

## 第 59 回東北大学歯学会講演抄録

日時: 平成 23 年 6 月 10 日 (金) 15:00~

場所: 東北大学歯学部実習講義棟 (B 棟) 1 階講義室

### — 一般口演 —

#### 1. 骨吸収抑制作用とは関連しない bisphosphonates (BPs) の鎮痛効果

金 始瑛<sup>1,2</sup>, 清流正弘<sup>1</sup>, 岡田 諭<sup>2</sup>, 山本照子<sup>1</sup>, 菅原俊二<sup>2</sup>, 遠藤康男<sup>2</sup> (東北大学大学院歯学研究科 <sup>1</sup>顎口腔矯正, <sup>2</sup>口腔分子制御)

【背景と目的】 Bisphosphonates (BPs) には分子内に窒素を含む NBPs と窒素を含まない non-NBPs がある。骨吸収抑制作用は NBPs>>non-NBPs であるが, 最近, NBPs による顎骨の骨髄炎・壊死が問題になっており, NBPs 自体が骨・筋肉・関節痛をもたらすとの報告もある。興味深いことに, 動物実験で BPs は骨吸収抑制作用無関係の鎮痛効果を示し, non-NBPs の clodronate の鎮痛効果は NBPs よりも強いとの報告もある。骨粗鬆症や変形性関節炎患者において, non-NBP の etidronate は NBP よりも強い鎮痛効果を示すとの臨床報告もある。従って, non-BPs は未知の機構により鎮痛効果を発揮する可能性がある。本研究はこれを検証する。【方法】 稀釈酢酸の腹腔注射による abdominal constriction response (ACR) は痛みの指標として, また, Fos たんぱくの神経系での発現は痛みの分子マーカーとして広く用いられている。本研究ではこれらに対する BPs の効果を検討した。【結果】 ① いずれのマウスにおいても, 上記 non-NBPs は種々の投与方法 (皮下, 静脈, 経口, 脳質内) で, 投与 1 時間以内に鎮痛効果を示し, 鎮痛効果は投与 48 時間後も観察された。しかし, 酢酸と同時の腹腔注の効果は有意ではなかった。② ACR 高感受性 H1 受容体欠損マウスでは non-NBPs は低用量で有効であった。③ 検討した NBPs に明瞭な鎮痛効果はみられなかった。④ Non-NBPs は, ACR に伴う脳と脊髄での Fos たんぱく発現に対しても抑制効果を示した。【考察】 Non-NBPs の etidronate と clodronate は神経への作用を介して鎮痛効果を発揮するものと思われる。Non-NBPs は副作用リスクが低く鎮痛効果の高い骨粗鬆症治療薬として再評価すべきと思われる。

#### 2. マウス長時間噛み砕きにおけるヒスタミンの役割: ブラキシズム・顎関節症の抗ヒスタミン薬による予防・治療を目指す基礎研究

米田博行<sup>1,2</sup>, 土谷昌広<sup>3</sup>, 渡邊 誠<sup>3</sup>, 佐々木啓一<sup>2</sup>, 菅原俊二<sup>1</sup>, 遠藤康男<sup>1</sup> (東北大学大学院歯学研究科 <sup>1</sup>口腔分子制御, <sup>2</sup>口腔システム補綴, <sup>3</sup>加齢歯科)

【背景・目的・方法】 筋活動の持続には, 微小循環系における O<sub>2</sub>・栄養素の供給と CO<sub>2</sub>・老廃物の除去が必須である。ヒスタミンは微小循環の調節と発痛に関連し, マスト細胞のみならず非マスト細胞からも供給される。非マスト細胞においては, ヒスタミンは histidine decarboxylase (HDC) の誘導により産生され, 産生されたヒスタミンは貯蔵されずに速やかに遊離される。私達は以前, 運動は筋肉に HDC を誘導し, これにより産生されるヒスタミンが, 筋肉活動の維持に関与する可能性を報告した。ブラキシズムなどの異常な咬筋運動が顎関節症の発症に関連すると考えられているが, 私達は, ヒスタミン H1 受容体拮抗薬 chlorphenylamine が顎関節症に有益な効果を示すことも報告した。マウスを細い筒に閉じ込め, 出口をプラスチック板で閉じると, マウスは脱走用の隙間を作るため, この板を長時間噛み砕き続ける (この実験系を R+G+ と呼称)。実験前後のプラスチック板の重量差は咬筋運動量を反映し, R+G+ は咬筋 HDC を誘導することもすでに報告した。本研究は, この実験系を用いて, 咬筋の長時間噛み砕き運動とヒスタミンとの関係をさらに詳細に検討することを目的とする。【結果】 ヒスタミン H1 受容体拮抗薬は咬筋運動量を減少した。H1R-KO マウスと HDC-KO マウスの咬筋運動量は対照野生型マウスに比べ低値を示した。これら KO マウスでの咬筋運動後の筋肉グリコーゲン量は, 野生型のそれに比べ低値を示した。【考察】これまでの結果から, ヒスタミンと HDC 誘導は咬筋の長時間運動維持に関与することを強く支持する。私達は, ヒスタミン H1 受容体拮抗薬がブラキシズムと顎関節症の予防・軽減に繋がる可能を想定している。

