

## Health Update

# 乳塩基性タンパク質(MBP)の 骨代謝改善効果

培養細胞および動物実験による知見

### ■はじめに

骨は硬いため、単にカルシウムの塊のような「無機質な組織」のように感じられるかもしれない。しかし、骨は活発に代謝が行われている「有機的でダイナミックな組織」である<sup>1)</sup>。

近年、高齢化にともない、骨の代謝疾患の一つである骨粗鬆症が深刻な問題となっている。骨粗鬆症になると、骨の体積当たりの骨量、すなわちコラーゲンなどの有機質である骨基質と、カルシウムなどの無機質である骨塩の両者が減少する。骨粗鬆症を予防または改善するためには、適切な量のカルシウムを摂取することが不可欠で

久米川正好

明海大学歯学部口腔解剖学第一

ある。さらに骨塩とともに骨基質を増加させるか、もしくは減少を抑えることも併せて必要である。

牛乳は、良質のカルシウム源として広く認識されている。さらに最近、乳清タンパク質中に存在する乳塩基性タンパク質 (Milk Basic Protein : MBP) が骨の代謝に影響し、骨粗鬆症の予防と改善に有効であることが、次第に明らかになってきた。

本稿では、まず骨の細胞とその機能について簡単に述べ、次にMBPがどのように骨の代謝に寄与するか、筆者らが骨由来細胞 (in vitro) および動物実験 (in vivo) で得た、最近の知見を中心に紹介する。

### ■骨の機能と構造

#### (1) 骨代謝

骨折した骨が治癒することからわかるように、骨は活発に代謝されている。すなわち、骨は成長後も一定の形、大きさを保ちながら、「造る」骨形成と「壊す」骨吸収を絶えず繰り返しているダイナミックな組織である。骨は、ただ硬いだけでなく、粘り強く、しなやかでなければ体外の物理的力にこたえられない。また、骨は活発に代謝していなければ、体内の生理的変化にすみやかにこたえられない。そのために、骨は絶えず古くなった骨を吸収、破壊し、常に新しい骨を形成していると考えられる。また、骨におけるカルシウム代謝は重要な骨代謝の一つであるというまでもない。

#### (2) 骨代謝に関与する細胞

骨は、約70%のリン酸カルシウムなどの骨塩および約30%のコラーゲンなどの有機質からなる骨基質と、数種類の骨の細胞群から構成されている。骨代謝は、主に3種類の細胞 (骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞) によって担われていると考えられる (図1)。これら細胞の構造と機能について概略を述べる<sup>2)</sup>。

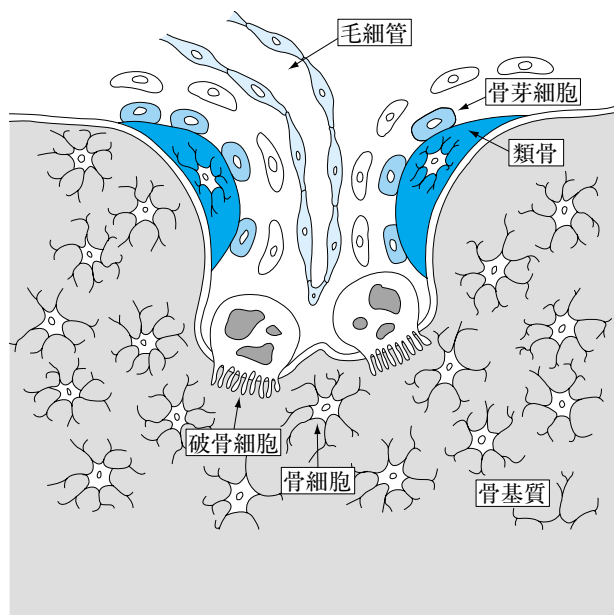


図1.骨を構成している細胞群の概念図

骨を構成する細胞群によって骨吸収、骨形成が繰り返され、骨代謝と骨改造 (リモデリング) が行われる

a) 骨芽細胞 (Osteoblast)

骨芽細胞は骨形成で中心的な役割を果たしている細胞である。形状は、立方体または円柱状の細胞で、骨組織表面に存在し、盛んにコラーゲンなどの骨基質タンパク質を産生している。この基質タンパク質にリン酸カルシウムからなるヒドロキシアパタイトの結晶が沈着し、硬い骨組織ができあがる。

このリン酸カルシウムの結晶の沈着を石灰化と呼んでいる。骨表面の骨芽細胞と石灰化の始まった直後の骨基質との間は類骨と呼ばれ、骨軟化症のように石灰化の障害があると類骨は増加する。一部の骨芽細胞はこの基質

の中に埋め込まれて、やがて骨細胞となる。

b) 骨細胞 (Osteocyte)

骨細胞は、骨基質中に最も多く存在し (1 mm<sup>3</sup>骨量中に約 2 万個)、骨代謝の中心的働きをしている細胞ではないかと考えられているが、科学的知見は少ない。骨細胞は、骨表面上の骨芽細胞が自ら産生した骨基質によって囲まれ埋め込まれた細胞であるが、すべての骨芽細胞が骨細胞になるわけではなく、約10-20%の骨芽細胞が骨細胞へ分化するといわれている。

骨細胞は、発達した細胞間ネットワークでお互いに結

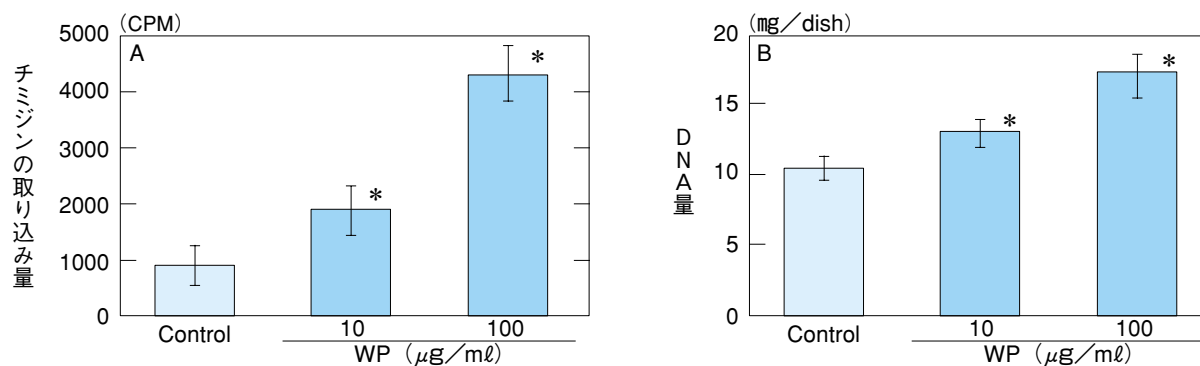


図2. 株化骨芽細胞の<sup>[3H]</sup>-チミジン取り込み量およびDNA量に及ぼす乳清タンパク質の効果

A: <sup>[3H]</sup>-チミジンの取り込み量 B: DNA量  
WP: 乳清タンパク質  
平均値 ± 標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

