

先端研究拠点事業
平成18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19年4月13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 鈴木章夫 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
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的国際的拠点形成
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	24

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	3
参加者数	7
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	2
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

平成18年度事業計画における達成目標

（共同研究）

- (1) 発展的に戦略的共同研究を開始する。即ち、拠点形成促進型の研究において達成した東京医科歯科大学とハーバード大学の共同研究の成果である副甲状腺ホルモン受容体シグナルのメカニカルストレス応答性への関与の研究成果に基づき、受容体下流のシグナルとメカニカルストレス関連蛋白からのシグナルとの相互作用の分子機構の解明を行う。
- (2) さらに、このシグナル相互作用の骨髄内における幹細胞からの分化に関わる可能性を追求する為に、拠点形成促進型で確立したカナダ、トロント大学との連携研究を進展させ、副甲状腺シグナルが骨髄の幹細胞における分化のシグナルとして機能する際にメカニカルストレスが如何に修飾するか、メカニズムの解明を行う。
- (3) 加えて、未分化な幹細胞に対する副甲状腺ホルモンシグナルおよびメカニカルストレスによるシグナルが細胞の運命決定に関わる際に、骨芽細胞の転写因子を最終的な標的としてこの分子の発現および機能を修飾するメカニズムをオーストリアの分子病理学研究所との共同研究成果である AP-1 の解析により明らかにする。

（セミナー）

既にこれまで拠点形成促進型の拠点活動の展開により7回の国際シンポジウムおよびセミナーを開催し、我国における国際的研究拠点としての情報発信の場として機能しており、これをさらに発展させ、平成18年（2006年）においてより研究内容の上で先端的な情報医科学と網羅的な解析を合わせた研究の観点から、重点的にテーマを設定するシンポジウム・セミナーとして「骨・軟骨疾患の成立メカニズム」について内分泌学的なホルモンおよびサイトカインの動態制御やこれを受ける幹細胞の機能および細胞内で起こる転写カスケードのメカニズムの各レベルにおける研究学術情報の発信を行うシンポジウムを開催する。

また、日本、アメリカ、カナダ、オーストリアの若手研究者の集合する国際会議（若手ネット会議）セミナーを開催し、若手の間での情報交換を推進する。特に国際的な環境における若手ネット会議（シンポジウム）およびセミナー/ワークショップを我国のみならず、北米大陸やヨーロッパにおいても開催しそれぞれの拠点における若手の育成と学術情報の国際的共有を図り、研究の推進の基盤を構築する。

（研究者交流）

平成18年（2006年）においては東京医科歯科大学、東京大学、ハーバード大学、トロント大学、ウィーン大学分子病理学研究所のシニア研究者による密接な研究協力（シニア会議；先端研究推進フォーラム）と情報交換の基に骨・軟骨疾患の先端的分子病態生理学的研究をシグナルの側面および転写因子の側面から、若手の教育を行いつつ推進する。

4カ国間のシニア研究者の相互訪問により研究方針の討論のみならず、相互の拠点における若手研究者の育成を、先端的な世界的指導者と大学院生、ポストドクトラルフェローなど若手研究者との相互の研究討論と対話によるトレーニングによって達成する（若手研究者ネット会議拡充）。

さらに、日本側からは3名の若手研究者をハーバード大学およびカナダのトロント大学またはオーストリアの分子病理学研究所に派遣し、若手研究者と相手国研究者との直接的な交流により骨・軟骨疾患の先端的分子病態生理学的研究の達成に向けた、若手研究者の国際的な交流の基に育成を図る。

日本側からはさらに助手、講師、ポストドクトラルフェローレベルの若手研究者をアメリカ・ハーバード大学、カナダ・トロント大学、オーストリア・分子病理学研究所に1週間から2週間の短期派遣を拡充して行い、それぞれの拠点における研究成果の上での情報交換を行うと共に我国の若手研究者に対する各国拠点の先端研究者による教育的討論の基に若手研究者の国際的育成を図る。

