

薬理学講座病態制御学分野

1. 教室の歴史

昭和40年歯学部開設に伴い、9月に慈恵医大講師、斎藤泰一が初代教授として着任し、歯科薬理学講座が開設された。研究室は歯学部A棟4階、教授室はB棟5階に設けられた。斎藤教授着任の3か月前には研究員補の八重柏ヨシ子、佐藤敏彦助手（日大歯卒、のち助教授）が着任し、講座開設の準備をした。以来、斎藤教授は多くの助手、副手、専攻生の入室のもと講座整備に尽力され、教育、研究に努力され、今日の講座の基礎を築いた。昭和51年8月には東北歯学部薬理学助手の村井繁夫が講師（のち助教授）として着任し、同じく10月、斎藤教授は川崎医大教授として転任した。

昭和52年10月、岩手医大医学部薬理学助教授の伊藤忠信が教授に就任した。伊藤教授の下、村井助教授、吉田 熙講師（北里大卒）、増田義勝講師（岩手医大歯卒）、斎藤弘子助手（共立薬大卒）ら多くのスタッフの尽力で新たな時代を迎えることとなった。学生の教育面では薬理学の基礎と臨床を結びつけた教育を行い、しかも一般医学的素養を身につけられるような細かな教育を行うことにした。薬理学実習では活発な発表会、討論会を行った。研究面においては、向精神薬の開発やその作用機序の解明に努力した。その中で、薬物の口腔毒性の研究の一部から薬物の中枢神経系に及ぼす影響について、口唇の不随意運動の発現や口腔ジスキネジアの症状発現には脳内活性物質が関与し、中枢神経の異常には行動異常を伴うことなどが明らかになった。このようなことから行動と脳内神経伝達物質との関係を明らかにする方向へ研究が展開した。またマウスの水平、垂直の自発運動測定装置を開発し、以後の研究が新たな展開を示した。記憶や障害モデル動物の作製、それらを測定する装置（放射状迷路、T迷路、多重迷路）の開発も行われた。その他、唾液腺や唾

液分泌に関する研究、種々の和漢薬による影響などを行動薬理学、脳内活性物質との関係などから研究した。その結果、広範囲にわたり数多くの成果が得られ、発表された。大学院生（川田慶勲、長浜博道、宮手浩樹、阿部英一、小田島潤一、伊藤真紀、中村恵子、中野錦吾、斎藤祐一）、留学生、研究生が多数入局し、多方面にわたり活発な研究活動が行われた。また、歯学部の増改築に伴い、昭和57年D棟5階に研究室が、B棟5階に教授室、助講室が移転した。

平成10年3月の伊藤忠信教授の定年退官に伴い、同年8月に国立感染症研究所口腔科学部、口腔感染症室長加藤裕久が教授に着任した。平成11年には田村晴希助手（現講師、九州歯科大卒）が赴任し、新たに抗齶蝕ワクチンのための基礎研究が開始され、齶蝕の抑制を視点に入れた研究が加わった。また、TGF β による細胞の癌化抑制という研究を新しく開始した。平成15年には山田ありさ助手（現助教、岩手医大歯卒）が採用された。その後、吉田 熙講師は動物実験センター助教授に、増田義勝講師が定年により退官、村井繁夫助教授が定年退官後、青森大学薬学部教授に、斎藤弘子助手も青森大学薬学部講師として転任した（その後教授）。

一方、平成17年には米国国立衛生研究所国立口腔顎顔面研究所研究員の吉田康夫（九州歯科大卒）が講師として赴任し、その後准教授に昇任した。吉田らにより口腔内のバイオフィームの形成に関与する口腔連鎖球菌の菌体表層多糖合成機構の解明、また口臭の原因となる硫化水素産生能の研究を進め、新たな硫化水素産生酵素を同定した。大学院生（今村隆子、伊東俊太郎、須和部京介）も入局し、歯周病細菌のインドール産生能の分子生物学的解明、ミュータンス連鎖球菌のバイオフィーム形成能の解明を行った。平成22年6月吉田康夫准教授は愛知学院大学歯学部微生物学講座准教授として転任した。

2. 最近 10 年間の歩みと現状

平成 23 年東日本大震災後の 4 月、予定より一か月遅れて研究室が矢巾キャンパス西研究棟 3 階に移転し、新しい環境での教育、研究が開始された。また、大学の組織改編に伴い、基礎講座は統合講座となり、講座名も薬理学講座病態制御学分野と改名された。

昭和 28 年 3 月、加藤裕久教授が定年退官し、昭和 29 年 1 月に愛媛大学医学部薬理学准教授の小笠原正人が教授に着任した。昭和 30 年 4 月からは金 将（口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野）が大学院生として加わり研究に励んでいる。