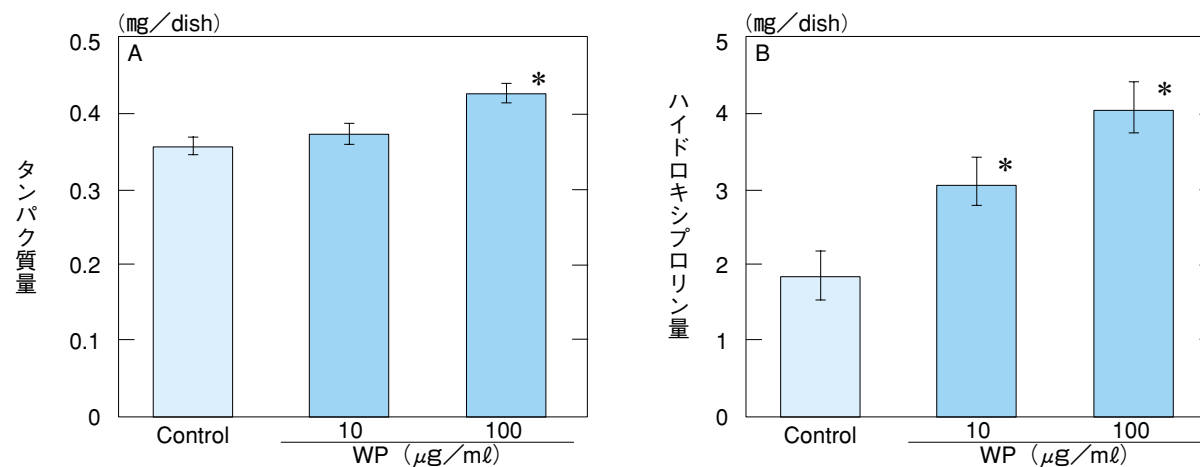


図3. 株化骨芽細胞のタンパク質量およびヒドロキシプロリン量に及ぼす乳清タンパク質の効果

A: タンパク質量 B: ヒドロキシプロリン量  
WP: 乳清タンパク質  
平均値 ± 標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

びついていることから、骨細胞を中心とした骨構成細胞間の情報交換が、盛んに行われていると考えられる。この細胞間相互作用は、機械的ストレスや骨芽細胞や破骨細胞の機能調節という観点からも重要な問題と考えられるが、その機構等は全く不明である。

c) 破骨細胞 (Osteoclast)

破骨細胞は、2 から数十の核を持つ直径20-100 μm の多核の巨細胞で、骨を溶解する細胞である。破骨細胞は、主に海綿骨表面に埋没したように存在している。破骨細胞には極性があり、骨表面に接した細胞膜には、シーリングゾーン (明帯) とラッフルボーダー (波状縁) と呼ばれる構造がある。

明帯は骨の認識、接着や運動に関与していると考えられている。波状縁は、酸 (H<sup>+</sup>) や種々のプロテアーゼ (カテプシンK、MMP-9など) を分泌し、アパタイト結晶やコラーゲンなどの骨基質を溶解する<sup>3)</sup>。

破骨細胞が骨基質を溶解し (骨吸収)、その後、骨芽細胞が骨基質を合成することによって、骨の形成や成長 (モデリング)、骨改造 (リモデリング) が起こると考えられている。

■ 骨芽細胞および破骨細胞に対する乳清タンパク質の効果<sup>4-6)</sup>

乳清タンパク質は、牛乳 1 ℓ 当たり 5 - 6 g 含まれて

おり<sup>7)</sup>、乳清から限外濾過、イオン交換クロマトグラフィーおよび透析などの方法で、乳糖やその他の成分を除くことにより調製される。この乳清タンパク質は、生理的に有効な成分を多く含むといわれている。

まず最初に、乳清タンパク質の骨形成に関係する骨芽細胞への影響を調べた。乳清タンパク質は、株化骨芽細胞MC3T3-E1<sup>8,9)</sup> およびMG63の [<sup>3</sup>H]-チミジンの取り込み量とDNA量を濃度依存的に増加させた (図2)。さらに、タンパク質量とコラーゲンの指標であるヒドロキシプロリン量も濃度依存的に増加させた (図3)。すなわち乳清タンパク質は、骨芽細胞を増殖させ、分化させることが明らかとなった。これらの活性成分は乳清タンパク質の塩基性画分に存在した。

次に、乳清タンパク質の破骨細胞に対する影響を検討した。破骨細胞の骨吸収活性は、一般に破骨細胞を骨または象牙片上で培養して形成される骨吸収窩の数と大きさで評価することができる。筆者らは、未分画の骨髓細胞を用いた骨吸収活性の測定法<sup>10,11)</sup>を開発した。この方法は、骨芽細胞などの細胞による間接的な作用と、破骨細胞への直接的な作用を併せて評価できる。さらに、既存の破骨細胞および新たな破骨細胞の形成とその活性を、よりin vivoに近い条件で評価できる系である。

既存の破骨細胞に対する乳清タンパク質の作用を評価したところ、濃度依存的に骨吸収活性を抑制した (図4)。さらに、6日間細胞を前培養して既存の破骨細胞を消失させた後、新たに形成される破骨細胞への乳清タンパク

