

骨・軟骨代謝

山口 朗¹、自見 英治郎²、小林 泰浩³ 波多賢二⁴

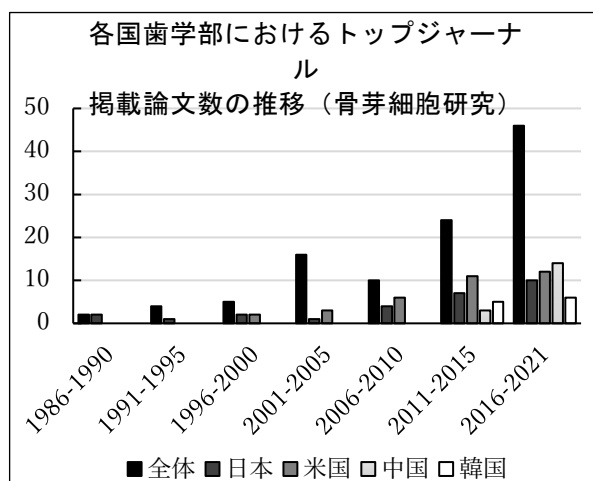
東京歯科大学口腔化学研究センター¹、九州大学歯学研究院 OBT 研究センター²、松本歯科大学・総合歯科医学研究所・硬組織機能解析学³、大阪大学大学院歯学研究科生化学教室⁴

1. はじめに

我が国の歯学部では歴史的に骨・軟骨代謝研究が盛んである。1970-1980年代に我が国の歯学部研究室が骨・軟骨代謝研究に応用可能な培養細胞系(骨芽細胞様細胞[1]、破骨細胞様細胞[2]、軟骨様細胞[3])を確立したことは世界の研究レベルの向上に大きく貢献した。1990年代から骨芽細胞、軟骨細胞、破骨細胞の分化制御因子の同定・解析に我が国の歯学部研究者が大きな貢献をした(BMP [4], Runx2 [5], Osterix [6], Rank1 [7], Sox9 [8])。これらの研究により世界の骨・軟骨代謝研究をリードする基盤が構築され、さらにレベルの高い研究が行われている。このような活発な研究活動の推進には、日本骨代謝学会を中心とした医学系(内科、整形外科など)、基礎科学系、工学系などとの学際的な情報交換・共同研究が重要であった。

2. 骨芽細胞・骨細胞研究

骨芽細胞・骨細胞の研究に関して我が国の歯学研究者は、BMPの骨芽細胞分化誘導機能[4]や骨芽細胞分化のマスター転写因子 Runx2[5]および Osterix[6]の発見後、以下の領域で世界をリードする成果を挙げてきた。① 骨細胞による新たな骨吸収調節機構の発見[9]、エストロゲンが骨細胞の Sema3A を介して骨の恒常性を維持する分子機構の解明[10]、② 骨再生時における間葉系幹細胞の同定とその骨芽細胞分化機構の解明[11, 12]、③ 破骨細胞由来の LIF と骨細胞の Sclerostin の発現調節による骨代謝共役機構の解明[13, 14]、④ アパタイト結晶の制御と骨強度の維持に関する Osteocalcin の新たな機能の発見[15]、疾患由来 iPS 細胞とゲノム編集技術を用いた骨再生への応用 [16, 17]、⑤ 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の遺伝子診断法の確立と発症機序の解明 [18, 19]、⑥ bFGF の歯周組織再生医薬品としての商品化と臨床応用 [20, 21]。

