

令和元年6月14日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05327

研究課題名(和文) 骨 脂肪組織連関の制御に関わるIL-11の役割および作用機序の解明

研究課題名(英文) Role and mechanism of action of IL-11 on the regulation of bone and adipose tissue interaction

研究代表者

松本 俊夫 (MATSUMOTO, Toshio)

徳島大学・先端酵素学研究所(オープンイノベ)・名誉教授

研究者番号：20157374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：IL-11がWntシグナル抑制因子の発現抑制により骨形成を促進しIL-11欠損マウスでは骨形成抑制と脂肪組織の増大を示した。そこで骨芽細胞・骨細胞と脂肪細胞特異的IL-11欠損マウスを作成しIL-11の由来を検討した。骨芽細胞・骨細胞特異的IL-11欠損では血清IL-11の低下、骨のWnt抑制因子の発現亢進と骨形成低下、白色脂肪組織の増大を認めた。脂肪細胞特異的IL-11欠損では骨量や脂肪組織量に変化なく、骨由来IL-11がWnt抑制因子の発現制御を介し骨形成の維持と全身脂肪組織量の制御に重要な役割を果たすことが示された。現在IL-11作用の受容体・細胞内情報伝達系の解明を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨由来のIL-11が古典的Wntシグナル抑制因子の発現制御を介し、骨髄前駆細胞からの骨芽細胞・脂肪細胞の分化スイッチによる骨形成の促進のみならず、全身脂肪組織にも影響を及ぼし、エネルギー代謝をも制御することが示された。本研究によりオステオカルシンに加え新たに骨と脂肪組織・エネルギー代謝とのIL-11を介する密接な連関が明らかとなり、IL-11シグナルの制御を介する骨粗鬆症およびメタボリック症候群に対する新たな予防・治療法の開発に向けたアプローチに繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Interleukin (IL)-11 enhances osteogenesis and suppresses adipogenesis from bone marrow stromal cells, by enhancing Wnt signaling via suppression of Wnt inhibitors. To clarify the role of IL-11 in bone remodeling, IL-11 knockout (IL-11^{-/-}) mice were created. IL-11^{-/-} mice exhibited reduced bone formation with suppressed Wnt signaling via enhanced expression of Wnt inhibitors. These mice showed not only reduced bone mass but also increased white adipose tissue with glucose intolerance. Osteoblast-specific IL-11 deletion in osteocalcin-Cre;IL-11fl/fl mice showed reduced serum IL-11 level and almost the same phenotype as IL-11^{-/-} mice. Adipocyte-specific IL-11 deletion in adiponectin-Cre; IL-11fl/fl mice exhibited no abnormality. Thus, osteoblast-derived IL-11 controls not only osteogenesis but also systemic adipogenesis and energy metabolism. Receptors and intracellular signaling mediating these effects of IL-11 are currently under investigation.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：遺伝子 シグナル伝達 脂質 老化 骨粗鬆症 骨代謝

研究成果報告内容

1. 研究開始当初の背景

骨と脂肪組織・エネルギー代謝との密接な連関が次々に示されており、成熟骨芽細胞により産生されるオステオカルシンが膵β細胞からのインスリン分泌を促進すると共に脂肪細胞からのアディポネクチン分泌の促進によりインスリン抵抗性を改善させること (Cell 130:456,2007)、骨芽細胞でのインスリンシグナルが破骨細胞の誘導を介してオステオカルシンの非カルボキシル化を促進し上記の作用を増強させること (Cell 142:296,2010)などが報告された。

我々は IL-11 の骨での発現が力学的負荷で高まり、Wnt シグナル抑制因子の発現抑制を介して Wnt シグナルを促進し骨芽細胞分化・骨形成を促進することを発見した(図 1)。

