

2016～2020 年度のユニットにおける研究実績（インパクトがある研究業績）

1. 歯の矯正学的移動における歯槽骨リモデリング制御機構の解明

（顎顔面矯正-分子情報伝達）

矯正力による破骨細胞分化促進因子（RANKL）の発現誘導は、破骨細胞による骨吸収を制御し、歯槽骨リモデリングの鍵と考えられている。そこで、矯正力に応答して RANKL を産生する細胞とその分子機構を検討し、歯の矯正学的移動に骨細胞から産生される RANKL が重要な役割を担うことを明らかにした。得られた知見は、骨細胞を標的とした新規治療法の開発につながると期待される。

業績論文：Shoji-Matsunaga A, Ono T, Hayashi M, Takayanagi H, Moriyama K, Nakashima T#. Osteocyte regulation of orthodontic force-mediated tooth movement via RANKL expression. *Sci Rep*. 18;7(1):8753, 2017.

プレスリリース：あり

2. Nager 症候群の疾患モデルマウスの作出と発生学的解析

（顎顔面外科学-分子発生学分野）

顎顔面部に形態異常を起こす先天性疾患でスプライソソーム症の一疾患である Nager 症候群はスプライソソームを構成する分子 SF3B4 の機能欠失が原因である。Nager 症候群の発生学的成因を解析するために、原因遺伝子 *Sf3b4* をゲノム編集により疾患モデルマウスを作出した。*Sf3b4* は、ヒトやマウスなどの多くの哺乳類において異なる染色体に偽遺伝子と考えられるコピーを持ち、マウスのみ、タンパク質を発現すると考えられる DNA 配列を示していた。また、*Sf3b4* は発生中の頭蓋顎顔面領域に発現レベルの差はあるものの、全体的に発現している。*Sf3b4* 欠失マウスのホモ接合体は原腸陥入前に致死となり、ヘテロ接合体は出生して成長して生殖可能であるものの、野生型と比較すると低体重であった。ヘテロ接合体マウスは、典型的な Nager 症候群の表現型は示さなかったが、患者にしばしば認められる小頭症を呈し、これは、脳の成長が遅れてその結果として頭蓋が小さいことが明らかとなった。他のスプライソソーム因子である *Sf3b1* の欠失マウスと同様、椎骨のトランスフォーメーションを認めた。本研究では、ヒト疾患で原因となる遺伝子のハプロ不全をモデルマウスで再現することはできなかったが、遺伝子改変マウスを作製するためのゲノム編集技術の確立およびスプライソソーム症の理解への基盤情報が提供できた。

業績：Yamada T, Takechi M, Yokoyama N, Hiraoka Y, Ishikubo H, Usami T, Furutera T, Taga Y, Hirate Y, Kanai-Azuma M, Yoda T, Ogawa-Goto K, Iseki S#. (2020) Heterozygous mutation of the splicing factor *Sf3b4* affects development of the axial skeleton and forebrain in mouse. *Dev Dyn*. 2020 (249) 622-625.

プレスリリース：なし

3. 頭部神経堤細胞の遺伝子発現が細胞分化能に与える影響

（顎顔面解剖学分野-分子発生学分野）

頭蓋顎顔面の間葉細胞は神経堤細胞に由来する。頭蓋冠形成領域では、神経管背部からの神経堤細胞の移動後に頭部側方領域から頭頂部へと一群の細胞が移動して間葉が構成され、その後、頭蓋冠骨の原基が間葉中を頭頂部へと成長拡大して頭蓋冠が形成される。頭蓋冠骨成長の前にこの間葉が髄膜層と真皮層に規定されるが、規定直後は細胞運命が固定されておらず、骨格形成に関与する転写因子の異所性発現により、髄膜層では軟骨細胞、真皮層では骨芽細胞への分化が誘導されることを明らかにした。

業績：Vu Hoang T, Takechi M, Shimizu M, Kitazawa T, Higashiyama H, Iwase A, Kurihara H, Iseki S. (2021) *Dlx5*-augmentation in neural crest cells reveals early development and differentiation potential of mouse apical head mesenchyme. **Sci Rep** in press

プレスリリース：予定

4. ラット臼歯への機械的矯正力の付与の発育中の歯根尖に与える影響

(咬合機能矯正学分野-分子発生学分野)

