

令和 6 年 4 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16732

研究課題名（和文）ヒストン脱メチル化酵素による骨形成制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulation of bone formation by histone demethylase

研究代表者

荒井 誠（ARAI, Makoto）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：10865059

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：高齢化の進行とともに骨粗鬆症の患者数が増加している。しかし骨粗鬆症治療薬の多くは骨吸収抑制薬であり、他方、骨形成促進薬は選択肢が少なく、使用頻度も限定的である。そこで申請者は骨形成に注目した。さらに代謝の細胞記憶としてエピゲノムの関与を考え、シングルセル解析からあるヒストン脱メチル化酵素を見出した。本研究ではそのエピゲノム酵素の遺伝子改変マウスを用いて、同酵素が骨形成をどのように制御するか、その一端を明らかにした。更なる詳細なメカニズムの解明により、骨形成を標的とした治療の選択肢が拡充し、今後の臨床応用に向けた基盤が構築されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会を迎え、骨粗鬆症は増加の一途をたどっている。骨粗鬆症は骨折を介して移動を含めた生活全般の機能を低下させるだけでなく、生命予後にも悪影響を及ぼしている。こうした社会的要請に応えるべく骨粗鬆症治療薬が開発されているが、それでも骨折発生数を抑えているとは言い難い。こうした背景を鑑みて、本研究では治療介入の余地の大きい骨形成に注目した。本研究によって骨形成のエピゲノム制御機構の一端が明らかにされたことで、今後の治療選択肢の拡充につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Anti-osteoporosis medications have redressed the imbalance between bone resorption and formation. But options to restore bone formation are scarce. Also, bone remodeling is an unremitting process which we hypothesized to be modulated by epigenetic regulations. Here we aimed to elucidate epigenetic mechanisms of bone formation and their significance in pathological conditions. Through single cell RNA-sequencing, we identified a certain epigenetic enzyme which can modulate bone formation. Its knockout mice showed higher bone volume due to increased bone formation. Now we are uncovering its mode of action in detail.

研究分野：骨代謝

キーワード：骨代謝 エピゲノム

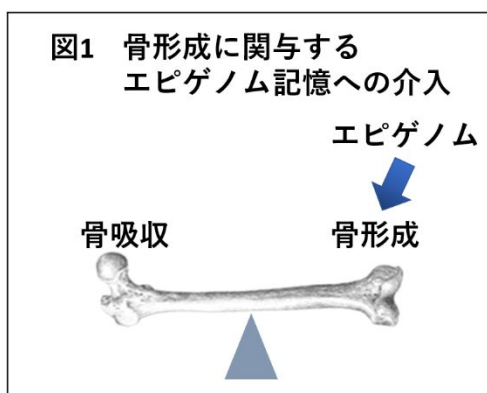
1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え、骨粗鬆症は増加の一途をたどっている。骨粗鬆症は骨折を介して移動を含めた生活全般の機能を低下させるだけでなく、生命予後にも悪影響を及ぼしている。こうした社会的要請に応えるべく骨粗鬆症治療薬が開発されているが、それでも骨折発生数を抑えているとは言い難い。

骨代謝は破骨細胞の担う骨吸収と骨芽細胞の担う骨形成からなり、それに対応して骨粗鬆症の治療薬には骨吸収抑制薬と骨形成促進薬がある。しかしその大半は骨吸収抑制薬であり、骨形成促進薬は副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチドやその関連製剤と、抗スクレロスチン抗体であるロモソズマブの2種類しかない。

2. 研究の目的

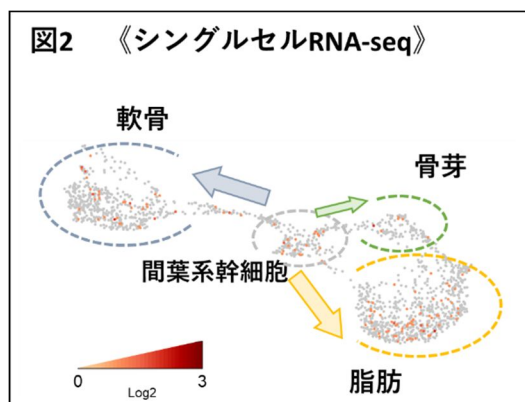
こうした背景を鑑みて、本研究では治療介入の余地の大きい骨形成に注目した。そして、長期記憶に関与し得るヒストンメチル化の観点から骨形成を制御するエピゲノム記憶を解明し、治療標的を探索することを目的とした。(図1)



3. 研究の方法

骨形成を担っているのは骨芽細胞であるため、骨芽細胞系列における遺伝子発現を網羅的にかつシングルセルレベルで探索した。野生型マウスの骨組織を酵素処理によって単細胞化し、FACSで非血球系細胞を回収してシングルセルRNAシーケンス解析を行った。

シーケンス結果から遺伝子発現に基づいてクラスタリングを行った。間葉系幹細胞の集団からたしかに骨芽・脂肪・軟骨の3系統に分化していることを確認した上で、各種のメチル化・脱メチル化酵素の発現を比較した。(図2)



4 . 研究成果

シングルセル RNA シーケンス解析の結果からあるヒストン脱メチル化酵素を見出した。

そして、同遺伝子の欠損マウスを用いて骨代謝の評価を行った。大腿骨のマイクロ CT および腰椎切片を用いた von Kossa 染色の結果、同遺伝子の欠損マウスでは骨量が増加していることが明らかとなった。

また、骨形態計測の結果、この骨量増加は骨形成の亢進が原因であることが明らかとなった。

さらに、遺伝子発現解析から、同エピゲノム酵素の機序には、ステロイド投与に対して生じる骨組織の反応と類似した反応が関与していることが示唆された。

今後は細胞実験も行い、同エピゲノム酵素がどのようにして骨形成を制御するのか、その詳細なメカニズムの解明に迫りたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Makoto ARAI
2. 発表標題 Epigenetic Regulation of Bone Formation
3. 学会等名 Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (SICEM) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------