

神奈川歯科大学大学院口腔科学講座薬理学分野

神奈川歯科大学大学院口腔科学講座薬理学分野

主任教授 高橋俊介

当分野紹介の機会をいただき、まことに光栄に存じます。私は2017年4月、口腔科学講座薬理学分野教授に就任いたしました。1988年に本学薬理学教室に入局以来、2020年4月で32年目の春を迎えます。その間、講座再編により各研究者の専門領域で、准教授でも研究分野を任されることになりました。現在、薬理学を担当する私と吉野文彦准教授は、それぞれ循環制御歯科学・薬理学分野、そして、光歯科医学分野を新設し、分野長を務めております。これにより大学院生の指導や学位審査をより活発に、より自由度が高く、きめ細かにできるようになりました。また、学部の教育では、両分野で薬理学を担う一方で、大学院の研究では吉野先生と吉田彩佳先生は光歯科医学分野で、光が生物に与える影響について研究し、私と高橋聡子先生は循環制御歯科学・薬理学分野で、口腔と全身の循環の相互関係について研究しています。ともに協力し、学部教育はもとより大学院生に対する指導も行っております。次に各分野での教育と研究活動についてご紹介いたします。

循環制御歯科学・薬理学分野

教 授：高橋俊介, 准教授：高橋聡子

私たちは、1年生から6年生までの薬理学、生理学の講義や実習を担当しています。研究面では、「歯周病と循環器疾患との相互的影響」を研究しています。とくに、歯肉微小循環を指標として全身疾患（糖尿病や高血圧）と歯周病との関連性（図1）について研究を重ねています。近年では、レーザードップラー血流計を用いて歯肉を含めた末梢血管の特性や循環動態を測定するのと同様¹⁾に、摘出した大動脈の血管機能を薬理的に解析し、全身の大血管と微小血管との反応性を検討しています²⁾。この研究は、高血圧や糖尿病のモデル動物に歯周病菌である *Porphyromonas gingivalis* を感染させて、循環器疾患と歯周病菌との関連を検討したものであり^{2,3)}、私たちの近年の研究活動の根幹をなすものです。一連のこれらの研究は、講座あるいは分野の垣根を越えて、さまざまな先生方と協力し推し進めています¹⁻⁴⁾。

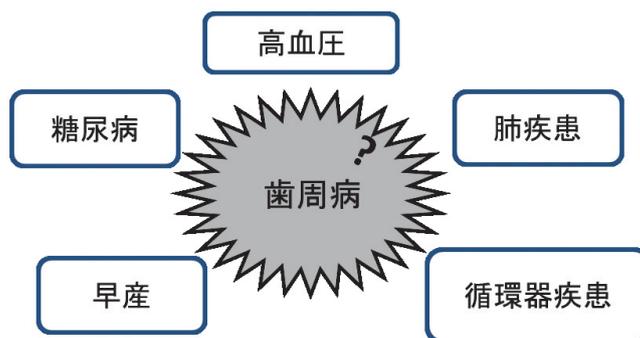


図1 歯周病との関係が報告されている疾患

全身疾患と歯周病との間には深い関連性があり、とくに糖尿病の合併症としての歯周病は広く知られています（全身疾患⇒歯周病）。近年になり、高血圧症や糖尿病などの全身疾患のリスクファクターとして歯周病が関与している可能性が疫学的に証明されています。わが国の3大死因疾患中の心疾患・脳血管疾患や糖尿病合併症である循環障害は血管内皮細胞の機能低下を伴う動脈硬化性疾患であり、これらの循環器疾患は歯周病により悪化すると報告されています（歯周病⇒全身疾患）⁵⁾。

光歯科医学分野

准教授：吉野文彦，講師：吉田彩佳

私たちは、教育面では薬理学を主に担当しています。研究面では、光歯科医学分野と言う世界で唯一の分野を立ち上げ、光が潜在的に持つさまざまな生物に対する影響の検討を行っています。光は、物質へ照射されることで光化学反応を生じ、二次的に活性酸素が発生する場合があります（図2）。この反応こそが、光生物学的反応において非常に重要となります。私たち研究チームは、この活性酸素を光研究のメインストリームとし、歯科医療で広く使用されている青色光の生体、あるいは口腔細菌への影響について研究し、これまで報告がされていなかった、青色光の生体への悪影響を報告してきました⁶⁾。その反面、現在の歯科医療の歩みを進めるため、青色光が有する悪影響に対する防御法の提案も同時に行ってきました。近年では、細菌内に存在する化合物や歯垢染色剤の色素を利用した新たな口腔細菌の殺菌方法について報告してきました^{7,8)}。今後は、う蝕や歯周病に留まらず、超高齢化により増加している口腔カンジダ菌の光殺菌法や、光増感剤を用いた口腔癌治療法の研究・開発を計画しています。

