

先端研究拠点事業  
平成19年度 事業実績報告書

採用年度	平成18年度
種別	国際戦略型
分科細目	7305
採用番号	16003

平成20年 6月11日

独立行政法人 日本学術振興会理事長 殿

拠点機関代表者・氏名 学長 大山 喬 史 職印

コーディネーター職・氏名 教授 野田 政 樹

領域・分野	医歯薬学
分科細目名（分科細目コード）	整形外科学（7305）
採用番号	16003
研究交流課題名（和文）	骨・軟骨疾患の先端的分子病態生理学研究の国際的拠点形成
研究交流課題名（英文）	Advanced Molecular Pathophysiology of Bone and Cartilage Diseases
採用期間	平成18年4月1日～平成21年3月31日

《実施組織体制》

日本側

拠点機関名	東京医科歯科大学
実施組織代表者（職・氏名）	学長・鈴木章夫
コーディネーター（職・氏名）	教授・野田政樹
協力機関数	1
参加者数	28

相手国1

国名	アメリカ
拠点機関名	ハーバード大学
実施組織代表者（職・氏名）	President・Lawrence Henry Summers
コーディネーター（職・氏名）	教授・Henry Morris Kronenberg
協力機関数	5
参加者数	11
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	NIH

相手国 2

国名	カナダ
拠点機関名	トロント大学
実施組織代表者（職・氏名）	President・David Naylor
コーディネーター（職・氏名）	教授・Jane Aubin
協力機関数	0
参加者数	5
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	Canadian Arthritis Network

相手国 3

国名	オーストリア
拠点機関名	分子病理学研究所
実施組織代表者（職・氏名）	Scientific Director・Dr. Barry J. Dickson
コーディネーター（職・氏名）	Deputy Director・Erwin Wagner
協力機関数	0
参加者数	2
マッチングファンド （出資機関・プログラム名）	Austrian Academy of Science

## 交流目標の達成（見込）状況

### ① 平成19年度事業計画における達成目標

#### 学術的な成果

（共同研究）本戦略型共同研究の先端研究拠点事業において、骨ならびに関節の疾患の分子医科学的な解明を推進することに重点を置いた。即ち、共同研究においては東京医科歯科大学とハーバード大学の共同研究が更に推進し、骨形成の主体である骨芽細胞の中において特異的に副甲状腺ホルモンの構成的活性型変異を持つ受容体を強制発現し、これによって起こるシグナルの影響の解明が行われた。更に、マトリックス蛋白ならびにニッチの研究が幹細胞の存在を主体として推進され、これにより骨量の減少ならびに軟骨に関わる変形性関節症を含めた異常におけるメカニズムの研究が進展した。更にAP-1型の転写因子の骨粗鬆症の如く骨量の減少する条件における意義の研究についての共同研究が推進され、学術的に高い成果が挙げられた。

以上の研究は、米国・カナダ・オーストリアならびに我が国においては東京医科歯科大学・東京大学医学部・東京大学細胞生物学研究所の協力によって推進された。平成18年までの協力に加え、平成19年においても持続的な協力関係の基盤が構築された。

特にコーディネーターをはじめとする研究者の若手研究者養成に対する多大な努力が成され、若手との個別の面談による教育、また相互の訪問による相手国の若手に対する若手養成への貢献が成され、本先端研究拠点事業の若手養成における成果が挙げられた。

骨・関節の領域における研究は国際的に競争の激しい領域であるとともに、互いの学術の情報の交換により、全体の発展の進む研究領域でもあり、我が国におけるシンポジウムの開催、また若手を主体とするワークショップにおける成果を含め、国際的学術情報の収集整備が推進された。

本事業における研究成果の発信ならびに若手の育成は、拠点を中核とし、その事業については関連する研究領域の若手研究者ならびに大学院生について広く参加の道を開き、その結果大学内はもとより、学外における我が国の若手研究者及び専門領域の研究者が先端研究拠点事業のシンポジウムならびに若手ワークショップに参加し、事業の波及効果が得られた。