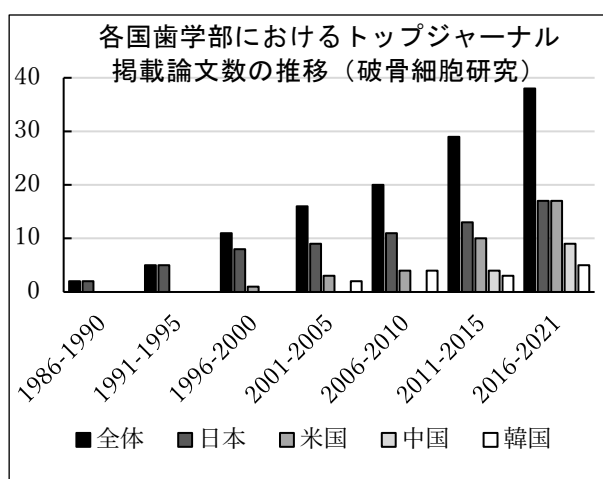


骨芽細胞・骨細胞研究を国際比較するため、トップジャーナルへの掲載数を1986年から5年毎のグラフに示した。全体の掲載数は862報あり、そのうち所属機関に歯学部が含まれているものは、95報であった。5年毎に全体の総論文数は増加している。2010年まで世界全体に占める日本と米国の寄与率が高く推移した。しかし、2011年以降は中国と韓国の寄与率が徐々に上昇し、2016年以降は中国の寄与率が増加し、日本、米国、中国が世界の歯学部における骨芽細胞・骨細胞研究を牽引している。

3. 破骨細胞研究

破骨細胞研究に関しても破骨細胞培養法の開発[2]と osteoprotegerin と RANKL[7]の発見以来、我が国の歯学研究者のさらなる貢献によって以下のブレークスルーがなされた。①破骨細胞の分化を調節する転写因子群とマスター転写因子 NFATc1 の発見[22-24]、②破骨細胞分化の共刺激シグナルの発見[25]、③破骨細胞分化を抑制する転写因子および抑制性シグナルの発見[28-30]、④骨細胞が発現する RANKL の重要性とシングルセル RNA 解析を使った Osteoprotegerin 産生細胞の同定 [9, 29]である。また、破骨細胞研究を将来発展させる可能性がある以下のような成果も得られている。⑤破骨細胞前駆細胞の局在や特徴に関する成果 [30-32]や⑥破骨細胞が分泌する RANK 小胞が骨芽細胞前駆細胞の RANKL に結合し、骨芽細胞への分化を促進するとの新しい概念の提唱[33]である。

破骨細胞研究を国際比較するため、トップジャーナルへの掲載数を5年毎のグラフに示した。全体の掲載数は1372報あり、そのうち所属機関に歯学部が含まれているものは、121報であった。2000年まで世界全体に占める日本の寄与率は高く推移しているが、2001年以降米国の寄与率が増加し、それに伴い日本の寄与率は半分程度にとどまっている。2011年以降は韓国と中国の寄与率も徐々に高まりつつある。このように日本の歯学部が1980年代より世界の破骨細胞研究を牽引しているが、近年は日本と米国が並んで牽引している。



4. 軟骨代謝研究

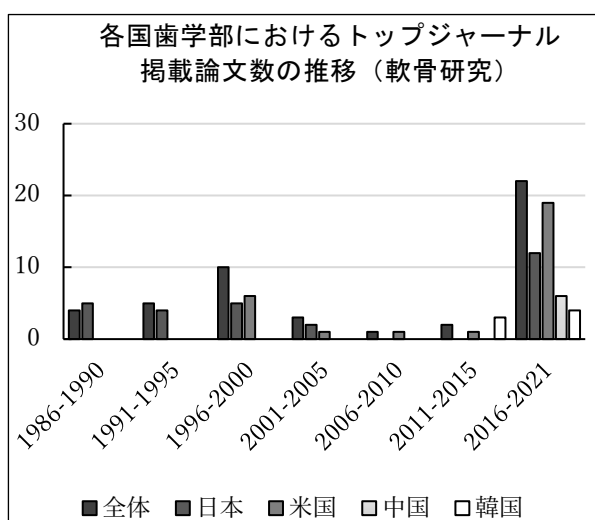
我が国の歯学部における軟骨代謝研究は非常にレベルが高く、米国や欧州と共に常に世界をリードしてきた。骨格形成や骨折治癒において重要な役割を担

う軟骨は、歯学のみならず整形外科領域においても重要な研究領域であるが、我が国の軟骨代謝研究は多くの歯学研究者が牽引してきたといっても過言ではない。我が国の歯学部で軟骨細胞培養法が確立され[3]、それまで形態学的な研究が主体であった軟骨研究を生化学的研究へと発展させる契機を歯学部から発出したことは歯学部の貢献度が高い。そして、この軟骨細胞培養技術を基盤として軟骨細胞の分化や増殖を制御する成長因子である Chondromodrin や CCN ファミリーの重要性が報告された。