薬理学という学問と研究分野

薬理学は“未知の反応”を既知の作用機序の薬物を用いて解説、理解して行く学問です。学部学生にとって、この本質、薬理学の何たるかを理解していただくことが非常に難しいようです。戦略性は高いが人気度が低いこの科目を、学部での講義、さまざまなディスカッション、試験を重ね、歯科医師として送り出し、

再び手繰り寄せるように本学大学院の学位研究へと誘導していかなくてはなりません。そして、将来の薬理学だけではなく基礎医歯学を背負っていただける後継者の育成こそが重要であると考えております。

文 献

1. Sugiyama S, Takahashi SS, Tokutomi FA *et al.*: Gingival vascular functions are altered in type 2 diabetes mellitus model and/or periodontitis model. *J Clin Biochem Nutr.* **51**(2): 108-113, 2012.
2. Funaki S, Tokutomi F, Wada-Takahashi S *et al.*: *Porphyromonas gingivalis* infection modifies oral microcirculation and aortic vascular function in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP). *Microb Pathog.* **92**: 36-42, 2016.
3. Suzuki M, Toyama T, Watanabe K *et al.*: Ameliorating effects of *Jixueteng* in a mouse model of *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis: Analysis based on gingival microcirculatory system. *Nat Prod Commun.* **13**(12): 1699-1703, 2018.
4. Hidaka K, Mikuni-Takagaki Y, Wada-Takahashi S *et al.*: Low-Intensity Pulsed Ultrasound prevents development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like pathophysiology in a rat model. *Ultrasound Med Biol.* **45**(7): 1721-1732, 2019.
5. Aoyama N, Kure K, Minabe M *et al.*: Increased heart failure prevalence in patients with a high antibody level against periodontal pathogen. *Int Heart J.* **60**(5): 1142-1146, 2019.
6. Yoshida A, Shiotsu-Ogura Y, Wada-Takahashi S *et al.*: Blue light irradiation-induced oxidative stress *in vivo* via ROS generation in rat gingival tissue. *J Photo-*

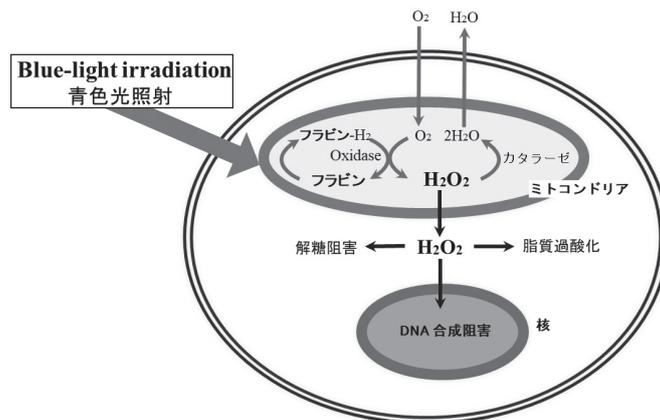


図2 青色光照射による光励起過酸化水素産生メカニズム^{9,10)}

この過程は、ミトコンドリア内のフラビン、さらにフラビン含有oxidaseの光還元により、過酸化水素 (H₂O₂) を生成します。過酸化水素とその代謝物 (ヒドロキシルラジカル) は、遺伝的変異を引き起こし、解糖とDNA合成を阻害し、脂質過酸化の増大により、毒性を生じます。

- chem Photobiol B.* **151**: 48–53, 2015.
7. Yoshida A, Sasaki H, Toyama T *et al.*: Antimicrobial effect of blue light using *Porphyromonas gingivalis* pigment. *Sci Rep.* **7**(1): 5225, 2017.
 8. Yoshida A, Sasaki H, Toyama T *et al.*: Effects of blue-light irradiation during dental treatment. *Jpn Dent Sci Rev.* **54**(4): 160–168, 2018.
 9. Yoshino F, Yoshida A: Effects of blue-light irradiation during dental treatment. *Jpn Dent Sci Rev.* **54**(4): 160–168, 2018.
 10. Hockberger PE, Skimina TA, Centonze VE *et al.*: Activation of flavin-containing oxidases underlies light-induced production of H₂O₂ in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* **96**(11): 6255–6260, 1999.



図3 2019年度薬理学実習にて

上段：ティーチングアシスタント，特任講師の先生方

下段：常勤

講師：吉田彩佳，准教授：高橋聡子，教授：高橋俊介，准教授：吉野文彦