

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07199

研究課題名(和文) 低分子量Gタンパク質Cdc42の軟骨形成メカニズムに関する解析

研究課題名(英文) Mechanisms of Cdc42 during cartilage development

研究代表者

長濱 諒 (NAGAHAMA, RYO)

昭和大学・歯学部・助教

研究者番号：90783530

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：低分子量Gタンパク質Cdc42の生後成長期における軟骨形成に対する機能を検討する目的で、タモキシフェン投与により、生後軟骨細胞特異的に欠損するコンディショナルノックアウトマウス(Cdc42 cK0)を作成した。その結果、Cdc42 cK0マウスの体長および体重はコントロールマウスと比較し低下しており、また、長管骨成長板における軟骨組織に異常が認められた。以上の結果からCdc42は生後成長期における軟骨形成に重要な役割を有することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate the function of low molecular G protein Cdc42 on chondrogenesis during the postnatal growth phase, Cdc42 conditional knockout mice (Cdc42 cK0) in which Cdc42 is specifically deleted by tamoxifen administration was prepared. The body length and body weight of Cdc42 cK0 mice were lower than those of control mice. Abnormal cartilage tissues were observed in long bone growth plates of Cdc42 cK0 mice. These results suggest that Cdc42 plays an important role in cartilage formation during postnatal growth period.

研究分野：骨代謝

キーワード：細胞内シグナル

## 1. 研究開始当初の背景

Cdc42 は Rho ファミリータンパク質に属する低分子量 G タンパク質で、通常、GDP(グアニン二リン酸)と結合した不活性型を示すが、細胞外からの刺激により guanine nucleotide exchange factor (GEF) が活性化すると GTP(グアニン三リン酸)と結合し、活性型として働くことが知られている。Cdc42 は、アクチン細胞骨格系の制御を介した細胞の増殖、分化、細胞運動、細胞死など、細胞機能にとって重要な役割を果たしており、細胞外からのシグナルに対する細胞内分子スイッチであると考えられている。

## 2. 研究の目的

Rho ファミリー低分子量 G タンパク質 Cdc42 は生体の様々な組織形成および機能にとって重要な役割を果たしている。これまで、Cdc42 遺伝子を軟骨特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスの研究から胎生期において Cdc42 は軟骨形成にとって重要な遺伝子であることは示唆されてきたが、Cdc42 遺伝子を軟骨特異的に欠損させたコンディショナルノックアウトマウスは生後間もなく致死となるため、生後成長期における Cdc42 遺伝子の機能に関しては不明であった。申請者は軟骨形成における Cdc42 遺伝子の生後成長期における機能解析を行うために、時期および軟骨組織特異的に Cdc42 遺伝子を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作製した。

## 3. 研究の方法

タモキシフェン投与により時期特異的に軟骨組織で Cre を発現させる Col2CreER トランスジェニックマウスと Cdc42 flox マウスを交配させる。タモキシフェンの投与時期は生後より投与した。

## 4. 研究の成果

作成されたコンディショナルノックアウトマウスは軟骨特異的に Cre の発現が認められた。低体長、低体重で成長板軟骨の成熟に異常が認められた。このことから、Cdc42 は胎生期および生後成長期における軟骨形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(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 2 件)

1) Orthodontic Treatment and Maxillary Anterior Segmental Distraction Osteogenesis of a Subject with Williams-Beuren Syndrome and Isolated Cleft Palate: A Long-Term Follow-Up

from the Age of 5 to 24 Years.

Yamaguchi T, Shirota T, Adel M, Takahashi M, Haga S, Nagahama R, Nakashima M, Furuhashi M, Kamatani T, Maki K.

(査読有り)

Case Rep Dent. 2017;2017:7019045. doi: 10.1155/2017/7019045. Epub 2017 Jul 4.

2) Expression of nephronectin is enhanced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Hiranuma K, Yamada A, Kurosawa T, Aizawa R, Suzuki D, Saito Y, Nagahama R, Ikehata M, Tsukasaki M, Morimura N, Chikazu D, Maki K, Shirota T, Takami M, Yamamoto M, Iijima T, Kamijo R.

(査読有り)

FEBS Open Bio. 2016 Jul 13;6(9):914-8. doi:10.1002/2211-5463.12085. eCollection 2016 Sep.

