今後とも新潟大学大学院組織再建口腔外科学分野（<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/surgery1/surgery1.html>）をよろしくお願い致します。



歯科薬理学分野紹介

歯科薬理学分野 助教 柿原 嘉人

歯科薬理学分野 教授 佐伯 万騎男

1 はじめに

歯科薬理学分野は平成26年2月からスタートした新しい研究室です。スタッフは佐伯万騎男教授、川瀬知之准教授と助教的柿原嘉人の3名です。大学院生は、臨床の分野から小林美登と神谷真菜、さらに昨年10月から、新しく“乳歯”として中田樹里が加わりました。まだまだ少人数ではありますが、学部学生の積極的な参加も受け入れており、現在、数名の学生が授業の合間に実験に参加しており、研究室は活気に満ち溢れ“つつ”あります。このような新体制でスタートした研究室の詳細については、ホームページに載せてありますので、是非ご覧ください（アクセス数急増中!?の佐伯教授のブログあり）。【ホームページURL】<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/pharmacology/pharmacology.html>

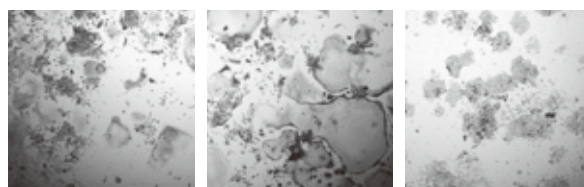


佐伯万騎男教授 川瀬知之准教授 柿原嘉人助教

2 研究・教育活動について

本分野では、多岐にわたる幅広い研究が行われています。まず、佐伯教授が主宰する『骨疾患や口腔がん治療を目的とした分子機構の解明と薬剤開発』、そして川瀬准教授による『細胞とバイオマテリアルによる歯槽骨と唾液腺の再生研究』が行われています。誌面の都合上、今回は、前者の薬剤開発の研究を紹介させて頂きたいと思いません。

まず、『骨』に関する研究についてですが、歯は歯槽骨と呼ばれる骨の土台の上で成り立っているため、歯科において『骨』の研究はとても重要で意義があります。歯周病などで歯を失ってしまうと歯槽骨が吸収されて薄くなり、その後のインプラント治療が難しくなることもありますし、また、骨粗鬆症などの骨疾患により骨密度が低下してしまうと、当然のことながら、歯周組織の骨も影響を受け、歯周病悪化の要因の一つとなってしまいます。骨は、常に、破壊と形成を繰り返し、生まれ変わっている臓器とも言われています。一見ムダなことをしているようですが、これによって私たちの骨のしなやかさと強さが保たれています。すでにあるものを壊さなければ新しいものは生まれません。絶えず生まれ変わろうとする。なかなか“骨”のあるヤツです。骨を壊す細胞は、破骨細胞、骨を作る細胞は骨芽細胞と呼ばれており、私たちは、破骨細胞に着目して、破骨前駆細胞が破骨細胞へ分化する過程を促進または抑制する薬の探索を行っています。骨粗鬆症などの骨吸収が骨形成に比べて亢進した疾患には、破骨細胞による骨吸収を抑制する薬が必要になりますし、一方で、大理石骨病のような破骨細胞による骨吸収が低下した疾患に対しては、破骨細胞を活性化

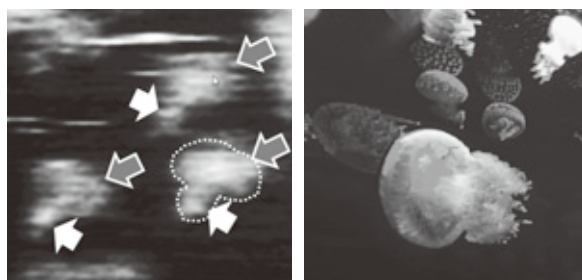


破骨細胞分化に影響を与える薬剤のスクリーニング（赤く大きな細胞が破骨細胞）
薬剤なし（左）、分化を促進する薬剤（中）、分化を抑制する薬剤（右）

する薬が有効だと考えられます。また、薬剤スクリーニングをはじめたばかりですが、大学院生の中田さんの“骨身を削った”努力の甲斐あって、すでに破骨細胞分化に影響を与える低分子化合物がいくつか採れてきています。この調子で、これからも、“コツコツ”がんばります。

もうひとつの薬剤開発のプロジェクトは、『口腔がん』を対象としています。日本では、口腔がんはがん全体の約2%にすぎませんが、生命に関わる重大な疾患であることに違いはありません。口腔がんの中で最も多いのは、扁平上皮がん（全体の約90%）で、私たちは、この口腔扁平上皮がんの治療薬開発を目指して研究を行っています。その治療薬の標的分子として、私たちはR2TPというタンパク質の複合体をターゲットにしています。この複合体は、Rvb1-Rvb2-Tah1-Pih1という4つの異なるタンパク質から成り、パンやお酒の発酵に使われる酵母で初めて発見されたのですが、その後の研究によって、私たちヒトにも同様の遺伝子が存在することがわかりました。

このR2TPを最新の高速原子間力顕微鏡で観察すると、なんと！クラゲのような姿をしています。酵母をモデル生物として使った研究から、私たちは、このクラゲのようなR2TPが栄養豊富なときには細胞質から核へ移行し、細胞増殖を活性化していることをみつけました。がん細胞は、とても勢いよく増殖する細胞です。では、このR2TPは、がん細胞ではどのような挙動をしている

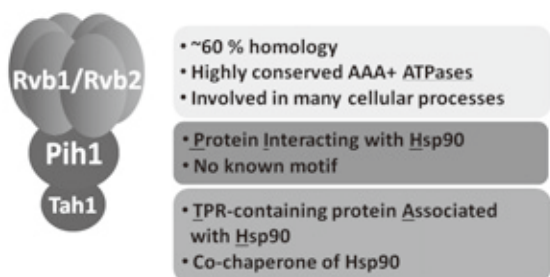


R2TPの高速原子間力顕微鏡像（左）とマリンピア日本海のクラゲたち（右）

るのでしょうか？私たちの最近のデータから、口腔扁平上皮がん組織でR2TPの発現が顕著に亢進していることが分かってきました。このことは、酵母とヒトでR2TPの機能も保存されていることを示唆しており、これまで私たちが蓄積してきた酵母の研究データがヒトのがん研究に役立つことが期待されます。今後は、さらにR2TPが口腔扁平上皮がんではどのような振る舞いしているのかを明らかにし、このクラゲ分子を“骨抜き”にする薬剤を探索していく予定です（おっと、クラゲに骨はありませんでした…）。

3 おわりに

以上のような研究テーマを遂行していくには、実験を手伝ってくれる大学院生や学部生が必要です。また、小さなラボが良い研究をするには、他分野との連携はもちろんのこと、他大学や国際的な共同研究も必要です。私たちは、すでに積極的に共同研究を進めており、様々な分野の方々から新しい技術や知識を教えて頂いたり、海外の研究室とも最新データのやり取りを行い、ディスカッションしながら研究を進めています。当研究室は、研究に興味あるすべての方たちにオープンなラボなので、もっと詳しい話を聞きたい方はお気軽に訪ねてください。私たちと一緒に研究してみませんか？



R2TP複合体