

## 骨形成メカニズムとしてのニッチの分子的解明と治療への応用基盤の先端ナノサイエンス

野田 政樹 (東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授)

### 【研究の概要等】

骨形成に必須と考えられる骨格系骨髄幹細胞の微小環境、ニッチについては、尚不明の点が多い。さらにこの幹細胞が分化して可能となる骨の形成に関わる骨芽細胞の転写制御においては現在知られている必須の2つの転写因子以外には不明でそのネットワークの解明は十分でなく、特に成熟骨芽細胞規定因子に対する研究の進展を必要としている。また全身性の骨の制御機構の中でこれまで示されてきたホルモンやサイトカインの制御に加え骨吸収と骨形成の双方を制御する神経系の支配の存在が申請者らの研究により示唆されているが、神経系による破骨細胞制御の骨への関与の存在とその機構はなお不明である。さらに、骨関節の再生医科学的な再構築を目指す治療の観点からは、細胞とともに骨形成促進因子などを有効かつ医療経済学的な観点からも適切に投与することを可能とする新たなデリバリーシステムの組織再生医工学的な開発が必要となっている。本研究ではこれらの点を検索する。

### 【当該研究から期待される成果】

本研究によりこれまでその実態が明らかでなかった骨髄の幹細胞の制御機能を骨髄内の複合微小環境の存在の観点から解明することにより、有効な幹細胞を選別した骨髄細胞の治療への応用に安定した成績を可能とする新たな展開をもたらすことが期待できる。さらに従来骨芽細胞の分化の過程の中で最も骨再生を必要とする成体における骨欠損において骨を再生する主体となる成熟骨芽細胞の分化と維持の規定因子を転写因子およびサイトカインの側面から明らかにすることにより骨の形成による再生に向けた成体における治療標的分子を明確にし、骨形成・再生を達成することを目指す。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Morinobu M, Nakamoto T, Hino K, Tsuji K, Shen ZJ, Nifuji A, Yamamoto H, Hirai H, Noda M. CIZ reduces adult bone mass in vivo via inhibition of BMP-induced bone formation. *Journal of Experimental Medicine* 201;961-970, 2005.
- ・ Kondo H, Nifuji A, Takeda S, Ezura Y, Rittling S, Denhardt DT, Nakashima K, Karsenty G, Noda M. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. *Journal of Biological Chemistry* 280(34):30192-200, 2005.
- ・ Usui M, Yoshida Y, Tsuji K, Oikawa K, Miyazono K, Ishikawa I, Yamamoto T, Nifuji A, Noda M. Tob-deficiency super-enhances osteoblastic activity after ovariectomy to block estrogen deficiency-induced osteoporosis. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.* 101(17): 6653-6658, 2004.
- ・ Kitahara K., Ishijima M., Rittling SR., Tsuji K., Kurosawa H., Nifuji A., Denhardt DT., Noda M. Osteopontin-deficiency induces parathyroid hormone enhancement of cortical bone formation. *Endocrinology* 144(5):2132-40, 2003.
- ・ Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, Tsuji K, Tsuchiya Y, Kon S, Nifuji A., Uede T, Denhardt DT and Noda M Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type collagen antibody-induced arthritis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99 ; 4556-4561, 2002.

【研究期間】 平成18年度 - 平成22年度

【研究経費】 17,800,000円

【ホームページアドレス】 <http://www.tmd.ac.jp/mri/mph/indexmph.html>