教育面では第 2 学年の通年にわたって薬理学総論の講義と薬理学実習、第 3 学年の前期に薬理学各論の講義、内科学の講義（一部）、各学年における統合講義、特別講義ならびに第 6 学年の総合講義、知識統合講義を担当している。講義ではプレテスト、ポストテストを取り入れ、学力の向上に努めている。また、講義、実習ともにグループワークを取り入れ、特にマインドマップを利用した知識の整理の仕方を演習し、プレゼンテーションを実施する機会を設けている。薬理学実習では動物愛護の観点から、実験動物数の削減が求められ、動物愛護の講義を取り入れており、一部の実習内容についてはビデオを作製し、ビデオ視聴、パソコンを用いた薬理学シミュレーション実験を取り入れている。また、CBT、OSCE といった共用試験の開始により、それに対応して授業や試験において数々の工夫と問題作成を重ねている。近年では、学部、講座にとらわれず、専門分野の講義、実習を担当している。また、本学の医療専門学校歯科衛生学科や 2、3 の看護専門学校で講義を行っている。

研究面では、田村晴希講師、山田ありさ助教によって、口腔連鎖球菌の薬剤耐性獲得機序の解明、デキストラン凝集活性を欠く *S. sobrinus* 菌株の解析をテーマに研究が続けられている。小笠原教授はヒスタミン受容体、苦味受容体の

口腔癌における役割、口腔内のヒスタミン代謝、ポリアミン代謝に関する研究、アラニンラマーゼを標的にした抗菌薬に関する研究、異性体アスパラギン残基の脱アミド化を標的とした加齢に関する研究、歯科治療と妊娠における口腔外組織の苦味受容体の役割に関する研究を口腔微生物学講座、医学部産婦人科と共同研究を行っている。小笠原教授は蛋白質アスパラギン残基異性体化修復酵素の役割に注目した研究を行ってきた。本酵素は加齢とともに低下し、蛋白質アスパラギン残基異性体化修復酵素の発現低下は異常な構造をした蛋白質の細胞内集積を誘導し、小胞体ストレスを介して、上皮間葉移行を起こすことを明らかにし、論文に報告した。また、アラニンラマーゼを標的にした抗菌薬に関しても研究を行い、MurF-Alr ドメイン構造をもつタンパク質の阻害薬は歯周病関連菌に有効であることを示唆した。

今後は以下の点についてさらに充実したものにしていきたいと考えている。

- ① CBT、国家試験では総合的な知識、判断力が求められているので、グループワーク、マインドマップを活用して、複雑な相互関係を整理する力をつけられるようにする
- ② ヒスタミン受容体、及び苦味受容体を介した癌関連微小環境の制御による口腔癌の予後改善のための基礎研究と臨床応用
- ③ ヒスタミン受容体、苦味受容体の口腔癌幹細胞に対する役割の検討
- ④ ヒスタミン代謝（トランスポーター、合成酵素、分解系）と口腔癌の増殖・進展に対する役割
- ⑤ 口腔扁平上皮癌の増殖・進展における肥満細胞の役割
- ⑥ 苦味受容体の分子遺伝学と機能解析
- ⑦ 口腔内真菌（特に、*Candida albicans* などの常在真菌）のポリアミン代謝酵素と口腔内炎症の関連について、抗がん剤治療など免疫抑制状態における役割の検討
- ⑧ アラニンラセマーゼ、蛋白質アスパラギン残基異性体化修復酵素（PCMT1）を標的とした新規抗菌薬の開発

3. 人事

(1) 現教室員 (令和元年5月1日現在)

(教授)

小笠原 正人

昭和60年3月東邦大学医学部卒業. 平成6年3月東北大学大学院医学系研究科修了. 医学博士.

(講師)

田村 晴希

平成7年3月九州歯科大学歯学部歯学科卒業. 11年3月同大大学院歯学研究科修了. 歯学博士.

(助教)

山田 ありさ

平成11年3月岩手医科大学歯学部歯学科卒業. 15年3月同大大学院歯学研究科修了. 歯学博士.

(非常勤講師)

川田 慶勲, 藤原 秀世, 長濱 博道

(大学院生)

金 将 (口腔顎顔面再建学講座口腔外科学分野)

(技術員補)

宮田 まゆみ

(2) 歴代教授

斎藤 泰一 昭和40年9月～昭和51年10月, 東京慈恵会医科大卒.

伊藤 忠信 昭和52年10月～平成10年3月, 岩手医科大学医学部卒.

加藤 裕久 平成10年8月～平成28年3月, 東京大学薬学部製薬化学科卒, 同大薬学部薬学大学院修了.

小笠原 正人 平成29年1月～現在に至る. 東邦大学医学部卒, 東北大学大学院医学系研究科修了.

