

「ゲノム応用医学の最前線」

要旨集

日時：2014 年 2 月 25 日（火）13：00～16：00

場所：東京医科歯科大学 特別講堂（歯科棟南 4 階）

ごあいさつ

稲澤 謙治

東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター センター長



このたび、第39回大学院医歯学総合研究科大学院セミナーと第7回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウムを共催させて頂くこととなりました。当センターは骨・骨軟部・歯科口腔領域などを包含する硬組織疾患の臨床と基礎の統合オミックスによる疾患研究を実施しています。具体的には、文部科学省による平成22年度からの「先端硬組織疾患ゲノム・ナノサイエンス統合プロジェクト」、平成23年度からの「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」などの支援により医歯融合研究を推進し、難病克服のための画期的な診断・治療・予防法の開発を目指しています。

ところで、平成19年に開発された次世代型シーケンス解析装置は医療に革命をもたらしました。全ゲノム配列解析による難病の原因遺伝子の解明や、個々のがんの遺伝子異常に基づいた分子標的薬の開発などといった成果をもたらし、現時点では適当な治療法がない難治がんの特効薬を開発することも夢ではなくなってきました。その一方で、健康な人において偶発的に疾患関連遺伝子の異常が見出される可能性も出てきました。このように、急速な発展を遂げるゲノム情報を医療や健康管理などに健全かつ適正に役立てるため、医療関係者の育成を含めたインフラ整備・社会実装化が喫緊の課題となってきました。

東京医科歯科大学では、大山学長の指導により平成25年4月に疾患バイオリソースセンターが常置の教育研究基盤施設として開設され、同年11月からは医学部附属病院において電子カルテと連動させた説明・同意と生体試料の収集管理システムが始動しています。歯学部附属病院においても、平成26年4月より同様のシステムの始動が予定されています。患者様のご意思により提供されたサンプルや臨床情報を安心・安全に蓄積するバイオバンク体制が整い、ゲノム情報に基づく未来医療の発展のための環境が整ってきています。

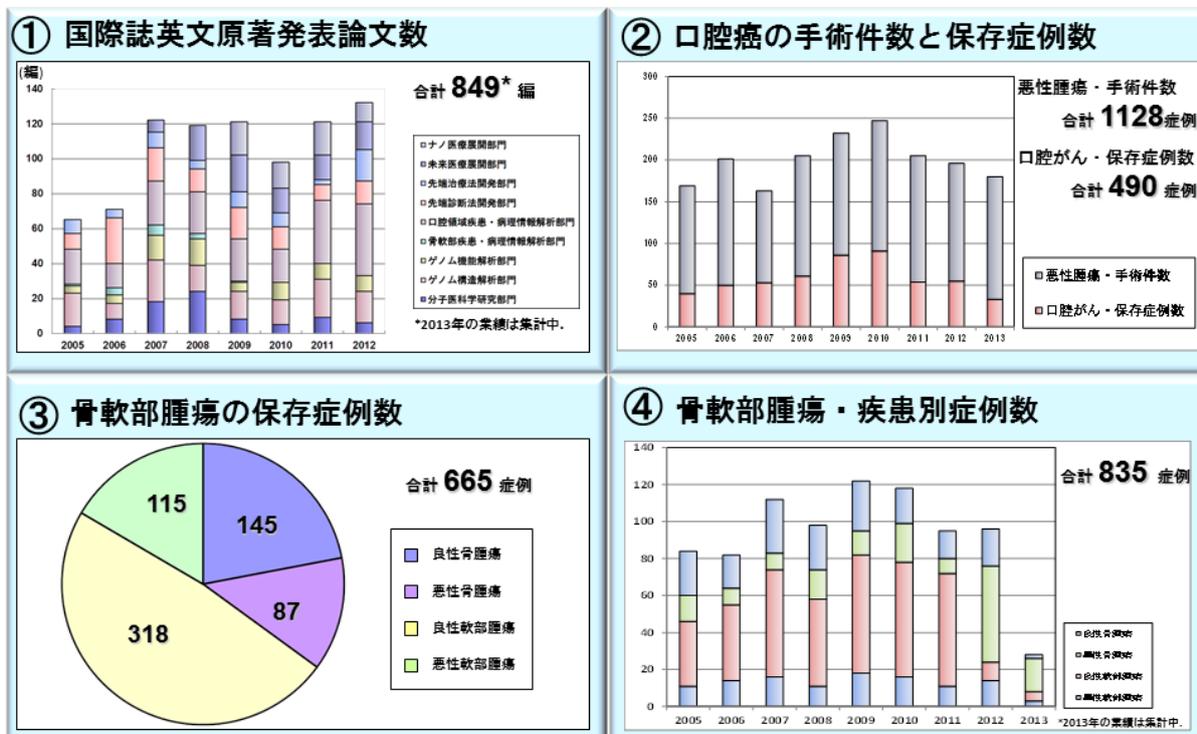
このような状況を背景に、私たちは未だ解決されていない様々な疾患、たとえば硬組織疾患や多くの顎顔面形成異常を伴う遺伝性疾患、口腔・食道がんなどの原因を究明し、早期診断法や効果的な治療法および革新的な予防法を開発することを目指しています。本事業が、国民の健康と生活に安心と安全を提供するとともに、健康長寿の人生支援となることを期待しています。