### ② 平成19年度事業計画の達成状況

平成19年度においては、国際戦略型研究拠点形成の活動として、骨粗鬆症ならびに変形性関節症など、我が国において加齢とともに急増し、また最も重要なQOLの上で解決すべき疾患の基盤研究が計画され、これが遂行された。特に、骨量の減少に対抗する上で必須の骨量の増加を目指す研究の領域で、副甲状腺ホルモンのシグナルを活性化させることによる骨芽細胞機能の解析が進められ、これによって骨形成の担う役割やこれに関わる修飾因子の解析の上で学術的な成果が挙げられた。また、骨髄の幹細胞に関わる制御においても、骨形成の促進シグナルとこれに拮抗するシグナルのバランスのもとに起こる骨形成異常のメカニズムが解明され、骨量異常を主体とする骨疾患の解明に貢献した。さらには、転写因子としてのJunDの研究の推進により、閉経後骨粗鬆症のモデルにおける抑制型転写因子についての役割が見出され、骨の研究の上で大きな進展が図られた。人的交流も盛んに行われ、若手の教育ならびにシニアによる研究の推進、更には若手ならびにシニアによる研究結果の学術情報としての収集と発信がなされ、研究事業としての本領域内ならびに本領域関連領域に対する波及効果が挙げられた。

## 実施状況

### 研究交流計画実施にあたる実施体制

我が国における東京医科歯科大学難治疾患研究所ならびに同医学部ならびに同歯学部が米国のハーバード大学の医学部の研究者及びカナダのトロント大学の研究者更にはオーストリアの病理医学研究所(IMP)の研究者と学術上の研究連携を推進し、これにより人的な交流のみならず、学術的な成果の上でも論文の発表ならびに学術集会における発表を含めた多数の交流が為された。特に、若手ワークショップの開催により、米国及びカナダの多数の研究者が先方の費用によって国際学会やセミナーに来日し、我が国における研究発表・シンポジウムに参加するとともに、シニア研究者同士の研究協力が進められ、また日本の若手研究者に対する教育に貢献した。オーストリアの研究者は、オーストリア側に費用によって来日し、我が国の若手研究者との個別面談による教育、ならびにセミナーによる学術成果の発表の上で交流計画の実現が為された。以上の如く、本研究計画の実施によって予定された米国・カナダ・オーストリアならびに我が国の研究者の交流が緊密な協力連携のもとに実施された。

### 日本側拠点機関における研究交流課題への取り組み（事務支援体制等の観点より）

日本側拠点機関である東京医科歯科大学難治疾患研究所ならびに医学部及び同歯学部においては、研究交流課題として骨及び関節の分子疾患医科学研究の解明に向けた研究協力及び海外との情報交換と共同研究の推進に成果を挙げた。事務支援体制としては、本学の研究協力課(総務部)ならびに経理部(契約室)による先端研究拠点事業への全面的な支援が行われた。特に、日本側の拠点となる東京医科歯科大学及び東京大学分子細胞生物学研究所、東京大学医学部との連絡ならびに海外交流の際の事務的な支援がなされ、これに加えて米国ハーバード大学、カナダトロント大学、オーストリア病理学研究所(IMP)を含めた海外拠点との連携の上で事務的支援が行われ、交流計画の推進に貢献した。