生後 21 日齢ラットの第一臼歯に矯正力を付与し、その後矯正力を解放したところ、比較的短期の矯正力付与では歯根形成に明確な悪影響は認められず矯正力による組織変化は可逆的であったが、比較的長期の矯正力を付与すると歯根尖形態が変化し、矯正力を解放後も歯根尖部屈曲の改善が認められなかった。これは、臨床治療における矯正治療の時期、および矯正力付与について参考となる可能性を示唆する。

業績：Zhao L, Matsumoto Y#, Ono T, Iseki S. (2019) Effects of mechanical force application on the developing root apex in rat maxillary molars. *Arch Oral Biol.* 2019 May;101:64-76.

プレスリリース：なし

5. 細胞膜上の RANKL 分布が骨芽細胞分化に及ぼす影響

(顎顔面外科学-口腔基礎工学-硬組織薬理学)

GFP-Rank1 をトランスフェクトした細胞に IgM を添加することにより、膜-RANKL-OPG-Fc 複合体クラスタリングを誘導すると、OP3-4 と同程度に骨芽細胞分化の初期マーカーの発現を増強することができた。これらの結果は、骨芽細胞上の膜-RANKL のクラスター形成が初期の骨芽細胞分化を刺激できることを示唆している。

業績：Sone E, Noshiro D, Ikebuchi Y, Nakagawa M, Khan M, Tamura Y, Ikeda M, Oki M, Murali R, Fujimori T, Yoda T, Honma M, Suzuki H, Ando T, Aoki K#: The induction of RANKL molecule clustering could stimulate early osteoblast differentiation. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 509 (2):435-440, 2019.02

プレスリリース：なし

6. 舌がんの病理標本の浸潤先進部におけるクロードイン-1 の細胞内局在と頸部リンパ節転移との相関

(硬組織病態生化学分野-顎顔面外科学分野)

東京医科歯科大学顎顔面外科分野で手術された舌切除標本に対してクロードイン-1 の免疫組織染色をおこなった。クロードイン-1 の発現レベルと臨床病態の相関は認められなかった。しかしクロードイン-1 を高発現している症例において、がんの中心部ではクロードイン-1 がほとんど細胞膜に局在しているのに対して、浸潤先進部では細胞内への移行がみられる場合があった。そこでクロードイン-1 高発現群において浸潤先進部でクロードイン-1 が細胞内にある症例と、細胞膜にある症例に分類したところ、前者は後者に比べて頸部リンパ節に転移する頻度が有意に高いことが明らかになった。クロードイン-1 とがんの浸潤との関連を調べるために、舌扁平上皮がん由来 SAS 細胞を用いた生化学的解析をおこなった。クロードイン-1 はエンドサイトーシスにより細胞内に移行しており、エンドサイトーシスの阻害剤は SAS 細胞の運動性を抑制することがわかった。また SAS 細胞のクロードイン-1 を欠失させると SAS 細胞の運動性が亢進された。そこで、クロードイン-1 が細胞膜に存在して細胞同士を密着させている場合には細胞の運動性が抑制され、クロードイン-1 が細胞内に移行して細胞膜からなくなると運動性は亢進する、すなわち浸潤が起りやすくなる、という可能性が示唆された。(Yamamoto D, Kayamori K, Sakamoto K, Tsuchiya M, Ikeda T, Harada H, Yoda T, Watabe T, Hara-Yokoyama#. Intracellular claudin-1 at the invasion front of tongue squamous cell carcinoma is associated with lymph node metastasis. *Cancer Science* 111:700-712, 2020)

プレスリリース：あり

7. 造血細胞キナーゼの破骨細胞分化への影響

(顎顔面外科-分子情報伝達学)

造血細胞キナーゼ (Hck) の阻害剤である A-419259 の投与が RANKL の存在下で TNF- α によって誘導される破骨細胞分化の阻害に有効であることを示した。したがって、Hck の阻害剤は、炎症性骨破壊の治療のための強力な抗破骨細胞形成薬として有用となる可能性を示唆している。

業績：Kim Y, Hayashi M, Ono T, Yoda T, Takayanagi H, Nakashima T#. Suppression of hematopoietic cell kinase ameliorates the bone destruction associated with inflammation. *Modern rheumatology*. 2018.11; 1-17

プレスリリース：なし