4. 最近10年間の主な業績

(1) 学術論文

① Yamauchi K, Ogasawara M. : The role of histamine in the pathophysiology of asthma and

the clinical efficacy of antihistamine in asthma therapy. *Int J Mol Sci.*2019; 20 (7) : E1733. doi: 10.3390/ijms20071733.Review.

② Kiyoi T, Liu S, Sahid MNA, Shudou M, Ogasawara M, Mogi M, Maeyama K. : Morphological and functional analysis of beige (Chèdiak-Higashi syndrome) mouse mast cells with giant granules. *Int Immunopharmacol.* 69: 202-212, 2019.

③ Piao H, Choi YH, Li H, Wang C, Xian Z, Ogasawara M, Jiang J, Li L, Yamauchi K, Yan G. *Scand J Immunol.* 2019; 89 (1) : e12720. doi: 10.1111/sji.12720.

④ Yamashita M, Ogasawara M, Kawasaki Y, Niisato M, Saito H, Kasai S, Maesawa C, Maemondo M, Yamauchi K. : Deficiency of protein-L-isoaspartate (D-aspartate) -methyltransferase expression under endoplasmic reticulum stress promotes epithelial mesenchymal transition in lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 9 (17) : 13287-13300, 2018.

⑤ Tamura H, Yamada A, Kato H.: Identification of A2059G 23S rRNA and G439A *rplC* gene mutations in *Streptococcus criceti* strain OMZ 61, a strain resistant to azithromycin, josamycin and clindamycin. *Genes Genet. Syst.* 90: 259-267, 2015

⑥ Tamura H, Yamada A, Kato H.: Characterization of *Streptococcus criceti* insertion sequence *ISScr1*. *Genes Genet.Syst.* 87: 153-160, 2012.

⑦ Tamura H, Yamada A, Kato H.: Identification and characterization of an autolysin gene, *atlA*, from *Streptococcus criceti*. *J.Microbiol.* 50: 777-784, 2012.

⑧ Yano A, Konno N, Imai S, Kato H.: Inhibitory effects of polysaccharides on the cariogenic activities of *Streptococcus mutans*. *Biosci. Biotechnol.Biochem.* 76: 2313-2316, 2012.

⑨ Yoshida Y, Suwabe K, Nagano K, Kezuka Y, Kato H, Yoshimura F.: Identification and enzymic analysis of a novel protein associated with

- production of hydrogen sulfide and L-serine from L-cysteine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiology* 157: 2164-2171, 2011.
- ⑩ Sasaki-Imamura T, Yoshida Y, Suwabe K, Yoshimura F, Kato H.: Molecular basis of indole production catalyzed by tryptophanase in the genus *Prevotella*. *FEMS Microbiol.Lett.* 322: 51-59, 2011.
- ⑪ Yano A, Kikuchi S, Yamashita Y, Sakamoto Y, Nakagawa Y, Yoshida Y.: The inhibitory effects of mushroom extracts on sucrose-dependent oral biofilm formation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 86: 615-623, 2010.
- ⑫ Yoshida Y, Ito S, Tamura H, Kunimatsu K.: Use of a novel assay to evaluate enzymes that produce hydrogen sulfide in *Fusobacterium nucleatum*. *J. Microbiological Methods* 80: 313-315, 2010.
- ⑬ Yoshida Y, Ito S, Kamo M, Kezuka Y, Tamura H, Kunimatsu K., Kato H.: Production of hydrogen sulfide by two enzymes associated with biosynthesis of homocysteine and lanthionine in *Fusobacterium nucleatum* subsp. *nucleatum* ATCC 25586. *Microbiol.* 156: 2260-2269, 2010.
- ⑭ Sasaki-Imamura T, Yano Y, Yoshida Y.: Production of indole from L-tryptophan and effects of these compounds on biofilm formation by *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586. *Appl. Environ. Microbiol.* 76: 4260-4268, 2010.
- (2) 国際学会発表
- ① Ogasawara M, Kon M, Ishikawa T, Ito T, Tamura H, Yamada A, Yamada H, Maemondo M. Novel molecular targets of TAS2Rs on inhibitory expressions of VEGF. IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition 2019. June. 2019. Vancouver. Canada.
- ② Ogasawara M, Kon M, Ishikawa T, Ito T, Tamura H, Yamada A, Yamada H, Maemondo M. Novel molecular targets of TAS2Rs on inhibitory expressions of VEGF. The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. July. 2018. Kyoto. Japan.
- ③ Yamauchi K, Ogasawara M. A role of histamine in asthma pathogenesis and clinical efficacy of antihistamine for asthma therapy. World Histamine Symposium 2018. July. 2018. Kobe. Japan.
- ④ Ogasawara M, Shudou M, Tanaka Y, Maeyama K, Yamauchi K. Deamidation of asparagine residues in Prohibitin 1 is involved in lipid droplet formation in alveolar epithelial cell line. The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research. July. 2017. Varese. Italy.
- ⑤ Sasaki-Imamura T, Yoshida Y, Yano A, Kato, H. Production of indole that increases biofilm formation of *Fusobacterium nucleatum*. 88th General Session & Exhibition of the IADR. Jun. 2010. Barcelona, Spain.
- (3) 国内学会発表
- ① 小笠原正人：ヒスタミンの産生・吸収・代謝、そして受容体の新たな役割についての最近の進歩。第50回日本消化吸収学会総会。2019年10月。東京。(教育講演)
- ② 小笠原正人, 山下雅大, 前門戸 任：マクロライド系抗菌薬の口腔癌に対する効果。第78回日本癌学会学術総会。2019年9月。京都。
- ③ 小笠原正人, 薬師神芳洋, 首藤政親, 清井武志, 下川哲哉, 山下雅大, 前門戸 任, 山内広平, 田村晴希, 山田ありさ, 前山一隆：ドキシソルビシン誘発心毒性の有機カチオントランスポーター OCT3 欠損または L-ヒスチジン投与による抑制効果。第92回日本薬理学会年会。2019年3月。大阪。
- ④ 小笠原正人, 首藤政親, 田中ゆき, 亀田健治, 入江太朗, 山下雅大, 田村晴希, 山田ありさ：ミトコンドリア蛋白 Prohibitin 1 の翻訳後修飾による脂肪滴およびその関連蛋白の変化。第18回日本ミトコンドリア学会年会。2018年12月。久留米。
- ⑤ 田村晴希, 山田ありさ, 小笠原正人：*Porphyromonas gingivalis* アラニンラセマーゼ遺伝子の配列解析。岩手医科大学歯学会第