硬組織疾患ゲノムセンターの組織構成

硬組織疾患分子医科学研究部門	教授 野田 政樹(併任)、准教授 江面 陽一(併任)
硬組織疾患ゲノム構造解析部門	教授 稲澤 譲治(併任;センター長)、特任講師 林 深
硬組織疾患ゲノム機能解析部門	教授 三木 義男(併任)
口腔領域疾患・病情報解析部門	研究教授 津田 均(併任)
先端診断法開発部門	教授 小村 健(併任)、特任講師 森田 圭一
先端治療法開発部門	准教授 大川 淳(併任)、特任助教 木村 文子
未来医療展開部門	教授 森山啓司(併任)、特任助教 鈴木 尋之
ナノ医療展開部門	教授 秋吉 一成(併任)、准教授 佐々木 善浩(併任)

硬組織疾患ゲノムセンターの実績

研究成果とバイオリソースの収集状況 (2005-2013 年度)



第 39 回大学院医歯学総合研究科 大学院セミナー
専攻共通科目「医歯学総合特論」・
第 7 回硬組織疾患ゲノムセンターシンポジウム 共催プログラム

開会挨拶 (13:00-13:05) 研究担当理事 森田 育男 教授

硬組織疾患ゲノムセンターの概要 (13:05-13:10)
硬組織疾患ゲノムセンター長 稲澤譲治 教授

【第 1 部】座長：森山 啓司 教授、稲澤 譲治 教授

1. 疾患病態解明のソースとしてのヒト歯由来細胞 (13:10-13:25)
未来医療展開部門 小川 卓也 講師
2. 骨リモデリングの制御機構の解明 (13:25-13:40)
医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野 中島 友紀 准教授
3. 口腔癌治療の現況と課題 (13:40-14:10)
先端診断法開発部門 小村 健 教授

休憩 (14:10-14:20)

〈特別講演〉 (14:20-15:05) 座長：三木 義男 教授
ゲノムバイオマーカーの臨床応用ーがん治療の個別化ー
国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター
トランスレーショナルリサーチ分野 分野長 土原 一哉 先生

【第 2 部】座長：野田 政樹 教授

4. 靭帯骨化症における骨化進展機序の解明 (15:05-15:20)
先端治療法開発部門 大川 淳 教授
5. 加齢に伴う骨粗鬆症の要因としての mRNA 安定性制御 (15:20-15:35)
硬組織疾患分子医科学研究部門 江面 陽一 准教授
6. ナノゲル基盤 DDS による骨再生 (15:35-15:50)
ナノ医療展開部門 秋吉 一成 教授

閉会の辞 (15:50-15:55) 森山 啓司 教授

司会：森田圭一 特任講師、林 深 特任講師

疾患病態解明のソースとしてのヒト歯由来細胞

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面矯正学分野
硬組織疾患ゲノムセンター 未来医療展開部門
講師 小川 卓也

