

難治疾患研究所 分子薬理学分野

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10
難治疾患研究所7階 (2010年度以降は、11期棟)
Tel&Fax 03-5280-8067
ホームページ <http://www.tmd.ac.jp/mri/mp/index.html>



メンバー
教授 野田政樹 技術補佐員 1名
准教授 江面陽一 事務補佐員 3名
助教 早田匡芳 大学院生(博士)6名
特任講師 邊見弘明 計16名(女性7名)
特任講師 中元哲也
特任講師 納富拓也

研究室の一日は朝8時半から約60分のセミナーで始まります。セミナー終了後は各自のペースで研究することができます。研究テーマは基本的に個々のバックグラウンドや希望を考慮して決定されます。

研究室見学は随時受け付けます。
問い合わせ先: 野田政樹
03-5280-8066, noda.mph@mri.tmd.ac.jp

本研究室は、グローバルCOEプログラム
「歯と骨の分子疾患科学の国際教育研究拠点
-デント・メディクスのインテリジェンスハブ-」
(<http://www.tmd.ac.jp/mri/coet/GCOE/gcoetop.html>)

の事業推進を担当する研究室です。GCOEプログラムの目的は、歯と骨疾患分野において、世界トップクラスの研究センターを形成する事です。本GCOEの特色である選抜型重点教育の対象であるアドバンスト・インターナショナル・スーパースチューデント(AISS学生)の教育を行っています。AISS学生は、ゲノム科学、ナノサイエンス、COE総合講義を受け、手厚い経済的支援の対象となりますので、意欲的な学生を募集しています(選抜試験ならびに支援内容についてはホームページ参照<http://www.tmd.ac.jp>)。

<研究目標>

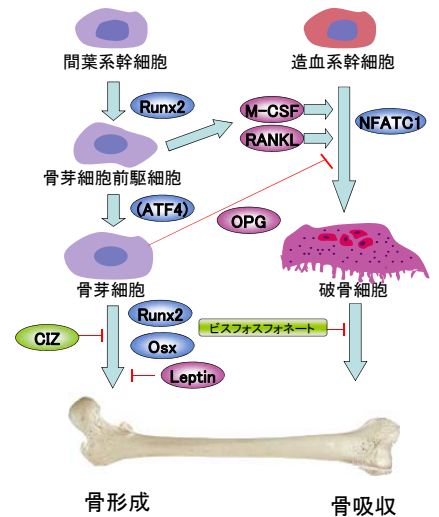
本研究室では、骨粗鬆症・関節症をはじめとする骨関節・硬組織疾患の病因解明ならびに治療法の確立を目指しています。骨形成に関わる骨芽細胞ならびに骨吸収に関わる破骨細胞によるカルシウム代謝を中心とするミネラル調節機構を分子レベルで解明することを目標としています。

1. 骨芽細胞分化の制御に関わる遺伝子の機能解析。
2. 遺伝子ノックアウトマウスを用いた、メカニカルストレス及び骨代謝に関与する遺伝子の機能解析。
3. 骨欠損部における骨再生学的研究。
4. 微小重力(宇宙)等の物理学的環境因子の骨芽細胞機能への影響の細胞生物学的研究。

キーワード

骨形成 骨関節疾患 関節再建 骨粗鬆症 骨欠損 ナノサイエンス

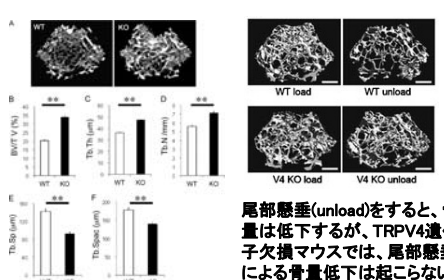
骨芽細胞と破骨細胞の 分化制御機構の概略図



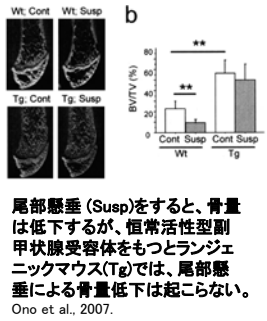
1.メカニカルストレスと骨形成に関する研究

骨粗鬆症の原因の一つとして、寝たきりなどの非荷重状態があげられます。しかしながら、非荷重状態によって誘導される骨量減少がどのように引き起こされるかについては未解明な部分が多く残されています。本研究室では、非荷重状態を尾部懸垂マウスモデルなどにより模倣し、そのメカニズムを調べています。

1. アンギオテンシンII 2型受容体阻害により、骨量が増加する。(Izu et al., J Biol Chem, 2009)
2. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4)遺伝子欠損は、非荷重によって誘導される骨量低下を抑制する。(Mizoguchi et al., J Cell Physiol 2008)
3. 骨芽細胞系における恒常活性型副甲状腺ホルモン受容体シグナリングは、非荷重により誘導される骨吸収を抑制する。(Ono et al., J Biol Chem 2007)
4. オステオポンチンは、骨髄細胞へのメカニカルストレス依存的なシグナルに必要とされる (Ishijima et al., J Endocrinol 2007)
5. Runx2は生体で骨芽細胞活性と骨形成を変化させる非荷重の標的である。(Salingcarnboriboon et al Endocrinology 2006)



尾部懸垂(unload)をすると、骨量は低下するが、TRPV4遺伝子欠損マウスでは、尾部懸垂による骨量低下は起こらない。大腿骨の3次元μCT像。Mizoguchi et al., 2008.



