

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008～2011

課題番号：20249064

研究課題名 (和文) 運動器機能の統合的制御に関する基礎的研究

研究課題名 (英文) Fundamental study on the integrative regulation of the locomotive function

研究代表者：

田中 栄 (TANAKA SAKAE)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50282661

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：運動器、破骨細胞、筋細胞、神経、アポトーシス

1. 研究計画の概要

本研究の目的は動物の生命維持に必要な不可欠な運動という活動を担う運動器を構成する骨組織、神経組織、筋組織の働きを統合的に検討することによって運動という高次機能を総合的に解析することである。とくに細胞のアポトーシスという現象に注目し、これまで Bcl-2 ファミリーというアポトーシス制御分子の働きを各組織、細胞で検討してきた。

2. 研究の進捗状況

①骨組織の分解に重要な役割を果たす破骨細胞における Bcl-2 ファミリーの役割について、遺伝子導入法や遺伝子改変マウスを用いて検討をおこなった。その結果、アポトーシスをネガティブに制御する anti-apoptotic Bcl-2 family member である Bcl-xL が破骨細胞のアポトーシスに対しては負の制御を行う一方、破骨細胞の骨吸収能に対してはポジティブに働くことを明らかにした。一方同じ anti-apoptotic Bcl-2 family member に属する Bcl-2 は破骨細胞のアポトーシス、活性ともに正に制御することが明らかになった。これらの結果は、各 anti-apoptotic Bcl-2 family member に異なった役割を担っている可能性を示唆するものである。

②筋組織の分解機構に対してマウス骨格筋損傷モデルを用いて検討を行った。Cbl-b 遺伝子の影響を検討した。Cbl-b 遺伝子欠損マウスは、カルディオトキシンによる筋傷害からの再生遅延が認められた。その筋組織中には多数の CD8+T 細胞が存在していた。さらに、Cbl-b 遺伝子欠損マウスのマクロファージは、CD8+T 細胞の遊走を促進するケモカイン RANTES の発現が亢進しており、

RANTES の発現を調節している TLR4 シグナルも活性化していた。RANTES 中和抗体を投与することにより、Cbl-b 遺伝子欠損マウスでみられた筋再生の遅延が改善し、CD8+T 細胞の浸潤も抑制された。以上の結果より、Cbl-b 遺伝子欠損は骨格筋の再生過程において、マクロファージからの RANTES 産生の亢進を介して、CD8+T 細胞の浸潤の増大、筋再生の遅延を引き起こすことが示唆された。緒方はシュワン細胞に Bcl2 あるいは BclxL を導入し in vitro で無血清状態での生存カーブを比較したところ、Bcl2 の方が有意に survival 効果が得られることを明らかにした。

③シュワン細胞やオリゴデンドロサイトの細胞増殖や分化に関与している遺伝子の解析を行い、RING finger protein 10 がシュワン細胞の myelin-associated glycoprotein の発現制御を行うとともにミエリン鞘形成に重要な役割を果たしていることを明らかにした。またオリゴデンドロサイトの増殖や分化において Hes1 が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

④三次元動作解析装置 (VICON) によって小さな対象物に対し動作解析が可能か否かを、ヒトを用いて検討した。成人の足部に多数の赤外線マーカーを貼付して立位動作を解析した結果、前足部と後足部を分離した解析が可能であった。二分脊椎症や脳性麻痺の小児の下肢を対象とした解析では、肉眼では観察しきれないような微細な関節の動きや、治療介入による小さな変化を捉えることができた。

3. 現在までの達成度

これまで上記に記載したように個々の細

胞や組織の機能を制御する分子が明らかになってきた。これらの成果は下記に記した論文として報告した。今後はさらに個々の機能を結びつける線、あるいは面を形成する研究へと発展させていく必要がある。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの研究をさらに深めるとともに、研究者間の連絡を密にとることによって個々の研究者の成果を共有し、運動器機能の統合的な研究へと発展させていく。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

1. Iijima, M., and Haga, N. 2010. Evaluation of nonnociceptive sensation in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Childs Nerv Syst* 26:1085-1089.
2. Nagase, Y., Iwasawa, M., Akiyama, T., Kadono, Y., Nakamura, M., Oshima, Y., Yasui, T., Matsumoto, T., Hirose, J., Nakamura, H., Tanaka, S. et al. 2009. Anti-apoptotic molecule Bcl-2 regulates the differentiation, activation, and survival of both osteoblasts and osteoclasts. *J Biol Chem* 284:36659-36669.
3. Iwasawa, M., Miyazaki, T., Nagase, Y., Akiyama, T., Kadono, Y., Nakamura, M., Oshima, Y., Yasui, T., Matsumoto, T., Nakamura, T., Tanaka, S. et al. 2009. The antiapoptotic protein Bcl-xL negatively regulates the bone-resorbing activity of osteoclasts in mice. *J Clin Invest* 119:3149-3159.
4. Hoshikawa, S., Ogata, T., Fujiwara, S., Nakamura, K., and Tanaka, S. 2008. A novel function of RING finger protein 10 in transcriptional

regulation of the myelin-associated glycoprotein gene and myelin formation in Schwann cells. *PLoS One* 3:e3464.

5. Nakao, R., Hirasaka, K., Goto, J., Ishidoh, K., Yamada, C., Ohno, A., Okumura, Y., Nonaka, I., Yasutomo, K., Baldwin, K.M., Nikawa, T. et al. 2009. Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading. *Mol Cell Biol* 29:4798-4811.

[学会発表] (計 31 件)

1. 2nd International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems (2008.7.11) Rhodes, Greek, Session V Basic Concepts into osteoimmunology: Osteoclasts "Regulation of Skeletal Homeostasis by Bcl-2 family"
2. 3rd NEW YORK SKELETAL BIOLOGY AND MEDICINE (2009.5.1) New York, "Regulation of osteoclast apoptosis and function"
3. 3rd International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems (2010.6.23) Session V Basic concepts into osteoimmunology: Osteoclasts "Molecular understanding of differentiation, activity and survival of osteoclasts"
4. 14th International Congress of Immunology (2010.8.27) Kobe Lunchtime Lecture 5-2 "Regulation of Apoptosis and Function of Osteoclasts"

by Bcl-2 Family Proteins"

5. IOF Regionals, 1st Asia-Pacific
Osteoporosis Meeting Singapore
(2010.12.10) Singapore "Active
vitamin D3 therapy for osteoporosis in
Japan"

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]