

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09644

研究課題名(和文)フレイル・サルコペニア関連状態における骨細胞の活性酸素因子Poldip2の意義

研究課題名(英文)Role of Poldip2 in Frailty and Sarcopenia Related Condition

研究代表者

野田 政樹(Noda, Masaki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：50231725

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高年齢化の進行により各臓器の退行変性が生じるが特に筋肉と骨格を含む運動器においてはその変化はフレイル・サルコペニアとして本来身体の持つ動く機能のみならずこれと運動する代謝ならびに神経機能とも連関する点で重要である。筋肉組織および骨格組織における老化では他の臓器と同様に活性酸素のレベルが正ならびに負の制御機構により統御される中で加齢によりそのバランスが正の方向に傾く。この活性酸素を制御するNOX4はPoldip2による促進性の刺激を受けフレイル・サルコペニア信号の中核となる骨細胞を含む骨の細胞とその細胞骨格調節での活性酸素の新たな制御分子としてのPoldip2の発現と制御を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋力の低下は体幹の支持機能の不安定性により大腿骨頸部骨折、脊椎椎体骨折等の身体の主要な骨格の破綻を引き起こすとともに高齢者の生命予後を悪化させる。従ってフレイル・サルコペニアの状態からの可及的な回避をすすめる限り改善を目指すことが高齢化社会における健康寿命の延伸の上で鍵となる。活性酸素は細胞内の機能不全により臓器の疾患に至る。この活性酸素の正と負の平衡のうち産生を促進する側の酵素のなかでNOX4は新たな分子のPoldip2による促進性の刺激を受ける。フレイル・サルコペニアの基盤因子の活性酸素の骨細胞を含む骨の細胞とその細胞骨格やPoldip2の意義の解析は加齢研究の新たな方向を示す。

研究成果の概要(英文)：Ageing leads to the degeneration of muscle and skeleton and this degeneration associates with frailty and sarcopenia. Such tissue degeneration and frailty and sarcopenia link to the body metabolism as well as nervous network and are regulated by the function of reactive oxygen species (ROS). The positive balance of ROS is the base of ageing and tissue degeneration/ regeneration. NOX4 is one of the positive regulators of ROS and Poldip2 is a new regulator of this enzyme. Our observation on the Poldip2 in bone cells and cytoskeleton reveals the presence and role of this new molecule in the skeletal system.

研究分野：細胞生物

キーワード：フレイル サルコペニア 活性酸素 Poldip2

1. 研究開始当初の背景

高年齢化の進行により各臓器の退行変性が生じるが特に筋肉と骨格を含む運動器においてはその変化はフレイル・サルコペニアとして本来身体の持つ動く機能のみならず運動する代謝ならびに神経機能とも連関する点で重要である。筋力の低下は体幹の支持機能の不安定性により大腿骨頸部骨折、脊椎椎体骨折に代表される身体の主要な骨格の破綻を引き起こすとともに高齢者の生命予後を悪化させる。従ってフレイル・サルコペニアの状態からの可及的な回避をすすめる可能な限り改善を目指すことが高齢化社会における健康寿命の延伸の上で鍵となる。筋肉組織並びに骨格組織における老化では他の臓器と同様に活性酸素 (ROS) のレベルが正ならびに負の制御機構により統御される中で加齢とともにそのバランスが正の方向に傾く。その結果として細胞内の生命維持に関わる主要な分子群の機能不全をもたらしその細胞が存在する組織と臓器のレベルの疾患に至る。この活性酸素の正と負のバランスのうち産生を促進する側の酵素のなかで NOX4 は新たな分子の Poldip2 による促進性の刺激を受ける。フレイル・サルコペニアの主たる臓器は筋肉ならびに骨格でありヒトの歩行を基盤とする運動と荷重は生命活動の基盤となる代謝系・神経系・循環器系を含めすべての臓器とのネットワークの基盤でありかつ生命活動の中核である故にフレイル・サルコペニアは全身の代謝、神経制御、循環制御に対して負に影響する。この歩行のシグナルの対象となるのは骨ならびに骨の細胞である。すなわち骨格において最も数の多い骨細胞をはじめとする骨の細胞が歩行とその機能低下をもたらすフレイル・サルコペニア信号の受け手となる。骨細胞が受ける歩行時の力学的なシグナルは骨細胞の存在する骨の微小なたわみを骨細胞の持つ多数のデンドライトの細胞骨格が骨細管のなかでの体液流動を感知して受け取る可能性がありフレイル・サルコペニアはその細胞骨格活動とそのシグナルとなる骨細管の液流動を低下させる。また骨細胞とともに多くの骨の細胞においても細胞骨格がその動きと活動の上で重要である。Poldip2 は細胞骨格を制御し細胞の動きや血管の形成に関わり骨芽細胞に発現しておりその mRNA の制御が生体の動きならびに歩行時のシグナルとしての局所のサイトカインによって制御される。特に局所のサイトカイン群は骨の細胞の増殖と分化とならび血管の形成と組織の修復に関与しており臨床的にもその効果が重要とされている。

