

および HBZ 遺伝子をサブクローニングし、これらの活性に関して分子生物学的な解析を開始した。STLV-1 由来の Tax は AP-1、古典的 NF- $\kappa$ B、Wnt 経路を活性化し、HBZ は各々を抑制した。一方、TGF- $\beta$  シグナルに関しては STLV-1 Tax は抑制し、HBZ は活性化した。これらの所見は HTLV-1 と極めて類似している。ニホンザルは、ウイルス動態の詳細な解析に非常に有望な霊長類モデルであると言える。

**B-58 ヒト成人・胎児およびサル側頭骨における形態学的検討と上半規管裂隙症候群の病因に関する仮説の検証**  
高橋直人、角田篤信、喜多村健（東京医科歯科大・耳鼻咽喉科） 所内対応者：西村剛

上半規管裂隙症候群の病因を探るため、ヒト胎児・成人およびサル（チンパンジー、テナガザル、ニホンザル）の側頭骨形態につき、CT 画像による比較を行った。ヒト成人では中頭蓋底と上半規管はほぼ接しており、胎児期には上半規管は頭蓋内に大きく突出していた。一方、今回撮影を行ったサルでは、上半規管上方に含気蜂巣の発達が見られ、中頭蓋底と上半規管は離れていた。ヒトにおける脳と内耳の近接が、上半規管裂隙の成因に関与する可能性が示唆された。

<学会発表>

Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum (September 2011, Belgium)

<発表概要>

上半規管裂隙症候群は比較的新しい疾患概念であり、近年、病態生理学的なアプローチでの解明は進んでいるが、病因に関しては未だ定説は確立していない。胎生早期に骨化が完了する内耳において骨欠損が生じるメカニズムを解明するため、ヒト胎児・成人およびサルについて側頭骨 CT を撮影し、形態学的検討を行い考察を加えた。ヒト胎児（胎生 16 週、26 週、26 週、28 週）では、中頭蓋底において明らかな内耳の上方突出が見られ、CT 断面では上半規管が最も上方へ位置し硬膜と接するように存在していた。ヒト成人においても上半規管上部と中頭蓋底は接するような位置関係であった。一方、チンパンジー 4 体、テナガザル 4 体、ニホンザル 4 体について同様の検討を行ったところ、半規管上方には含気蜂巣の発育が見られ、中頭蓋底と内耳は空間的に離れた位置関係にあった。また、ヒトとサルの冠状断を比較したところ、ヒトの方が中頭蓋底の側方への傾斜が小さく、側頭葉が中頭蓋底を押し下げるような形状をしていた。ヒトにおけるこれらの形態学的特徴によって胎生期に内耳迷路と硬膜の接触が生じ、骨化が妨げられることにより半規管裂隙が形成される可能性があると考えた。また、ヒトにおいて形態学的差異が生じる要因として、大脳容積率の増加、ミオシン変異による側頭筋量の減少、上半規管径の相対的な増大が考えられるとの考察を加えた。

**B-59 マカクを用いた新規歯髄再生療法の確立**

筒井健夫、鳥居大祐（日本歯大・生命歯学部・薬理） 所内対応者：鈴木樹理

平成 23 年度は、ニホンザル 1 例（10 歳）とアカゲザル 1 例（11 歳）の下顎骨の採取後、ニホンザルにおいては下顎右側第二小臼歯と下顎左側第一大臼歯の薄切切片を作成しヘマトキシリン・エオジン染色（H-E 染色）を行い、アカゲザルは下顎右側第二小臼歯と下顎右側第一大臼歯における H-E 染色を行った。また混合歯列期であるアカゲザル 1 例（3 歳）より上顎右側中切歯、上顎右側側切歯、上顎右側埋伏犬歯、上顎右側乳犬歯、上顎右側第一大臼歯、下顎右側中切歯、下顎右側第二乳臼歯、下顎右側第一大臼歯の歯髄細胞を採取し初代培養を行った。H-E 染色を行ったニホンザルとアカゲザルの全ての臼歯で、象牙質、歯髄、象牙芽細胞層、神経、血管を確認することができた。また、この結果よりニホンザルとアカゲザルの歯髄組織はヒトと類似していることが観察された。初代培養は、混合歯列期のアカゲザルの 8 本の歯より歯髄細胞を採取し行った。また上顎右側第一大臼歯由来細胞ではコロニー形成率の解析を行い、 $1 \times 10^4$  個の細胞を 100 mm シャーレ 4 枚に播種し平均 3 つのコロニーが形成された。今後はこれら細胞を用いて、*in vitro* 解析では細胞増殖を、*in vivo* 解析では皮下移植などを行い、マカク由来の歯髄細胞の細胞特性を分子生物学的に解析する。