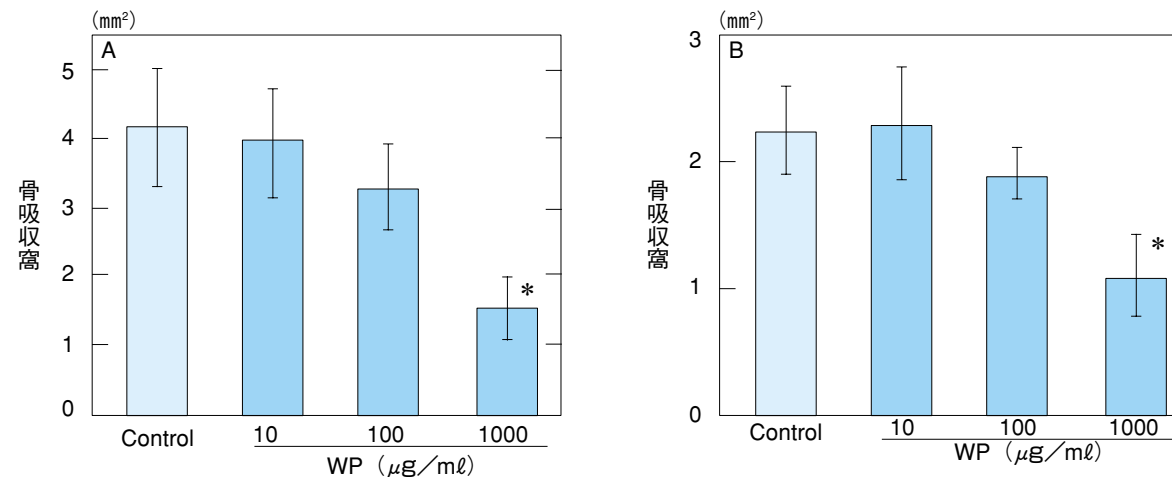


図4.未分画骨髓細胞中の既存の破骨細胞および新生破骨細胞の骨吸収活性に及ぼす乳清タンパク質の効果

A: 既存の破骨細胞の骨吸収活性 B: 新生破骨細胞の骨吸収活性  
 WP: 乳清タンパク質  
 平均値 ± 標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

質の作用を測定した結果、これも濃度依存的に破骨細胞の形成を抑制した(図4)。これらの結果から、乳清タンパク質は、直接または間接的に破骨細胞の骨吸収活性とその形成および分化を抑制していることが明らかとなった。この活性成分も、骨芽細胞への活性成分と同様に、塩基性画分に存在していた。

### ■骨芽細胞に対する乳塩基性タンパク質(MBP)の効果<sup>12)</sup>

MBPは、牛乳または乳清中の陽イオン交換樹脂に吸着されるタンパク質である。MBPは微量ではあるが、多くの生理活性成分が含まれている<sup>13)</sup>。そこで、牛乳よ

りMBPを分画、調製し、骨芽細胞に及ぼす効果について検討した。

その結果、MBPは、濃度依存的に株化骨芽細胞MC3T3-E1の増殖とコラーゲンの合成を促進した(図5、図6A)。また、株化骨芽細胞MG63においても骨形成のマーカであるPICP (pro-collagen type-1 c-peptide) 量を増加させた(図6B)。

これらの結果から、本MBPには、骨芽細胞を増殖させ、コラーゲン産生を高める成分が含まれていることが考えられた。また、MBPの活性は、乳清タンパク質よりも高いことから、乳清タンパク質にみられた効果は、MBPによってその多くが発現されたものと推定された。

本MBPの増殖活性は熱には安定であったが、プロナ

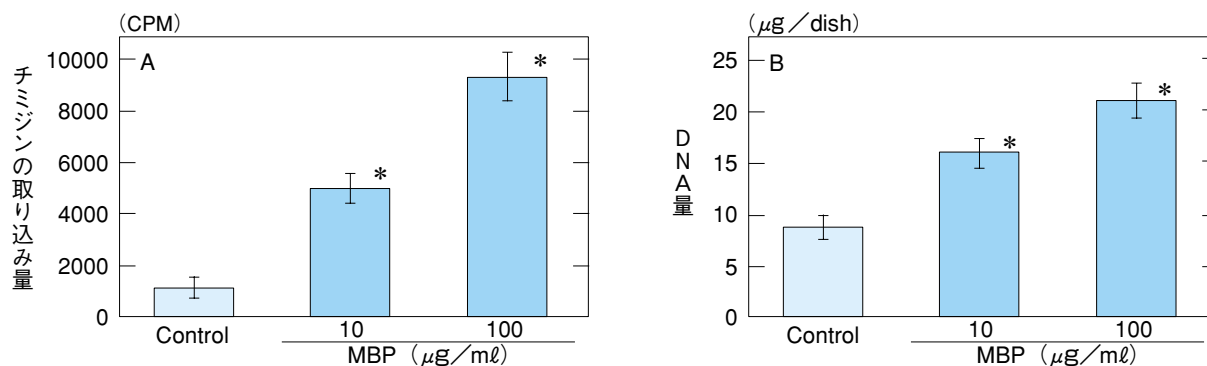


図5.株化骨芽細胞の<sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量およびDNA量に及ぼすMBPの効果

A: <sup>3</sup>H-チミジンの取り込み量 B: DNA量  
 平均値±標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

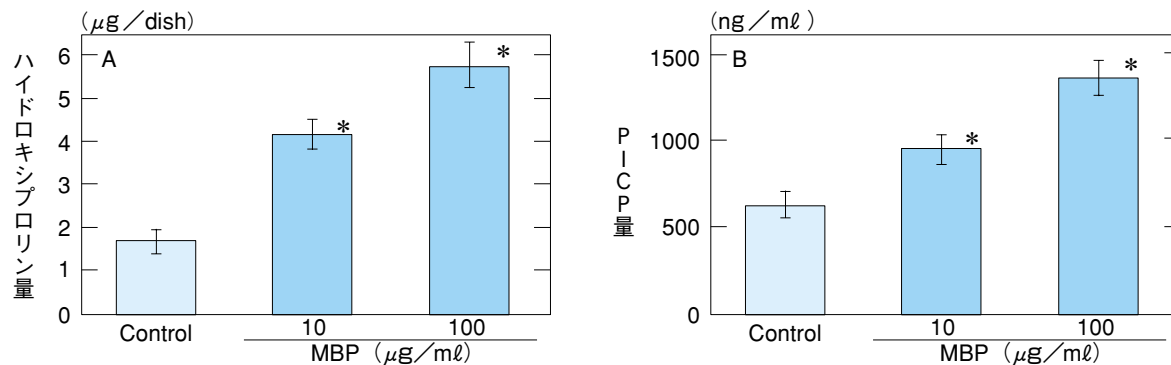


図6.株化骨芽細胞のヒドロキシプロリン量およびPICP量に及ぼすMBPの効果

A: ヒドロキシプロリン量 B: PICP量  
 平均値±標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

