

SS2

硬組織研究の将来をになう若手研究者たち

8月29日(水) 16:00-18:00 C会場 (北海道大学学術交流会館 大講堂)

座長・世話人

高橋直之

(松本歯大・総歯研・硬組織疾患制御再建学)

宇田川信之

(松本歯大・歯・口腔生化)

SS2-1：破骨細胞分化の分子機構

中島友紀 (東京医歯大院・分子情報伝達学)

SS2-2：破骨細胞におけるトランスサイトosisとL-グルタミン酸シグナル

上原俊介 (松本歯大・歯・口腔生化学)

SS2-3：軟骨細胞を操る新分子：分子機能の再発見

久保田 聡 (岡山大院・医歯薬学総合・口腔生化・分子歯科学)

SS2-4：骨芽細胞および脂肪細胞への分化方向調節メカニズム

波多賢二 (大阪大院・歯・生化学)

SS2-5：進行性骨化性線維異形成症 (FOP) における骨形成

片桐岳信 (埼玉医大・ゲノム・病態生理部門)

SS2-6：上皮 - 間葉相互作用による象牙芽細胞の分化

福本 敏 (九州大院・歯・小児口腔医学)

サテライトシンポジウム「硬組織研究の将来をになう若手研究者たち」を企画して

高橋直之 松本歯大・総歯研・硬組織疾患制御再建学
宇田川信之 松本歯大・歯・口腔生化

ここ数年間の硬組織研究の進展は目を見張るものがあり、日本の研究もその進展に大いに貢献している。また、この貢献に対する歯学部領域の研究者の果たしている役割も大変に大きいと実感している。私たちは、硬組織に存在する細胞に焦点をあてたサテライトシンポジウムを企画した。そこで、破骨細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、エナメル牙細胞および象牙芽細胞を研究している若い先生方に演者をお願いした。研究対象である細胞が異なるため、連続性のあるシンポジウムにはならないが、硬組織研究の最前線の息吹が感じられるシンポジウムになることを期待したい。

破骨細胞分化の分子機構

中島友紀

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・分子情報伝達学

破骨細胞分化因子receptor activator NF- κ B ligand (RANKL)は破骨細胞の分化を司り、骨吸収のレベルを決定する中心的な因子であることから、その細胞内シグナル伝達機構は、分化メカニズムの解明と治療標的の同定という両方の意味で注目を集めている。RANKL誘導遺伝子の網羅的トランクリプトーム解析の結果、活性化T細胞におけるサイトカイン産生で重要な役割を果たす転写因子と考えられてきたNFAT(nuclear factor of activated T cells)ファミリーに属する分子であるNFATc1が、破骨細胞分化の過程で最も強く誘導される転写因子であり、細胞および個体レベルの解析から破骨細胞分化に必須な役割を担うことが明らかとなった。この発見を契機とし受容体RANKとNFATc1および他の転写因子との間を担う分子機構がグローバルレベルで明らかにされつつある。本シンポジウムでは、我々の最近の知見を含めて、これまで明らかにされてきた破骨細胞分化の分子機構を概説する。

破骨細胞におけるトランスサイトーシスと L-グルタミン酸シグナル

上原俊介

松本 歯大・歯・口腔生化学

破骨細胞は、波状縁から骨分解産物をエンドサイトーシスにより取り込み、バソラテラル側から放出する。このトランスサイトーシスと呼ばれる過程の詳細は不明である。

我々は、トランスサイトーシス小胞に小胞型グルタミン酸輸送体(Vesicular glutamate transporter; VGLUT)1 が発現していることを見出した。VGLUT は、神経細胞においてシナプス小胞内への L-グルタミン酸(L-Glu)濃縮に必須のタンパク質である。破骨細胞において、L-Glu はトランスサイトーシス小胞内に濃縮されており、Ca²⁺及び cAMP 依存的に骨分解産物と共に分泌された。また、分泌された L-Glu は、トランスサイトーシスと骨吸収を阻害した。さらに、VGLUT1 遺伝子欠損マウスは4ヶ月で顕著に骨量が減少した。すなわち、破骨細胞からトランスサイトーシスにより放出される L-Glu は、オートクライン的な破骨細胞機能阻害因子であると考えられる。

