

先端研究拠点事業
平成20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

平成20年 4月30日

領域・分野	医歯薬学
分科細目名（分科細目コード）	外科系臨床医学 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（所属・職・氏名）	学長・大山喬史
コーディネーター（所属・職・氏名）	難治疾患研究所・教授・野田政樹
協力機関数	1
参加者数	30

相手国1

国名	アメリカ
拠点機関名	ハーバード大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	医学部・教授・Henry 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
コーディネーター（所属・職・氏名）	医学部・教授・Jane E Aubin
協力機関数	2
参加者数	8
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	ウィーン大学
コーディネーター（所属・職・氏名）	分子病理学研究所・所長・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20年度事業計画における達成目標

本年度における目標は、A 学術的な成果として、骨粗鬆症・変形性関節症をはじめとする硬組織系の疾患、更には関節疾患の基盤研究の推進を行うこと、B 持続的な協力関係の基盤構築としては、米国・カナダならびにオーストリアにおける本研究領域の主要なセンターとの交流関係を構築すること、更にはC 若手研究者養成における相互交流の上に立脚した教育活動を推進すること、またD 国際的な学術情報の収集整理の観点からは、国際シンポジウムや相互の相手国における主要な骨・関節における学会活動によって情報を発信するとともに収集整備すること、加えてE 事業の波及効果としては、骨・軟骨疾患の先端的分生分子病態生理学研究の、これまでの活動に基づき主要研究者(シニア研究)ならびに若手の育成に基づく我が国における全国的な波及効果を得ることを達成目標とした。

② 平成20年度事業計画の達成状況

国際戦略研究型拠点としての平成20年度の事業の達成状況は、学術的な成果として骨・軟骨疾患の領域では、骨粗鬆症ならびに関節炎疾患に関わる研究が進展した。特に副甲状腺ホルモンのシグナルの研究領域においてマトリックス蛋白との相互作用を示す遺伝子改変動物に基づく成果が得られた。また、骨量の制御に関わる閉経後骨粗鬆症モデルについて、骨における AP-1 型の転写因子の関与を発見し、これまでの促進型の転写因子の働きに対し、新しいタイプの転写因子が骨量の抑制に関わること、またその抑制が閉経後骨粗鬆症モデルにおける骨量低下に関与することを明らかにした。更には、骨基質蛋白の niche における作用の解析を行い、この分子レベルにおける細胞とマトリックスの相互作用の研究が進展した。これらの研究はそれぞれハーバード大学と東京医科歯科大学また、ウィーンの病理研究所と東京医科歯科大学、更にはカナダ・トロント大学と東京医科歯科大学のそれぞれの共同研究によって推進された。

平成20年度のこれらの日本・米国・カナダ・オーストリアとの協力関係は、それぞれ持続的な協力関係の基盤構築に進展しており、日本側コーディネーターの野田は2009年より米国の骨・軟骨疾患の最も主要な学会であるアメリカ骨代謝学会の理事に就任している。また日本のコーディネーターである野田及び加藤は、国際骨代謝学会の理事としても活動し、同学会の会長であるカナダの Dr. Jane Aubin はトロント大学の教授であり尚且つ国際骨代謝学会の会長として協力関係を更に推進している。Dr. Jane Aubin は、本先端研究拠点形成事業のコーディネーターであるとともにカナダ政府のライフサイエンス政策の最高機関である Canadian Institute of Health Research の骨・関節系部門の最高責任者であり、今後とも協力関係を持続的に推進する基盤が得られている。若手研究者養成における成果も挙げられ、我が国からは東京医科歯科大学の大学院生がトロント大学に派遣され、若手研究者交流を推進するとともに、シニアのコーディネーター野田がカナダの Canadian Arthritis Network(CAN)に招聘され、カナダ側の若手教育を行った。また、我が国における Core-to-Core Program の国際学会がカナダ側の Canadian Arthritis Network(CAN)との共同事業として行われ、カナダ側からは5名の研究者がカナダの予算によって派遣されると共に、日本側からもカナダ側研究者1名並びに若手研究者を招聘し、相互の持続的な協力の基盤が更に構築された。米国においては、我が国の若手研究者並びに米国の若手研究者の合同会議が開催され、それぞれ日本のシニアコーディネーター並びに米国のシニアコーディネーターが相互の若手教育を行う例年の会議が設定され、今後に対する若手教育の基盤が構築された。