一方、1900年代の後半から、軟骨研究にも分子生物学やマウスジェネティクスの研究手法が取り入れられ、我が国歯学部の軟骨代謝研究は飛躍的に発展した。そして、前述の黎明期の軟骨細胞研究を引き継いだ多くの歯学研究者によって独創的かつ先駆的な研究成果が数多く世界に向けて発信されている。例えば、①軟骨細胞の肥大化における Runx2 の重要性[34]、②Sox9 の転写制御に関する一連の研究[8, 35]、③内軟骨性骨化における Ihh の制御機構[36, 37]、④軟骨細胞分化のエピジェネティック機構の解明[38]、⑤iPS 細胞を用いた軟骨無形成症病態モデルの確立と治療薬のスクリーニング[39]などは特筆すべき研究成果である。

前述の通り、軟骨の基礎研究における業績は顕著であるが、軟骨再生の分野においては遅れがみられる。その一つの理由として、口腔領域における再生医療のターゲットは顎骨を主体とする骨が最優先となっている点あげられる。変形性関節症といった軟骨代謝疾患の多くは整形外科が主体となる研究領域ではあるが、これまで蓄積されてきた軟骨基礎研究を進展させつつ研究成果を応用し社会実装につなげることで、歯学領域の貢献やプレゼンスをアピールすることも重要であろう。

軟骨代謝研究を国際比較するため、トップジャーナルへの掲載数を5年毎のグラフに示した。全体の掲載数は1776報あり、そのうち所属機関に歯学部が含まれているものは、47報であった。1995年まで歯学部から発出された軟骨代謝研究は日本のみであったが、1996年以降は米国からの論文数も増加し、2016年以降は歯学部における軟骨代謝研究は米国、日本が世界を牽引し、それに次いで中国、韓国からも論文数が増加している。



5. 骨・軟骨代謝研究レベルの国際的位置づけ

今回解析対象とした41報の論文の質に関する解析結果を以下にまとめる。

- 1) 解析対象とした論文でTop%の検索が可能であった論文が38報あり、その中でTop1%の論文が9報(22%)、Top 10%以内が23報(56%)あった。
- 2) 被引用回数が300回以上の論文が13報(32%)あった。
- 3) Impact Factorが10以上の論文が26報(63%)あった。
- 4) CNS誌及びその姉妹誌への掲載状況は以下の様であった。Nature(5報)、Nat Med(4報)、CELL(2報)、Nat Cell Biol(1報)、Nat Commun(3報)、Nat Metab(1報)、Cell Metab(1報)、Dev Cell(3報)、Cell Rep(2報)(合計22報)。

以上のように我が国の歯学部は、骨・軟骨代謝研究に関して1980年代に骨系細胞の培養法を本邦の歯学研究者が確立されたことを契機に、その後、多くの世界をリードする研究成果を発信してきた。そして、歯学部における骨・軟骨代謝研究は日本と米国が世界を牽引してきたが、2016年以降は中国の歯学部から優れた研究成果が報告され、現在は日本、米国、中国が世界の骨・軟骨代謝研究を牽引している。

6. おわりに

近年、我が国の歯学部では骨・軟骨代謝研究を推進する若手、中堅の優れた研究者を輩出しており、特に、歯学部出身の若手研究者が海外の研究室に留学し、NatureをはじめとするTopジャーナルの1st authorとして著明な学術誌に論文を発表している[40, 41]。このような現象は、我が国の歯学部が今後も世界の骨・軟骨代謝研究を牽引していくことを期待させる。しかし、世界を牽引する歯学研究者をさらに育成するには、浅薄かつ短絡的な産学連携の推進や若手支援だけではなく、我が国の強みである基礎研究を継続的にサポートする充実した体制を構築・拡充していくことが必要である。