我が国において先天性疾患に起因した咬合異常に対する歯科矯正の保険診療の範囲が拡大しつつあり、これら歯科医療分野の社会的ニーズも増加してきている。当分野では、先天性疾患を有する患者に対しては、治療開始にあたり、治療計画立案のために必要なレントゲンや歯列模型による検査だけでなく、顎顔面領域ならびに全身にも認められる表現型についても詳細に記録している。さらに、母子手帳などを通して患者の両親から、家族歴、妊娠中の母体状況などの聞き取り調査も行い、臨床情報の蓄積を行っている。また、矯正歯科治療のため、乳歯ならびに永久歯を抜歯することもあり、疾患患者から得られる臨床情報、バイオリソースは疾患病態解明に多いに寄与すると考えられる。

Oculofaciocardiodental (OFCD) syndrome は X 連鎖性優性遺伝形式の女性のみが発症するまれな疾患で、特異的顔貌、心臓および眼の異常、ならびに長い歯根といった特徴を認める。現在まで報告されている原因遺伝子である *BCOR* の変異は、すべてナンセンス変異ならびにフレームシフト変異である。それら変異により、本来の終止コドンよりも 5' 上流に終止コドンが形成される場合、異常タンパクの発現を抑制するために、ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (NMD) が働くことが知られている。また、NMD が遺伝子変異に由来する形質発現に大きく影響することも知られており、OFCD syndrome の歯根形態異常に関しても NMD が関与している可能性が考えられる。

今回、当分野を受診した OFCD 患者 2 例の詳細な臨床情報を供覧すると同時に、それら 2 例から *BCOR* の新規変異を見出だし、さらにうち 1 例から得られた歯由来細胞を用いて、NMD 関与の可能性を検索し、疾患病態解明を試みた一例をご紹介します、疾患患者の歯由来細胞を用いた今後の可能性について述べてみたい。



小川 卓也 (Takuya Ogawa)

略歴

- 1998年 東京医科歯科大学歯学部卒業
- 2002年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野修了
- 2002年 Department of Orthodontics, Dental Branch, University of Texas at Houston
Health Science Center
- 2005年 東京医科歯科大学歯学部附属病院矯正歯科外来 医員
- 2008年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野 助教
- 2013年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面矯正学分野 講師

骨リモデリングの制御機構の解明

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野

准教授 中島 友紀

JST さきがけ研究

骨リモデリングは、骨表面に存在する破骨細胞と骨芽細胞による連関した制御システムであり、破骨細胞が骨を吸収することにより開始され、破壊された部分を骨芽細胞が新生骨により充填すると考えられているが、その詳細はいまだ不明な点が多い。破骨細胞は RANKL により分化誘導されることから、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-NFATc1 経路が破骨細胞分化を厳密に制御していることが明らかにされてきたが、骨組織において、どの様な細胞が破骨細胞の分化を支持しているかはこれまで不明であった。骨組織における RANKL 発現細胞を解析した結果、これまで RANKL の供給細胞と想定されていた骨芽細胞や骨髄ストローマ細胞より、骨に埋め込まれた骨細胞が強力に RANKL を発現し、破骨細胞を支持する能力も他の細胞に比べ優れていることが明らかになった。さらに骨細胞特異的 RANKL 欠損マウスは、歯芽萌出や成長に影響は見られないが、重篤な大理石骨病を呈した。すなわち、成体において骨細胞が破骨細胞の分化を支持し、骨リモデリングの開始を司っていると考えられる¹⁾。

また、最近、我々は骨芽系細胞の培養上清が、破骨細胞分化を抑制することに着目し、プロテオーム解析を用いて新たな可溶性の骨リモデリング制御因子 Semaphorin3A (Sema3A)を同定した。Sema3A 欠損マウスは著明な骨量の低下を示し、破骨細胞分化が顕著に亢進していた。さらに、骨芽細胞の分化は逆に強く抑制されており、骨髄中に多数の脂肪細胞が観察された。Sema3A は、破骨細胞分化を抑制する一方で、骨芽細胞分化を促進する骨保護分子であることが明らかになり、今後の骨関連疾患の治療戦略を考える上で重要な役割を担うことが期待される²⁾。

1) Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, Bonewald LF, Kodama T, Wutz A, Wagner EF, Penninger JM and Takayanagi H. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 17, 1231-4 (2011).

2) Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi N, Kumanogo A and Takayanagi H. Osteoprotection by semaphorin3A. *Nature* 485, 69-74 (2012).



中島 友紀 (Tomoki Nakashima)

略歴

- | | |
|----------|--|
| 2001年3月 | 長崎大学大学院薬学研究科 博士課程修了 博士(薬学) |
| 2001年4月 | 長崎大学大学院医学研究科 研究員、助手 |
| 2002年10月 | トロント大学オンタリオ癌研究所 PENNINGER 研究室 ポスドク研究員 |
| 2003年10月 | オーストリア科学アカデミー分子生物工学研究所 PENNINGER 研究室
ポスドク研究員 |
| 2004年8月 | 欧州連合(EU) Marie Curie 財団 国際特別研究員 (上記研究室で兼任) |
| 2006年6月 | 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 助手 |
| 2007年4月 | 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 助教 |
| 2009年12月 | 独立行政法人科学技術振興機構 ERATO 高柳オステオネットワーク
グループリーダー (上記研究室で兼任:平成25年9月まで) |
| 2013年4月 | 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
独立准教授(分野長) |
| 平成25年10月 | 独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究 研究代表者 (上記研究
室で兼任) |

口腔癌治療の現況と課題

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎口腔外科学分野
硬組織疾患ゲノムセンター 先端診断法開発部門
教授 小村 健

わが国における口腔がんの治療成績は、画像診断などによる診断精度の向上や化学療法への進歩に加え、再建手術の導入による手術適応の拡大など医療技術の進歩とともに国民の健康志向による進行がんの減少などにより、5年生存率が約70%にまで向上している。かかる状況下、口腔は日常生活に深く関わる機能を担っており、治療に伴う障害はQOLに大きく影響するため、治療においては症例に応じた術前治療、その効果に応じた切除・郭清範囲の縮小、適切な再建ならびに超選択的動注化学療法などのオーダーメイド治療により、根治性とともに治療後のQOLの確保がはかられつつある。

当科では、CT、MRI、PET、超音波などの画像検査、センチネルリンパ節生検、術後機能を考慮した遊離組織移植による再建手術、stage進行例に対する術前・術後の放射線化学療法などにより、機能温存と治療成績向上をはかってきた。その結果、2001年から2013年までに経験した新鮮口腔がん症例(n=1096)の5年生存率は、stage I :98.2% (n=406)、stage II :92.2% (n=400)、stage III :85.7% (n=126)、stage IV :79.3% (n=241)と良好であり、また、術後機能に関しても多くの症例で満足すべき結果が得られるようになった。これらの成果をあげるには放射線科、検査部(病理)、顎補綴科など多くの関連診療科の協力・連携によるところが大である。

今日、口腔がんにおいても分子標的治療薬やインプラント治療の保険導入をはじめとする治療法の開発普及により成績向上と術後機能の改善が期待される一方、口腔がん検診・啓発による早期発見・早期治療による低侵襲治療による高成績が期待される。しかし、口腔内多発がんを含む重複がんや高度進展頸部リンパ節転移例の治療成績は良好とはいえず、これらに対する治療とともに、増加の一途を辿る高齢者口腔がんの治療・ケアなど解決すべき課題も多いものと思われる。



小村 健 (Ken Omura)

略歴

- | | |
|---------|---|
| 1975年3月 | 東京医科歯科大学歯学部 卒業 |
| 1975年4月 | 東京大学医学部大学院(口腔外科) 入学 |
| 1977年8月 | 同 上 中退 |
| 1977年9月 | 千葉県がんセンター 頭頸科 医員 |
| 1986年4月 | 千葉県がんセンター 頭頸科 医長 |
| 1994年4月 | 学位(医学博士、東京大学) 取得 |
| 1995年4月 | 千葉県がんセンター頭頸科 主任医長 |
| 2001年4月 | 東京医科歯科大学大学院 顎口腔外科学分野 教授 |
| 2005年4月 | 東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター 先端診断法開発
部門 教授 併任 |
| 2008年4月 | 東京医科歯科大学 学長特別補佐 併任 |