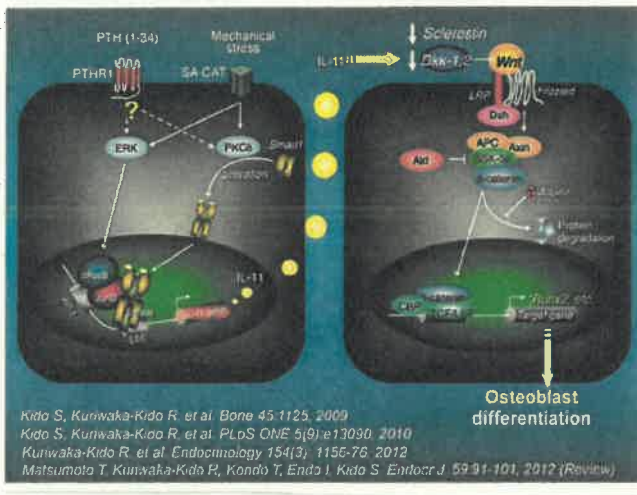


図 1. IL-11 による Wnt シグナル促進による骨芽細胞分化の促進

そこで IL-11 欠損マウスを作成したところ、骨形成低下に基づく骨粗鬆症のみならず(図 2)全身の脂肪蓄積を呈し(図 3)耐糖能も低下していた(図 4)。

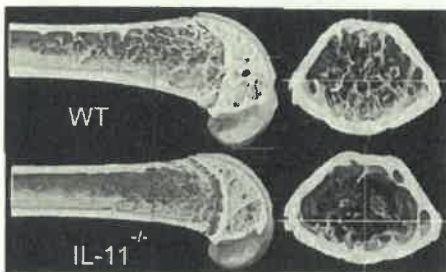


図 2. IL-11 欠損マウスの骨量減少

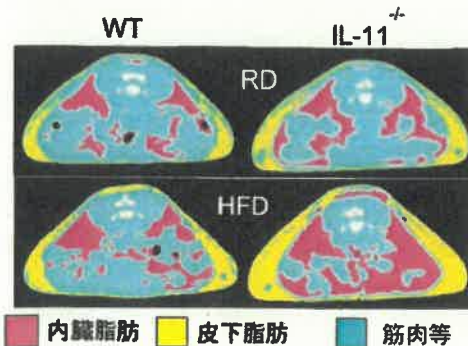
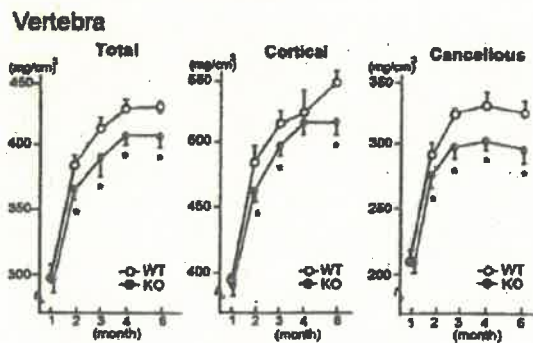


図 3. IL-11 欠損マウスの内臓脂肪増加

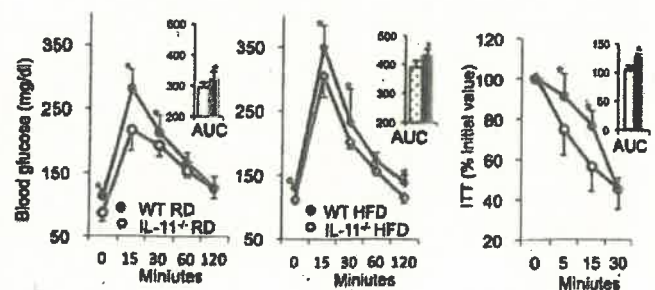


図 4. IL-11 欠損マウスの耐糖能低下

これらの結果からは、それぞれの組織由来の IL-11 が骨では骨髄前駆細胞からの骨芽細胞分化の促進と脂肪細胞分化を抑制することで骨形成を促進し、脂肪組織では脂肪細胞前駆細胞からの脂肪細胞分化を抑制するのか、それとも何れかの組織由来の IL-11 が他組織での細胞分化に影響を及ぼすことで多臓器での作用を発揮するのかは明らかでなかった。

2. 研究の目的

骨芽細胞由来と脂肪細胞由来の IL-11 のどちらかが両組織で作用を発現するのか、それとも個々の組織由来の IL-11 が各組織での作用を発現するのかを明らかにするため、骨芽細胞および脂肪細胞特異的 IL-11 欠損マウスを作成し、骨形成および脂肪蓄積の制御における骨芽細胞由来および脂肪細胞由来の IL-11 の役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

