

3. 歯学部

I	歯学部の研究目的と特徴	3 - 2
II	分析項目ごとの水準の判断	3 - 4
	分析項目 I 研究活動の状況	3 - 4
	分析項目 II 研究成果の状況	3 - 5
III	質の向上度の判断	3 - 8

I 歯学部の研究目的と特徴

徳島大学歯学部は昭和 51 年、国立大学歯学部として全国で 8 番目、四国において初めての歯学部として設置され、以降順調に発展を遂げてきた。平成 16 年度には国立大学法人化及び大学院重点化により教員組織は医学部、薬学部とともに構成する大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の歯学系分野として新たにスタートした。平成 16 年度からの本学部の主な研究目的は、以下の 2 点である。

- 1) 国民の健康長寿を担う口腔健康科学を確立すること
- 2) 高齢化の進行に伴って増加してきた疾病を克服するために必要な臨床研究を行うこと

現在、上記の目的を達成するために、(1)難治性口腔疾患研究、(2)包括的口腔科学研究、(3)口腔腫瘍制御研究、(4)唾液腺再生研究、(5)硬組織再生研究の 5 つの重点テーマを掲げて研究を推進している。

以下に各重点テーマの研究内容の特徴を紹介する。

(1) 難治性口腔疾患研究

我が国の少子高齢化社会の進行に伴って今後も有病者人口の増加が確実視されているが、徳島県は超高齢化社会が既に現出し、それに伴い疾病構造は大都市のそれとは大きく異なっている。徳島大学の法人化後、第一期基本計画に掲げた健康長寿を担う口腔健康科学を確立し、高齢者の健康長寿と QOL の向上を目指していくため、本研究は、加齢とともに進行する種々の難治性口腔疾患（自己免疫疾患、口腔粘膜疾患、顎運動障害、感染症など。）の発症機構及び予防法・治療法を明らかにすることを目的としている。

(2) 包括的口腔科学研究

全人的視野に基づく新たな口腔科学の学問体系を創出し、全身疾患と口腔疾患との関連についての様々なエビデンスの蓄積を図るためには、若年期より口腔機能を健全に育成・維持し、加齢に伴い進行する顎口腔領域の機能低下を制御・予防するための包括的口腔科学的裏付けの確立が不可欠である。超高齢化社会において糖尿病を含む生活習慣病、アルツハイマー病を含む認知症、骨粗鬆症、寝たきり老人の増加などによって中高年の有病者人口が激増している。また、心疾患による死亡者の心臓内に歯周病原菌が検出されることや、動脈硬化の進展に歯周病原菌が関与している事実が明らかにされている。口腔疾患と糖尿病との関わり、嚥下障害による誤嚥性肺炎の誘発、咀嚼・嚥下機能低下による脳機能低下などが中高年齢者の QOL の低下と密接に関連している。さらに徳島県では糖尿病年齢調整死亡率が男女とも 14 年連続全国第 1 位を続けており（平成 19 年厚生労働省統計）、糖尿病に随伴する重篤な口腔機能障害（唾液分泌不全、進行性歯周病、嚥下障害、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症など。）の病因・病態解析と治療法の開発が課題とされている。本研究は、これらの重要な諸課題を解決と新たな口腔科学を全身の健康維持に寄与するための包括的研究分野として捉え、口腔疾患の改善によって糖尿病や感染症、認知症の予防につながる科学的根拠を導き出すことを目的としている。

(3) 口腔腫瘍制御研究

現在、日本の人口構成が超高齢化を迎えるとともに、口腔領域における進行癌の発生率が上昇してきている。口腔癌の治療成績は、過去 20 数年間、ほとんど向上しておらず治療法の改善が待望されている。進行性口腔癌の増殖・浸潤・転移に重要な役割を果たしている分子を標的とした進行性口腔癌に対する有効な分子標的治療戦略を開発中である。これと同時に、癌免疫療法と樹状細胞療法についても研究が

