

研究室紹介



大学病院 口腔外科
依田 哲也



口腔外科学の研究室は第2研究棟の4階404号室にあり、機器類が所狭しと並んでおります。依田哲也教授を筆頭に、講師2名(坂田康彰・佐藤毅)、助教3名(野島淳也・福島洋介・古株彰一郎)、研修医4名(大久保正彦・中岡千恵理・林直樹・北村智久)、大学院3名(榎木祐一郎・大久保正彦)、専攻生1名(新村昌弘)、客員講師1名(千田大)がそれぞれ研究テーマを持ち、研修医も積極的に実験に参加しています。文部科学省研究費6件、丸木記念学内グラント1件、一般学内グラント1件、若手医師研究費1件、武田科学財団研究助成1件のように研究費を獲得し、精力的に研究を行っております。国内だけでなく、世界に認められる研究を目指しています。

以下に当研究室の主なテーマとその研究概要をご紹介します。

①咀嚼筋腱・腱膜過形成症におけるプロテオミクスと元素分析(依田・佐藤)

咀嚼筋腱・腱膜過形成症は、側頭筋の腱や咬筋の腱膜などが過形成するために、筋の伸展を妨げて開口制限を呈する疾患で、えらの張った四角い顔貌を特徴とし、2008年に日本顎関節学会で正式に疾患名が決められ、関連学会のシンポジウムやマスメディアで取り上げられるなど、近年注目を集めている疾患です。我々は、世界で初めて、咀嚼筋腱・腱膜切除術において長期的に良好な治療成績が得られることを報告し(Int J Oral Maxillofac Surg 2009)、さらに治療法の確立を検討しています(2012年日本顎関節学会優秀賞受賞)。さらに、腱において異所性石灰化が起こっていること(2011年日本関節学会最優秀賞受賞, Oral Dis 2013)、プロテオーム解析により特異的タンパク質の発現の変動が認められること(Int J Oral Maxillofac Surg 2013)を見出しました。現在、中央研究施設の坂本教授と穂田教授との共同研究として、検体数を

増やして解析をしています。

②神経系・血管系による骨代謝制御機構の解明(榎木・新村・佐藤)

われわれは神経系と骨代謝との関係に着目し、神経伝達物質であるアセチルコリンが骨関連細胞に作用することを見出しました(FEBS Lett 2010)。また、数年前より神経系で重要な役割を担うsemaphorin familyに注目しており、昨年、竹田先生(当時慶應大学准教授、現東京医科歯科大学医学部細胞生理学教授)との共同研究にて、感覚神経から産生されるsemaphorin 3Aが骨代謝を制御することを報告しました(Nature 2013)。一方、血管系と骨代謝との関係についての研究も行っています。血管内皮細胞と骨髄マクロファージの非接触型共培養により、破骨細胞形成が抑制されることが知られていましたが、その因子については不明でした。われわれは血管内皮細胞の産生する分泌型netrinであるnetrin-1が破骨細胞分化を促進させ、netrin-4が破骨細胞分化を抑制することを見出しています(論文投稿中)。

③慢性再発性アフタ発症における遺伝要因としてのHLA遺伝子の関与の究明(坂田・古株・中岡)

慢性再発性アフタ(RAS)は口腔内にアフタが再発を繰り返す疾患で発症中は激しい疼痛を伴う疾患で、その発症原因は不明とされていますが、経験的に本症の罹患率の高い家系と、そうでない家系があるといわれており、このことは遺伝要因の存在を示唆しています。また、本症は自己免疫疾患であるBehcet病の初発症状としても知られており、免疫機構の関与が疑われ、発症原因として考えられるのは、免疫系遺伝子群であるHLA遺伝子で、その関与が強く示唆される結果を得ました(2013年日本口腔外科学会優秀ポスター賞受賞, Asian J Oral Maxillofac Surg 2010)。

④アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEIs) の骨代謝における機能解析 (佐藤)

ある種のAChEIsを服用している患者は服用していない患者と比較して骨折リスクが低いというコホートスタディが報告されました。しかしながら、AChEIsが骨量を増加させるかどうか、AChEIsが骨関連細胞レベルでどのような作用を及ぼすか、などは不明です。われわれはAChEIsの中でもアリセプトが破骨細胞分化を抑制することを見出しています。

⑤ Melanocortin 2 受容体ノックアウトマウスの解析 (佐藤・千田)

われわれは千田らが作製したストレス抵抗の減弱したMelanocortin 2受容体ノックアウトマウス (Mc2r KO mice) の表現型についてさまざまな解析を行ってきました (Mol Cell Endocrinol 2009; Endocrinology 2010; Biochem Biophys Res Commun 2010; Endocrinology 2011)。最近、Mc2r KO miceにおいて骨量が増加し、脂肪が減少することを見出しました (2012年アメリカ骨代謝学会優秀ポスター賞受賞)。

⑥口腔水分計に関する実験的・臨床的研究 (依田・福島)

口腔乾燥症はシェーグレン症候群などによる全身疾患のみだけでなく、薬剤による副作用、放射線治療による唾液腺の萎縮、加齢変化、また精神的ストレスなどさまざまな原因で起こります。口腔乾燥症診断のスクリーニングとして、被測定者の状態に依存せず口腔乾燥状態を客観的に評価可能な粘膜湿潤度の測定機器を企業との共同研究により開発しました (Open J Stomatol 2013)。現在、実用化に向けてさらなる改良をすすめています。

