

# 歯科応用薬理分野の紹介

一緒に、“新しい薬物”を探してみませんか？

世の中には、どれほど治療方法の無い疾患があるのでしょうか？いわゆる、正常と考えられている状態から逸脱した状況を“病気”としていますが、その“病気”すべてに、病名があるわけでも治療法があるわけでもありません。希少疾患といわれて、殆どの人が病名も知らない（もちろん治療法もない）疾患は勿論ですが、皆さんが良く知っている（聞いたことのある）疾患でさえ、明確な治療法や治療薬が無いものは沢山存在します。その疾患で困っている人たちが世の中には沢山いるのです。当研究分野では、このような疾患に対して色々な観点から治療薬を探し出し、世に出そうと日夜研究を頑張っています。貴方もそれに加わって見ませんか？

当分野では、脳の高次機能解析（記憶、ストレスに対する情動変化評価）、ステロイドホルモン受容体に関する研究、神経細胞障害に対して保護作用をもつ薬物の検索・研究、破骨細胞の極性獲得・維持に関する研究、がん細胞耐性とそれに有効な薬物のリサーチなど、主に薬理学的手法を用い、口腔領域の分野に限らず、研究を行っています。当分野内では、3～4のテーマに分かれ、他大学と共同研究を行い以下の研究を行っています。歯学研究Ⅳで論文の抄読を行い、論文読解力、理論的思考力の向上を目指します。その後の歯学研究Ⅴで研究の実践を行います。評価は内容を正確に把握しているかで評価されます。理想としては、上記の経過を取るのが望ましいですが、希望をなるべく聞き入れて研究実践科目を充実させたいと考えておりますので、「取りあえず実験してみたい」との希望があれば、遠慮無く言って下さい。

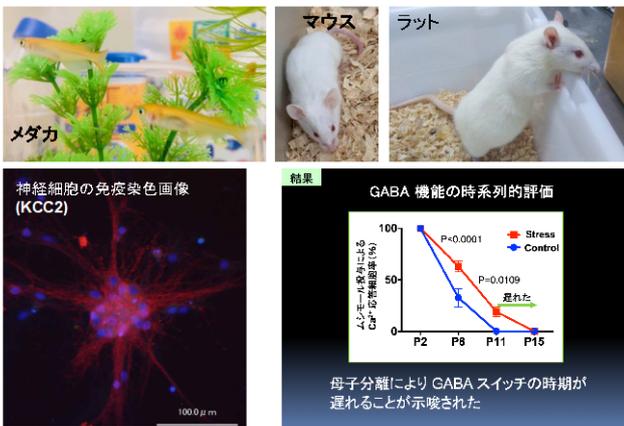
**研究紹介** 以下は研究の紹介です。ゼミ生は教員と話し合ったうえで実践することが可能です。

● 脳の高次機能に関する研究やストレスが中枢神経に障害を与えるメカニズム：脳機能は生きていく上で必須であり、ここが障害されると人間として社会生活を営むのが難しくなります。ストレス過多な現代社会にも関わらず、ストレスが中枢神経をどのように障害させるのかは分かっていません。当分野では、神経ペプチド、

ステロイドの機能やストレスが記憶や情動、神経障害などのように及ぼす影響とそのメカニズムを研究し、そのメカニズム解析のデータを基に脳機能障害に有効な薬物開発を目指している。

- ・脳機能障害モデルによる薬物効果の検索
- ・上記の各種モデルに対する、薬物の効果判定を行動実験のパラメーター（各種迷路、課題負荷）を用いた解析。
- ・ストレスと個体の反応および脳機能に関する研究
- ・培養神経細胞を用いた細胞保護効果をもつ薬物の検索（歯科応用薬理学講座内の細胞培養室）

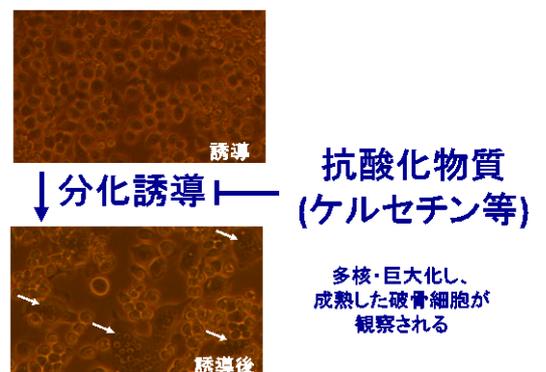
## 実験動物を使ってストレスに対する応答や記憶行動を評価します



●破骨細胞に関する研究：破骨細胞はマクロファージ系の細胞が2種類のサイトカイン M-CSF と RANKL によって分化誘導され、細胞融合によって多核化することが分かっているが、多核化のメカニズム、形態形成・維持機構、分化に影響を及ぼす物質の作用機