ゲノムバイオマーカーの臨床応用ーがん治療の個別化ー

国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センター トランスレーショナルリサーチ分野

分野長 土原 一哉

分子標的療法の普及に伴い、治療効果を予測するバイオマーカーの重要性が増している。大腸がん抗 EGFR 抗体薬抵抗性に関連する KRAS 変異検査はすでに保険償還されているが、広く EGFR 下流のシグナル伝達系の活性化が感受性を左右すると考えられる。大腸がんにおける NRAS, BRAF 変異、KRAS コドン 61, 146 変異は KRAS コドン 12, 13 変異に比べ頻度は低い、合計すると約 10-20%に認められる。私たちは国内7施設から収集した抗 EGFR 抗体薬投与例 82 例のホルマリン固定標本由来 DNA について上記の変異を同時タイピングし、複数マーカーによる診断が治療効果が期待できる患者集団の濃縮に有用であることを確認した。同様の結果は抗 EGFR 抗体薬の第 3 相試験のサブセット解析でも明らかになりこれら変異検索の実地臨床への応用が予想される。今後のバイオマーカー研究の進展には、質の高い臨床情報を附随した網羅的ゲノム解析が有用だと考えられる。その一環として全国のがんセンター病院から集積した検体の全エクソンシーケンスから新規の抗 EGFR 抗体薬治療効果予測マーカーを探索する BREAC Study を展開している。

肺非小細胞がんでは EGFR 変異陽性例に加え、約 5-10%の症例では ALK 融合遺伝子がドライバーとなっており ALK 阻害剤が著効を示す。昨年、新たなドライバー遺伝子として受容体型チロシンキナーゼ RET の融合遺伝子が報告され、RET をスペクトラムに持つマルチキナーゼ阻害剤による下流シグナルの遮断と顕著な抗腫瘍効果が示された。我が国で発見されたがん遺伝子に対するエビデンスを世界に先駆けて確立するために、RET 阻害剤の効果を検証する第 2 相研究者主導試験が開始されている。しかし、RET 融合遺伝子陽性例は肺腺がんの 1-2%と限られた集団であり、治療薬開発のためにはこれらの対象症例を効率よく集積する必要がある。全国 100ヶ所以上の医療機関が参加した RET 融合遺伝子陽性症例をスクリーニングするグループ、LC-SCRUM が構築され症例登録が進んでいる。こうしたシステムは BRAF や ERBB2 (HER2) など分子標的薬のターゲットとなりうるが活性型変異の頻度が少ない肺がん症例に対する治療開発においても重要である。こうした希少化したフラクションに対する治療開発、さらには治療薬の臨床導入を成功させるには、複数のゲノムバイオマーカーを生検材料など限られた組織から短期間で診断するシステムの開発も必要である。次世代シーケンサーを用いた並列シーケンスはこうした用途にも有用である。国立がん研究センター早期・探索臨床研究センターおよび東病院では治療前生検試料から抽出した DNA を用い、数十遺伝子の変異を同時に解析するアンプリコンシーケンスを実施しその結果をセンター内の多職種専門家が討議し臨床担当医に報告するパイロット研究(ABC Study)を行っている。これらの経験をもとに倫理、法的な問題点も含めゲノムバイオマーカーにもとづくがんの最適化医療の実践にむけて取り組んでいる。



土原 一哉 (Katsuya Tsuchihara)

略歴:

1993年 金沢大学医学部 卒業

1993年 金沢大学医学部附属病院 研修医(第二外科)

2000年 東京医科歯科大学大学院 修了

2000年 オンタリオがん研究所(カナダ) 研究員

2005年 国立がんセンター東病院 臨床開発センター 室長

2012年 国立がん研究センター東病院臨床開発センター TR 分野長

2013年 現職

現職:

国立がん研究センター早期・探索臨床研究センタートランスレーショナルリサーチ分野
分野長

東京大学大学院新領域創成科学研究科先端生命先端生命科学専攻客員准教授

専門領域:

分子生物学

キーワード:

がんゲノム、クリニカルシーケンス、バイオマーカー、がん代謝

現在の主な研究テーマ:

