

口腔生化学分野の研究紹介

松口徹也・大西智和・柿元協子・板東健二郎・植村桃子・楠山譲二(大学院)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
先進治療科学専攻 腫瘍学講座
口腔生化学分野

口腔生化学分野では、免疫担当細胞のシグナル伝達機構、骨組織のメカニカル・ストレス受容のメカニズム、歯周疾患の発症・増悪に関する分子生物学的機構を三本の柱として、時にはそれぞれをリンクさせながら独創的な研究を行っている。

構成メンバー：教授（松口徹也）、准教授（大西智和）、助教（柿元協子、板東健二郎）の教員4名、教務職員（植村桃子）1名、博士課程の大学院生（楠山譲二）1名

主な研究内容の概説

●免疫担当細胞のシグナル伝達機構

Toll-like receptor (TLR) シグナル伝達機構：病原体関連分子パターン (PAMP) レセプターである TLR の発現調節機構、およびその下流シグナル伝達機構について研究している。特に TLR4 の下流シグナル伝達分子として、Cot/Tpl2 (MAP キナーゼ上流活性化キナーゼ)、DUSP16 (aka MKP-M, JNK 特異的フォスファターゼ) (Mol. Cell. Biol., 21, 6999-7009, 2001), JIP3 (JNK の足場タンパク) (EMBO J., 22, 4455-4464, 2003) 等のシグナル分子の生理的意義について解析を進めている。抗原特異的免疫分子機構：CD4 陽性ヘルパー T 細胞の抗原刺激後の分化様式 (Th1, Th2, Th17, iTreg) は抗原特異的免疫応答の性質を決定する重要な機構であるが、分化様式を規定する細胞内シグナル伝達機構の詳細は不明である。Th1/Th2 分化に関わる新たなシグナル伝達分子として、抗原提示細胞における Cot/Tpl2 分子 (J. Clin. Invest. 114, 857-866, 2004), T 細胞における DUSP16 (J Biol Chem. 286: 24896-24905. 2011) を同定し、それぞれの分子メカニズムについてさらに研究を継続している。マスト細胞の病原体認識機構：I 型アレルギーの主体とされるマスト細胞は、実は生

体防御の第一線で病原体駆除に働く。マスト細胞に発現する TLR の機能解析を中心に、マスト細胞による病原体認識機構の解析を行っている (Biochem. Biophys. Res. Commun. 402: 1-6. 2010, J Cell Physiol. 213, 126-136, 2007)。

●骨芽細胞分化に関わるキナーゼ分子の同定

高齢化社会において骨粗鬆症患者の増加など、骨代謝制御機構の解明は急務となっている。骨芽細胞は骨マトリックスの産生細胞であると同時に破骨細胞の分化・活性化制御を行い、骨代謝制御の中心的細胞である。我々は骨芽細胞機能の重要な調節分子として、JNK (J Bone Miner Res. 24: 398-410. 2009) と AMPK (J Cell Physiol. 221: 740-749. 2009) の2つのキナーゼを新たに同定し、骨疾患における治療標的分子としての可能性について解析を続けている。

●骨組織のメカニカル・ストレス受容のメカニズム

骨は古くからメカニカル・ストレスに反応する組織として知られているが、その分子メカニズムは不明な点が多い。当分野では骨芽細胞のメカニカル・ストレス受容の分子メカニズムの解析を行っている（一部は帝人ファーマよりの受託研究）。また、近年、“骨免疫学”と称して骨代謝と免疫系の関係が注目を集めているが、当分野でも骨代謝に影響を与える免疫系のシグナルについて解明を進めている。また、メカニカル・ストレスのシグナルと免疫シグナルに共通したシグナル経路に着眼した研究を行っている (J Cell Physiol. 211, 392-398, 2007)。

●歯周疾患の発症・増悪に関する分子生物学的機構

歯周疾患は細菌感染により引き起こされるが、当分

野では免疫シグナル分子のノックアウトマウスに歯周炎を発症させ、歯周疾患の分子生物学的機構を解析している (*J Dent Res.* 89: 192-197. 2010) また、全身疾患と歯周病の関係を解明すべく、2型糖尿病モデルマウスを使った研究も行っている。

主な論文業績 (2009~2012年)

