

知っているかのように改革を薦め、学生指導をしてもいいのだろうか?とジレンマを抱えて仕事を続けていたのも事実です。そんなことを考えていた昨年9月の真夜中、Tutor roomの電話が突然鳴り響きました。「小林君、こっちに留学しに来なさい。来るか来ないかは15分後に電話をかけ直すから決めておいてください。」ガチャ! ツー・・・??突然すぎ!!

ハーバード大学における留学生活では、岩手医大の臨床家、研究者、教育者の立場で様々な角度からアメリカの歯学教育の現状と臨床の現状を勉強できました。そして留学して感じた結論は、岩手医大歯学部もまだまだ捨てたものではない。マテリアル、スタッフ、スピリッツどれをとってもハーバード大学を超えるだけのポテンシャルを秘めた大学であることを確信して帰ってきました。私の中でのハーバード大学へ持つ憧れは挑戦に変わりました。今回の講演では、この結論に至った私の留学体験などを紹介させていただき、これから留学したいと思っている学生や先生方と意見交換ができ、次に留学する皆さんの一助となれば幸いです。

大学院歯学研究科第三学年研究発表会

演題1. 歯肉線維芽細胞が分泌する Caveolin-1 は VEGF の産生を亢進させることによって歯周炎の増悪に関与する

○滝沢 尚希, 澤田 俊輔, 帖佐 直幸*, 石崎 明*, 八重柏 隆

岩手医科大学歯学部歯科保存学講座歯周療法学分野, 同生化学講座細胞情報科学分野*

背景・目的: Caveolin-1 (Cav-1) はカベオラと呼ばれる脂質ラフトを構成する主要な膜タンパク質で、様々な受容体の活性化や細胞内シグナル伝達の制御に関与することが知られている。歯肉線維芽細胞 (HGF) の細胞膜に存在する Cav-1 は、IL-6 誘導性の cathepsin-L 産生を増強することによって歯周炎を増悪させると考えられている。最近、Cav-1 は細胞外にも分泌され、前立腺癌の転移を誘導することが報告され

た。本研究では HGF における Cav-1 の分泌能を明らかにするとともに、細胞外の Cav-1 による HGF への影響に着目し、歯周炎の増悪における役割について検討した。

方法: ヒト健常歯肉組織から分離した HGF および歯根膜線維芽細胞 (HPLF) を IL-1 β または TNF- α でそれぞれ刺激し、リアルタイム RT-PCR 法で Cav-1 の mRNA 発現量の変動、ならびに細胞内および培養上清に分泌された Cav-1 をウェスタンブロット法で検出した。また、HGF を Cav-1 で刺激した際に誘導される細胞内シグナル伝達系の活性化について、抗リン酸化抗体を用いたウェスタンブロット法で検討した。さらに、HGF を Cav-1 で刺激後、培養上清中に分泌された血管内皮増殖因子 (VEGF) を ELISA 法で定量した。

結果: HGF および HPLF を IL-1 β または TNF- α でそれぞれ刺激すると、Cav-1 の mRNA 発現が上昇し、培養上清中における Cav-1 の増加が検出された。また、HGF において Cav-1 による刺激で JNK のリン酸化が促進された。さらに、Cav-1 は HGF の VEGF 産生を有意に亢進し、この効果は JNK 阻害剤である SP600125 処理によって有意に抑制された。

考察及びまとめ: 炎症性サイトカインによる刺激は Cav-1 の発現を誘導するとともに Cav-1 を細胞外へと分泌した。さらに、Cav-1 は JNK を介したシグナル伝達系を経て VEGF 産生を亢進させることが示された。このことは、炎症性サイトカインによって線維芽細胞から放出された Cav-1 は、オートクリン・パラクリン的に VEGF 産生を誘導し、結果として歯周炎症の悪化をきたすという“新たな歯周病の病態機序”の可能性を示唆する。