⑦骨芽細胞分化調節因子の同定・解析 (古株)

これまでに新たな骨芽細胞分化調節因子の同定や制御機構を報告してきました (JBMR 2010; Mol Endocrinol 2011, 2012) (第26回日本骨代謝学会学術集会 IBMS-ANZBMS 2009 Travel Award 受賞; 第54回日本口腔外科学会優秀ポスター賞受賞; 第23回日本歯科基礎医学会賞受賞; ASBMR Young Investigator Annual Meeting Travel Award 2011 受賞; Harvard School of Dental Medicine Dean's Scholar Award 2011-2012, 2012-2013 受賞; IBMS-JSBMS New Investigator Travel Award 2013 受賞; ASBMR 2013 Annual Meeting President's Poster Competition Award 受賞)。現在は骨芽細胞分化抑制因子の一つであるTLE3に着目した新しい骨再生療法の確立を目指しています (Biochem Biophys Res Commun 2013; FEBS Lett 2014)。

この他にも、ゲノム医学研究センター病態生理部門の片桐教授 (J Biol Chem 2009, 2010; Biochem Biophys Res Commun 2008, 2009; Genes to Cells 2009; Differentiation 2010; J Cell Biochem 2012; JBMM 2013)、九州歯科大学歯周病学講座の臼井准教授 (J Periodontal Res 2013)、ハーバード大学のRosen教授 (Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2011; PLoS One 2013) などとの共同研究も積極的に行っています。平成23年に大学病院整形外科の織田教授を中心に、本学で骨研究を行っている研究者の研究会「彩の国骨フォーラム」が発足され、口腔外科も参加させていただいています。この研究会がきっかけで、大学病院整形外科の田中伸哉講師、ゲノム医学研究センターの松本征仁講師と共同研究 (J Biol Chem 2013) を行っております。今後も臨床に結びつくような研究アイデアを考えながら、精力的に研究を続けていきたいと思っております。

主要論文

- 1) Kokabu S, Nguyen T, Ohte S, Sato T, Katagiri T, Yoda T, Rosen V. TLE3, transducing-like enhancer of split 3, suppresses osteoblast differentiation of bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;438:205-10.
- 2) Nakamoto A, Sato T, Hirosawa N, Nakamoto N, Enoki Y, Chida D, Usui M, Takeda S, Nagai T, Sasaki A, Sakamoto Y, Yoda T. Proteomics-based identification of novel proteins in temporal tendons of patients with masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; doi: 10.1016/j.ijom.2013.06.004.
- 3) Sato T, Hori N, Nakamoto N, Akita M, Yoda T. Masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia exhibits heterotopic calcification in temporal tendon. *Oral Dis* 2013; doi: 10.1111/odi. 12140.
- 4) Fukuda T, Takeda S, Xu R, Ochi H, Sunamura S, Sato T, Shibata S, Yoshida Y, Gu Z, Kimura A, Ma C, Xu C, Bando W, Fujita K, Shinomiya K, Hirai T, Asou Y, Enomoto M, Okano H, Okawa A, Itoh H. Sema3A regulates bone mass accrual through sensory innervations. *Nature* 2013;497:490-3.
- 5) Kogawa M, Hisatake K, Atkins GJ, Findlay DM, Enoki Y, Sato T, Gray P, Wada S, Kato N, Fukuda A, Katayama S, Tsujimoto M, Yoda T, Suda T, Okazaki Y, Matsumoto M. The paired-box domain transcription factor Pax6 binds to the upstream region of the TRAP gene promoter and suppresses RANKL-induced osteoclast differentiation. *J Biol Chem* 2013;288(43):31299-312.
- 6) Chida D, Miyoshi K, Sato T, Yoda T, Kikusui T, Iwakura Y. The role of glucocorticoids in pregnancy,

- parturition, lactation, and nurturing in melanocortin receptor 2-deficient mice. *Endocrinology* 2011;152:1652-60.
- 7) Sato T, Abe T, Chida D, Nakamoto N, Hori N, Kokabu S, Sakata Y, Tomaru Y, Iwata T, Usui M, Aiko K, Yoda T. Functional role of acetylcholine and the expression of cholinergic receptors and components in osteoblasts. *FEBS Lett* 2010;584:817-24.
- 8) Kokabu S, Nojima J, Kanomata K, Ohte S, Yoda T, Fukuda T, Katagiri T. Protein phosphatase magnesium-dependent 1A-mediated inhibition of BMP signaling is independent of Smad dephosphorylation. *J Bone Miner Res* 2010;25:653-60.
- 9) Nojima J, Kanomata K, Takada Y, Fukuda T, Kokabu S, Ohte S, Takada T, Tsukui T, Yamamoto TS, Sasanuma H, Yoneyama K, Ueno N, Okazaki Y, Kamijo R, Yoda T, Katagiri T. Dual roles of smad proteins in the conversion from myoblasts to osteoblastic cells by bone morphogenetic proteins. *J Biol Chem* 2010;285:15577-86.
- 10) Yoda T, Sato T, Abe T, Sakamoto I, Tomaru Y, Omura K, Hatano N, Takato T, Ishii Y. Long-term results of surgical therapy for masticatory muscle tendon-aponeurosis hyperplasia accompanied by limited mouth opening. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:1143-7.