ーゼ処理で低下したことから、活性成分は、タンパク質もしくはペプチドであると推定した。ゲル濾過により分画すると、活性は比較的低分子領域に存在した(図7)。

### ■破骨細胞に対するMBPの効果<sup>12)</sup>

MBPの破骨細胞に及ぼす効果を、in vitroにおける骨吸収活性の評価系を用いて調べた。既存の破骨細胞に対し、MBPは濃度依存的に骨吸収活性を抑制した。また

単離した破骨細胞に対しても、濃度依存的にその活性を抑制した(図8)。このことは、MBPは破骨細胞に直接作用して、骨吸収活性を抑制していることを示すものである。

6日間細胞を前培養して、既存の破骨細胞を消失させた後の、新しく形成された破骨細胞に対しても、骨吸収活性を抑制した。MBPが破骨細胞の形成と分化を、直接抑制しているかを確認するため、造血幹細胞から分化した芽球細胞<sup>14)</sup>を用いて検討した。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>存在下

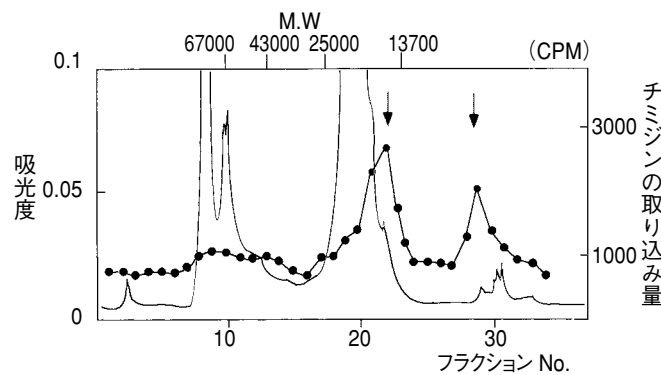


図7.乳清タンパク質のゲル濾過クロマトパターンと株化骨芽細胞の増殖活性  
— は280nmの吸光度、—●— は骨芽細胞の増殖活性、矢印は活性画分を示す

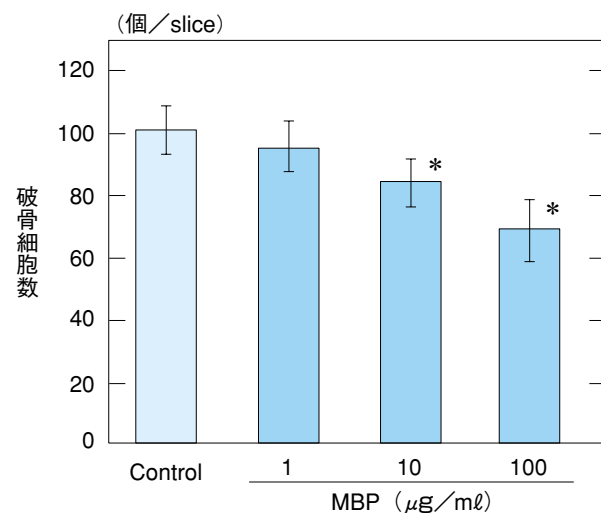


図9.造血幹細胞から分化した芽球細胞の破骨細胞様細胞形成に及ぼすMBPの効果  
平均値±標準偏差  
\* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

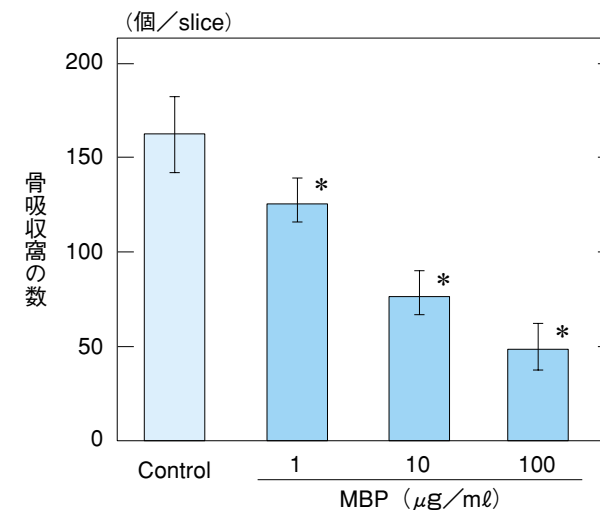


図8.単離破骨細胞の骨吸収活性に及ぼすMBPの効果  
平均値±標準偏差  
\* : Controlに対して統計学的に有意 (p < 0.05)

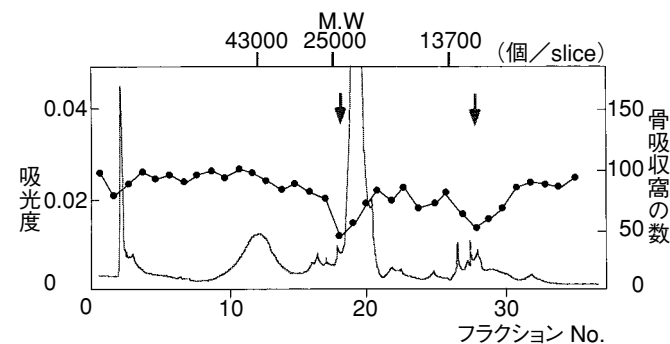


図10.乳清タンパク質のゲル濾過クロマトパターンと既存の破骨細胞の骨吸収活性  
— は280nmの吸光度、—●— は既存の破骨細胞の骨吸収活性を、矢印は骨吸収活性抑制画分を示す

でMBPを作用させると、酒石酸耐性酸ホスファターゼ (TRAP) 陽性で多核の破骨細胞様細胞の形成数は、濃度依存的に減少した (図9)。このことからMBPは直接的に前破骨細胞に作用して分化誘導を抑制していることも明らかとなった。

MBPのこれらの活性は、骨芽細胞の増殖活性と同様に熱に対して安定であった。ゲル濾過により分画すると、活性は比較的 low molecular weight 領域に存在した (図10)。