進行しており、相乗的な成果が期待されている。さらに放射線増感作用がある TS-1、放射線照射、分子標的治療と免疫療法による包括的な治療法によって、進行性口腔癌の治療成績の向上とともに口腔機能の温存を目的とした研究も進行中である。本研究は新規口腔癌の治療法の開発と完全治癒を誘導するメカニズムの解明を目指すものである。

(4) 唾液腺再生研究

唾液分泌障害に伴う咀嚼・嚥下障害、味覚障害、歯周病等は多くの高齢者の QOL を低下させている。唾液分泌障害に基づく高齢者の嚥下障害はしばしば誤嚥性肺炎を経て直接死因となりうる。口腔乾燥症は唾液の分泌量低下や粘性亢進なども関連するため、歯周病の増悪、口腔粘膜の違和感、義歯不適合、疼痛、咽頭の異物感、知覚過敏、嚥下障害、味覚異常、構音障害など様々な症状が現れる。高齢者の約 60% が口腔乾燥感を自覚しており、唾液腺再生技術の確立による高齢者における口腔乾燥を含めた口腔環境の改善は、食事摂取能の維持・改善や誤嚥性肺炎の防止などと密接に関係し、臨床的にも重要な課題である。本研究は、高齢者の健康長寿の確保と加齢とともに進行する口腔疾患群による QOL の低下を抑止するために、唾液腺再生技術の確立に基づく臨床応用と高齢者における口腔乾燥を含めた口腔疾患群の病態解明と治療法の開発を目指すものである。

(5) 硬組織再生研究

高齢化の進行とともに骨粗鬆症の推定患者数は 1,100 万人を越え、寝たきり老人の主要原因として深刻な社会問題となっており、老化に伴う顎骨骨密度の著明な減少、顎関節障害、進行性歯周病など深刻な状況が報告されている。本研究は、顎口腔領域における新世代の再生・移植医療を展開するために医学と工学との連携に基づく新素材の開発を推進し、歯・顎骨を含めた硬組織再生医療の臨床応用を目指すものである。

〔想定する関係者とその期待〕

関係者として、国民全体、研究者を必要とする全国の研究機関・教育機関・病院や産業界を想定している。その期待は、健康長寿の 21 世紀を創出するため、幅広い歯学における研究成果を公表するとともに優秀な研究者、歯科医師を育成することに本学部が貢献することにある。

II 分析項目ごとの水準の判断

分析項目 I 研究活動の状況

(1) 観点ごとの分析

観点 研究活動の実施状況

(観点に係る状況) 本学部の研究は「全身の健康を担うオーラルサイエンス」を到達目標として推進している。研究活動の対象は大きく5つの重点項目に分類されており、中心的な役割を担っている歯学系の各研究室は(1) 難治性口腔疾患研究；口腔病理学，(2) 包括的口腔科学研究；口腔解剖学，口腔細菌学，歯科保存学，歯周病学，歯科補綴学，小児歯科学，歯科予防学，歯科麻酔学，歯科放射線学，(3) 口腔腫瘍制御研究；口腔外科学，(4) 唾液腺再生研究；口腔生理学，歯科薬理学，口腔病理学，(5) 硬組織再生研究；口腔生化学，歯科理工学，歯科矯正学，口腔外科学，などである。

本学部における研究状況及び成果を，論文数及び学会発表件数（表1），外部資金の獲得状況（表2）に示す。

表1 論文数及び学会発表件数

年度	EDB 教員総数	論 文					学会発表	
		論文総数 (重複あり)	IF10 以上 (重複なし)	IF 5 以上 (重複なし)	IF 2 以上 (重複なし)	IF2 以上 合計	国際 学会	国内 学会
16	139	276	1	9	25	35	24	89
17	141	364	1	5	30	36	35	163
18	137	292	2	10	30	42	49	116
19	136	83	2	5	26	33	11	31
合計	553	1,015	6	29	111	146	119	399