参考文献

- [1] Sudo H, et al., J Cell Biol. 96:191-198,1983. (被引用回数 1444)
- [2] Takahashi N, et al., Endocrinology 123:2600-2602,1988. (被引用回数 816)
- [3] Shimomura Y, et al., Calcif Tissue Res. 19:179-187. 1975
- [4] Katagiri T, et al., J Cell Biol. 127:1755-1766. 1994. (被引用回数 1228)
- [5] Komori T, et al., Cell 89:755-764,1997. (被引用回数 3423) (Top 1%)
- [6] Nakashima K, et al., Cell 108:17-29,2002. (被引用回数 2531) (Top 1%)
- [7] Yasuda H, et al., Proc Natl Acad Sci USA 95:3597-3602,1998. (被引用回数 3377) (Top 1%)
- [8] Hata K, et al., J Clin Invest. 118:3098-3018,2008. (Top 3%)

- [9] Nakashima T, et al., Nat Med. 17:1231-1234,2011. (被引用回数 1004) (Top 1%)
- [10] Hayashi M, et al., Cell Metab. 29:627-637.e5,2019. (Top 3%)
- [11] Mizoguchi T, et al., Dev Cell 29:340-349,2014. (Top 2%)
- [12] Matsushita Y, et al., Nat Commun. 11:332,2020. (Top 2%)
- [13] Koide M, et al., J Bone Miner Res. 32:2074-2086,2017. (Top 7%)
- [14] Koide M, et al., Sci Rep. 10:13751,2020.
- [15] Moriishi T, et al., PloS Genet. 16:e1008586, 2020. (Top 1%)
- [16] Saito A, et al., Stem Cell Res Ther. 9:12,2018.
- [17] Onodera S, et al., Stem Cell Rep. 15:125-139,2020.
- [18] Fujimoto M, et al., Mol Endocrinol. 29:140-152,2014.
- [19] Machiya A, et al., Bone 111:101-108,2018.
- [20] Kitamura M, et al., J Bone Miner Res. 31:806-814,2016. (Top 8%)
- [21] <http://www.kaken.co.jp/nr/release/nr20160928.html>
- [22] Takayanagi H, et al., Dev Cell 3:889-901,2002. (被引用回数 1785) (Top 2%)
- [23] Ikeda F, et al., J Clin Invest. 114:475-484,2004. (被引用回数 367) (Top 1%)
- [24] Jimi E, et al., Nat Med. 10:617-624,2004. (被引用回数 415) (Top 2%)
- [25] Koga T, et al., Nature 428:758-763,2004. (被引用回数 631) (Top 3%)
- [26] Zhao B, et al., Nat Med. 15:1066-1071,2009. (Top 10%)
- [27] Nishikawa K, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 107:3117-3122,2010.
- [28] Hayashi M, et al., Nature 485:69-74,2012. (被引用回数 337) (Top 3%)
- [29] Tsukasaki M, et al., Cell Rep. 32:108124,2020.
- [30] Mizoguchi T, et al., J Cell Biol. 184:541-554,2009.
- [31] Maeda K, et al., Nat Med. 18:405-412,2012. (Top 1%)
- [32] Tsukasaki M, et al., Nat Metab. 2:1382-1390,2020.
- [33] Ikebuchi Y, et al., Nature 561:195-200,2018. (Top 1%)
- [34] Yoshida CA, et al., Genes Dev. 18:952-963,2004. (被引用回数 414) (Top 4%)
- [35] Ohba S, et al., Cell Rep. 12,229-243,2015.
- [36] Ohba S, et al., Dev Cell 14,689-699,2008.
- [37] Yoshida M, et al., Nat commun. 6,6653,2015.
- [38] Hata K, et al., Nat commun. 4,2850,2013.
- [39] Yamashita A, et al., Nature 513,507-511,2014. (Top 4%)
- [40] Ono N, Nat Cell Biol. 16(12):1157-1167, 2014. (Top 3%)
- [41] Mizuhashi K, et al. Nature 563,254-258,2018. (Top 1%)

・トップジャーナル掲載数の国際比較は、Pubmed を用い、以下の検索を行った。“雑誌名”[Journal] AND “Osteoclast/osteoblast/cartilage” AND “Dentistry/Dental”[Affiliation]

AND “国名“。雑誌名は、Cell、Nature、Science とその姉妹誌、ライフサイエンス分野で IF が 10 点以上の 45 誌を選択した。

- ・被引用数及び Top%は Scopus で検索した。被引用数は 300 回以上の場合、Top%は Top10%以内の場合に論文の最後の括弧内に記載した。なお、Top%は 1996 年以降に出版された論文を対象とした。

利益相反なし