

日本歯周病学会「若手研究者の集い」担当者 殿、

日本歯周病学会 第 53 回春季学術大会（盛岡）にあわせて開催される「若手研究者の集い」についてご案内申し上げます。この度は慶応大学から 2 名の先生をお呼びし、ご講演頂く予定です。お二人とも骨免疫、あるいは骨リモデリングに関する研究分野で、大きな成果をあげている新進気鋭の研究者です。多くの先生の参加をお待ちしています。

「若手研究者の集い」のご案内

演者：高田康成（たかだ やすなり）先生 慶應義塾大学医学部 細胞組織学研究室 講師
入江奈緒子（いりえ なおこ）先生 慶應義塾大学医学部 細胞組織学研究室
日本学術振興会特別研究員

場所：マリオス 18F（185/186 室）

(<http://www.malios.co.jp/18findex.html>)

日時：平成 22 年 5 月 13 日（木）18：00～19：30 ごろ

参加費：一人 3,000 円

懇親会：講演終了後、4F ファジアーノ（無料）

（連絡先）

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

歯周病態学分野

前田博史

tel: 086-235-6677

fax: 086-235-6679

e-mail: hiroshii@md.okayama-u.ac.jp

氏名: 高田 康成 (たかだ やすなり)
生年月日: 昭和 49 年 6 月 27 日(満 35 歳)
所属: 慶應義塾大学医学部 細胞組織学研究室



【学歴】

平成 5 年 (1993 年) 3 月	福島県原町市立 原町高等学校 卒業
平成 5 年 (1993 年) 4 月	東邦大学 理学部 生物分子科学科 入学
平成 9 年 (1997 年) 3 月	東邦大学 理学部 生物分子科学科 卒業
平成 9 年 (1997 年) 4 月	東邦大学大学院 理学研究科 博士課程前期 入学
平成 11 年 (1999 年) 3 月	東邦大学大学院 理学研究科 博士課程前期 卒業
平成 11 年 (1999 年) 4 月	千葉大学大学院 自然科学研究科 博士課程後期 入学
平成 14 年 (2002 年) 3 月	千葉大学大学院 自然科学研究科 博士課程後期 卒業

【職歴】

平成 14 年 (2002 年) 4 月	放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療センター 客員研究員
平成 14 年 (2002 年) 5 月	Cytokine Research Laboratory, Department of Bioimmunotherapy, The University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, Postdoctoral Fellow
平成 17 年 (2005 年) 4 月	慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 助手
平成 19 年 (2007 年) 4 月	慶應義塾大学 医学部 微生物学・免疫学教室 助教
平成 21 年 (2009 年) 1 月	慶應義塾大学 医学部 総合医科学研究センター 講師
平成 22 年 (2010 年) 3 月	慶應義塾大学 医学部 細胞組織学研究室 講師

現在に至る

タイトル: 転写因子 AP-1 が制御する炎症と骨折治癒

AP-1 は、様々な刺激によって活性化されるストレス応答性の転写因子であり、また、破骨細胞分化を制御する転写因子でもある。AP-1 は Fos ファミリー(c-Fos, Fra-1, Fra-2, FosB)や Jun ファミリー(c-Jun, JunB, JunD) のタンパク質などから構成されるダイマーの転写因子であり、c-Fos が破骨細胞分化に必要な正の制御因子であることと対照的に、マクロファージや樹状細胞などの細胞で自然免疫機能を抑制していることが報告されてきた。われわれは、ストレス応答と骨代謝制御の研究を行っており、AP-1 関連遺伝子改変動物をもちい、AP-1 が同じストレス応答性の転写因子 NF- κ B の活性化を抑制することにより、炎症性サイトカインの産生を低下させていることを明らかにしてきた。

骨折の治癒は、炎症、血管新生、間葉系前駆細胞の動員、仮骨の形成/吸収などの過程を経るダイナミックなプロセスである。この骨折治癒の過程を理解するには、3 次元的な解析を経時的に行うことが極めて有効である。そこで、骨折治癒と炎症との関係について着目し、AP-1 ファミリーである Fra-1 を全身で発現し、骨形成が亢進するトランスジェニックマウス (Fra-1 Tg マウス) を使用して実験を行った。髄内釘による固定法を用いた脛骨骨折モデルを作製し、骨折治癒過程を軟 X 線装置や実験動物用 3D マイクロ X 線 CT、組織学的手法などにより解析した。