1. 松口徹也：最新の骨粗鬆症学 - 骨粗鬆症の最新知見 - : 骨芽細胞の分化調節機構 日本臨床・増刊 in press.
2. Tetsuya Matsuguchi (2012). Roles of Kinases in Osteoblast Function, *Advances in Protein Kinases*, Gabriela Da Silva Xavier (Ed.), ISBN: 978-953-51-0633-3, InTech, DOI: 10.5772/38384.
3. LPS-induced chemokine expression in both MyD88-dependent and -independent manners is regulated by Cot/Tpl2-ERK axis in macrophages. Bandow K, Kusuyama J, Shamoto M, Kakimoto K, Ohnishi T, Matsuguchi T. *FEBS Lett.* 586: 1540-1546. 2012.
4. Mast Cells as Critical Effectors of Host Immune Defense against Gram-negative Bacteria. Matsuguchi T. *Curr Med Chem.* 19: 1432-1442. 2012.
5. Functional involvement of dual specificity phosphatase 16 (DUSP16), a c-Jun N-terminal kinase-specific phosphatase, in the regulation of T helper cell differentiation. Musikacharoen T, Bandow K, Kakimoto K, Kusuyama J, Onishi T, Yoshikai Y, Matsuguchi T. *J Biol Chem.* 286: 24896-24905. 2011.
6. Molecular mechanisms of the inhibitory effect of lipopolysaccharide (LPS) on osteoblast differentiation. Bandow K, Maeda A, Kakimoto K, Kusuyama J, Shamoto M, Ohnishi T, Matsuguchi T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 755-761. 2010.
7. Functional roles of Cot/Tpl2 in mast cell responses to lipopolysaccharide and Fc RI-clustering. Chiba N, Kakimoto K, Masuda A, Matsuguchi T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 402: 1-6. 2010.
8. Cot/Tpl2 regulates IL-23 p19 expression in LPS-stimulated macrophages through ERK activation. Kakimoto K, Musikacharoen T, Chiba N, Bandow K, Ohnishi T, Matsuguchi T. *J Physiol Biochem.* 66: 47-53. 2010.
9. Involvement of Cot/Tpl2 in bone loss during periodontitis. Ohnishi T, Okamoto A, Kakimoto K, Bandow K, Chiba N, Matsuguchi T. *J Dent Res.* 89: 192-197. 2010.
10. マスト細胞の活性化とセリンスレオニンキナーゼ. 松口徹也. *臨床免疫・アレルギー科* 54, 176-182, 2010.
11. Osteoblast differentiation is functionally associated with decreased AMP kinase activity. Kasai T, Bandow K, Suzuki H, Chiba N, Kakimoto K, Ohnishi T, Kawamoto S, Nagaoka E, Matsuguchi T. *J Cell Physiol.* 221: 740-749. 2009.
12. 骨芽細胞分化と JNK シグナル. 松口徹也. *生化学.* 81: 703-707. 2009.
13. Dehydroepiandrosterone increased oxidative stress in a human cell line during differentiation. Izumo K, Horiuchi M, Komatsu M, Aoyama K, Bandow K, Matsuguchi T, Takeuchi M, Takeuchi T. *Free Radic Res.* 43: 922-931. 2009.
14. Reduction of orthodontic tooth movement by experimentally induced periodontal inflammation in mice. Okamoto A, Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Chiba N, Maeda A, Fukunaga T, Miyawaki S, Matsuguchi T. *Eur J Oral Sci.* 117: 238-247. 2009.
15. JNK activity is essential for Atf4 expression and late-stage osteoblast differentiation. Matsuguchi T, Chiba N, Bandow K, Kakimoto K, Masuda A, Ohnishi T. *J Bone Miner Res.* 24: 398-410. 2009.
16. Oxidative stress causes alveolar bone loss in metabolic syndrome model mice with type 2 diabetes. Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Machigashira M, Matsuyama T, Matsuguchi T. *J Periodontal Res.* 44: 43-51. 2009.

科学研究費等の外部資金 (2012年度)

1. 基盤 C (2011~2013年度) 免疫監視システム制御に関わる新規シグナル分子機構の解明
2. 基盤 C (2011~2013年度) ヘルパー T 細胞の異常が引き起こす肥満の病態解析
3. 基盤 C (2011~2013年度) LPS で誘導される高 OPN 骨芽細胞の骨免疫学的解析
4. 受託研究費 (帝人ファーマ) (2012年度) 細菌感染時における LIPUS の骨芽細胞への影響