本講演では、トランスサイトーシスの機構と骨組織における L-Glu シグナルについて概説したい。

軟骨細胞を操る新分子：分子機能の再発見

久保田 聡

岡山大院・医歯薬学総合・口腔生化・分子歯科学

ヒトゲノム配列が明らかにされた現在では、もはや全く未知のタンパク質など我々の中には存在しない。しかし既知とされたタンパク質がその名を裏切るかのような機能を発揮し、研究者に新鮮な驚きを与える機会は今も豊かにある。近年我々の研究グループでは、内軟骨性骨形成や軟骨組織修復に中心的役割を果たす分子として CCN2 に注視しつつ、軟骨細胞分化、成長の分子機構を探って来た。その過程でやはり、全く予想外の分子が CCN2 を通じて軟骨細胞を制御していることを知るに至った。本日紹介するそんな分子のひとつは、細胞内で核と細胞質を往復することで知られるタンパク質で、これはニワトリ軟骨細胞内で *ccn2* mRNA の 3'-非翻訳領域(3'-UTR)に特異的に結合して分解に導く転写後調節を行っている。いまひとつはマトリクスメタロプロテアーゼの一種であり、これは軟骨細胞核にあってヒト *ccn2* の転写を活性化する。我々の発想より自由なこれら分子の振舞いは、軟骨組織を造り支えるシナリオの新たな局面を浮き彫りにするであろう。

骨芽細胞および脂肪細胞への分化方向調節メカニズム

波多賢二

大阪大院・歯・生化学

老化あるいは骨粗鬆症においては、骨量減少に伴って骨髄中の脂肪細胞が増加することが古くから報告されている。骨芽細胞と脂肪細胞は共通の未分化間葉系細胞をその起源とすることから、骨粗鬆症では、未分化間葉系細胞の分化方向が脂肪細胞に傾き、骨芽細胞分化が低下していると考えられる。したがって、骨量の回復には、未分化間葉系細胞から骨芽細胞および脂肪細胞への分化方向を調節する制御機構の解明が重要であると考えられる。最近、我々は、転写因子 C/EBP β のアイソフォーム LIP が、脂肪細胞分化を抑制する一方で、Runx2 の転写共役因子として機能することにより、骨芽細胞分化を促進することを見出し、未分化間葉系細胞の分化方向制御における LIP の重要性を明らかにした。本シンポジウムでは、これら研究結果と最新の知見に基づいて、未分化間葉系細胞から骨芽細胞ならびに脂肪細胞への分化方向制御メカニズムについて考察したい。

進行性骨化性線維異形成症（FOP）における骨形成

片桐 岳信

埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター

平成 19 年 3 月、厚生労働省の特定疾患対策懇談会に於いて、進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, FOP）と呼ばれる疾患が新規の難病として認定された。FOP は、全身の筋組織で異所性骨化が進行する極めて希な遺伝性疾患である。本疾患は、外傷や医療行為によって筋組織が傷害されると急速に骨化が進行するため、バイオプシーや異所性骨の除去など外科的処置も禁忌とされる。しかし、歯科治療によって顔面が骨化し、開口障害を来した例が複数報告されており、歯科領域における本疾患の理解が強く望まれている。我々は国内の症例で遺伝子を解析し、筋組織内で異所性骨を誘導する BMP の受容体（ALK2/ACVR1）遺伝子の点変異を確認した。さらに、この変異により受容体が BMP 非依存的に活性化され、受容体を発現した細胞で骨芽細胞分化が進行する可能性等を報告する。

上皮—間葉相互作用による象牙芽細胞の分化

福本 敏

九州大学大学院歯学研究院・口腔保健推進学講座・小児口腔医学分野

歯の発生は、口腔上皮と歯原性間葉細胞の相互作用によって制御されている。象牙芽細胞は、歯原性間葉細胞由来の硬組織形成細胞であり、その性状は骨芽細胞と類似している。しかしながら、象牙質に特異的な細胞外基質の分泌や、最終的に硬組織内に取り込まれない点で、骨芽細胞と異なる。我々は歯原性間葉細胞株より、FACS を用いて SP (side population) 細胞を調整し、大量培養を行うことに成功した。この SP 細胞は、通常の幹細胞と同様に多分化能を示し、神経細胞、脂肪細胞、軟骨細胞、骨芽細胞あるいは象牙芽細胞様細胞に分化する。また、象牙芽細胞への分化に関しては、歯原性上皮由来の細胞外マトリックスの存在は全く影響を及ぼさず、上皮由来の細胞増殖因子が主にその制御に関わっていること明らかにした。我々は今回、新しい歯原性間葉由来 SP 細胞の調整法と、上皮—間葉相互作用の *in vitro* の解析法を紹介する。