

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10153

研究課題名(和文)ポドプランニン依存性メカノトランスダクションによる歯槽骨の常態制御機構の研究

研究課題名(英文)The study of the normal regulatory mechanism in the alveolar bone by PDPN-dependent mechanosensing

研究代表者

金井 壮律 (Kanai, Takenori)

北海道大学・歯学研究院・助教

研究者番号：20344517

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究においてCLEC-2により骨芽細胞の細胞突起伸長が抑制された。このことよりポドプランニンが細胞突起形成に影響を及ぼしていると考えられた。今回使用したDmp1-Cre;Pdpn / マウス(ポドプランニン欠損マウス)では体成長に差異はなく、骨芽細胞の石灰化やアルカリ性フォスファターゼ活性にも差異はなかったが、細胞突起の伸長が抑制された。電子顕微鏡観察において、骨基質形成や骨細胞の分布には差異は見られなかったが、Dmp1-Cre;Pdpn / マウスでは細胞突起の数と太さが野生型マウスよりも少なく細かったことからポドプランニンは骨細胞ネットワークの形成に関与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポドプランニンは骨細胞マーカーとして知られるものの、石灰化への関与は未開拓である。本研究は、Dmp1-Cre;Pdpn / マウス(ポドプランニン欠損マウス)を応用し、ポドプランニンを新機軸に石灰化制御のメカノトランスダクション経路を開拓するところに学術的意義がある。また、矯正学的メカニカルストレス環境にある顎骨のリモデリングにおいて、1)骨細胞マーカーポドプランニンがメカニカルストレスを石灰化信号に変換、2)造血系細胞と破骨細胞が発現するポドプランニン受容体CLEC-2がこれをキャンセルする、と考えたことに創造性、社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, it was found that the extension of cell process elongation of osteoblasts was inhibited by CLEC-2. This led to the consideration that podoplanin might affect osteoblast process formation. Dmp1-Cre;Pdpn / mice (podoplanin - conditional knockout mice) used in this study showed no differences in body growth, and there were no differences in calcification or alkaline phosphatase activity of osteoblasts. However, the extension of osteoblast processes was suppressed. Electron microscopy observation revealed no differences in bone matrix formation or distribution of osteocytes, but in Dmp1-Cre;Pdpn / mice, the number and thickness of osteocyte processes were fewer and finer compared to wild-type mice, suggesting that podoplanin may be involved in the formation of osteocyte networks.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：ポドプランニン 骨細胞突起 ポドプランニン欠損マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポドプラニン⁺は細胞突起形成に寄与しており、ポドプラニン発現のある細胞ではアクチン細胞骨格がより効率的に細胞膜に集合し、細胞突起を形成することが報告されている。一方、骨細胞突起は骨形成や骨代謝において重要な役割を担い、骨組織内の細胞間情報伝達や骨の力学的応答に關与して骨の強度や代謝調節に寄与していることが知られている。これらのことから矯正治療の矯正力はメカニカルストレスとして骨細胞が感知、すなわち骨細胞突起が機械的刺激を感知するネットワーク、骨細胞・骨細管系に基づいた治療であると考えた。