2. 研究の目的

局所のサイトカイン群は骨の細胞における Poldip2 の遺伝子発現を mRNA レベルで時間依存性に制御するか、このサイトカイン群による制御はタンパク合成阻害剤によって修飾されるか、また転写阻害剤はサイトカインによる Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現に影響するか、フレイル・サルコペニアなど退行性の変化に対しては体内の因子群の役割が知られているが Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現は体内の因子群の存在下で骨芽細胞において制御されるかを含む制御について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

骨の細胞における mRNA の遺伝子発現を定量的に調査した。骨の細胞としては骨細胞の細胞株である MLOY4 ならびに骨芽細胞の細胞株である MC3T3E1 細胞を使用しかつ対照として腱の細胞株である TT-D6 細胞ならびに線維芽細胞として NIH3T3 細胞を使用した。細胞はアルファ MEM 培地に 10% の血清を添加して用い細胞群は低培養密度から高度培養密度までを用いストレスの条件を検討しさらに細胞老化のモデルとして 80% コンフルエントの場合から高密度の 1 カ月培養の条件までを調査した。サイトカイン群の影響は経時的に検討しさらに用量依存性の検討に加えタンパク合成阻害因子の存在下および転写阻害因子の存在下での遺伝子発現への影響を検討した。

4. 研究成果

サイトカイン群は Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現を調節した。これはステロイドの存在下においてもまたステロイドの非存在下においても観察された。Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現の機能面では siRNA を用いて Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現を骨の細胞で制限すると細胞の運動性が影響された。このような骨の細胞における Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現は細胞株はもとより初代培養系の骨の細胞においても観察されサイトカイン群はこれらの細胞においても Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現を制御した。

加齢による臓器としての骨の変化には ROS が関与するが細胞レベルに加えて生体内においても動物の大腿骨においては Poldip2 の mRNA レベルでの遺伝子発現が検出されるとともにサルコペニアおよびフレイルに関連する加齢によりその遺伝子発現は修飾された。本研究では ROS の骨細胞を含む骨の細胞について細胞骨格や細胞活性に関わる新たな制御分子としての Poldip2 とその上流下流の細胞骨格分子調節因子を含む分子群の意義を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shuheï Kajikawa, Yoichi Ezura, Yayoi Izu, Kazuhisa Nakashima, Masaki Noda, Akira Nifuji	4. 巻 40
2. 論文標題 Profilin1 negatively controls osteoclast migration by suppressing the protrusive structures based on branched actin filaments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 江面陽一, 朱凌, 梶川修平, 麻生義則, 辻邦和, 古賀英之, 野田政樹
2. 発表標題 破骨細胞におけるProfilin1欠損に起因するマウス溶骨症はアレンドロネートによって軽減される
3. 学会等名 日本骨代謝学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤 宏典、野田政樹、江面陽一、早田匡芳
2. 発表標題 テリパラチドの骨形成促進作用におけるGpc5aの機能解明
3. 学会等名 日本骨代謝学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zhu Ling, Jumpei Shirakawa, Shuheï Kajikawa, Yoshinori Asou, Kunikazu Tsuji, Hideyuki Koga, Akira Nifuji, Masaki Noda, Yoichi Ezura,
2. 発表標題 Alendronate Improves Osteolytic Deformity of the Osteoclast-specific Pfn1-Deficient Mice as a Model for The Severe Form of Paget's Disease of Bone
3. 学会等名 American Society for Bone and Mineral Research
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
研究 分担 者	江面 陽一 (Ezura Yoichi) (50333456)	帝京大学・医療技術学部・教授 (32643)	

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
---------	---------