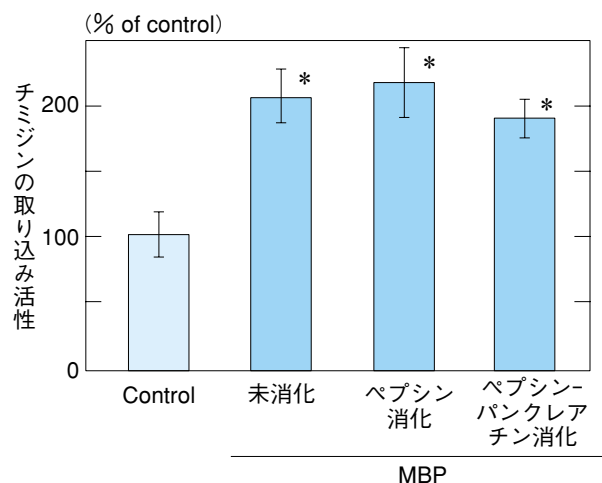


図11.MBPの株化骨芽細胞増殖活性に及ぼすペプシンまたはペプシン-パンクレアチン消化と吸収の影響  
反転腸管内液の骨芽細胞MC3T3-E1の<sup>3</sup>H-チミジン取り込み活性を比較  
平均値±標準偏差  
\*: Controlに対して統計学的に有意 (p<0.05)

## ■反転腸管を用いたMBP活性成分の吸収性<sup>5,6)</sup>

MBPに含まれる活性成分が、腸管から吸収されるかを、ラット小腸を用いた反転腸管法によって検討した。常法により、反転腸管を未消化MBP、ペプシンおよびペプシン-パンクレアチン消化MBPを溶解したリンゲル緩衝液に1時間浸漬し、反転腸管内液の活性を評価した。反転腸管内液は、MBPの消化、未消化に関係なく

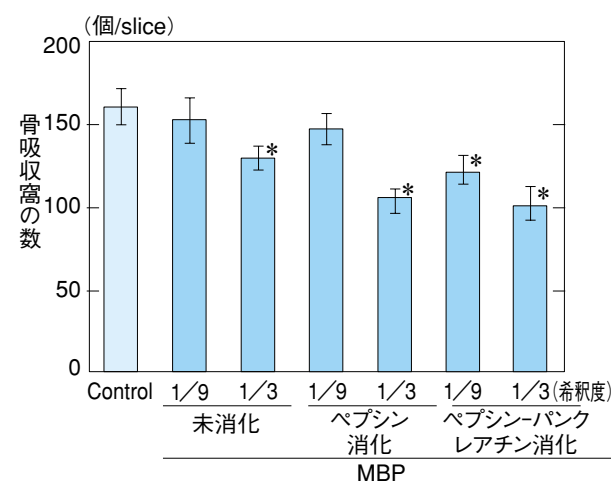


図12.MBPの破骨細胞の骨吸収抑制活性に及ぼすペプシンまたはペプシン-パンクレアチン消化と吸収の影響  
反転腸管内液未消化の未分画の骨髄細胞に存在する破骨細胞の骨吸収抑制活性を比較  
平均値±標準偏差  
\*: Controlに対して統計学的に有意 (p<0.05)

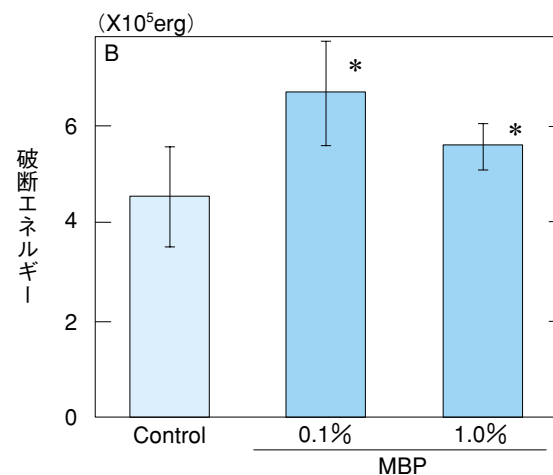
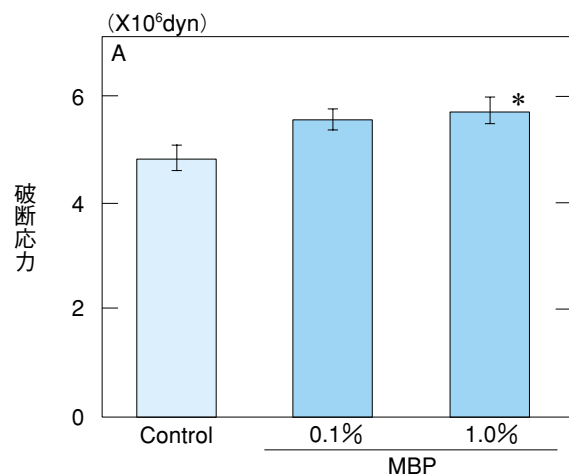


図13.骨量回復モデルラット大腿骨の破断応力および破断エネルギーに及ぼすMBPの効果

A: 破断応力 B: 破断エネルギー  
平均値±標準偏差 \* : Controlに対して統計学的に有意 (p<0.05)

いずれもMC3T3-E1細胞の数を増加させ、破骨細胞の骨吸収活性を抑制した（図11、12）。

この結果は、MBPの活性成分は、消化酵素処理により活性阻害されず、腸管から吸収されて作用することを示唆するものである。

### ■ラットの骨代謝に及ぼすMBPの作用<sup>15,16)</sup>

MBPは、in vitroで骨代謝に関与する細胞に対して有効に作用し、しかもその成分は腸管から吸収されることが確認された。したがって、経口的に摂取したこの成分

の効果が、in vivoで発現するかは大変興味深い。

そこで、卵巣を摘出した骨量回復モデルラットを用いて、MBPの骨代謝に及ぼす効果について検討した。まず6週齢で卵巣を摘出し、5週間低カルシウム飼料で飼育して骨量を減少させたラットに、MBPを0.1%、1.0%配合した飼料を3週間与えた。

その結果、MBPは、対照よりもラット大腿骨の破断応力および破断エネルギーを有意に高めた（図13）。破断応力は、3点折り曲げ法で骨を破断するのに要する瞬間的な最大応力であり、破断エネルギーは骨が破断されるまでに要する力の積分値である。破断応力は、骨塩量

