

平成 22 年度 外部評価

平成 22 年 2 月 19 日（金）日本大学歯学部 4 号館第 4 講堂で行われた学術フロンティア研究報告会に 2 名の有識者を招聘し、本事業の評価を依頼した。以下にその講評を掲載する。今後これらの評価を踏まえて、より一層研究内容を発展させ、その成果を社会に還元していきたい。

1. 本学術フロンティアは平成 19 年にスタートし、本年度は 3 年目である。最初の 3 年は基礎研究に重点を置き、後半の 2 年は臨床応用を目指す方針と聞いている。すでにこの 3 年間で 180 編以上の論文発表を行ったことは高く評価できる。

2. 学術フロンティアとしてのプロジェクトとは言っても、ともすると講座単位の研究の寄せ集めになりがちである。本学術フロンティアにおいては研究方向を統合する議論を十分に行った上でスタートしたと聞く。これは大変重要なことで、ともすると個々の研究の進展に伴って分散傾向に陥ることを避けるためにも、今後も引き続き研究方向を統合的に遂行する議論を進めて頂きたい。

3. 学術フロンティアプログラムの要件として人材育成も含まれている。最近基礎歯学の講座には若い人が集まらない傾向がある。しかしながら岩田幸一教授（生理学）、越川憲明教授（薬理学）の両教室には、ともにかなり多くの若い研究者（大学院生）が集まっている。これは両教室の研究レベルが高いことにもよるが、そればかりではなく両教室の研究の雰囲気が大変よいことも原因しており、本プログラム遂行上で高く評価できる点である。

4. 味覚・口腔感覚の基礎研究のセッションで小林真之准教授が「多細胞同時ホールセル記録による島皮質抑制性神経回路の解明」という Review を行った。その中で島皮質の統合的機能の理解のために、島皮質神経回路を階層縦断的に解析して、その到達地点としての臨床応用というモデルを示された。モデルは大変スマートでストラテジックであり魅力的であるが、欲を言えば階層毎の個々の研究が互いによつてどのように連関して臨床応用へと向かうのかという点が不明瞭である。この点を考慮していただきたい。

5. 個々の研究発表において研究の Background を説明しているが、個々にその内容がややバラバラである。今までどのような epoch make な研究があつて何がわかつており、何がわかつてないのか、本研究ではそのどれの解明を目指しているのか、もし解明できればどのような展開が期待できるのか、を手短かに review して自分の研究の位置づけを本人自身にも、またこれを発信して他人との Discussion にも役立てること、即ち自分の立ち位置の確認を常に怠らぬ態度が若い研究者の育成には大切と思われる。

6. 本プログラムの次なる後半の 2 年については、前半の基礎研究に対して、安直に臨床研究へというのではなく、疾患のメカニズムの解明という方向もあると思われる。その視点からみれば、一連の「オーラルジスキネジアの研究」や辻村恭憲助教による「口腔顔面領域の侵害刺激による嚥下反射抑制に対する孤束核侵害受容ニューロンの関与」は大変よい例である。今後の 1 つの方向性かと思われる。

以上

東京医科歯科大学名誉教授

日本歯科医学会会長

江 藤 一 洋

総体的評価

昨年度に続き、本学術フロンティア研究の報告会に参加した。今回は各セクションの研究報告の最初にまとめの解説があり、続いてテーマごとの報告があったので、参加者は理解が容易になった。研究は、顎顔面領域の難治性疼痛および異常顎舌運動についての研究を主体として、レベルの高い研究を展開している。一流の国際誌に投稿された多数の論文を含めて、すでに3年間で180編余の論文が本学術フロンティア研究の成果として公表されたとの報告は、このことを証明しているといえよう。さらに、昨年度から新たな試みとしてはじめられた味覚の総合的研究は、島皮質の総合的機能の解析へと、一つの大きいテーマとして発展する可能性を示している。この研究は今後の展開が大いに期待できる。

さらに注目すべきことは、本研究にきわめて多くの若手研究者が参加して活発な研究活動を行っていることである。本学術フロンティア研究による人件費のサポートが研究を推進の大きい原動力になっていると推察される。今後もこの研究に対する財政的支援が継続されることを期待したい。以下に、各研究分野から、いくつかの成果を取り上げて評価を試みたが、それ以外にも多くの優れた研究が行われていることを付け加えたい。

1. 痛みの基礎研究

最近、神経因性の疼痛には神経細胞だけではなく、グリア細胞の関与することが明らかにされている。昨年の本報告では、グリア細胞の内、アストログリアが疼痛発現に強い促進性の影響を持つことが三叉神経切断ラットを用いて示されたが、今回、この促進作用はアストログリアが疼痛神経のシナプス前部の glutamine 取り込みの促進とそれによるシナプス前末端の興奮性の促進によることが明らかにされた。今後、アストログリアがどのようなメカニズムで神経損傷をしないのか、その仕組みの解明が求められよう。