平成 18 年度事業計画の達成状況

平成 18 年度においては先端研究推進フォーラムとしてのそれぞれの国のコーディネーターを中心とするシニア研究者の研究推進会議ならびに(1)会議・(2)若手研究者を主体とする研究者同士の研究会議とシニア研究者との若手研究者が国を越えて交流を図る若手研究者ネット、ならびに(3)先端的研究成果の公的な発表の場としての国際シンポジウムの開催が図られ、骨・軟骨疾患の発信の場を提供した。平成 18 年度においてはこれとともに、若手対象ワークショップを開催し、骨と再生医学に深い関わりを持つ、幹細胞の分子生物学について骨の中で再生され、一生骨における細胞産生がその主体となる血液造生とその場としての骨のニッチとしての役割について多くの若手研究者が世界の最先端の研究成果を持つ研究者からの直接の発表および質疑応答、討論を介して先端研究の拠点としての育成ならびに自らの研究発表を行う機会となった。この若手対象ワークショップにおいては、基礎生命科学としての細胞接着、細胞分化、幹細胞の病態生理学に始まり、細胞間どうしのシグナルの実態やその分子的なシグナル機構の詳細に至るまで、骨に限らず血液学、また再生科学の点からも波及効果の大きな研究集会として開催された。この若手対象ワークショップは(2)の若手の育成を目標とする、本先端研究拠点事業の中核を成すものであるとともに(3)の世界的な先端研究情報の提供の場ともなり、さらに(1)における本先端研究拠点の骨・軟骨の研究者のシニア同士の新たな共同研究の機会を与える有用な土壌となった。

実施状況

研究交流計画実施にあたる実施体制

東京医科歯科大学ならびに医学部と分子細胞生物学研究所を主体とする東京大学、これに加えてアメリカのハーバード大学、ならびにカナダのトロント大学、オーストリアのウィーン大学IMP(分子病理学研究所)の間において、コーディネーターである野田政樹(日本)、Henry Kronenberg(米国)、Jane Aubin(カナダ)、Erwin Wagner(オーストリア)の4者間での研究体制が推進され、これに日本における加藤茂明・川口浩らによるネットワークとしての共同研究体制が推進された。それぞれの研究拠点における、若手の研究者の育成が図られ、講師ならびに助手クラスの若手研究者における国際的な体制としての育成が推進されるとともに、ポストドクトラルフェローや大学院生のレベルに至るまで、広く若手研究者に対する国際的な拠点としての育成の活動の体制が先端研究拠点事業のもとに推進された。これらの体制はシニアインデスティゲーターフォーラム、および若手研究者ネット、さらに国際シンポジウムおよび若手対象ワークショップの多面的な活動によって推進される体制であり、それぞれの取り組みが有機的に繋がる体制として推進された。

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)

事務体制としての中核的な拠点は東京医科歯科大学にあり、事務局長(入江)を中心とし、そのもとに研究協力課の田野課長ならびに第一掛(渡辺)がその推進の中核を事務側として担った。東京医科歯科大学におけるこの事務体制は我が国における拠点機関として東京大学分子細胞生物学研究所やならびに東京大学医学部の研究者を事務的にサポートし、また国際的な若手の活動およびシンポジウムをはじめとする先端研究拠点としての研究情報発信の際にもその場を確保するとともに、シンポジウムの運営を含めたその強力な事務支援体制がとられた。