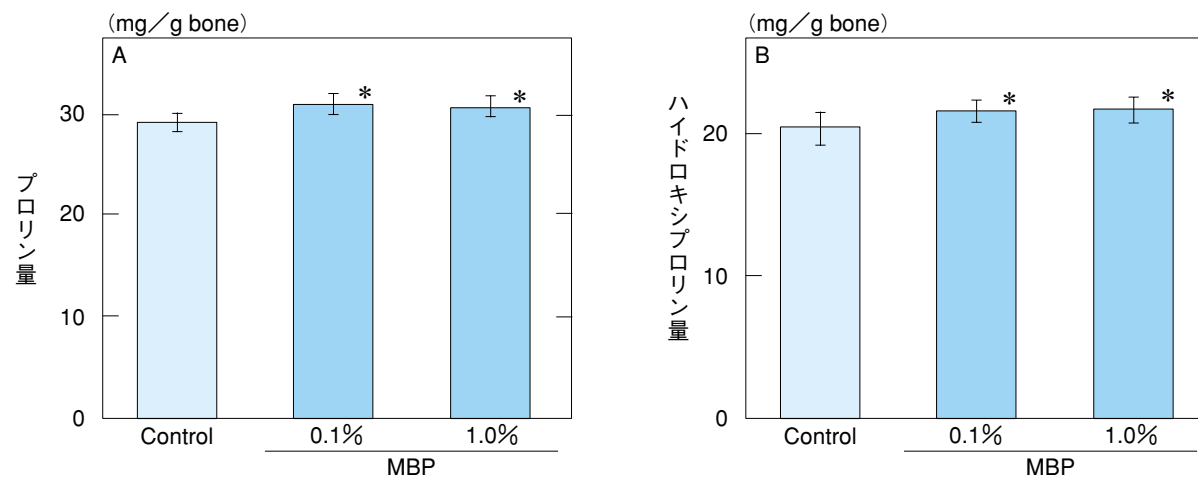


図14.骨量回復モデルラット大腿骨中のプロリンおよびヒドロキシプロリン含量に及ぼすMBPの効果

A：プロリン量 B：ヒドロキシプロリン量  
 平均値±標準偏差 \*：Controlに対して統計学的に有意（ $p < 0.05$ ）

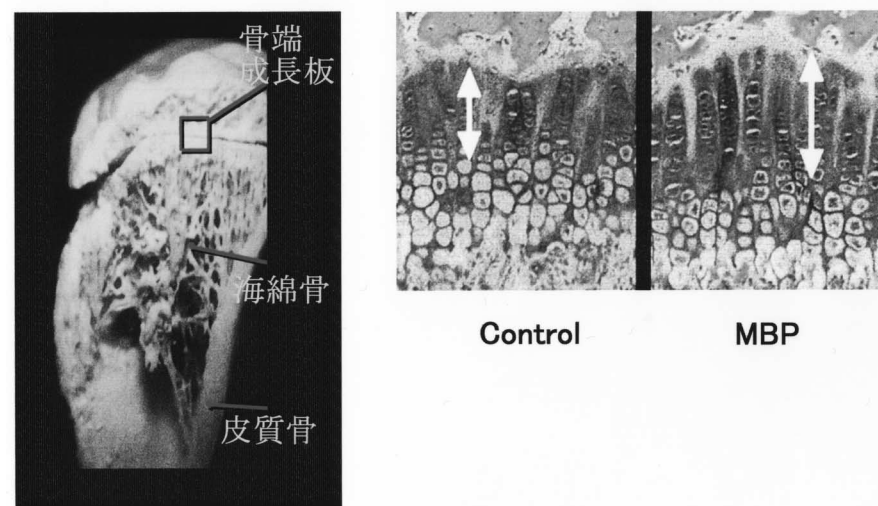


図15.骨量回復モデルラット脛骨の骨端成長板に及ぼすMBPの効果

骨端成長板付近を観察し、静止軟骨層の長さ（矢印）をcontrol群とMBP群で比較

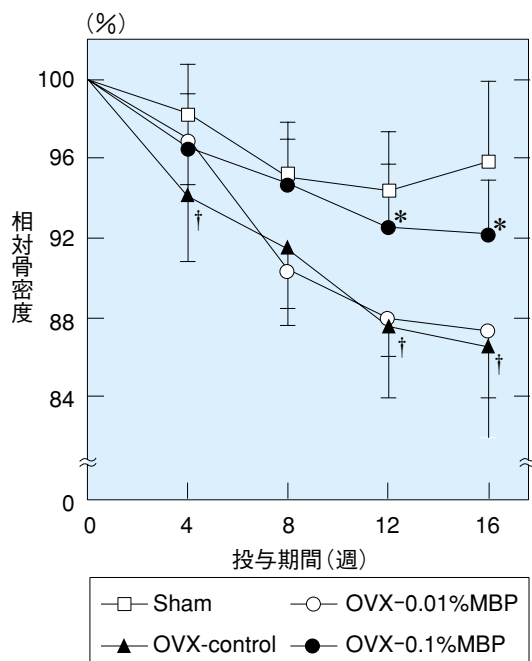


図16.加齢骨量減少モデルラットの大腿骨骨密度の経時的变化

骨密度：0週を100とした相対値で表示

Sham：偽手術ラット

OVX-control：加齢骨量減少モデルラット

OVX-0.01%MBP：加齢骨量減少モデルラット

(0.01%MBP配合飼料を摂取)

OVX-0.1%MBP：加齢骨量減少モデルラット

(0.1%MBP配合飼料を摂取)

平均値±95%信頼区間 n=7

\*：OVX-controlに対して統計学的に有意 (p<0.05)

†：ShamとOVX-control間で統計学的に有意 (p<0.05)

表1.骨のパラメーター

Group	Sham	OVX-control	OVX-0.01%MBP	OVX-0.1%MBP
骨塩量 (mg)	382±36	325±36 <sup>b</sup>	338±24	347±13
骨密度 (mg/cm <sup>2</sup> )	133±7	118±7 <sup>b</sup>	119±4	124±6 <sup>a</sup>
破断応力 (×10 <sup>6</sup> dyn)	24.7±4.3	19.7±3.1 <sup>b</sup>	19.7±3.0	21.4±4.0
破断エネルギー (×10 <sup>5</sup> erg)	14.8±4.1	9.1±3.0 <sup>b</sup>	9.5±2.6	12.9±3.8 <sup>a</sup>