- 84 回例会. 2018年2月. 盛岡.
- ⑥山下雅大, 斉藤平佐, 小笠原正人, 山内広平, 前門戸 任: 小胞体ストレスに対する Protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase 代謝発現不足は肺腺癌浸潤を促す. 第76回日本癌学会学術大会. 2017年9月. 横浜.
- ⑦田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti* OMZ 61 株の遺伝子変異 A2059G 23S rRNA と G439A *rplC*. 第57回歯科基礎医学会学術大会. 2015年9月. 新潟.
- ⑧田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti dblB* 遺伝子の解析と *srtA* 遺伝子変異の同定. 第56回歯科基礎医学会学術大会. 2014年9月. 福岡.
- ⑨田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti* における *Streptococcus sobrinus* デキストラン結合レクチン遺伝子ホモログ *dblA*, *dblB* の同定. 第86回日本薬理学会年会. 2013年3月. 福岡.
- ⑩田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti* デキストラン結合レクチン B 遺伝子の *Streptococcus mutans* における解析. 第55回歯科基礎医学会学術大会. 2013年9月. 岡山.
- ⑪田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti* E49 株の挿入配列 *ISScr1* の挿入部位の同定. 第54回歯科基礎医学会学術大会. 2012年9月. 郡山.
- ⑫田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: *Streptococcus criceti* のグルカン結合タンパク質の GbpD の遺伝子解析. 第53回歯科基礎医学会学術大会. 2011年9月. 岐阜.
- ⑬吉田康夫, 今村隆子, 須和部京介, 加藤裕久, 吉村文信: < I >Prevotella < I >種によるインドール産生能の分子生物学的解明. 第53回歯科基礎医学会学術大会. 2011年9月. 岐阜.
- ⑭須和部京介, 吉田康夫, 伊東俊太郎, 田村晴希, 國松和司, 加藤裕久: *Fusobacterium nucleatum* においてシステイン合成酵素は硫化水素産生に關与する. 第83回日本細菌学会総会. 2010年3月. 横浜.
- ⑮須和部京介, 吉田康夫, 伊東俊太郎, 國松和司: *Fusobacterium nucleatum* における複数の硫化水素産生酵素. 第53回春季日本歯周病学会学術大会総会. 2010年5月. 盛岡.
- ⑯伊東俊太郎, 吉田康夫, 須和部京介, 國松和司: カテキンによる揮発性硫化物の抑制効果. 第53回春季日本歯周病学会学術大会総会. 2010年5月. 盛岡.
- ⑰田村晴希, 山田ありさ, 加藤裕久: ホモロジーモデリングによる自己分析酵素 autolysin Alta の酵素ドメイン構造解析. 第52回歯科基礎医学会学術大会. 2010年9月. 東京.
- ⑱今村隆子, 吉田康夫, 加藤裕久: *Prevotella intermedia* ATCC 25611 のインドール産生能の解明. 第52回歯科基礎医学会学術大会. 2010年9月. 東京.