昨年度のこの分野では、さらに下歯槽神経切断後の神経再生時における疼痛感覚変化を調べ、再支配された受容野では機械的刺激に対する痛覚過敏と熱刺激に対する感覚鈍磨が生じることおよび Vc ニューロンにも同様な応答変化が生じることが判明している。今年はいくつかの三叉神経節ニューロンでもこのような神経損傷によって、興奮性の促進が生じていること、その原因としてこれらのニューロンの Na 電流密度が増強していることが報告された。したがって、神経損傷による頑痛はすでに末梢神経の段階から機能変化が生じており、それが脊髄で2次ニューロンおよびグリア細胞に変化を起こすことが示唆される。歯科領域においても神経因性疼痛は治療の困難な症状の一つであり、その迅速な対策が求められるが、そのメカニズムが次第に解明されてきており、今後の発展が期待される。

2. 味覚・口腔感覚の基礎的研究について

本研究では、味覚受容に関する大脳皮質、特に島皮質での情報伝達機構を神経回路との関係において解明することが中心になっている。特に味覚皮質(島皮質)の細胞間連絡の伝達にかかわるシナプス機構を GABA 作動性シナプス伝達に焦点を当て、ノルアドレナリンおよびアセチルコリンの修飾作用をシナプス電流の測定により解明することを目的としている。その結果、 β 受容器アンタゴニストは GABA 作動性シナプス伝達に対してシナプス前細胞のタイプによって修飾作用を変化させていることが明らかにされた。一方、アセチルコリンは抑制性シナプス電流に対して、シナプス後ニューロンが興奮成果抑制成果によって異なることを見つけた。これらの結果は島皮質ニューロンにおける興奮と抑制の採用を考える上で極めて貴重な結果を得たといえる。

さらに島皮質は味覚の中継核である視床腹内側核から連絡を受け、また情動に関係する扁桃体からも繊維連絡を受けているので、これら両入力線維間の機能的関係が分析されている。その結果、これらの両入力があるいは扁桃体入力の方が先行すると島皮質の興奮性は著しく増大することが示された。これは情動が先行した場合、味覚入力が増大することを示している点で極めて興味深い知見である。

また、島皮質の線維連絡を解析することがてんかんの脳内機序の解明に役立つことを示唆しているなど、これらの高いレベルの成果は、昨年度の計画が着実な成果を上げていることを示している。

今後はこれらの研究がさらに継続的に行われることにより、味覚受容の脳での神経機構およびてんかんの発症機構などが島皮質の機能構造との関係において総合的に解明されることが期待できる。

3. オーラルジスキネジアの基礎研究

口腔顎顔面領域の不随意的な運動であるオーラルジスキネジアは、その発現メカニズムとして大脳基底核細胞の機能不全が示唆されており、高齢者の増加と共に今後この疾患は増加していくと考えられる。その対策が必要であるが、大脳基底核は複数の神経核から成立っており、相互間の線維連絡が複雑で、しかもその内に二重抑制の神経機構が存在するなど、全体としてきわめて複雑なシステムをなしている。そのため、オーラルジスキネジア発症に関わる神経機構はこれまで詳しくは解明されていない。今回、越川らは側坐核に焦点をあて、この症状発現との関係を調べている。

このフロンティア研究で取り上げられている研究では次のような興味深い結果が報告されている。①側坐核中型有棘神経細胞間の側方抑制に関する研究では、側坐核を構成する主要な細胞である中型有棘細胞間に側方抑制があり、これが側坐核からの出力調節を巧みに制御していることを2つの細胞からの同時パッチクランプ法を用いて明らかにしたものである。その結果、この側方抑制はシナプス前終末に存在するドパミンD₂受容体の活性化により抑制されることが示唆されている。精細で高度な記録方法を駆使して、側坐核内の神経回路の意義を明らかにした点が優れている。②「GABA_A受容体系薬物がラットの側坐核のドパミン神経活動に及ぼす効果」に関する研究では、側坐核におけるGABA性インターニューロンがドパミン神経線維の活動をシナプス前性に調節して核内のドパミンの遊離を調節していることが、脳微小透析法を用いて明らかにされた。これら2つの研究は、側坐核内のドパミン線維とGABAニューロンとの相互調節の関係を明らかにしたもので、大変価値のある仕事であるといえよう。さらに③2系統のコンディショナルノックアウトマウスの顎顔面領域の運動発現に関する研究では、中型有棘神経細胞が線条体に限局した場合と広く前脳全域で生後脱落した場合に、頭部、ヒゲや水平顎運動に有意の差がみられ、ハンチントン病の進行を反映したような不随運動の発現が認められている。このようなオーラルジスキネジアに対する基礎的研究結果に基づくアプローチは大変価値のあるもので、臨床面で有用な結果がさらに積み上げられることを期待して、今後のさらなる発展が求められる。

以上の他にも興味深い基礎的、臨床的研究が進められており、本学術フロンティア研究はきわめて価値ある成果を上げていると結論できよう。

松本歯科大学 学長

森本俊文