Sham：偽手術ラット

OVX-control：加齢骨量減少モデルラット

OVX-0.01%MBP：加齢骨量減少モデルラット (0.01%MBP配合飼料を17週間摂取)

OVX-0.1%MBP：加齢骨量減少モデルラット (0.1%MBP配合飼料を17週間摂取)

17週間投与後に測定 (平均値±標準偏差 n=7)

<sup>a</sup>：OVX-controlに対して統計学的に有意 (p<0.05)

<sup>b</sup>：ShamとOVX-control間で統計学的に有意 (p<0.05)

と骨基質量の両者を反映し、破断エネルギーは主に骨基質を反映していることから、MBPは、大腿骨の骨基質量の減少を抑え、結果として骨破断応力、破断エネルギーを高く維持したものと推定される。

事実、MBPは大腿骨のヒドロキシプロリン量およびプロリン量を有意に増加させ骨基質であるコラーゲンの合成を促進させた (図14)。また、0.1%のMBPを含む飼料を与えると、脛骨の骨端成長板を有意に伸長し、軟骨性の骨化、骨成長にも有効であることを強く示唆した (図15)。

さらに、加齢ラットの卵巣を摘出して作成した閉経後の骨量減少モデルラットを用いてMBPの効果を検討した。0.01%および0.1%のMBP添加食を与えると、骨密度の減少を有意に抑制し、大腿骨の破断応力および破断エネルギーを高く保持した (表1、図16)。組織学的解析から、MBPの海綿骨の減少抑制効果も確認されている (図17)。MBP投与で、骨吸収のマーカーである尿中のデオキシピリジノリン量が有意に減少することも併せて測定しており (図18)、MBPは、直接破骨細胞に作用して骨吸収活性を抑制することにより、骨量の減少を抑えたものと考えられる。

これらの一連の検討結果から、MBPは、in vivoにおいても骨代謝に有効に作用し、成長期における骨成長、若齢期における骨代謝改善および閉経後の骨量減少の予防と改善に非常に効果的であると考えられる。なお、乳清タンパク質も卵巣摘出ラットに対して同様の効果を有することが報告<sup>17,18)</sup> されている。

## ■MBPの有効成分の同定<sup>19,20,21)</sup>

まず、骨芽細胞に対して増殖活性を有する成分の



MBPからの単離同定を試みた。MBPを加熱、エタノール処理して濃縮後、各種のクロマトグラフィー（イオン交換、ゲル濾過、逆相）を行った。骨芽細胞への増殖活性は、2つの画分に存在した。それぞれのアミノ酸配列から、分子量17kDaで血液凝固因子の高分子キノーゲンの分解物であるフラグメント1・2および分子量10kDaの核内DNA結合タンパク質と相同性のあるHMG様タンパク質であった。

一方、破骨細胞の骨吸収活性を抑制する成分は、破骨細胞の骨吸収に重要な役割を果たすカテプシンを阻害するミルクシスタチンであることが明らかにされている<sup>16)</sup>。