注)EDB 教員総数には，歯学部教員のほか附属病院歯科診療部門の教員等を含む。

表2 外部資金の獲得状況

年度			16 年度	17 年度	18 年度	19 年度
科研(間接含まず)	文部	件数	53	57	56	60
		金額	112,890,886	158,231,000	158,244,000	138,229,000
	厚労	件数	2	1	2	1
		金額	8,500,031	7,500,000	9,000,000	4,000,000
科研(文部+厚労)	計	件数	55	58	58	61
		金額	121,390,917	165,731,000	167,244,000	142,229,000
補助金		件数	0	0	1	1
		金額	0	0	37,884,000	32,700,000
受託研究		件数	2	5	8	8
		金額	1,600,000	16,000,000	45,160,000	42,803,000
共同研究		件数	8	11	13	13
		金額	7,670,000	15,460,000	6,495,000	8,095,000
寄附金		件数	89	43	92	59
		金額	20,251,690	22,467,940	23,361,575	11,138,480

1) 学術論文

研究成果の論文による発表は，平成16年度から平成20年3月末日までの総論文数は一部分野間の重複があるものの総数1,015編で，そのうちインパクトファクター2以上が111編，5以上のS評価が29編，10以上のSS評価のもの6編がある（表

1)。4年間の研究者総数が553名であるので、一人当たりの論文数は1年当たり一人約1.8編となっている。

2) 学会発表

海外発表件数は、平成16年度から平成19年度において、総計119件、年平均約30件、研究者一人1年当たり0.2件である。国内開催学会については、総数399件で、年平均約100件、一人1年当たり0.7件である。研究成果が順調に公表されている。

3) 外部資金取得

平成16年度から平成19年度の外部資金獲得状況は、各年度それぞれ、154件、117件、172件、142件の総計585件（年平均約146.3件）であり、一人当たり4.2件（年平均約1.05件）である。金額はそれぞれ約15,000万円、22,000万円、28,000万円、24,000万円と推移しており、総額約89,000万円（年平均約22,250万円）を獲得している。研究者1人当たりの獲得金額は年平均約163万円である。

4) その他

社会・経済・文化的意義の観点から優れた研究としてSSが1編、Sが4編ある。

以上、研究目的を遂行し、相応な成果を達成するのに必要な人的構成、研究費の取得状況が得られている。

(2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準を上回る。

(判断理由)

- 1 研究論文は、総数1,015編で、平成16-19年度では研究者一人当たり総計7.3編、年平均一人約1.8編を公表している（表1）。SS及びS評価の論文35編のうち重点項目に該当する論文は、難治性口腔疾患研究：9編、包括的口腔科学研究：2編、口腔腫瘍制御研究：3編、唾液腺再生研究：3編、硬組織再生研究：5編の計22編である。
 - 2 社会・経済・文化的意義の観点からはSSが1編、Sが4編ある。
 - 3 学会発表数は海外で総数119件、年平均約30件、研究者一人当たり年平均約0.2件である。
 - 4 外部資金取得状況は、平成16年度総額約15,000万円（研究者一人当たり約108万円）から平成19年度約24,000万円（研究者一人当たり約176万円）へ増加している。
- 以上のことから、期待される水準を上回ると判断する。

分析項目Ⅱ 研究成果の状況

(1) 観点ごとの分析

観点 研究成果の状況

(観点到係る状況) 研究業績リストⅠ、Ⅱ表に示しているとおり、各重点研究課題の項目ごとの成果内容は以下に示すとおりである。

1) 学術論文

歯学系において平成16年度から平成19年度末までの総論文数は研究者の重複を含んで1,015編であることから一人当たりの論文数は、約1.8編である。

学術論文の内訳は、表1に示されているように、インパクトファクター2以上が111編、5以上のS評価が29編、10以上のSS評価のものが6編ある。SS及びS評価の論文35編のうち重点項目に該当する論文は、難治性口腔疾患研究：9編、包括的口腔科学研究：2編、口腔腫瘍制御研究：3編、唾液腺再生研究：3編、硬組織再生研究：5編の計22編である。