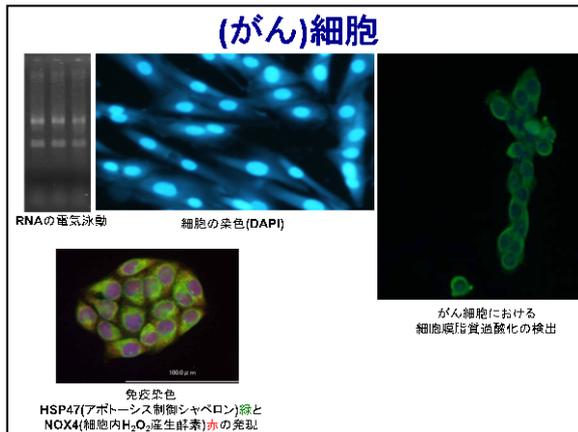
- ・破骨細胞エストロゲン受容体とその情報伝達系に関する研究
- ・破骨細胞の極性に関する研究
- ・モーター分子（キネシンファミリー遺伝子群、Rab ファミリー子群）機能解析

## 破骨細胞前駆細胞



## ●がん細胞における H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、各種抗がん薬や放射線耐性獲得に関する研究

がん細胞による、放射線や薬物に対する耐性は、抗がん治療を行う上で、重大な問題である。例えば H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>は、がん細胞殺滅するうえで、増感薬として使用されが、多くのがん細胞で H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>に対する細胞為害性に耐性を持つ事が知られている。しかし、その耐性機構には未知の部分が多く、従来から言われているようなラジカルスカベンジャーや酵素では、この機構は説明できない。我々は、細胞膜の働きに注目して抗がん治療の新しい作用機序を目指しており、この解明が耐性がん治療に多大な貢献になり、新薬を提供する情報となる。



- ・ がん細胞の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>耐性機構のメカニズム解析
- ・ がん由来 ρ0 細胞の薬物感受性の検討解析
- ・ 各種抗がん薬耐性がん細胞作成

### 共同研究中の大学/分野

医学・理学系：兵庫医療大学薬学部、兵庫医科大学医学部、東北医科薬科大学、山形大学理学部

歯学系：歯科保存学分野、歯科矯正学分野

### 主な論文 (2018~2019年)

最近の発表論文 (2018~2019) 【和文は2018~2019年報告実績4報、掲載は省略します。】

1. Y. Kuwahara, K. Tomita, S. Takahashi, Y. Urushihara, Y. Saito, M.H. Roudkenar, A.M. Roushandeh, T. Sato, A. Kurimasa, M. Fukumoto. Mitochondrial dysfunction in cross-resistance of clinically relevant radioresistant cells to X-rays and docetaxel. **J. Cancer Sci. Ther.** **10**: 366-373, 2018.
2. M. Frukawa, S. Yamanishi, K. Igarashi, K. Tomita, S. Miyawaki, T. Sato. Delay of GABA switch due to early-life stress leads to developmental disorder. **Atlas of Science** (2018), <http://atlasofscience.org/>
3. Y. Kuwahara, K. Tomita, Y. Urushihara, M. Fukumoto, T. Sato, Association between radiation-induced cell death and clinically relevant radioresistance. **Histochemistry and Cell Biology** **150**: 649-659, 2018.
4. K. Tomita, Y. Kuwahara, Y. Takashi, K. Igarashi, T. Nagasawa, H. Nabika, A. Kurimasa, M. Fukumoto, Y. Nishitani, and T. Sato, Clinically relevant radioresistant cells exhibit resistance to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by decreasing internal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and lipid peroxidation. **Tumor Biology** **40**: 1-11, 2018.
5. Y. Takashi, K. Tomita, Y. Kuwahara, H. Nabika, K. Igarashi, T. Nagasawa, A. Kurimasa, M. Fukumoto, Y. Nishitani, T. Sato. Data on the aquaporin gene expression differences among ρ<sup>0</sup>, clinically relevant radioresistant, and the parental cells of human cervical cancer and human tongue squamous cell carcinoma. **Data in Brief** **20**: 402-410, 2018.
6. Takashi Y., Tomita K\*, Kuwahara Y., Kurimasa A., Fukumoto M., Nishitani Y., Sato T. Oxidative stress sensitivity of cancer cells could be altered by plasma membrane status. **Atlas of Science** (2018), <http://atlasofscience.org/>

### 主な研究技術・研究機器・解析システム：

- ・動物行動解析装置 (SMART)
- ・ステップスルー測定装置
- ・レーザー血流測定装置
- ・細胞培養室と各種必要機器  
他