匿名？

国際的学術情報の収集においては、平成20年11月2日～5日に米国・カナダ・オーストリア・日本のコーディネーターが一同に会し、東京における国際学術集会在4日間に亘り行われ、骨・軟骨疾患の先端的分生分子病態生理学の国際会議が開催され、延べ約350名の参加を得て、本研究領域の中核的な学術、情報の発信及び収集がなされた。

本シンポジウムの参加者による **匿名** の評価の上でも91%がその国際交流と学術の高さに良いとの評価を示している。平成20年におけるこれらの事業の波及効果は日本と米国との間におけるアメリカ骨代謝学会での4カ国の交流の促進、またカナダとの間では Canadian Arthritis Network との持続的な研究交流の構築、更にはオーストリアの骨代謝学会から先方の費用によりコーディネーター野田が招聘され、骨代謝学会同士の交流が構築されるなど、それぞれの4カ国におけ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

平成20年度においては東京医科歯科大学難治疾患研究所において骨軟骨疾患の先端的病態生理学研究の国際シンポジウムが開催され、日本、米国並びにカナダ、オーストリアのコーディネーターが一同に開示し、最新の研究成果についての討論が行われた。また、カナダ・トロントにおいて行われた、カナダ関節炎研究会のシンポジウムには野田が招聘され、オーストリア側の若手と交流を行った。これらの国際交流により、平成20年度の国際交流が米国、カナダ、オーストリアと我が国の間でシニアレベル並びに若手レベルの複数の側面において有益に推進された。共同研究の上でも、東京医科歯科大学、東京大学、ハーバード大学、トロント大学、ウィーン大学の連携活動が推進された。

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）

日本の拠点機関、東京医科歯科大学難治疾患研究所並びに本学本部研究協力課の第一掛において東京医科歯科大学、東京大学医学部、東京大学分子細胞生物学研究所並びにカナダ トロント大学、米国ハーバード大学、オーストリア ウィーン大学からの招聘やシニア研究者及び若手研究者の派遣についての事務的な支援を行った。特に東京医科歯科大学難治疾患研究所の庶務掛において旅行等に関わる旅費並びに事務的な支援、更には国際研究集会としての学術振興会の国際シンポジウムにおいての事務的な謝金、会場、招聘等の支援が協力体制をとって行われた。

共同研究

平成20年度の研究計画においては、東京医科歯科大学と米国ハーバード大学マサチューセッツ総合病院との共同研究としての、副甲状腺ホルモンに基づく骨形成作用とこれを制御する更なる新たな局所環境における作用としての細胞外マトリックス分子の相互作用の検索が行われた。この結果、これまで生体内のカルシウムレベルによって制御されたホルモンの同定と並びにその下流にサイトカインに基づくフィードバックに加え、新たな極小環境の副甲状腺ホルモンの骨形成作用の制御因子としての骨マトリックス蛋白の意義が明らかとなった。更に骨髓環境における骨形成を行う骨芽細胞の前駆細胞を供給する niche についての解析の結果、副甲状腺ホルモンシグナルのもとに niche の細胞が制御され、これまでその存在が不明であった骨髓細胞群の中に副甲状腺ホルモンシグナルの存在によって新たな骨形成細胞を供給する機構があることが明らかとなった。

骨粗鬆症のメカニズムの共同研究は、東京医科歯科大学とオーストリア・ウィーン大学分子病理学研究所の間で行われた。骨粗鬆症においては、閉経後の状況であるエストロジェンの欠乏状態において骨量の低下が生ずる。この骨量の低下がこれまで骨吸収の亢進が主たる原因として考えられている。一方、今回の共同研究の結果、日本とオーストリアのそれぞれの分子病態の解析ツールを併せることにより AP-1 転写因子の一つが閉経後骨粗鬆症の骨量低下の一因となっていることを明らかにした。この AP-1 は骨形成の低下に関与しており、このことから骨粗鬆症の骨量低下の一端を担う分子の存在が明らかになった。卵巣摘除を行うことにより、野生型では低下するがこの AP-1 のノックアウトマウスの骨量の程度は不変であり形成の亢進は野生型に比べノックアウトでより高いことから、OVX によるカップリングの際に起こる骨吸収に伴う骨形成の増加を AP-1 が抑止していることが明らかとなった。カナダとの共同研究においては、骨の形成に関わる骨芽細胞の制御因子としてのオステオポンチンやその修飾に関わる細胞外マトリックスの相互作用の検討がなされ、特に骨形成の制御に関わる未分化間葉系細胞の前駆細胞の制御因子としての細胞外マトリックス蛋白分子が関与することが、共同研究の結果示されている。以上の研究結果は、日本・米国・カナダ・オーストリアの共同研究の成果であり先端研究拠点事業の国際戦略型としての活動が推進されたものである。また同じく本拠点の研究コーディネーターである日本側の研究室からは、核内蛋白のレチノイン酸シグナルに関わる分子機構がヒストンの活性化を行うメチレーションによることが明らかにされ(Nature 2009)、更にアンドロジェン受容体の制御のもとに E2F の活性が制御されることが明らかになった(PNAS 2009)。またカナダ側との共同研究により、軟骨の肥大化に関わるシグナル制御メカニズムが明らかにされた(JCI 2008)。