2) その他

社会・経済・文化的意義の観点から優れた研究としてSSが1編、Sが4編あり、歯

学研究において多様な価値を創出している。

以下に、5つの重点研究テーマ別に主な研究成果を紹介する。

(1) 難治性口腔疾患研究

シェーグレン症候群の標的臓器において、エストロゲン欠乏依存性に発現誘導される遺伝子として細胞周期関連タンパク RbAp48 を発見した (Mol. Cell. Biol. 2006, IF:7.093)。また、患者生検唾液腺組織及び末梢血 T 細胞を用いて自己抗原成立に関与するプロテアーゼ活性化機構について解析が実施され、自己抗原 120KD α -フォドリンの成立にパルサーゼ-3, m-カルパインのシナジスチックな効果が重要な役割を果たしていることを明らかにした (Am. J. Pathol. 2005, IF:5.917)。モデルマウスは加齢とともに関節リウマチ類似病変の発症が観察され、老化に伴い CD4 陽性 T 細胞上の可溶性 FasL (sFasL) が増加し T 細胞アポトーシス障害がもたらされている可能性が示唆された (Arthritis Rheum. 2004, IF:7.751)。T 細胞の活性化を起点として NF- κ B の活性化に至るシグナル伝達機構の分子機序について解析が加えられ、I κ B の制御のちに NF- κ B2/RelB ヘテロダイマーが NF- κ B1/RelA ダイマーに直接結合することにより NF- κ B1/RelA の核内移行を抑制することを発見した (Nature Immunol. 2006, IF:27.596) 本論文の筆頭著者石丸准教授が平成 19 年度文部科学省若手科学者賞を受賞)。末梢での樹状細胞の維持機構において RANKL 及び Fas の下流分子の中でクロストークが存在し、NF- κ B の活性異常により最終的な樹状細胞の運命が決定されることを初めて明らかにした (Blood 2007, IF:10.131)。

(2) 包括的口腔科学研究

創傷治癒に重要なマクロファージの誘導と活性化について検討を加え、細胞内シグナル制御分子 ASK1/MAP キナーゼカスケードが重要な役割を果たしていることを発見した (J. Cell Biol. 2007, IF:10.152)。

(3) 口腔腫瘍制御研究

口腔癌に対する分子標的治療法の開発として A 群溶血性レンサ球菌製剤 OK-432 より抗腫瘍性サイトカイン (IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-18), 及び一酸化窒素 (NO) を誘導するリポタイコ酸関連分子 (OK-PSA) を分離・抽出し、そのシグナル伝達が Toll-like receptor (TLR) 4 を介することを明らかにした (Cancer Res. 2004, IF:7.656)。成長ホルモン産生下垂体腺腫においてホルモン受容体遺伝子の変異がホルモンのオートフィードバック機構を抑制する事実を見出している (Cancer Res. 2007, IF:7.656)。さらに、「副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群」の原因遺伝子 HRPT2 がコードするパラフィブロミンは癌抑制遺伝子としての機能を有するが、SV40 large T 抗原存在下でパラフィブロミンを過剰発現すると細胞増殖促進作用を示すことを明らかにした (Oncogene 2007, IF:6.582)。

(4) 唾液腺再生研究

スウェーデンを中心に東欧で実施された大規模な唾液腺障害疫学調査において唾液分泌不全を示す 2 家系を見出し、リンケージ解析によって染色体 5p13.2-5q13.1 上にマップされ線維芽細胞増殖因子 10 (FGF10) 遺伝子であることを明らかにした。本学の歯学部、工学部及びスウェーデンのウプサラ大学との共同研究によって実験的に Fgf10 遺伝子欠損ヘテロマウスを解析した結果、唾液腺・涙腺欠損症が認められ、唾液腺マスター遺伝子が Fgf10 であることを初めて明らかにした (Nature Genetics 2005, IF:24.176)。再生医療を目指した唾液腺の発生と分化の分子制御を解析し、アクアポリン (AQP) 5 のトラフィッキングの研究に有効な GFP とのキメラ分子を作成し、AQP5 ループ D のアミノ酸 153-156 の PKA モチーフに加えて C 末端に PKA/PKG モチーフが存在することを明ら