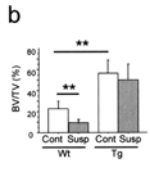
尾部懸垂(Susp)をすると、骨量は低下するが、恒常活性型副甲状腺受容体をもつトランジェニックマウス(Tg)では、尾部懸垂による骨量低下は起こらない。Miyai et al., 2009.

AT2遺伝子欠損により、骨量が増加する。
(A) AT2遺伝子欠損マウスの大
腿骨の3次元μCT像
(B-F) 骨量の定量。
Izu et al., 2009.

2.ノックアウトマウスを用いた骨代謝に関する遺伝子の機能解析

骨代謝に関わる遺伝子を同定することは、骨リモデリングの分子メカニズムを解明する上で重要です。本研究室では、主に、骨形成に関わる遺伝子のノックアウトマウスを、骨形態計測学の解析、分子生物学的解析を行い、各遺伝子の生体での骨リモデリングにおける役割を調べています。

1. ANA遺伝子欠損は、転写を介して骨形成因子によって誘導される異所性骨形成を促進する。(Miyai et al., J Biol Chem, 2009)
2. JunDは骨形成を抑制し、エストロゲン枯渇によって誘導される骨量低下に寄与する。(Kawamata et al., J Cell Biochem, 2008)
3. 骨芽細胞に発現する核内ジクフィンガータンパク質Schnurri-2遺伝子欠損マウスは、骨リモデリング低下を伴う骨量低下を呈する。(Saita et al., J Biol Chem 2007)
4. Cnot7遺伝子欠損マウスは、骨量増加の表現型を示し、BMPシグナルが促進される。(Washio-Oikawa et al., J Bone Miner Res 2007)
5. 核一細胞質シャトリングタンパク質Cizは、BMPIによって誘導される骨形成を抑制することにより、成体の骨量を減少させる。(Morinobu et al., 2005 J Exp Med).



ANA遺伝子欠損は、筋肉内へのBMP移植後の骨形成を促進する。
(A) 移植に用いたCHP-PEG (左)。CHP-PEGを筋肉内移植後のX-線像 (右)。
(B) BMPを含むCHP-PEGによって形成された新生骨。
(C) 異所性新生骨の骨量。
Miyai et al., 2009.

3.骨基質関連と骨形成遺伝子に関する研究

オステオポンチン(OPN)は骨組織中に存在する非コラーゲン性の細胞外マトリックスタンパク質の一つです。OPN欠損マウスは普通に飼育する限りではその骨組織に異常は見られませんが、このマウスに実験的骨粗鬆症モデルである卵巣摘出や尾部懸垂を施しても骨量が減少しないことを発見しました。OPNは、外来刺激に応じた骨量の増減応答に深く関わっていることが明らかにされました。

大規模な骨欠損部を再生させる事は重要な研究課題です。本研究室では、骨再生能を持つ物質を含むナノゲルを骨欠損部へ移植する事によって、骨欠損部を治癒させる骨再生学的研究を展開しています。

1. 骨芽細胞による骨形成は、骨成長因子の新規担体としてナノゲル架橋のハイドロゲルを用いることによって、誘導される。(Hayashi et al., J Cell Physiol 2009)
2. ヒト滑膜由来の間葉系幹細胞の軟骨形成過程における、シグネチャー遺伝子のCpGアイランドのメチレーション状態。(Ezura et al., Arthritis Rheum 2009)
3. オステオポンチンは、骨芽細胞において、副甲状腺ホルモン受容体シグナルを負に調節する。(Ono et al., J Biol Chem 2008)
4. 核一細胞質シャトリング転写因子であるCizは、I型コラーゲンのC-プロペプチドと相互作用する。(Hayata et al., Biochem Biophys Res Commun 2008)
5. マウスにおけるEP4アゴニストによる骨量増加作用はオステオポンチン遺伝子欠損により増強される。(Kato et al., J Endocrinol 2007)



BMPを含有するCHPA/ハイドロゲル移植によって、マウス頭蓋骨の重篤な欠損が治癒する。ゲルを移植後4週間の頭蓋骨のμCT像。Hayashi et al., 2009.

恒常活性型副甲状腺ホルモン受容体をもつオステオポンチンノックアウトマウスの骨量は著しく増加する。caPPR2OPN KOマウスの大
腿骨の3次元μCT像。
Ono et al., 2008.