セミナー

本先端研究拠点事業においては、骨・軟骨疾患の先端分子病態を軟骨の側面、骨基質蛋白の側面、また骨格系幹細胞の側面、更には転写因子の側面など多角的なアプローチをする4カ国の研究者が一同に介しセミナーを開催することにより、最先端の本研究領域、疾患領域における成果を発信することを掲げられた。特に若手に対するワークショップを開催し、我が国並びに海外の若手研究者が多数参加することにより、本国際先端研究拠点事業の中核となる共同研究・若手育成及び研究情報発信の3つの目的が達せられた。セミナーの位置付けは、特にコーディネーターである東京医科歯科大学並びに海外コーディネーターであるハーバード大学、トロント大学、ウィーン大学との交流が実現したものであり、シンポジウムの出席者は延べ350名に及んだ。更にアメリカ合衆国で行われたアメリカ骨代謝学会に際しては、アメリカ側の若手ならびに日本側の若手の交流と共に、それぞれのシニアコーディネーターによる若手研究者ネットとシニアフォーラムが開催され、その時点での最新の研究成果の情報交換がなされた。カナダにおいては、トロントにおけるカナダ関節炎協会のシンポジウムが開催され、日本側からコーディネーターが招聘され講演を行うと共に、カナダ側の若手の育成に貢献した。また、日本で行われた先端研究拠点事業のシンポジウム・ワークショップにおいては、カナダ側からも5名の研究者の派遣及び1名の若手研究者の派遣がなされ、更には日本側からもカナダ若手研究者の育成の為に招聘が行われ、情報の交換がなされた。オーストリアにおいては、平成20年10月にウィーンにおけるオーストリア骨代謝学会において、日本側のコーディネーターが招待され骨・軟骨疾患に関わる最新情報の講演を行うと共に、オーストリアにおけるシニア研究者フォーラムならびに若手研究者ネットの活動が推進された。

研究者交流

研究者交流においては、シニア同士の研究者交流が推進された。即ち、日本側からは東京医科歯科大学の野田・高柳が米国に派遣され、若手研究者が東京大学加藤・川口をはじめとするコーディネーターと共に、延べ5名米国に派遣され、研究者交流を行った。一方カナダからは、カナダ関節炎協会の費用によってカナダ側研究者が我が国に派遣されると共に、若手研究者の派遣がカナダ側の費用によって行われた。オーストリアとの研究交流においても、オーストリア側の費用によって我が国の研究者が招聘を受け、平成20年度におけるこの研究事業における日本側の負担による研究者の交流総数は延べ28名、また相手国側の研究費による研究者交流は延べ7名に達した。また日本の研究者がハーバード大学に派遣され講演を行った。これらの研究者交流は、本先端研究拠点事業の中核を為すものであり、互いの国を訪問するのみならず、それぞれの若手研究者をシニア研究者が相互に研究することにより、幅広い研究者間の連携が成立すると共に、将来に向けた研究連携の基盤が形成された。

若手研究者養成プログラム

平成20年の若手研究者養成プログラムにおいては、米国ハーバード大学のHenry Kronenberg教授、カナダトロント大学のJane Aubin教授、オーストリアウィーン大学のErwin Wagner教授並びに米国Whitehead研究所のSandra McAllister研究員、テキサス大学のNora Nabone教授、更にはカナダのCaroline Hoemann教授、トロント大学Rita Kandel教授、カルガリー大学Derrick Rancourt教授がそれぞれ若手研究者に対するワークショップの講演を行った。若手研究者としては、我が国の研究者に加え、その国際的な若手研究者の参加を得て、その参加国は10カ国以上にのぼった。具体的な実施状況については、別表6にプログラムを掲載する。