かにした(Biochem. Biophys. Acta. Mol. Cell Res. 2006, IF:6.900)。

(5) 硬組織再生研究

骨リモデリングにおけるオステオポンチン(OPN)の役割を解明するためOPN遺伝子改変動物を用いて検討を加えた。その結果、OPNはメカニカルストレスに応答して骨芽細胞や骨細胞に発現し破骨細胞分化に必須の果たしていることを明らかにした(J. Bone Miner. Res. 2006, IF:6.635)。生体機能をもつバイオマテリアルの開発を実施し、生体内で相転換し骨との置換を可能とするリン酸カルシウム系材料、チタン粉末の表面に骨の無機成分であるアパタイトが修飾され、そのアパタイトに生体機能タンパクを吸着した移植材料を開発した(Biomaterial 2004, 2005, IF:5.196)。

(2) 分析項目の水準及びその判断理由

(水準) 期待される水準を大きく上回る。

(判断理由)

- 1 インパクトファクター5以上の研究論文編数が35編で総論文数の3.4%となっている。さらにインパクトファクター10以上のSSレベルの研究が6編であり、研究の質の高さを示している。
- 2 T細胞の活性化機構の研究で平成19年度文部科学省若手科学者賞を受賞した。
- 3 社会・経済・文化的意義の観点からはSSが1編、Sが4編得られており、研究活動の成果が社会的にも貢献していることを示している。

以上の観点から研究成果の質、量、社会還元、研究の裏付け及び資金等が伸び期待される水準を大きく上回っていると判断する。

Ⅲ 質の向上度の判断

本学部の研究目的である 1) 国民の健康長寿を担う口腔健康科学を確立することと、2) 高齢化の進行に伴って増加してきた疾病を克服するために必要な臨床研究を行うこと、を実践するために、5つの重点研究を推進してきた。

分析項目Ⅰの表1(P3-4)に示すとおり、本学部の「研究力」としてSS論文が合計6編あることから高水準を有しているといえる。それを支える外部資金の獲得においては表2のとおり、各年2億円前後で順調に維持している。

難治性口腔疾患研究についてはNature Immunol. (2006, IF:27.596), Blood (2007, IF:10.131)などSS論文が発表され、期待される水準を大きく上回る成果が得られた。包括的口腔科学研究においても、J. Cell Biol. (2007, IF:10.152)などSS論文が発表され、期待を大きく超える成果が得られた。口腔腫瘍制御研究についてはCancer Res. (2004, 2007, IF:7.656), Oncogene (2007, IF:6.582)などS論文が多く発表され、ほぼ期待どおりの水準の成果が得られた。唾液腺再生研究に関してはNature Genetics (2005, IF:24.176) Mol. Cell. Biol. (2006, IF:7.093)などSS論文及びS論文が発表され、期待を大きく超える成果が得られた。硬組織再生研究についても、J. Bone Miner. Res. (2006, IF:6.635), Biomaterial (2004, 2005, IF:5.196)などS論文が発表され、ほぼ期待どおりの水準の成果が得られた。以下に代表的研究事例について簡単に説明する。