演題2. 口腔癌組織への *Streptococcus anginosus* 感染と AID 異所性発現

○岩崎 賢介 佐々木 実*, 古玉 芳豊*, 松本 直子, 星 秀樹, 木村 重信*, 杉山 芳樹

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野, 同微生物学講座分子微生物学分野*

背景・目的: 口腔に常在する *Streptococcus*

anginosus は長らく病原性が無いと考えられていたが、1998年に食道癌組織への感染が明らかにされて以来、*Helicobacter pylori* 同様、感染発癌の原因細菌の一つとして注目されている。分子微生物学分野の佐々木准教授らの研究グループも口腔癌を対象に *S. anginosus* 感染について検討し、口腔扁平上皮癌の約45%で *S. anginosus* 感染が見られることを報告した (Sasaki M et al., 2005)。感染発癌のメカニズムは必ずしも明確にはなっていないが、近年、マウスの胃粘膜上皮細胞への *H. pylori* 感染で活性化誘導シチジン脱アミノ酵素 (AID: activation-induced cytidine deaminase) の過剰発現が誘導されることが明らかにされ、AIDの異所性発現と感染発癌の関連性が強く示唆されるにいたっている (Matsumoto Y et al., 2007)。そこで本研究では、*S. anginosus* による口腔癌発癌機序の解明を目的として、口腔癌組織中の *S. anginosus* の感染実態と AID 発現の関連性について検討した。さらに、*S. anginosus* 菌体およびその生理活性物質で刺激した株化上皮細胞における AID 発現誘導についても検討を行った。

方法：本研究は岩手医科大学歯学部倫理委員会の承認を得て行った (#01177)。岩手医科大学附属病院歯科医療センター口腔外科を受診した口腔癌患者を対象に、インフォームドコンセントを得た後、biopsyあるいは外科処置時に口腔癌組織を採取した。癌組織中の *S. anginosus* 感染および AID 発現は、ゲノム DNA および RNA を抽出後、*S. anginosus* および AID に特異的なプライマーを用いて PCR および real time PCR で検討した。培養菌株は *S. anginosus* NCTC 10713 株を、その生理活性物質としては SAA (Sasaki M et al., 2001) を用いた。株化上皮細胞はヒト咽頭上皮 HEp-2 細胞、ヒト胃上皮 HGC-27 細胞、ヒト舌上皮 DOK 細胞およびヒト食道上皮 OE21 細胞を用いた。*S. anginosus* 菌体および SAA 刺激による株化上皮細胞での AID 発現誘導は real time PCR で解析した。

結果：口腔癌組織9例中6例で *S. anginosus* のゲノム DNA が検出され、そのうち5例では AID 発現誘導が観察されたことから、*S. anginosus* 感染と AID 発現誘導の関連性が示唆された。一つの口腔癌組織サンプルで病変中

心部と周辺的正常域に近い部位での AID 発現を比較した結果、口腔癌病変中心部での AID 発現が高かった。*In vitro* 実験系では、*S. anginosus* 菌体、SAA のいずれの刺激によっても HEp-2 細胞、HGC-27 細胞、DOK 細胞では AID 発現が誘導された。

考察及びまとめ：これらの成績より、*S. anginosus* およびその生理活性物質 SAA は粘膜上皮細胞に AID の異所性発現を誘導し、本菌による発癌機序に関与している可能性が示唆された。

演題3. 骨再生組織への血管系構築のイメージング解析

○増田 智幸, 大津 圭史*, 藤原 尚樹*, 坂野 深香*, 星 秀樹, 杉山 芳樹, 原田 英光*

岩手医科大学歯学部口腔顎顔面再建学講座
口腔外科学分野, 同解剖学講座発生生物・再生医学分野*

背景・目的：血管は再生組織への酸素や栄養供給、骨髄間葉系幹細胞の遊走など様々な働きをしており、骨再生の過程において血管の構築は欠かせない。しかし、骨新生と血管新生の過程でどのように誘導されるかは完全には明らかになっていない。そこで本研究は、骨再生と血管構築の関係を明確に解明するために、骨再生の実験モデルの確立と血管網構築のイメージング法を開発し、効果的な骨再生方法を開発することを目的に研究を行った。

方法：8週齢の ddY マウスの頭頂骨に直径 2.4 mm の骨欠損を左右対称に 2カ所形成し、実験群には bFGF (basic fibroblast growth factor) 10 µg, BMP-2 (bone morpho-genetic protein 2) 1 µg 含有 MedGel または HGF (hepatocyte growth factor) 200 ng, BMP-2 1 µg 含有 MedGel を埋入した。また対照群には、BMP-2 1 µg 含有 MedGel を埋入した。埋入直後、2週、3週、4週、8週に同一マウスを µCT にて撮影して三次元的に骨再生の経過を観察した。

次に、Flk1-GFP 遺伝子改変マウスの背部皮下に E18.5 のマウス歯胚を移植し、移植歯胚に周囲の血管を観察した。さらに全身麻酔下に左