IL-11 flox マウスを作成し、これと成熟骨芽細胞・骨細胞で発現する osteocalcin (Ocn) プロモーターを Cre recombinase 遺伝子上流に組み込んだ Ocn-Cre マウスを交配し、骨芽細胞・骨細胞特異的に IL-11 遺伝子を欠損する Ocn-Cre; IL-11^{flox/flox} マウスを作成した。同様に脂肪細胞特異的に発現する adiponectin (Apn) プロモーターを Cre recombinase 遺伝子上流に組み込んだ Apn-Cre マウスと掛け合わせ脂肪細胞特異的に IL-11 遺伝子を欠損する Apn-Cre; IL-11^{flox/flox} マウスを作成した。

4. 研究成果

骨芽細胞・骨細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは全身性 IL-11 欠損マウスと同様に骨量低下を認めたが、脂肪細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは骨量減少は認められなかった (図5)。また骨芽細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは血清 IL-11 濃度および骨形成マーカーであるオステオカルシン濃度が低下していたが骨吸収マーカーである血清 TRAP には変化は認められなかった。脂肪細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは、何れの血清濃度も対照マウスと相違を認めなかった (図6)。また骨芽細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは全身の白色脂肪の数・大きさが何れも増大し脂肪組織量が増加していたが、脂肪細胞特異的 IL-11 欠損マウスでは内臓脂肪の増加も認められなかった (図7)。

以上より、骨由来の IL-11 が Wnt シグナル抑制因子の発現制御を介し骨形成・骨量の維持と共に、全身脂肪組織量の制御にも重要な役割を果たすことが明らかとなった。

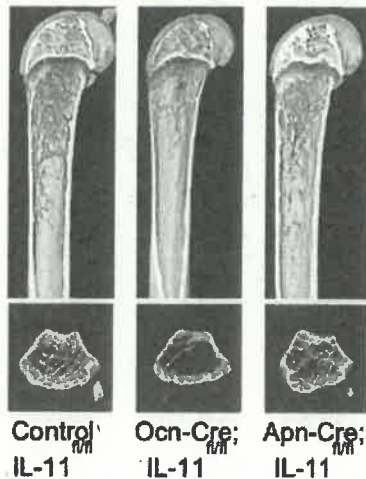


図5. 各群マウスの骨量

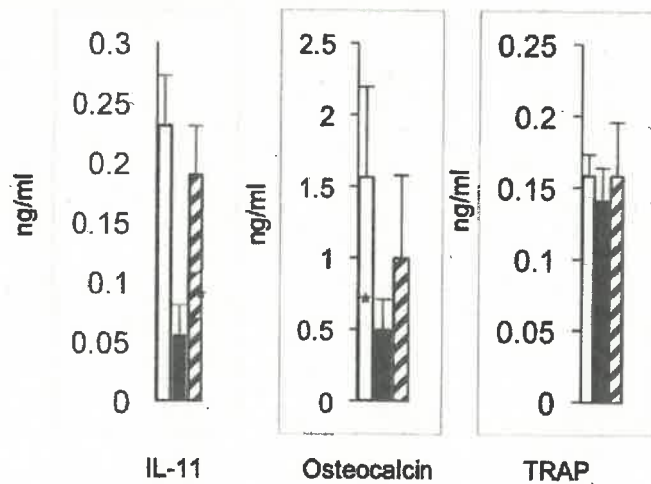


図6. 各群マウスの血清 IL-11, Ocn, TRAP 濃度

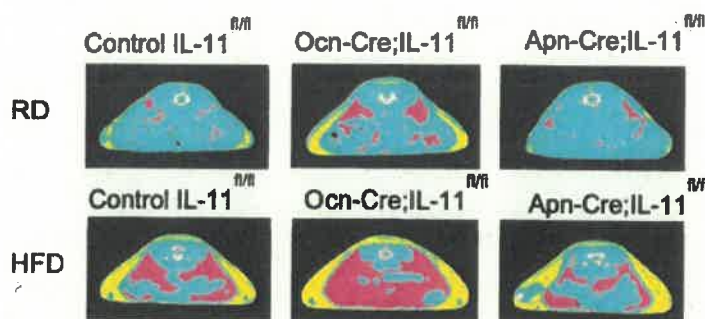


図7. 各群マウスの
通常食(RD)・高脂肪食
(HFD)での内臓脂肪量

骨由来の IL-11 が古典的 Wnt シグナル抑制因子の発現制御を介し、骨髄前駆細胞からの骨芽細胞・脂肪細胞の分化スイッチによる骨形成の促進のみならず、全身脂肪組織にも影響を及ぼし、エネルギー代謝をも制御することが示された。本研究によりオステオカルシンに加え新たに骨と脂肪組織・エネルギー代謝との IL-11 を介する密接な連関が明らかとなり、IL-11 シグナルの制御を介する骨粗鬆症およびメタボリック症候群に対する新たな予防・治療法の開発に向けたアプローチに繋がるものと期待される。