#### 3. IL-4 の TNF- $\alpha$ による破骨細胞形成に対する抑制効果についての *in vivo* での検討

藤井俊哉, 北浦英樹, 木村桂介, 山本照子 (東北大学大学院歯学研究科顎口腔矯正学分野)

【目的】 現在までの研究で T 細胞の分化に関与する Th2 型

のサイトカインである IL-4 が, *in vitro* において破骨細胞形成を抑制することが報告されている。本研究では *in vivo* における IL-4 の TNF- $\alpha$  による破骨細胞分化に対する影響について検討した。【方法】マウス頭蓋部に TNF- $\alpha$  および IL-4 をそれぞれ単独あるいは組み合わせたものを 5 日間連続で注入し, 6 日目に屠殺後切片を作製し TRAP 染色を行い破骨細胞形成を評価した。また, ストローマ細胞に TNF- $\alpha$  と IL-4 を加え培養し, RANKL の発現量を評価した。【結果・考察】TNF- $\alpha$  単独で作用させた場合, 破骨細胞が形成されたが, 同時に IL-4 を作用させた場合, 破骨細胞形成が減少した。また, ストローマ細胞に TNF- $\alpha$  を作用させると RANKL が発現したが, 同時に IL-4 を作用させると RANKL の発現が抑制された。これらの結果から, IL-4 は *in vivo* において TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成を抑制することが示唆された。

#### 4. 顎骨外に発生した象牙質形成性幻影細胞腫の一例

神田直典<sup>1</sup>, 廣谷拓章<sup>1</sup>, 君塚 哲<sup>1</sup>, 近藤武光<sup>1</sup>, 及川麻理子<sup>2</sup>, 熊本裕行<sup>2</sup>, 越後成志<sup>1</sup> (東北大学大学院歯学研究科口腔病態外科学講座 <sup>1</sup>口腔外科学分野, <sup>2</sup>口腔病理学分野)

【緒言】石灰化菌原性嚢胞は 2005 年 WHO の分類で腫瘍的性格を表す名称に変更され嚢胞状の形態を示す石灰化嚢胞性菌原性腫瘍と充実性に増殖する象牙質形成性幻影細胞腫

(dentinogenic ghost cell tumor: DGCT) に分類された。象牙質形成性幻影細胞腫は主に顎骨内に生じる腫瘍であるが, 今回我々は顎骨外に発生したまれな 1 例を経験したので報告した。【症例と経過】患者は 71 歳の女性で X 年 4 月に左側下顎顎堤粘膜部の粗造感を自覚し増大傾向があったため, X 年 10 月 8 日に当科を紹介受診した。初診時, 同部に 25 mm × 17 mm × 16 mm の粘膜炎よりやや赤色で有茎性の腫瘍を認めた。パノラマ X 線写真検査で同部にやや骨吸収像が認められた。CT 検査でも左側下顎顎堤粘膜直下部に軽度の骨吸収像が認められた。また左側下顎顎堤粘膜腫瘍部は造影 CT 検査にて不均一に濃染された。X 年 10 月に生検を施行し, 病理組織学的にはエナメル上皮腫様の腫瘍胞巣の形成が認められ, 幻影細胞様の組織もわずかに認められたが数も少なくエナメル上皮腫の角化部分と考え, エナメル上皮腫と診断し, 腫瘍本体が顎骨外にあったことから周辺性エナメル上皮腫と診断した。X + 1 年 1 月に全身麻酔下に腫瘍切除術を施行した。切除標本の病理組織学的所見は生検時の結果と同様に腫瘍胞巣を形成していた。しかしながら腫瘍実質内や間質内に幻影細胞とその石灰化及び異形象牙質の形成を認めたことから術後の病理学的組織診断は骨外型象牙質形成性幻影細胞腫となった。【結語】顎骨外に発生したまれな象牙質形成性幻影細胞腫の 1 例について報告した。