[学会発表](計 14 件)

1) 乳歯列期の唇顎口蓋裂患児における咽頭気道形態の三次元的評価

高橋 正皓, 山口 徹太郎, 鈴木 洋子, Mohamed Adel, 富田 大介, 中脇 貴俊, 疋田 悠, 吉田 寛, 中島 美里, 降旗 真由, 長濱 諒, 榎 宏太郎

第 76 回日本矯正歯科学会学術大会 (2017.10)

2) Williams 症候群の 5 歳から 24 歳の治療経過の一例

山口 徹太郎, 代田 達夫, 芳賀 秀郷, 中島 美里, 降旗 真由, 高橋 正皓, 長濱 諒, 相原 のぞみ, 榎 宏太郎

第 27 回日本顎変形症学会総会・学術大会 (2017.05)

3) 非症候性唇顎口蓋裂患児における咽頭気道形態の三次元的解析

鈴木 洋子, 山口 徹太郎, 高橋 正皓, モハメド・アデル, 富田 大介, 中脇 貴俊, 疋田 悠, 吉田 寛, 中島 美里, 降旗 真由, 長濱 諒, 榎 宏太郎

第 27 回日本顎変形症学会総会・学術大会 (2017.05)

4) 口唇口蓋裂患者の骨成熟度評価のための統計的形狀解析

山口 徹太郎, 芳賀 秀郷, 中島 美里, 降旗 真由, 高橋 正皓, 長濱 諒, 相原 のぞみ, 榎 宏太郎

第 27 回日本顎変形症学会総会・学術大会 (2017.05)

5) 幼児期の唇顎口蓋裂患児における咽頭気道形態の三次元的評価

高橋 正皓, 山口 徹太郎, 鈴木 洋子, Mohamed Adel, 富田 大介, 中脇 貴俊,

疋田 悠, 吉田 寛, 中島 美里, 降旗 真由,  
長濱 諒, 榎 宏太郎  
第 41 回日本口蓋裂学会総会・学術集会  
(2017.04)

6) 統計的形狀解析による口唇口蓋裂患者  
の骨成熟度評価  
山口 徹太郎, 高橋 正皓, 長濱 諒, 芳賀  
秀郷, 中島 美里, 降旗 真由, 相原 のぞみ,  
榎 宏太郎  
第 41 回日本口蓋裂学会総会・学術集会  
(2017.04)

7) 術前顎矯正治療による哺乳障害の改善  
が難であった片側唇顎口蓋裂の 1 例 第  
38 期専攻生による NAM 治療の一例  
降旗 真由, 佐藤 友紀, 長濱 諒, 中脇 貴  
俊, 高橋 正皓, 関 雄介, 疋田 悠, 山口  
徹太郎, 吉本 信也, 榎 宏太郎  
第 41 回日本口蓋裂学会総会・学術集会  
(2017.04)

8) 著しい顎裂の開大を伴う右側口唇口蓋  
裂の術前矯正治療 第 38 期専攻生による  
NAM 治療の一例  
疋田 悠, 佐藤 友紀, 高橋 正皓, 柳澤 若  
菜, 中脇 貴俊, 長濱 諒, 関 雄介, 降旗  
真由, 山口 徹太郎, 吉本 信也, 榎 宏太郎  
第 41 回日本口蓋裂学会総会・学術集会  
(2017.04)

9) 顎顔面部画像診断におけるコーンビー  
ム CT の有用性  
長濱 諒, 榎 宏太郎  
第 41 回日本口蓋裂学会総会・学術集会  
(2017.04)

14) A follow-up case with Williams  
syndrome from 5 to 24 years of age  
Author : YAMAGUCHI Tetsutaro, SHIROTA  
Tatsuo , TAKAHASHI Masahiro ,  
NAGAHAMA Ryo, HAGA Shugo,  
NAKASHIMA Misato, FURUHATA Mayu,  
MAKI Koutaro  
Joint meetings of The 9th Congress of  
International Society The 26th  
Congress of Japanese Society for  
Simulation Surgery in Nara ( 2016.12 )

10) Williams 症候群の一例 5 歳から 24  
歳の治療経過  
山口 徹太郎, 代田 達夫, 芳賀 秀郷, 常岡  
美里, 降旗 真由, 高橋 正皓, 長濱 諒, 榎  
宏太郎  
第 75 回日本矯正歯科学会学術大会  
(2016.11)

12) Cdc42 は PTH シグナルを介し骨軟骨  
形成を制御している  
長濱 諒, 山田 篤, 上條 竜太郎, 榎 宏太

郎  
第 75 回日本矯正歯科学会学術大会  
(2016.11)

11) 低分子量 G タンパク質 Cdc42 は PTH  
シグナルを介し胎生期および生後成長期の  
軟骨形成を制御している  
長濱 諒, 山田 篤, 榎 宏太郎, 上條 竜太  
郎  
第 58 回歯科基礎医学会学術大会  
Journal of Oral Biosciences Supplement  
(2016.09)

13) 低分子量 G タンパク質 Cdc42 は生後  
成長期の軟骨形成に重要である  
長濱 諒, 山田 篤, 鈴木 大, 榎 宏太郎,  
上條 竜太郎  
第 34 回日本骨代謝学会学術集会  
(2016.07)

〔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〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

長濱 諒 (Nagahama Ryo )  
昭和大学・歯学部・助教  
研究者番号 : 90783530

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )