

先端研究拠点事業－国際戦略型－

平成 20 年度 実施計画書

採用年度	平成 16 年度	採用番号	16003	領域 (系)	医歯薬学	分科	外科系臨床医学	細目名 (コード)	整形外科 (7305)
------	----------	------	-------	-----------	------	----	---------	-----------	-------------

1. 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

(英文) Advanced Molecular Pathophysiology of Bone and Cartilage Diseases

研究交流課題に係るホームページ : <http://www.tmd.ac.jp/mri/abjs/>

2. 採用期間 平成 18 年 4 月 1 日 ～ 平成 21 年 3 月 31 日 (36ヶ月)

3. 先端研究拠点事業としての全期間を通じた交流目標

(拠点形成型から含め、経費支援終了後 5 年間を見据えて)

国際戦略型研究拠点形成においては、骨粗鬆症・変形性関節症・関節リウマチ等の骨と関節の疾患研究の基盤として骨及び軟骨の疾患関連分子の機能解析の拠点としての活動を、研究交流・若手育成ならびにシンポジウムによる研究成果発信により行う。特に骨の形成に関わるシグナルの研究については①東京医科歯科大学における骨形成に関わる基質蛋白と②全身性の制御因子としての PTH のシグナルのもとに骨のニッチを形成し、これにより骨・軟骨系の細胞の増加及び形成の増加に関わるハーバード大学の研究グループとの共同研究を推進する。③さらに細胞分化メカニズムの決定要因としての転写因子の役割の解析を骨粗鬆症のモデルを用いた検討とあわせて、ウィーン大学分子病理学研究所ならびにウィーン大学医学部との共同研究により進展させる。④またカナダとの協力により骨基質蛋白 BSP についての研究の進展を図る。これらの研究交流を推進することにより骨・軟骨における国際交流研究の拠点として活動し、米国・カナダ・オーストリアおよび日本側における東京大学分子細胞生物学研究所・東京大学医学部のグループならびに東京医科歯科大学医学部・歯学部・難治疾患研究所のそれぞれのグループの研究交流を推進する。

4. 拠点形成型における交流活動による目標達成状況

これまでのハーバード大学との研究の発展として、副甲状腺ホルモンのシグナルがハーバード大学における研究の成果としてのジェンセン型の変異を持つマウスによって解析されているが、これと東京医科歯科大学におけるマトリックス蛋白の変異型のマウスとの組み合わせにより、この両者のシグナルがともに骨の量を相乗的に制御するメカニズムを明らかにする。また、カナダのトロント大学と東京医科歯科大学・東京大学の間での研究により骨基質蛋白のノックアウトを持つマウスの特性についての研究の推進ならびに AP1 転写因子の役割のエストロゲン結合後の骨量減少モデルにおける解析を骨の傷害後の再生モデルを用いて推進する。

5. 本年度の交流計画の概要

(共同研究)

平成 20 年度においては、未分化間葉系の存在する内骨面のニッチの制御についてハーバード大学との共同研究を推進する。即ち、ハーバード大学においては、副甲状腺ホルモンの受容体の構成的活性化型変異を持つトランスジェニックマウスの解析が進展しており、これにより骨および軟骨の形成の源となる細胞のプールがこの細胞のシグナルによって増加することを解析している。共同研究においては、東京医科歯科大学におけるこれまでの骨髄破壊の後に起こる、修復の為の細胞制御系の解析を組み合わせ、ハーバード大学との共同研究を行う。即ち、東京医科歯科大学においては骨髄に対し、機械的な除去をキルシュナーワイヤーを挿入することによって作成し、その後に起こる骨髄の損傷部における最初の未分化間葉系細胞の増殖とその後起こる骨髄内の骨形成、さらに引き続き骨の吸収が亢進し、これに伴ってもとの造血能力を持つ骨髄系の形成される実験系を確立しており、副甲状腺ホルモンの構成的な活性化型受容体の発現系において、いかなる修復起点が起こり得るかを見出すことにより、ニッチの細胞のプールに対する骨髄損傷シグナルと副甲状腺シグナルの相互作用を明らかにする。

さらに未分化間葉系の幹細胞の運命決定のプロセスを解析する観点からカナダの Jane Aubin らの研究する BSP マウスにおける機能制御を同じく損傷後の骨髄再生モデルを用いたニッチの構成と、これに対する細胞外基質タンパクの制御の意義について検討を行う。

幹細胞からの骨芽細胞への分化メカニズムは RUNX2 ならびに OSX に加え、AP1 分子としての JunD の制御を受けることが推察される。そこで JunD における骨損傷後の再生の検討に加え、この転写因子の骨におけるホルモン動態異常に際しての骨量制御に受ける役割をオーストリアとの共同研究によって明らかにする。

(セミナー)

平成 20 年度においては、東京医科歯科大学において、カナダ側の研究組織である Canadian Arthritis Network との共同シンポジウムを東京において開催する。このシンポジウムにおいては、東京医科歯科大学、東京大学における研究の実施者とともにカナダより（カナダ側の費用によって）骨および軟骨の先端的な研究者が参加し、骨・軟骨先端領域における先端的な情報交換とその情報発信を行うとともに、および米国ハーバード大学からのメンバーとしてクリフ・タビン、ヘンリー・クローネンバーグ、またオーストリアよりアーウィン・ワグナーの参加により、国際的な拠点としての骨関節疾患の分子病態生理学の先端研究の発表と発信を行う。

(研究者交流及び若手対象ワークショップ)

平成 20 年度においては、秋に予定するワークショップにおいて、日本から東京医科歯科大学、東京大学および慶応大学、また米国からハーバード大学医学部およびハーバード大学歯学部、カナダよりトロント大学、さらにオーストリアのウィーン大学分子病理学研究所 (IMP) から先端研究者を迎え、若手の大学院生、ポスドクを対象とする教育的なワークショップを開催する。また Canadian Arthritis Network との国際的な共同事業として、カナダ側へまたカナダから日本側への若手研究者の交流を推進する。米国ハーバード大学に対しては、1 か月前後の中期的な若手研究者の派遣を行い、研究交流を推進するとともに、若手研究者の教育および育成をこの交流事業のもとに推進する。

6. 実施組織

○日本側実施組織

拠点機関	東京医科歯科大学
実施組織代表者 職・氏名	学長・大山喬史
コーディネーター 所属部局・職・氏名	難治疾患研究所・教授・野田政樹
協力機関数	1
協力機関名	東京大学
拠点機関事務組織：事務総括責任者	総務部研究協力課長・村田正一
事務総括担当者	総務部研究協力課・研究協力第二掛長・片山智弘
経理管理責任者	経理部契約課長・石橋秀昭
経理管理担当者	経理部契約課・外部資金掛長・瀬川 功

○相手国側実施組織 1

国名	アメリカ
拠点機関	ハーバード大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	医学部・教授・Henry Kronenberg
協力機関数	5
協力機関名	Stanford University, University of Dayton, Rutgers University, The Forsyth Institute, Thomas Jefferson University

○相手国側実施組織 2

国名	カナダ
拠点機関	トロント大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	医学部・教授・Jane E Aubin
協力機関数	2
協力機関名	University of British Columbia, University of Western Ontario

○相手国側実施組織 3

国名	オーストリア
拠点機関	ウィーン大学
コーディネーター 所属部局・職・氏名	分子病理学研究所・所長・Erwin Wagner
協力機関数	0
協力機関名	