共同研究

本先端研究拠点における共同研究は3つの研究先進国を結ぶ多重かつ有機的な共同研究体制として平成18年度においても推進された。本先端研究拠点事業における骨・軟骨疾患の先端的分子病態生理学研究の国際共同研究としてそのプログラムはAdvanced Bone and Joint Science(ABJS)のプログラム名のもとに、日本、アメリカ、カナダ、オーストリアの4カ国の集中的な先端的共同研究が展開された。米国のハーバード大学と東京医科歯科大学の間においては我が国で現在、急激な高齢化社会の進行により、1千万人を超える患者数の推定されている骨粗鬆症の治療に対し、従来のビスフォストネートを中心とする骨吸収の抑制的な薬剤では十分には治療の達成できない重症例の骨粗鬆症に対し、世界で唯一有効とされる、副甲状腺ホルモン(Parathyroid Hormone,PTH)の研究の中核であるハーバード大学と骨における形成と吸収の基礎研究の中核を成す東京医科歯科大学の間での研究が推進し、特に副甲状腺ホルモン(PTH)の受容体の下流におけるシグナルの検索がハーバード大学の持つ、トランスジェニックマウスの解析と東京医科歯科大学の持つ尾部懸垂を主体とする胚葉性骨萎縮モデルを組み合わせる画期的な世界で初めての共同研究の実現により、これまで全く予想されなかった非荷重による骨吸収の抑制現象という常識を覆す知見が得られた。このような知見は副甲状腺ホルモンの作用を理解するうえで現在不明なそのメカニズムに大きく迫るものであり、今後の本領域の研究展開のうえで極めて重要な知見が得られたものとなっている。

カナダとの共同研究は、トロント大学のJane Aubin教授と東京医科歯科大学の共同研究においては、細胞外基質蛋白、特に骨のrGDSを持つ非コラーゲン性細胞外基質蛋白の細胞制御に関わる役割についての研究が推進された。また、オーストリア・分子病理学研究所Wagner教授と東京医科歯科大学野田政樹の共同研究としては、骨形成に関わるAP-1転写因子の役割を特に骨粗鬆症のモデルである閉経後骨粗鬆症のモデルである卵巣摘除マウスを用いた研究推進された。この結果、卵巣摘除後においては、通常骨量の著明な減少が起こるのに対し、JunDのマウスを用いた場合には、その減少が起こらず、即ちJunDが骨量を抑止する機能の一部を持つとともに、これが外れることにより、エストロゲンの消退に基づく骨量減少に対してこれを抑止する機能の存在することが明らかとなった。

また、東京大学分子細胞生物学研究所と東京医科歯科大学の間では、破骨細胞を特異的なノックアウト動物の使用により、骨の細胞制御に関わる分子機構の解析が進展している。東京大学医学部との共同研究では、変形性関節症のモデルに基づき、細胞外基質蛋白の関わりを解析する研究がなされている。

以上の如く、本研究拠点においては東京医科歯科大学を中核とし、アメリカ合衆国のハーバード大学、カナダのトロント大学、更にオーストリアの病理医学研究所の4つの拠点国の国際交流の下に、他に類例を見ない新たな国際的な共同研究及び若手育成プログラム、更にはこれらの研究の発信の拠点としての我が国の東京医科歯科大学を中心とする世界的拠点としての機能が発揮され、社会的に重要性を更に増す骨関節疾患の研究における中核的な拠点として平成18年度において活動が展開された。

セミナー

平成18年度における本先端研究拠点事業のセミナーは、国際セミナーとしての我が国におけ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、医学部の研究成果の発表とともに、アメリカ合衆国のハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院、カナダのトロント大学、更にはオーストリアの分子病理学研究所の4つの国のそれぞれのトップの骨及び軟骨の研究機関を代表する研究成果の発表が行われた。このセミナーとともに、我が国の先端研究拠点事業のコーディネーターである東京医科歯科大学の難治疾患研究所野田政樹が、ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院においてセミナーを行うとともに、同大学の若手研究者との個別討論による交流を行い、セミナーと一体化した個別討論による深い研究上の意義をもたらすセミナーとして開催した。平成18年度においては、まず第8回のABJS国際セミナーとして、マイクロRNAによる細胞分化の先端研究の発表また、第9回のABJS国際セミナーとして、免疫システムによる骨の破壊のメカニズムがハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院 Goldring 教授によって開催された。更には第11回 ABJS セミナーとして、北海道大学上出教授によるオステオポンチンによるリモデリングのメカニズムの解析が発表され、また第12回 ABJS 国際セミナーとして、米国の黒尾先生によるクロトー蛋白の機能と老化制御の講演が開催され、また第13回 ABJS 国際セミナーとして、米国の Duong 先生による関節炎の分子メカニズムの解説が行われた。更には第14回 ABJS 国際セミナーとしては、米国の Sevgi Rodan 教授による骨粗鬆症の新しい製薬標的の講演があり、続けて第15回 ABJS 国際セミナーとして、米国の Gerald Karsenty 教授による転写による骨の形成とその治療への応用に向けた具体的な先端的講演があった。また、先端ライフワークショップとともにシンポジウムが開催され、ハーバード大学 Kronenberg 教授、オーストリア分子病理学研究所 Wagner 教授による骨におけるシグナリングと転写調節の先端的発表が行われた。以上の如く、研究拠点におけるセミナーは国際的な研究のトップレベルの情報発信の場として、本事業の3つの柱の中核の1つとして位置付けられる成果を挙げた。