### —— 特 別 講 演 ——

#### 1. 骨を作る

鎌倉慎治 (東北大学大学院医工学研究科骨再生医工学分野)

歯科臨床では日常的に様々な骨欠損に遭遇しますが, 汎用かつ確実に骨を再生できる手法が乏しいため積極的に骨再生療法が成されていないのが現状です。そして, 既にハイドロキシアパタイト (HA) や  $\beta$ -リン酸三カルシウム ( $\beta$ -TCP) などの人工骨材が臨床応用されているにも拘らず, 口腔外科領域では未だに量的制限や採骨手術の必要性といった問題点を有する自家骨移植が第一選択とされ, それらに匹敵し得る骨再生材料の出現が待望されています。

私は歯科臨床で真に必要なとされる骨再生材料が具備すべき条件として, 施術時における取扱の簡便さや費用対効果が重要であると考えています。今回は私達研究グループが独自に開発したリン酸オクタカルシウム (OCP)・コラーゲン複合体 (OCP/Col) を用いた骨再生療法についての取り組みについて紹介させていただきます。OCP は HA や  $\beta$ -TCP に卓越する骨再生能・吸収性を有する材料ですが, OCP 単独では賦形性・操作性に乏しく臨床応用の可能性が限定されていました。そこで OCP にコラーゲンを組み合わせ, OCP・コラーゲン複合体 (OCP/Col) を開発したところ, 賦形性・操作性の向上した OCP/Col はラットや成犬の実験的骨欠損モデルにおいて生体外から細胞や成長因子を補充しない状態でも骨再生を実現させることが明らかになってきました。その後, 臨床研究

としてヒトの抜歯窩や嚢胞腔を対象とした「リン酸オクタカルシウム (OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療」を東北大学歯学研究科研究倫理審査委員会に申請したところ, 研究計画が承認され実施に向けて準備を行っています。OCP/Col による骨再生は汎用かつ簡便・安価で, 患者さんには負担の少ない治療法を提示でき, 現在は治療対象となっていない症例の掘り起こしも期待されると考えています。

#### 2. NK 細胞の生物学

小笠原康悦 (東北大学加齢医学研究所生体防御学分野東北大学歯学研究科難治疾患・口腔免疫学講座)

Natural killer (NK) 細胞は, T 細胞, B 細胞に次ぐ第 3 のリンパ球集団であり, がんやウイルス感染症において生体防御の最前線として働く細胞集団として位置づけられている。NK 細胞研究は発見から機能解析に至るまで, 日本人研究者の活躍がめざましく, 東北大学歯学部口腔細菌学, 熊谷研究室はこの分野で世界に大きく貢献してきた。実際, NK 細胞がサイトカインを産生すること, その主たるサイトカインがインターフェロン  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) であることの発見は世界中の教科書に記載されている (飯田和子先生, 鈴木隆二先生)。また, NK 細胞の脾臓での存在, *in vitro* におけるインターロイキン (IL)-2 による NK 細胞の分化, 増殖 (鈴木隆二先生), NK 細胞マーカーのクローニング (安保徹先生), 糖尿病における NK

細胞活性の低下 (片岡茂樹先生, 佐藤譲先生), NKT 細胞の発見と機能解析 (安保徹先生, 関修司先生, 樗木俊聡先生), IL-12 による NK 細胞, NKT 細胞の活性化およびがん転移の抑制機構の発見 (竹田和由先生, 橋元亘先生) など世界に誇る業績を挙げ続けてきた。

そのような研究環境の中で, 演者は, NK 細胞の発生分化と標的細胞の認識機構, NK 細胞およびレセプターと疾患と

のかかわりについて研究を進めてきた。活性化レセプター NKG2D は, 腫瘍免疫, ウイルス感染, 移植, 自己免疫に重要な役割を果たしている。熊谷研究室の業績を礎とした我々の研究は, *in vivo* における IL-15 による NK 細胞の分化, 活性化をはじめ現在世界のスタンダードとして教科書に記載されている。本講演では, 先日逝去された熊谷勝男先生の偉業とともに, 我々の研究を紹介し恩師を偲びたい。