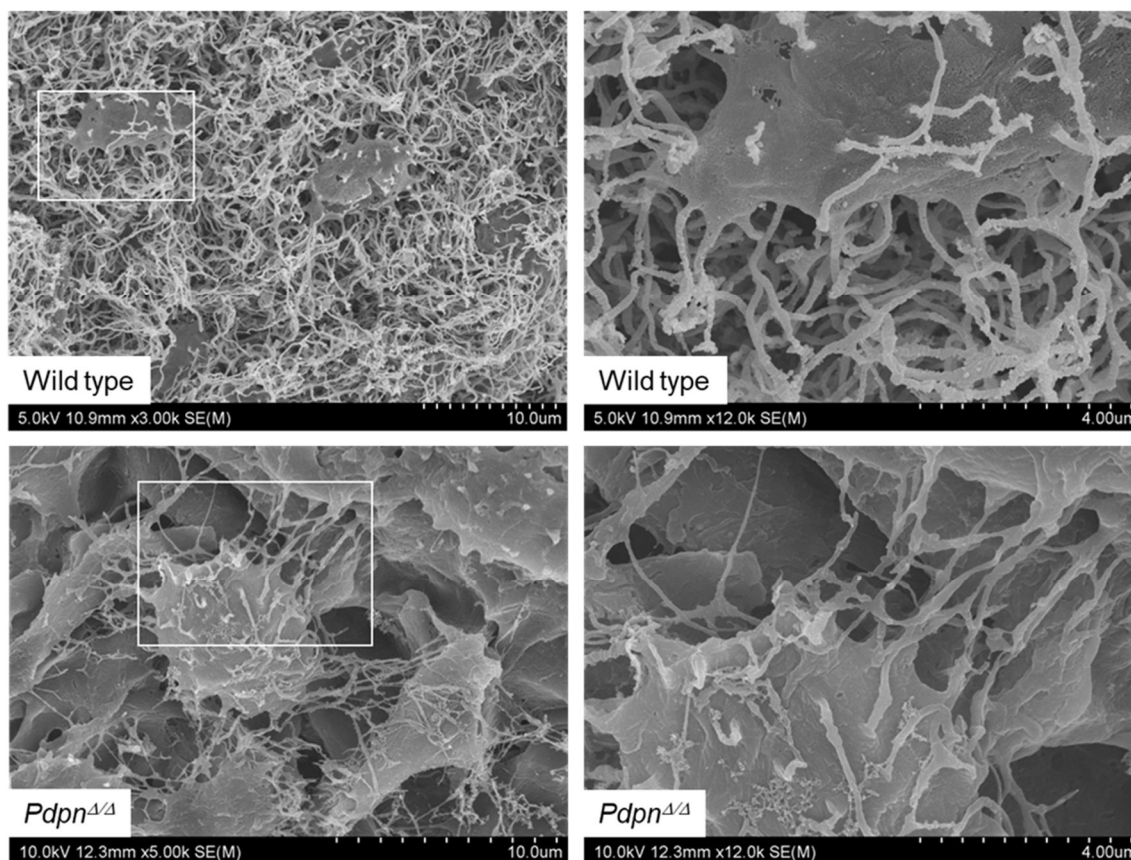
2. 研究の目的

Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウス (ポドプラニン欠損マウス) と wild-type マウスを比較して骨細胞突起形成におけるポドプラニンの役割を明らかにする。

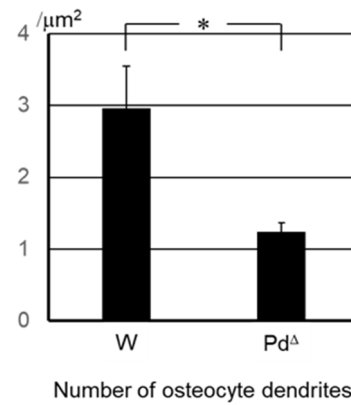
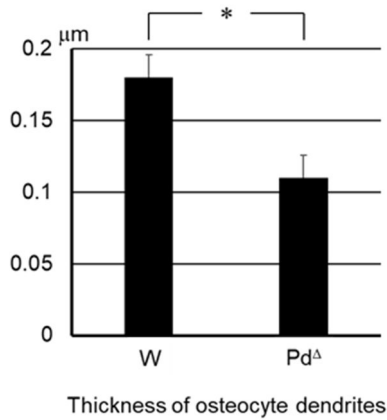
3. 研究の方法

Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウス (ポドプラニン欠損マウス) 作成を行い、作成後、ジェノタイプング、逆転写 PCR および免疫蛍光染色を用いて評価した。また、マウス頭蓋冠より骨芽細胞の培養を行い石灰化と細胞突起伸長の観察を行った。次に、マウス的大腿骨を摘出し、SEM 標本を作成して電子顕微鏡観察を行い細胞突起数と太さの定量的解析を行った。

4. 研究成果



Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスと wild-type マウスにおいて、骨細胞突起ネットワークが観察されたが、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスでは wild-type マウスと比較して細胞突起形成が希薄で、隣接細胞とのネットワークが不十分である。



定量分析の結果、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスでは、wild-type マウスと比較して、細胞突起の数は有意に少なく、太さは有意に細くなっていた。

今回の研究では、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウス（ポドプラニン欠損マウス）と野生型マウスの間には、体成長、石灰化、また、アルカリ性フォスファターゼ活性に差異がないことがわかり、ポドプラニン欠損マウスは骨の生成に影響を与えない事が示唆された。しかし、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスでは細胞突起の伸長が減少し、ポドプラニンの発現が骨細胞の細胞突起形成に寄与する可能性が示唆された。電子顕微鏡では、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスと wild-type マウスとの間に骨基質形成や骨細胞の分布に形態学的な差異は見られなかったが、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスでは骨細胞のネットワークがより未発達であった。定量的解析では、Dmp1-Cre;Pdpn Δ/Δ マウスの細胞突起数が少なく、太さも細い事が示され、これは細胞突起の伸長による骨細胞ネットワークの形成におけるポドプラニンの役割を示唆していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kyoko Osawa, Takenori Kanai, Natsumi Ushijima, Koichiro Kajiwara, Yoshihiko Sawa and Yoshiaki Sato	4. 巻 32[4]
2. 論文標題 Morphological Study for the Osteocytes in Podoplanin-Conditional Knockout Mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Hard Tissue Biology	6. 最初と最後の頁 213-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大澤 杏子、金井 壮律、沢 禎彦、佐藤 嘉晃
2. 発表標題 骨細胞突起形成におけるポドプラニンの役割
3. 学会等名 日本矯正歯科学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 嘉晃 (Sato Yoshiaki) (00250465)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	沢 禎彦 (Sawa Yoshihiko) (70271666)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
研究分担者	足利 雄一 (Ashikaga Yuichi) (70372258)	北海道大学・大学病院・准教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------