「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」

平成 25 年度採択研究代表者

H25 年度
実績報告

竹田　秀

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授

骨を基軸とする代謝ネットワークの解明

§1. 研究実施体制

(1)「竹田」グループ

① 研究代表者:竹田　秀　(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、教授)

② 研究項目

- ・骨代謝の恒常性維持におけるセマフォリン(Sema)シグナルの意義の解明
- ・骨にかかるストレス感知－感覚神経、交感神経および血管系のネットワーク―
- ・ヒトの骨粗鬆症における神経系の病態生理的意義の解明
- ・骨による成長ホルモン分泌調節の分子基盤の解明
- ・ビタミン D によるエネルギー代謝調節機構の解明

(2)「山中」グループ

① 主たる共同研究者:山中　章弘　(名古屋大学環境医学研究所、教授)

② 研究項目

- ・骨における感覚神経情報伝達機構の解明―光遺伝学を用いた解析―

§2. 研究実施の概要

(1)「竹田」グループ

① 骨代謝の恒常性維持におけるセマフォリン(Sema)シグナルの意義の解明

我々は、神経特異的 Sema 欠損マウスの解析により、感覚神経系が骨量維持に重要な機能を有することを証明した。Sema のシグナル系には受容体である Neuropilin (Npn)が重要な役割を果たす。そこで、神経特異的に Npn を欠損するマウスを作製した。

② 骨にかかるストレス感知－感覚神経、交感神経および血管系のネットワーク―

骨はメカニカルストレスを感知する臓器であるが、その機構は未解明のままである。そこで、マウス尾部懸垂モデルの予備的検討を行った。また、神経血管の相互依存を解析するため、蛍光色素を用いた血管内皮を蛍光標識するための予備的検討を実施した。

③ ヒトの骨粗鬆症における神経系の病態生理的意義の解明

ヒトの骨粗鬆症の病態における感覚神経系の意義は現在まで不明である。そこで、骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折を発症した患者の骨サンプルを用い、感覚神経系の分布を検討するため、学内倫理委員会より、実施の承認を取得した。

④ 骨による成長ホルモン分泌調節の分子基盤の解明

我々は破骨細胞において特異的に欠損させることで、成長障害を示す遺伝子を同定した。このメカニズムを詳細に検討するため、各臓器特異的欠損マウスを作製した。

⑤ ビタミン D によるエネルギー代謝調節機構の解明

これまでに我々は、肥満マウスモデルにおいて、血清 Ca 濃度と相関なく、ビタミン D 投与により体重増加が抑制すること、また、ビタミン D の脳室内投与により、エネルギー消費量が増加することを見出している。そこで、中枢神経特異的ビタミン D 受容体(VDR)欠損マウスを作製した。

(2)「山中」グループ

⑥ 骨における感覚神経情報伝達機構の解明―光遺伝学を用いた解析―

最近、緑藻類の光活性化チャネルであるチャネルロドプシン（Ch2）を特異的に発現させ、特定の励起光を照射することで、目的の神経系を発火させることのできる“光遺伝学”が開発され、神経研究領域で用いられている。この光遺伝学の技術を用いて、感覚神経からのシグナル入力の解析を行うため、Ch2 を発現させるためのアデノ随伴ウイルス（AAV）のセロタイプの決定を行っている。