## 共同研究

本年度当初の研究計画においては、東京医科歯科大学における骨の制御に対する副甲状腺ホルモンシグナルの研究を尾部懸垂を主体としたメカニカルシグナルの骨吸収に対する影響についての検索が行われた。この結果、通常は骨量の減少するメカニカルストレスの低下状態において、本研究の結果これまでの常識とは全く逆に、メカニカルストレスの低下にも関わらず、骨吸収活性が顕著に低下し、骨量が増量する新しい知見が得られた(*Journal of Biological Chemistry* 2007)。このことは、我が国における超高齢化社会の進行によって骨折のみならず、心血管系及び脳血管系疾患によって寝たきりとなる患者群が急増していることから生じる骨量の急激な低下に対し、このシグナル(副甲状腺ホルモン)を修飾することにより、非荷重状態(寝たきり)が必ずしも骨量を減少させる方向に向かわないのみならず、その方向を逆転させる可能性を示した画期的な成果となった。本研究は、米国ハーバード大学ならびに東京医科歯科大学難治疾患研究所の枠組みによってなされ、更にその研究の分子的なメカニズムについての発展がなされた。また、東京医科歯科大学においては、整形外科の研究グループが、骨・軟骨における研究の中で特に神経系による骨量の制御において、ニューロメジン U(NMU)の役割を見出した。ニューロメジン U は、神経系において発現し、レプチンとは独立に働き、そのノックアウトマウスは高い骨量レベルを示すことから、この分子が骨量に対して抑制することを明らかにした。NMU は、中枢神

経に発現するが、骨に直接働くわけではなく、レプチンの作用を介して骨量を抑制すること、更には NMU の受容体に対するアゴニストが骨量を減らすこと、これらが、生体内において中枢神経を介するメカニズムによって起こることが明らかとなり、骨粗鬆症の新たなメカニズムであることが示された。これらの研究は、東京大学分子細胞生物学研究所との共同研究によって行われたものであり、先端研究拠点事業としての我が国における拠点の成果となった。オーストリアの研究者との共同研究においては、JunD の骨量制御におけるメカニズムが骨粗鬆症モデルである卵巣摘除モデルにおいて検討された。この結果、JunD の欠失モデルマウスにおいては、骨量の減少すべき卵巣摘除後のエストロゲン低下状態においても骨量の減少が起こらないことから、閉経後骨粗鬆症における骨量を減少させる分子の一部としての JunD の役割が初めて明らかとなった。転写因子はこれまで骨の形成及び吸収の上でそれぞれの細胞を制御する役割を持つものであるが、JunD ノックアウトによる骨量の増加また、骨形成の個々の骨芽細胞や全体の骨芽細胞による骨形成量そのものの増加に加え、破骨細胞の上でも亢進が見られることから、JunD が通常は骨形成、骨吸収の両者を抑える働きがあり、その欠失によって高回転型の骨量異常を示すにも関わらず、最終的には骨量が増加し、このことから、骨形成に対する JunD の抑制作用が骨吸収に対する抑制よりも高いことが示された。これらの研究は、オーストリア側と東京医科歯科大学の共同研究として推進されたものであり、主要な骨疾患である骨粗鬆症のメカニズムの解明に成果が挙げられた。

## セミナー

平成19年においても、先端研究拠点事業としてのセミナーが行われ、平成19年10月28日から31日までの4日間、先端ライブ・シンポジウムならびにワークショップとして幹細胞の制御と骨を主題とするセミナーが開催された。本セミナーにおいては、ハーバード大学 Henry Kronenberg により、外骨膜に由来する骨芽細胞の海綿骨における分化の講演がなされ、また副甲状腺ホルモンシグナルによって制御される骨芽細胞調節のメカニズムの報告がなされた。カナダ側のトロント大学の Jane Aubin は、leukemia inhibitory factor によって未分化な幹細胞の運命選択がなされることが示された。更に東京医科歯科大学野田は、骨格系の細胞における微小環境に基づく制御のメカニズムを報告し、宮坂信之は関節炎の最新の治療戦略を述べ、カナダの Michael Underhill は関節の軟骨分化の分子メカニズム、東京大学浅島誠は脊椎動物の器官の形成、京都大学鍋島陽一は klotho によるカルシウム制御、ハーバード大学の Wernig は直接的なリプログラミングによる幹細胞の形成、慶應大学須田年生は内骨膜の造血系細胞のニッチの制御、スウェーデンの Akyurek は Filamin B による細胞の微小環境制御、本学の高柳広は破骨細胞の分化メカニズム、トロント大学 Woodgett は GSK による幹細胞制御の機構、東京大学分子細胞生物学研究所の加藤茂明は性ホルモンに基づく骨芽細胞及び破骨細胞の制御、Hochedlinger は核のプログラミングによる分化の制御、東京大学川口浩は軟骨の分化とその破壊における転写因子の役割、長崎大学小守壽文は Runx による骨格系の制御、慶應大学松尾光一は骨のメタボリズムにおける AP-1 転写因子の機能、本学の竹田秀は新たな中枢神経系による制御、四宮謙一は神経系のモニタリング、カナダトロント大学の Stanford は幹細胞におけるクローン問題、東京大学鄭雄一は骨のインプラントの新たな展開、更にオンタリオ大学 Woods は Rho シグナルに基づく軟骨の分化についてそれぞれ講演し、高いレベルの研究成果の発表がなされた。本セミナーは、日本・米国・カナダ・オーストリアのそれぞれの目標の達成に寄与し、また我が国における中核的な拠点としての東京医科歯科大学からの研究発信がなされ、この情報発信の上で多大な貢献がセミナーによってなされたものである。

## 研究者交流

研究者交流においては、シニアならびに若手の研究者交流が行われ、シニアは先端研究推進フォーラムまた、若手とシニアならびに若手同士は若手研究者ネットによって相互の交流がなされた。若手研究者ネットは、第27回から第32回まで、それぞれ日本と米国、日本とカナダ、日本とオーストリアの研究者の交流がなされた。特に米国において開催された若手研究者ネットワークでは、本学の若手研究者による発表ならびに米国の研究者及びオーストリアの研究者が参加し、12名のシニア及び若手が参加した討論が行われ、若手の教育に貢献した。また、米国の研究者及びシニア研究者による日本の若手の研究教育は個別面接を通じて行われ、第28回の若手研究者ネットでは特に日本のシニア研究者がオーストリア骨代謝学会の若手研究者に対する教育を行い、また第29回若手研究者ネットならびに第30回若手研究者ネット、第31回若手研究者ネット及び第32回若手研究者ネットのそれぞれにおいて我が国の若手研究者が海外の研究者より教育を受ける機会を得た。更に、長期的な研究者派遣事業として我が国の助教レベルの若手研究者がハーバード大学医学部において2か月（平成20年1月19日～3月21日）の研究交流を行い、発生学の研究をそれぞれの材料(日本側からは骨、米国からはウイルス)を融合させることにより、本先端研究拠点事業としての若手研究教育のみならず、共同研究の推進の上で交流目標達成に向けて貢献がなされた。

## 若手研究者対象プログラム

若手研究者を対象とするワークショップが2007年9月に開催され、我が国における分子生物学ならびに発生生物学の著名な研究者による若手の教育が骨と関節の領域においてなされるとともに、本先端研究拠点事業に参加する東京医科歯科大学、東京大学分子細胞生物学研究所、東京大学医学部の研究者による先端的な研究の教育がなされた。また、米国ハーバード大学及びカナダトロント大学から多数の研究者が招聘、ならびに先方の経済的な負担によって来日し、骨と軟骨の細胞としての幹細胞から出発し、その幹細胞の存在するニッチ、更には幹細胞からの分化に関わる転写因子の作用、分化の鍵となる分子としてのサイトカインの作用、またこれを受ける細胞内シグナルの解明、細胞同士の相互作用や特に幹細胞の形質を決定するゲノムレベルでの意義の解明について2007年における世界最先端の研究成果及びその発表と討論による教育が若手に対してなされ、多大な成果を挙げた。更にまた、若手研究者の派遣事業の上でも東京医科歯科大学とハーバード大学の共同研究及び教育が推進された。