Fra-1 Tg マウスの骨折部位周縁の膜性骨化は、野生型マウスよりも亢進していたが、骨折部位周縁に動員された間葉系前駆細胞が軟骨に分化することなく骨折部位の間隙に集積し、骨融合を阻害していた。Fra-1 Tg マウスの発生過程では軟骨形成の異常が認められないので、骨修復に特異的な軟骨分化抑制が、骨折治癒を遅延させる原因であると考えられた。次に骨折部位での遺伝子発現を調べたところ、炎症メディエーター産生の抑制が、Fra-1 Tg マウスの軟骨形成抑制の原因であると推測された。また、炎症メディエーターである PGE₂ の産生が Fra-1Tg マウスで低いことから、PGE₂ 徐放性ペレットを骨折部位に埋め込み、骨折治癒過程を観察したところ、Fra-1 Tg マウスの PGE₂ 投与群では、軟骨形成が有意に回復した。以上より、Fra-1/AP-1 が、骨折治癒過程での炎症反応を抑制することによって軟骨形成を阻害していると考えられた。すなわち AP-1 は破骨細胞や骨芽細胞の分化を調節するだけでなく、骨折治癒においては炎症制御を介して軟骨形成を調節する転写因子であることが明らかになった。

2010年2月26日

現在

氏名: 入江 奈緒子 (いりえなおこ)

生年月日: 1981年5月8日(満28歳)

所属: 慶應義塾大学医学部 細胞組織学研究室



【学歴】

2004年 3月 北里大学 理学部 生物科学科卒業

2006年 3月 慶應義塾大学大学院修士課程医学研究科
医科学専攻修了

2006年 4月 慶應義塾大学大学院博士課程医学研究科
生理学専攻入学

【職歴】

2006年 4月 ~ 2008年 3月 COE リサーチアシスタント

2008年 4月 ~ 日本学術振興会特別研究員 (DC2)

現在に至る

Eph-ephrin 両方向性シグナルによる骨代謝制御

骨は生涯、破骨細胞による骨吸収と、骨芽細胞による骨形成によりリモデリングを繰り返している。骨の量や質を維持するためには、破骨細胞と骨芽細胞、または破骨細胞同士や骨芽細胞同士がコミュニケーションし、それぞれの細胞の分化が厳密に制御されていなければならない。破骨細胞上の ephrinB2 リガンドと骨芽細胞上の EphB4 受容体が相互作用すると両方向性のシグナルを惹起し、破骨細胞分化を抑制し、骨芽細胞分化を亢進する。これは、骨リモデリングにおいて、骨吸収から骨形成への移行を促すシステムであると考えられる。クラス B の ephrin は膜貫通タンパクであるのに対し、クラス A の ephrin は GPI 結合型タンパクである。ephrinB2 は破骨細胞分化後期に発現が上昇するのに対し、ephrinA2 は分化初期に発現が誘導された。また受容体 EphA2 は破骨細胞と骨芽細胞の両者に発現が認められた。破骨細胞前駆細胞に発現している ephrinA2 と EphA2 は破骨細胞分化を亢進し、また ephrinA2 の下流のシグナルには PLCγ2 が関与している可能性が強制発現実験により明らかになった。さらに、破骨細胞上の ephrinA2 はメタロプロテアーゼにより切断され、培養上清中の切り離された ephrinA2 は破骨細胞分化を促進させることが見出された。興味深いことに、EphA2 を欠損する骨芽細胞は分化が亢進し、アルカリフォスファターゼや Runx2、Osterix など骨芽細胞分化マーカーの発現の上昇が見られた。これは EphA2 が骨芽細胞分化を抑制していることを示唆し、さらにそれは RhoA の活性を介している様であった。これらの結果より、ephrinA2-EphA2 相互作用は破骨細胞分化を亢進し、骨芽細胞分化を抑制すると考えられた。以上より、骨リモデリングではクラス A の Eph-ephrin シグナルが骨吸収を促進し、クラス B の Eph-ephrin が骨吸収から骨形成への移行と骨形成を促すという、クラス A からクラス B への切り替わりによる骨リモデリングの段階的制御機構が存在することが示唆された。