**B-60 霊長類の網膜黄斑に特異的に発現する遺伝子群の同定**

古川貴久、佐貫理佳子、荒木章之（（財）大阪バイオサイエンス研究所） 所内対応者：大石高生

ヒトを含めた霊長類の網膜は中心部に黄斑という錐体細胞の密度が高く、視力に重要な構造を持つ。我々は、黄斑発生に関わる遺伝子群の同定を目的として、周産期アカゲザルの網膜を黄斑部と周辺部に分けて採取し、それぞれの総 RNA についてマイクロアレイを用いて遺伝子発現を比較した。そこで得られた候補遺伝子の中でも特に SREBP2 に着目している。SREBP2 は脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を制御する転写因子であり、*in situ* ハイブリダイゼーションによってマウス網膜においても発生期視細胞に発現を認める。昨年に引き続き、SREBP2 の視細胞におけるドミナントネガティブ変異体につき解析中である。

**B-61 サル類における腎結石の疫学研究と自然発症モデルの探索**

濱本周造、郡健二郎、戸澤啓一、安井孝周、岡田淳志、田口和己、廣瀬泰彦（名市大・腎泌尿器科学） 所内対応者：鈴木樹理

昨年は、東日本大震災にかかわる復興医療支援者として現地で活動していたこともあり、研究進捗が遅れている。同時に平行して行ったマウスでの成果報告を行う。

結石の構成成分の 1 つであるオステオポンチン（OPN）は、トロンピンにて切断される機能的アミノ酸配列がある。本研究では同部位のアミノ酸配列（SLAYGLR）に対する中和抗体を作成し、OPN 抗体の腎結石形成に与える影響を検討した。OPN の SLAYGLR 配列を含むペプチドを用い、モノクローナル抗体（35B6 抗体）を作成し、8

週齢 C57BL/6 マウスにグリオキシル酸を腹腔内連日投与するとともに、35B6 抗体を投与、結晶形成を評価した。結晶形成量は、抗体投与により容量依存性に低下した。電子顕微鏡による観察は、Control 群では放射状の結晶が尿細管細胞に取り込まれていたが、抗体投与群においては、尿細管腔内に脱落組織は認められるのみで結晶形成は認めなかった。

以上より、切断型 OPN に対する中和抗体は、結石形成マウスにおいて結晶の尿細管上皮への接着を抑制することで、結石形成を予防すると示唆された。この結果を J Bone Miner Reserch へ投稿し accept された。

#### B-62 サル胎仔肺低形成の子宮内回復—羊水過少による肺低形成モデル作成と成長因子解析

千葉敏雄, 佐藤洋明, 柿本隆志 (国立成育医療研究センター・臨床研究センター) 所内対応者: 鈴木樹理

本研究の目的は、胎児期の肺低形成に対し有効性が報告されている現行の子宮内外科手術 (胎児気管閉塞術) の作用機序を、誘導される組織成長因子の同定により解明することである。併せて、その組織成長因子を低形成胎児肺に局所的に作用させることで、胎児気管閉塞術の (肺再生) 効果増強ないしその代替低侵襲治療手技を確立することにある。

この外科的治療法は、いまだ臨床的に確立されていない。すなわち、この手技は現在、experimental ないし innovative therapy の範疇に入るものであり、将来の標準化を目指して十分な実験的評価を必須とする。それは、患児の救命手段としては、このような手技以外に、今後可能性のあるものが現時点では全く存在しないためである。

このモデル作成のためには、羊水の一部除去による持続的な羊水過少状態を作り出す必要がある。

一昨年度は当初計画していた手術手技の確立および成長因子を特定する実験を行う前に、慎重を期して予備実験を行った。具体的には昨年度行った基礎的実験 (超音波エコーを使って母体外から胎児胸腔内に生理的食塩水を注入) では、実験後にも妊娠が正常に継続され、正常に新生児が生まれた。その後そのこどもは正常に発育している。