研究者交流

平成18年度においては先端研究推進フォーラム(シニア会議)の開催が東京医科歯科大学とハーバード大学の間で、また東京大学の川口浩と三者会談が行われ、更にトロント大学 Jane Aubin 教授と東京医科歯科大学の間でのシニア推進フォーラムが開催された。若手の人事交流としては、日本側よりハーバード大学 Kronenberg 教授との討論の為に、五十嵐、川崎、麻生、小野が渡米し、また米国での研究推進会議の為に、野田、川口、加藤が渡米した。オーストリアとの先端研究推進フォーラム(シニア会議)は、野田政樹と Erwin Wagner 教授との間でなされ、本年第2回のハーバード大学との先端研究推進フォーラム(シニア会議)は、ハーバード大学 Kronenberg 教授との間で行われた。

更に、研究者交流として、ハーバード大学の若手研究者として、Gregor Adams 研究員、また米国からの若手研究者として Courtney Heycraft 研究員、更にオーストラリアからは Susan Nilsson 研究員が東京医科歯科大学を訪れ、研究者交流を推進した。東京医科歯科大学においては、我が国の骨・軟骨疾患研究の先端拠点として、東京大学の鄭雄一ならびに加藤茂明、川口浩の他、東京医科歯科大学から中島和久、高柳広、四宮謙一、が米国・カナダ・オーストリアからの研究者と交流し、これに加えて我が国の先端拠点として、西川伸一・伊藤信行・浅島誠各教授が東京医科歯科大学に招聘され、国際的な研究者交流に参加した。

また野田政樹は、ハーバード大学歯学部連携研究所である Forsyth 研究所において、Susan Rittling 教授との共同研究を推進するとともに、若手研究所ネットとして Kader Yagiz と交流を行った。更に野田政樹はハーバード大学において Henry Kronenberg 教授と先端研究推進フォーラム(シニア会議)を開催するとともに、ハーバード大学の若手研究員である Estina Schipani 研究員、Harold Juppner 研究員ならびに Paola Pajevic 研究員との交流を推進した。

若手研究者対象プログラム

平成18年度(2006年)の若手対象セミナーは平成18年11月8日ならびに9日にわたり行われた。このセミナーでは我が国の最も主要な研究領域のひとつである、骨・軟骨の研究の展開とまた、再生医療を通して重要な研究の場である幹細胞の研究の展開の接点について若手に向けた次世代の教育の観点から先端的なトピックスの講演が行われるとともに、Core to Core プログラムの対象となる先進国の若手研究者自身による我が国の若手研究者との交流が行われ、多数の出席者と極めて活発な討論が行われ、アンケート102枚中におけるこのセミナーをよい企画とする評価者は88%にのぼり、この高い評価からもそれが裏づけられている。若手対象セミナーは参加者からさらに次の開催を希望するとの意向が88%寄せられており、その内容、また自主的な若手に対するフィードバックとしても自らの勉強になったという意義を認めるものが90%にのぼり、大きな成果があげられた。