今後更に、IL-11 作用を媒介する受容体および細胞内情報伝達系の解明を通じ IL-11 のこれらの作用の発現機序が明らかになることにより、その異常に基づく病態に対する新たなアプローチも可能となるものと思われる。

5. 主な発表論文

[雑誌論文]

- ① Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, Kinoshita Y, Ito N, Tsoumpra MK, Nangaku M, Abe M, Matsuhisa M, Kato S, Matsumoto T, Fukumoto S. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(23):11418-11427 DOI: 10.1073/pnas.1815166116 (査読あり)
- ② Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Mitsui Y, Kurahashi K, Kanai M, Hiasa M, Teramachi J, Tenshin H, Fukumoto S, Abe M, Matsumoto T. Persistent activation of calcium-sensing receptor suppresses bone turnover, increases microcracks, and decreases bone strength. *JBMR Plus* 2019:e10182 doi: 10.1002/jbmr.2551 (査読あり)
- ③ Sawatsubashi S, Joko Y, Fukumoto S, Matsumoto T, Sugano SS. Development of versatile non-homologous end joining-based knock-in module for genome editing *Sci Rep* 2018 Jan;8(1):593 doi: 10.1038/s41598-017-18911-9 (査読あり)

[学会発表]

- ① Yuichi Takashi, Yuka Kinoshita, Nobuaki Ito, Shun Sawatsubashi, Hidetaka Kosako, Masahiro Abe, Munehide Matsuhisa, Toshio Matsumoto, and Seiji Fukumoto
FGF Receptor 1c Works as a Phosphate-Sensor to Regulate FGF23 Production
American Society for Bone and Mineral Research, 2018 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada

2018

② Jumpei Teramachi, Hirofumi Tenshin, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe.

Disruption of a progressive vicious cycle between myeloma tumor growth and bone destruction by TAK1 inhibition

American Society for Bone and Mineral Research, 2018 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada

2018

③ Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Mohannad Ashtar, Kotaro Tanimoto, Iwasa Masami, Ariunzaya Bat-Erdene, Takeshi Harada, Shingen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe.

Opposite effects of TRAIL on the Sp1-c-FLIP survival pathway in myeloma cells and osteoclasts.

American Society for Bone and Mineral Research, 2018 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada

2018

④ Yan Jiang, Hai Tang, Xinlong Ma, Qun Cheng, Hua Lin, Xiaolan Jin, Zhenlin Zhang, Wei Yu, Shuli He, Tsuyoshi Kobayashi, Satomi Uehara, Toshio Matsumoto, Weibo Xia.

Eldecalcitol Increases BMD More Than Alfacalcidol in Chinese Osteoporotic Patients without Vitamin D or Calcium Supplementation

American Society for Bone and Mineral Research, 2018 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada

2018

⑤ Bingzi Dong, Itsuro Endo, Yukiyo Ohnishi, Zhengju Fu, Toshio Matsumoto, Yangang Wang.

Calcilytic, the calcium-sensing receptor antagonist, enhances bone remodeling and increases bone mineral density without increasing urinary calcium excretion

American Society for Bone and Mineral Research, 2018 Annual Meeting, Montreal, Quebec, Canada

2018

[図書]

なし

[産業財産権]

なし

[その他]

ホームページ

<http://www.fujii.tokushima-u.ac.jp/nuclearreceptor/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：福本 誠二

ローマ字：(FUKUMOTO, seiji)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：先端酵素学研究所 オープンイノベーション領域

職名：特任教授

研究者番号：30202287

研究分担者氏名：沢津橋 俊

ローマ字：(SAWATSUBASHI, shun)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：先端酵素学研究所 オープンイノベーション領域

職名：特任講師

研究者番号：70535103

研究分担者氏名：マリア ツオンブラ

ローマ字：(TSOUMPRA, maria)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：先端酵素学研究所 オープンイノベーション領域

職名：特任研究員

研究者番号：80756198

(2)研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については国の要請に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。