

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 臓器連関の視点から俯瞰する筋・骨恒常性維持機構の 解明－健康寿命増進治療法の開発－

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

たけだ しゅう  
竹田 秀

研究課題番号： 16H06392 研究者番号：30376727

研究分野： 整形外科学

キーワード： 骨・軟骨代謝学

#### 【研究の背景・目的】

加齢に伴う骨格筋量の減少や筋機能の低下、すなわちサルコペニアは、高齢者における運動機能の低下、さらには健康寿命の著しい短縮を招くことが知られているが、その発症機構や治療法に関する研究は未だ黎明期にある。また、近年、骨吸収の調節機構について、新たな知見が集積されてきたが、骨形成の詳細な分子機構は未だ不明な点が多い。

近年、「心腎連関」や「脂肪血管連関」などの名称に示されるように、臓器、組織間の機能連関、相互作用による新たな代謝調節機構が注目を集めている。このことは、多細胞生物である生体を全体として理解し、臓器間ネットワークに着目した研究を推進することにより、未知の高次調節機能を見出しうることを示唆している。我々は、レプチンやニューロメジン U(NMU)などのホルモンや神経ペプチドが中枢神経系を介して骨代謝に関わることを世界で初めて見出し、骨が骨外臓器により代謝調節を受けることを提唱するに至った。また、我々は骨代謝の恒常性維持における感覚神経系の生理的重要性を個体レベルで世界で初めて見出した。

そこで、本研究では、筋および骨の幹細胞、すなわち、骨格筋幹細胞および骨軟骨幹細胞に着目し、その恒常性維持における神経・血管系の生理的意義を広く検討し、神経・血管由来幹細胞調節因子の同定とその臨床応用を目指す。

#### 【研究の方法】

本研究では、硬組織の *in vivo* 透明化の手法により、筋・骨に分布する神経・血管を可視化し、その三次元的関係を解析する。また、神経および血管特異的セマフォリン受容体欠損マウスを用いて、神経および血管の筋・骨の恒常性維持における骨軟骨幹細胞、骨格筋幹細胞の生理的意義を解析するとともに、骨軟骨幹細胞、骨格筋幹細胞調節因子を同定する。これらの検討から、筋骨格系の恒常性維持における神経・血管の果たす生理的、病態生理的意義の全貌を明らかにし、神経・血管を標的とした新たな治療法の確立を目指す。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、「臓器間クロストークによる代謝調節研究」の概念をさらに発展させ、運動器を単なる骨格の支持組織としてではなく、外界の変化を感知し、

神経系を介して情報を伝達し、さらに他の臓器の代

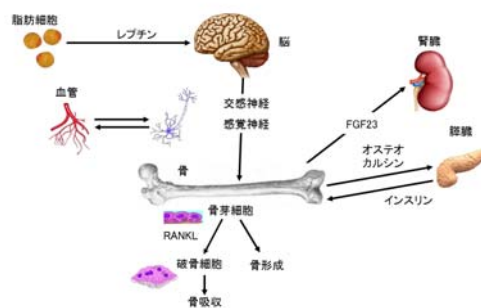


図1 臓器間ネットワークによる骨代謝

謝に深く影響を与える臓器として捉えなおし、なかでも、神経系による幹細胞の調節機構を分子レベルで解明することを目指す。また、本研究で提案する神経・血管系と筋・骨の関連の視点から研究を進めることで、従来の薬剤と全く異なる、新しい運動器疾患の治療法の開発が進み、将来的に骨粗鬆症やサルコペニアの治療に大きく寄与することが期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeda, S., Eleftheriou, F., Lévassieur, R., Liu, X., Zhao, L., Parker, K.L., Armstrong, D., Ducy, P., and Karsenty, G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111:305-17, 2002
- Fukuda, T., Takeda, S., Xu, R., Ochi, H., Sunamura, S., Sato, T., Shibata, S., Yoshida, Y., Gu, Z., Kimura, A., Ma, C., Xu, C., Bando, W., Fujita, K., Shinomiya, K., Hirai, T., Asou, Y., Enomoto, M., Okano, H., Okawa, A., and Itoh, H. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature* 497:490-3, 2013

#### 【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度 150,300 千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.med.tmd.ac.jp/medicine/list/basic/functional/cell\\_physiology.html](http://www.med.tmd.ac.jp/medicine/list/basic/functional/cell_physiology.html)