### ■まとめ

牛乳、乳製品は、良質のカルシウムの供給源であることが広く認識されている。さらに筆者らは、乳清タンパ

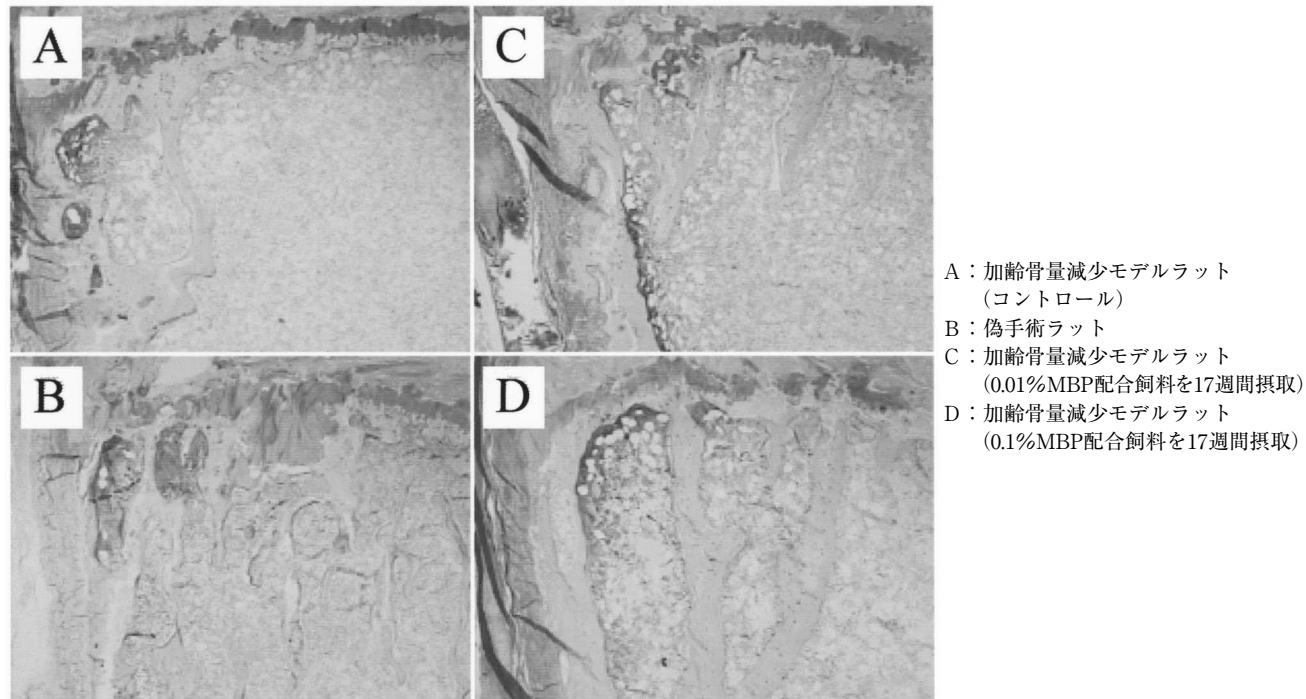


図17.加齢骨量減少モデルラットの脛骨の海綿骨組織

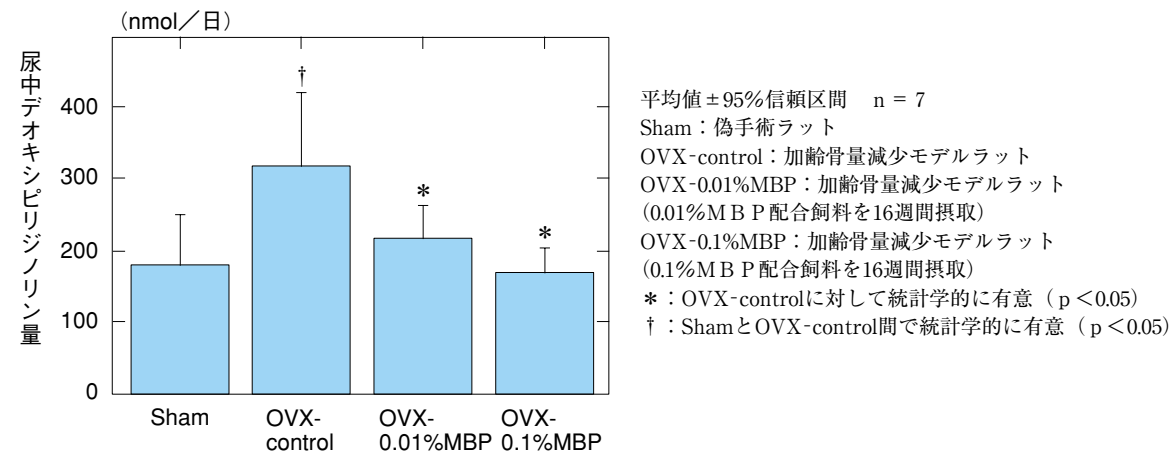


図18.加齢骨量減少モデルラットの尿中デオキシピリジノリン量に及ぼすMBPの効果

ク質に含まれるMBPが骨代謝に有効に作用することを明らかにした。

すなわちMBPは、株化骨芽細胞の増殖および分化を促進し、破骨細胞に対しては、その骨吸収活性および形成を抑制した。またin vivoでは、MBPの経口摂取により骨成長を促進するとともに、骨粗鬆症モデルラットに対して大腿骨の骨基質量、骨密度の減少を抑制し、骨破断応力と破断エネルギーを高く維持させた。

これらの結果から、MBPは骨代謝の改善、ひいては骨粗鬆症の予防と改善に、大変有効であると考えられる。

#### ■参考文献

- 1) Christakos S., and Goldring S et al. : in “Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism” (Favus MJ ed), (1997) Lippincott-Raven
- 2) Erlebacher A., and Filvaroff E. T. et al. : *Cell*, **80** : 371 (1995)
- 3) Rifkin B. R., and Gay C. V. : *Biology and physiology of the osteoclast*, (1992) CRC
- 4) 高田幸宏、八尋政利、中島一郎：乳成分のカルシウム吸収および骨代謝に及ぼす効果：牛乳成分の特性と健康（山内邦夫、今村経明、守田哲朗編）、p171 (1993) 光生館、東京
- 5) Takada Y., Aoe S. and Kumegawa M. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **223** : 445 (1996)
- 6) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M., Aoe S. : *Int. Dairy J.*, **7** : 821 (1997)
- 7) Renner E. : *Milk Protein* (古山淳三、八尋政利、五十嵐勢男、大西美則、篠原邦晴訳)、p87 (1983) 雪印乳業技術研究会、東京
- 8) Kodama H., Amagi Y., Sudo H., Kasai S. and Yamamoto S. : *Jpn. J. Oral Biol.*, **23** : 899 (1981)
- 9) Sudo H., Kodama H., Amagi Y., Yamamoto S. and Kasai S. : *J. Cell Biol.*, **96** : 191 (1983)
- 10) Takada Y., Kusuda M., Hiura K., Sato T., Mochizuki H., Nagao Y., Tomura M., Yahiro M., Hakeda Y., Kuwashima H. and Kumegawa M. : *Bone and Miner.*, **17** : 347 (1992)
- 11) 高田幸宏、住谷光治、久米川正好：骨吸収窩 (pit) 形成能による骨吸収活性の定量的解析法：骨形成と骨吸収およびそれらの調節因子II (須田立雄編)、p224 (1995) 廣川書店、東京
- 12) 高田幸宏、青江誠一郎 : *Milk Science*, **47** : 155 (1998)
- 13) Francis G., Regester G. O., Webb H. A. and Ballard F. J. : *J. Dairy Sci.*, **78** : 1209 (1995)
- 14) Kurihara N., Suda T., Miura Y., Nakamichi K., Kodama H., Hiura K., Hakeda Y. and Kumegawa M. : *Blood*, **74** : 1295 (1989)
- 15) Kato K., Toba Y., Matsuyama H., Yamamura J., Matsuoka Y., Kawakami H., Itabashi A., Kumegawa M., Aoe S. and Takada Y. : *J. Food Biochemistry*, **24** : 467 (2000)
- 16) Toba Y., Takada Y., Yamamura J., Tanaka M., Matsuoka Y., Kawakami H., Itabashi A., Aoe S. and Kumegawa M. : *Bone*, **27** : 403 (2000)
- 17) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M. and Aoe S. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **43** : 199 (1997)
- 18) Takada Y., Kobayashi N., Kato K., Matsuyama H., Yahiro M. and Aoe S. : *Nutr. Res.*, **17** : 1709 (1997)
- 19) Yamamura J., Takada Y., Goto M., Kumegawa M. and Aoe S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269** : 628 (2000)
- 20) Yamamura J., Takada Y., Goto M., Kumegawa M. and Aoe S. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **261** : 113 (1999)
- 21) 青江誠一郎：食用加工油脂技術研究会報、**77** : 1 (1998)

#### 著者略歴

久米川正好 (くめがわ・まさよし) 徳島県出身

昭和39年 大阪大学大学院歯学研究科歯学博士課程修了

同 年 大阪大学歯学部助手

昭和43年 大阪大学歯学部口腔解剖学助手

昭和45年 城西歯科大学口腔解剖学 (現 明海大学歯学部) 助教授

昭和46年 城西歯科大学口腔解剖学 (現 明海大学歯学部) 教授

現在に至る (歯学博士)

専門 : Bone Cell Biology