治療効果予測ゲノムバイオマーカーの探索と実用化、網羅的がんゲノム解析、栄養環境特異的がん代謝機構

主な所属学会: 日本癌学会(評議員)、日本消化器癌発生学会、日本臨床腫瘍学会、日本分子生物学会、日本生化学会、American Association for Cancer Research

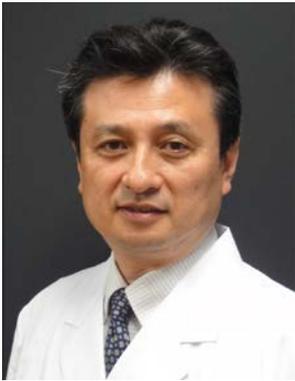
靱帯骨化症における骨化進展機序の解明

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 整形外科学分野
硬組織疾患ゲノムセンター 先端治療法開発部門
教授 大川 淳

後縦靱帯骨化症(以下 OPLL)は脊椎椎体の後縁を上下に連結し、脊柱を縦走する後縦靱帯が骨化することにより脊髄や神経根への圧迫を生じ、運動障害及び知覚障害を生じる疾患である。日本人において頻度が高く、30歳以上の1.9-4.3%程度に存在すると報告されている。OPLL患者のうち、一卵性双生児において85%、2親等の親族においては30%の確率でOPLLが確認されることから、その発生には遺伝的要因の関与が示唆される。しかしながら、VDR、TGF- β 1、BMP-4、COL6A1、Runx2といった遺伝子のSNPがこれまでに報告されているものの、未だヒトにおいて疾患感受性のある遺伝子異常は特定されていない。また、その他にもメカニカルストレスや代謝異常など多くの因子の関与が示唆されているものの、OPLLの病態については未だ不明な点が多い。

我々の教室では、OPLL患者に対して前方除圧骨化浮上術と後方除圧術の成績を比較した前向き臨床研究において、後方除圧術後に後縦靱帯の骨化進展の頻度が高いこと、骨化進展が後方除圧術後の成績不良因子となることを報告した(Sakai et al, Spine)。そこで、後縦靱帯骨化症のモデルマウスである *ttw* マウスを使用し、後縦靱帯骨化の発生・進展についての基礎的検討を行った。そして、骨芽細胞分化のマスター遺伝子である Runx2 が正常後縦靱帯において発現していること、靱帯骨化部位において骨化に先行して Runx2 が発現すること、更に、Runx2 の発現を抑制することにより骨化部位の体積が減少することを見出した(Iwasaki et al, Plos one)。

現在も靱帯骨化症の骨化進展機序を解明すべく、基礎研究を継続している。頰椎 OPLL に対して前方手術を施行した症例において、靱帯骨化部位及び近隣の正常靱帯を術中に採取し、摘出組織より RNA を抽出し、マイクロアレイにて遺伝子発現の変化につき網羅的に検索した。マイクロアレイ解析の結果、正常靱帯より2.5倍以上の強い発現を見せた遺伝子に注目し、それら遺伝子を MC3T3-E1 細胞及び初代培養骨芽細胞に過剰発現させた。すると、細胞周期を制御する酵素である Cdk1(Cyclin dependent kinase1)を過剰発現させた群において骨芽細胞分化が有意に促進された。逆に Cdk1 をノックダウンすることにより骨芽細胞分化は抑制された。また、骨芽細胞分化の過程において Cdk1 の発現が分化とともに増加することを見出した。続いて、マウス靱帯株細胞(以下 PDL-L2)において、BMP2 を用いて骨化誘導を施行したところ、Cdk1 の発現は有意に増加した。また、PDL-L2 に Cdk1 を過剰発現することにより、骨形成マーカーは有意に増加した。以上の結果より Cdk1 が骨芽細胞の分化に関与し、かつ、靱帯株細胞の石灰化を調節していることが明らかとなり、Cdk1 が靱帯骨化の発生・進展に関与している可能性が示唆された。現在は Cdk1 ノックアウトマウス及びトランスジェニックマウスを作成中であり、今後 *in vivo* における靱帯骨化への Cdk1 の関与について更なる検討を行う予定である。



大川 淳 (Atsushi Okawa)

