

## 歯科薬理学分野

教授 佐伯 万騎男

歯科薬理学分野は2014年（平成26年）2月1日の佐伯万騎男の教授就任とともに再スタートした新しい教室である。2014年（平成26年）7月1日にはトロント大学より柿原嘉人助教が着任し、川瀬知之准教授とともに計3名のスタッフで教育、研究を行っている。歯科薬理学分野のこれまでの2年半の教室の歩みを述べる。

この2年半での最も大きな出来事は、2013年（平成25年）より開始された歯学部大型改修工事の一環として行われた歯科薬理学分野の移転である。佐伯の赴任時においては、歯科薬理学分野はG棟1階に仮移転中であった。2016年（平成28年）1月14、15日に行われた引っ越しに協力してくれた学部学生たちとの打ち上げ時に撮影した写真がある。

E棟3階の新薬理学分野は廊下を片側に移動させた結果誕生した、55㎡の第一研究室を中心に、細胞培養を行う第2実験室等が配置されている。移転前から研究に参加している歯科矯正学分野からの大学院生中田樹里は引っ越しにあたり中心的役割を果たしてくれた。柿原助教が、中田大学院生とともにやっている骨の研究について紹介する。

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、破骨細胞を活性化する薬が有効だと考えられます。まだ、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。

その後の研究の結果、柿原助教は、破骨細胞分化に影響を与える低分子化合物としてkenpaulloneを見出し、「The effect of CDK inhibitors on osteoclast differentiation」の演題名で、日本薬理学会年会においてポスター発表を行った後、歯科薬理学分野からの第一号原著論文「The inhibitors of cyclin-dependent kinases and GSK-3 $\beta$  enhance osteoclastogenesis」を*BB reports*誌にpublishすることができた。中田樹里大学院生は、「破骨細胞分化に影響を与える薬剤の探索」の演題名で日本骨代謝学会においてポスター発表を、また「破骨細胞分化に影響を与える薬剤のケミカルライブラリースクリーニング」の演題名で、日本薬理学会北部会において口頭発表を行い、現在学位取得に向けて鋭意努力している。次に、柿原助教が行っている口腔がんに関する研究について紹介する。

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。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という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を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…）。

その後、柿原助教は口腔扁平上皮癌の臨床検体の病理学的検索を行い、「分子シャペロンR2TP complexは、口腔扁平上皮がんの進展にどのように関わるか？ -酵母からがん研究へ-」の演題名で、歯科基礎医学会で口頭発表を行った。顎顔面口腔外科学分野から研究に参加している木口大学院生と現在R2TPについてさらなる研究を行っている。

歯科薬理学分野の研究テーマのひとつに、Monad遺伝子の研究がある。Monadは佐伯が発見し、命名した遺伝子である。Monadの働きを明らかにする目的で、Monadを高発現する細胞より結合蛋白として精製したものが、上記R2TPである。2005年3月12日の実験ノートに、購入した遺伝子クローンの名として、初めてHZGJの語が見つかるが、これがMonadの初期のコードネームである。2005年4月13日にHZGJを鋳型にPCRを行って遺伝子を増幅し、恒常発現株樹立用のベクターを作製。2005年10月22日の実験ノートでは、免疫沈降実験がうまくいっているのかがわかる。その後、質量分析により、Monadの結合蛋白の同定を行った。2005年12月9日の当時の大学院生の実験ノートに早くも結合蛋白PontinやReptinの語が見られる（上記Rvb1-Rvb2に相当）。当時は、第3の結合蛋白、第4の結合蛋白は機能未知の遺伝子で、Monad binding protein-1、Monad binding protein-2と仮称して研究を進めていたが（上記Tah1-Pih1に相当）、トロント大学のグループから酵母において4つの蛋白が複合体を形成していることが報告され、R2TPと名付けられた。現助教の柿原は当時トロントグループのポスドクであった。これまでにMonad関連の学術論文9報（review 1報を含む）を発表することができた。なおMonadとは哲学者ライプニッツの著作「单子論」にでて

くる概念である。Monadについて、おもにがんとのかかわりについて研究を行ってきたが、最近になって他のグループからMonadが繊毛の運動と関係があることが報告された。この動きについては、分野のホームページで紹介した文章を採録する。

最近Monadがciliaと関係があることが報告されました。ミドリムシの鞭毛やゾウリムシの繊毛（構造的には同じもの）という、歯学部と関係がないようですが、歯を含めた顎顔面の形態形成に重要なものに、一次繊毛primary ciliaというものがあり、これからこの方面の研究も進めていく予定です。近年、非常に多くの疾患の原因遺伝子産物が繊毛に局在していることがわかり、繊毛病cilopathyと呼ばれるようになりました。私たちの研究している遺伝子が病気と関わる可能性があることがわかってきたことはとてもうれしいことです。以前から、一次繊毛の運動障害primary ciliary dyskinesia (PCD) のなかでも内臓逆位を併発するものはカルタゲナー症候群と呼ばれ、ピノコの活躍とともに、ブラックジャックのなかでも有名なエピソードとなっています。私の前職での恩師上崎善規先生は、手塚治虫にコーヒーをおごったことがあるそうであります。初期胚に発生するノードと呼ばれるくぼみを作っている細胞は一本の繊毛を生やしています。この繊毛の高速回転運動が作り出す水流が左右の非対称性を生み出すという話は生物における対称性のやぶれの話題として最も印象的なものといえましょう。

学内の運営面においては、歯科薬理学分野は現在2年間の任期の歯学会庶務を担当しており、2016年（平成28年）4月23日に歯学会総会を他分野との協力のもと、無事とりおこなったところである。教育面においては、歯学科2年生、3年生の歯科薬理学を担当しているが、2017年（平成29年）からの大幅なカリキュラム変更に向けて現在、あらたな授業編成を考案中である。そのひとつには、他の基礎分野と連携しておこなうPBLの授業がある。また、現在2年生の授業枠の中で歯科薬理学実習を行っているが、内容は柿原助教と大学院生を中心とした分子生物学的なものであり、実習で興味を持った学生が、その後も授業の合間を利用して、課外活動としての研究活動に取り組んでおり、新カリキュラム以降後も継続したいと考えている。

佐伯万騎男	教授
川瀬知之	准教授
柿原嘉人	助教
中田樹里	大学院・3年
木口哲郎	大学院・2年