今年度は継続して胎児気管閉塞術の予備実験を行った。胎児気管閉塞術には胎仔の気管閉塞のため先端にバルーンのついた胎児用の内視鏡を用いる。この内視鏡の位置は操作中に子宮内で母体・胎仔へダメージを与えないために大変重要である。

そこで我々は子宮内での内視鏡の位置を超音波画像上で目的部位へナビゲートするシステムを開発した。

このシステムと実際の術式に用いる内視鏡を使用して妊娠サルへの内視鏡位置確認の予備実験を行った。

次年度は子宮内内視鏡ナビゲーションシステム完成と気管内閉塞術の実施を予定している。

#### B-63 チンパンジーの口腔内状態の調査: う蝕・歯の摩耗・歯周炎・噛み合わせの評価を中心に

桃井保子, 花田信弘, 小川匠, 井川知子, 齋藤渉 (鶴見大・歯) 所内対応者: 宮部貴子

チンパンジー 11 個体 342 歯に対して歯科検診を実施した。そのうちう蝕歯は 16 歯、喪失歯は 3 歯であった。よって、う蝕経験歯を指す DMF 歯は 19 歯、DMF 指数は 1.45 であった。歯肉溝の深さは、342 歯中 317 歯が 4 mm 以下であった。歯周ポケット測定時に出血を認めなかったのは 6 個体、動揺歯を認めなかったのは 8 個体であった。著しいプラークの蓄積と歯石の沈着が 9 個体に認められた。また、年齢に応じて全顎的に顕著な咬耗を認めた。

う蝕歯はそのほぼ全てに破折を認めた。そのうち前歯は 11 歯であり、破折・う蝕歯は前歯部に集中している。よって、う蝕の原因は外傷に起因すると考えられる。歯肉溝の深さが 4 mm 以下である歯は全体の 92.7 % であり、そのほとんどが測定時の出血を認めなかった。深さ 4 mm の歯肉溝は健康な歯肉であると推察する。現在までに検診した個体のう蝕と歯周疾患から見る口腔健康状態は、口腔衛生に関する介入は皆無であり、プラークと歯石の多量の沈着を散見するにもかかわらず極めて良好といえることができる。この理由として、本研究所におけるチンパンジーが 100 品目を超える無加工のバランスの良い食餌を取っている事に着目している。

また、採取したプラーク内の細菌叢について DNA 解析によるピロシーケンス法を用いた結果、未知の細菌が存在する可能性が示唆され、*Streptococcus troglodytae* と命名した。

#### <発表概要>

チンパンジーの口腔内状態の調査: う蝕・歯の摩耗・歯周炎・噛み合わせの評価を中心に

桃井保子, 花田信弘, 小川匠, 野村義明, 今井奨, 岡本公彰, 井川知子, 齋藤渉, 宮之原真由, 笠間慎太郎, 山口貴央, 阿保備子 (鶴見大・歯), 宮部貴子, 友永雅己 (霊長研)

#### 口演

- 1) 「チンパンジー口腔由来のミュータンスレンサ球菌様細菌に関する研究」阿保備子, ほか (鶴見大学歯学会第 73 回例会, 鶴見大学会館メインホール, 2011.6.25)
- 2) 「京都大学霊長類研究所のチンパンジーの口腔健康状態とそのうち 1 個体に対する歯科処置について」齋藤渉, 山口貴央, 桃井保子 (日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 (第 134 回), 東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート, 2011.6.10, p.88.)
- 3) 「チンパンジー口腔由来のレンサ球菌の性状に関する研究」宮之原真由, ほか (第 60 回日本口腔衛生学会, 日本大学松戸歯学部, 2011.10.8-10, O-25) (口腔衛生学会雑誌 第 61 巻第 4 号 p.435)

#### ポスター

- 1) Okamoto M, et al. Pyrosequencing Analysis of Oral Flora isolated from Chimpanzees. The 45th Meeting of The Continental European Division of the International Association for Dental Research (CED-IADR), Budapest, Hungary, August 31- September 3, 2011. (No. 469) (国際歯科研究学会ヨーロッパ部会), Budapest, Hungary, August 31- September 3, 2011. <http://iadr.confex.com/iadr/ced11/webprogram/Paper151705.html>