略歴

1982年6月	東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科研修医
1986年1月	九段坂病院整形外科医員
1991年1月	浴風会病院整形外科医員
1993年4月	東京医科歯科大学整形外科学 助手
1998年4月	諏訪中央病院整形外科 主任医長
2001年2月	東京医科歯科大学医学部整形外科学 助手
2001年4月	東京医科歯科大学医学部整形外科 講師
2003年7月	東京医科歯科大学医学部附属病院総合診療部 講師
2003年10月	東京医科歯科大学医学部附属病院総合診療部 助教授
2007年4月	東京医科歯科大学大学院 臨床医学教育開発学 准教授
2009年4月	東京医科歯科大学大学院 整形外科学 准教授
2011年4月	東京医科歯科大学大学院 整形外科学 教授
2013年4月	東京医科歯科大学 医学部附属病院 副病院長

加齢に伴う骨粗鬆症の要因としてのmRNA安定性制御

---Cnot3はRANKのmRNA安定性制御によって骨量維持を調節する---

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子薬理学分野
硬組織疾患ゲノムセンター 硬組織疾患分子医科学研究部門
准教授 江面 陽一

加齢に伴う骨量減少には遺伝的要因が少なからず関与する。本世紀初頭から国際的に進められた多施設コホート遺伝疫学研究により、多数の遺伝子座における多型がリスク要因として同定され、骨生理学発展にも貢献したが、その多くは遠隔領域や、イントロン、あるいは非翻訳領域に位置することから、その機能的意義は未解明であり、一例として、破骨細胞分化と活性化に必要とされる膜上受容体RANK遺伝子座の3'-UTRに同定された多型の果たす意義については明らかにされていない。

我々は、3'-UTRの配列が及ぼす影響として、近年解明の進められたmRNA安定性制御機構の関与を推定し、配列特異的制御に関わる分子としてCNOT3 (CCR4-NOT複合体サブユニット3)分子の果たす役割を検討した。Cnot3遺伝子をホモ接合性に欠損させたマウス胚は胎生致死であり(E6.5日)、ヘテロ欠損マウスは野生型に比べてやや小さい傾向があったが、生育および成熟に明らかな障害はみられず加齢マウスを得た。ヘテロ欠損マウスの骨形態計測は、加齢に伴う進行性の骨量減少を示し、動的骨形態計測指標の検討から、骨吸収亢進と骨形成亢進の両者が進行する高骨代謝回転型の、ヒト退行期骨粗鬆症と一致する骨量減少であることが示された。

Cnot3ハプロ不全が骨吸収を亢進させる機構として、(1)「骨芽細胞が破骨細胞を誘導する機能の亢進」、もしくは(2)「破骨細胞前駆細胞のセル・オートノマスな分化能の亢進」が寄与する可能性が考えられたが、Cnot3遺伝子ノックダウンによる遺伝子発現への影響から、後者の機構として、破骨細胞前駆細胞におけるRank遺伝子が有力な候補として挙げられた。実際、Cnot3欠損によるRank遺伝子の発現増加はmRNA安定性の増加によることが示され、RNA免疫沈降/RT-PCR解析により、ヒトおよびマウスで相同性の保たれたRank遺伝子3'-UTR領域にCnot3が結合することが示された。この配列をつなげたルシフェラーゼ・コンストラクトによるレポーターアッセイは、Cnot3がこれらの領域を利用してmRNA安定性を制御することを示した。

したがって、Rank遺伝子3'-UTR領域に直接または間接的に結合したCnot3は、CCR4-NOT複合体を動員することによってRank-mRNA分解を促進し、この機構によって過剰な骨吸収の進行を抑える働きを担うと考えられる。骨におけるCnot3発現はマウスの加齢によって減少するため、ヒトの一般的な加齢に伴う骨量減少にもこの機構が関わる可能性が考えられ、今後この可能性について検証を進めたい。



江面 陽一 (Yoichi Ezura)