- ①事例1「T細胞活性化におけるNF- κ B2による抑制性シグナル経路の発見」(分析項目Ⅱ)
(質の向上があったと判断する取組) T細胞のNF- κ B活性制御系においてNF- κ B2/RelBヘテロダイマーがNF- κ B1/RelAダイマーに直接結合することにより、NF- κ B1/RelAの核内移行を抑制することを発見し、この経路の不全により自己免疫疾患が発症することを明らかにした。本研究により筆頭著者(石丸准教授)は平成19年度文部科学省若手科学者賞を受賞した。
- ②事例2「唾液腺器官形成のマスター遺伝子の同定」(分析項目Ⅱ)
(質の向上があったと判断する取組) ウプサラ大学研究チームによってスウェーデンの唾液分泌不全を示す2家系が発見され、涙腺唾液腺欠損症(ALSG)と診断された。その2家系のリンケージ解析により線維芽細胞増殖因子10(Fgf10)遺伝子が疾患候補遺伝子として同定された。ウプサラ大学との共同研究によりFgf10遺伝子欠損ヘテロマウスを解析し、ALSGの原因遺伝子がFgf10であることを初めて明らかにした。
- ③事例3「シェーグレン症候群自己抗原分子多様性の発見」(分析項目Ⅱ)
(質の向上があったと判断する取組) 米国との共同研究によってシェーグレン症候群の病因性自己抗原 α -フオドリンに対する患者血清の反応性を比較した。米国人患者骨髓細胞ファージディスプレイライブラリーから樹立された単クローン抗体は120KD α -フオドリンの他に150KD α -フオドリンとの結合活性を示し、日米で患者間に自己抗原分子に異なるエピトープを有するheterogeneityの存在を初めて明らかにし、自己免疫疾患の診断と治療にとって重要な知見をもたらした。
- ④事例4「抗CD4抗体の点眼投与による自己免疫疾患治療法の開発」(分析項目Ⅱ)
(質の向上があったと判断する取組) シェーグレン症候群疾患モデルマウスを用いて病因解析と疾患特異的治療法の開発を試みてきた。病態形成に関与する自己反応性CD4陽性T細胞であることから、抗CD4抗体の点眼投与による実験的治療法を開発を試みた結果、著明な病態回復傾向が認められ、点眼投与の有効性が示された。自己抗原特異的T細胞の局所浸潤をブロックすることによる新規自己免疫疾患治療法開発

の可能性が示された。

⑤事例 5 「OK-432 抗腫瘍活性におけるシグナル伝達分子の解明」(分析項目Ⅱ)

(質の向上があったと判断する取組) OK-432 より抗腫瘍性サイトカイン及び一酸化窒素 (NO) を誘導するリポタイコ酸関連分子 (OK-PSA) が分離・抽出され, そのシグナル伝達は Toll-like receptor 4 (TLR4) を介することを明らかにした。癌免疫療法の飛躍的改善に寄与する新知見である。

⑥事例 6 「癌抑制遺伝子パラフィブロミンの細胞増殖作用の発見」(分析項目Ⅱ)

(質の向上があったと判断する取組) 「副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群」原因遺伝子 HRPT2 がコードするパラフィブロミンは細胞増殖を抑制する遺伝子としての機能を有するが, SV40 large T 抗原存在下でパラフィブロミンが過剰発現すると細胞増殖促進作用を示すことを発見した。ウイルスが関与する癌化機構に新たな知見を与える可能性を示している。

⑦事例 7 「AQP5 C 末端における PKA/PKG モチーフの発見」(分析項目Ⅱ)

(質の向上があったと判断する取組) 水チャネル AQP5 のトラフィッキング研究に有効な GFP とのキメラ分子を作製し, 一般に知られている AQP5 ループ D のアミノ酸 153-156 の PKA モチーフに加えて C 末端に PKA/PKG モチーフが存在することを明らかにした。アクアポリン研究に一石を投じる新知見である。

⑧事例 8 「生体機能タンパクを吸着した移植材料の開発」(分析項目Ⅱ)

(質の向上があったと判断する取組) 生体機能をもつバイオマテリアルの開発が実施され, 生体内で相転換し骨との置換を可能とするリン酸カルシウム系材料, チタン粉末の表面に骨の無機成分であるアパタイトが修飾され, そのアパタイトに生体機能タンパクを吸着した移植材料を開発した。今後の臨床応用が期待されるバイオマテリアル研究である。