略歴

- 1988年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
- 同 同大学医学部附属病院研修医(整形外科学)
- 1990年 川口工業総合病院整形外科医員
- 1991年 土浦協同総合病院整形外科医員
- 1992年 田無第一病院整形外科医員
- 1993年 東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科医員
- 1998年 東京医科歯科大学大学院博士課程修了
- 同 米国タフツ大学博士研究員(解剖細胞生物学)
- 同 米国トーマスジェファソン大学博士研究員(病理解剖細胞生物学)
- 2000年 日本医科大学老人病研究所助手(分子生物学部門)
- 2004年 同講師
- 2005年 東京医科歯科大学難治疾患研究所講師(分子薬理学分野)
- 同 硬組織疾患ゲノムセンター講師兼任
- 2006年 同助教授、硬組織疾患ゲノムセンター准教授兼任
- 2007年 同准教授、硬組織疾患ゲノムセンター准教授兼任

ナノゲル基盤 DDS による骨再生

京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻
東京医科歯科大学 硬組織疾患ゲノムセンター ナノ医療展開部門
教授 秋吉 一成

核酸やペプチド・タンパク質などのバイオ医薬品は、革新的な次世代医薬品として期待されている。一方で、一般に安定性が低く製剤化が難しいことや体内での分解や不活化を受けやすく半減期が非常に短いなどの課題もある。そこで、バイオ医薬品を安定に目的の部位、かつ必要な時間に、送達、発現、あるいは徐放させることのできるドラッグデリバリーシステム(DDS)の進展が望まれている。我々は、生体分子システムを規範としたナノゲル工学、プロテオリポソーム工学、エクソソーム工学を駆使して、種々のバイオ医薬品や分子マーカーの徐放制御や選択的輸送を行える機能性ナノ微粒子の創製とその医療応用に関する研究を行っている。これまでに、ナノゲル材料によるがん免疫ワクチン、経鼻ワクチン DDS の開発、siRNA やサイトカイン徐放によるがん微小環境制御によるがん治療、さらに、サイトカイン含有新規ゲル足場材料による骨再生治療などでの有効性を明らかにしてきた。本発表では、再生医療応用にためのナノゲル基盤材料について紹介する。

疾患や外傷により損傷した組織を効率よく再生誘導するためには、足場材料、細胞増殖因子、細胞をうまく組み合わせることが重要である。これまでに、ハイドロゲルと細胞増殖因子を複合化した再生医療用の足場材料が開発されているが、内包タンパク質の活性保持や網目構造制御などの課題が残っている。我々は、反応性疎水化多糖ナノゲルを反応性 PEG で架橋することでナノ構造制御され、かつナノゲルのタンパク質徐放能および人工分子シャペロン機能を合わせもつナノゲル架橋ハイドロゲルやそのポーラスマトリクスゲルを開発した。骨形成タンパク質(BMP-2)を内包したナノゲル架橋ハイドロゲル、EP4A あるいは FGF-18 と BMP-2 を共デリバリーすることにより、低容量の BMP-2 でも骨形成が促進されることが明らかになった。さらに、複数のサイトカインの徐放を目指し、リポソームをナノゲルで被覆し、その間を PEG で架橋したナノゲルリポソーム複合化ハイドロゲルを開発している。また、ナノゲル架橋ゲル膜が GBR (guided bone regeneration)膜として優れていることも明らかになった。一方で、リン酸カルシウムとナノゲル材料との有機—無機ハイブリッドを開発して骨再生の足場としての有用性も示している。



秋吉一成 (Kazunari Akiyoshi)

略歴

- 1980年 九州大学工学部合成化学科卒業
- 1985年 九州大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程修了
- 1985年 米国 Purdue 大学化学科博士研究員
- 1987年 長崎大学工学部工業化学科講師
- 1989年 京都大学工学部高分子化学科助手
- 1993年 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻助手
- 1993年 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻助教授
- 1997年 フランス、レイ・パスツール大学客員助教授
- 1999年 科学技術振興事業団さきがけ研究21「組織化と機能」研究員兼任
- 2002年 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所素材研究部門有機材料分野教授
- 2005年 東京工業大学精密工学研究所、客員教授(2007年まで)
- 2010年 京都大学工学研究科高分子化学専攻生体機能高分子分野教授
- 2010年- 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所客員教授
- 2011年 -JST-ERATO 秋吉バイオナノトランスポータープロジェクト研究総括兼任