

運動器恒常性を司る制御機構の解明

生体の構造と機能およびその関連分野
恒常性維持器官の外科学およびその関連分野



研究者所属・職名 : 大学院医歯学総合研究科・教授

ふりがな なかしま ともき

氏名 : 中島 友紀

主な採択課題 :

- [基盤研究\(A\)「骨恒常性を司る骨リモデリング制御機構の解明と革新的治療戦略の確立」\(2020-2023\)](#)
- [挑戦的研究\(萌芽\)「骨細胞における新規力学感知分子の探索を基盤にした骨恒常性の解明」\(2021-2022\)](#)
- [基盤研究\(B\)「咀嚼・運動と高次機能の連関クロストークの解明」\(2016-2018\)](#)

分野 : 運動器科学、骨生物学

キーワード : 運動器恒常性、骨リモデリング、細胞・臓器間ネットワーク、病態モデル、人為的制御法の開発

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

我が国では2050年には高齢化率が約40%に達する。現在、要介護原因の第1位は脳血管障害であるが、骨粗鬆症に起因する骨折や関節疾患もまた、ほぼ同じ割合の要介護率を占める。運動機能の脆弱や破綻状態が、自立した生活を障害し寝たきり生活へと繋がり生命予後と健康寿命を決定するため、極めて重大な社会問題である(図1)。運動器の動的恒常性を学問的に理解することは、新規治療戦略の分子基盤に道をつける試みとして期待されている。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

運動器の恒常性を理解するため、運動器構成細胞の網羅的遺伝子・蛋白発現解析や細胞間制御因子のプロファイリングに取り組んだ。このデータベースを基盤に遺伝子改変マウスを作成し、生体レベルでの機能解析を試みた。また、運動器を制御する力学的刺激やホルモンなど生理活性物質の変化を生体レベルで観察できる新規病態モデルを構築した。さらに、ケミカルライブラリーを用いた運動器構成細胞の大規模スクリーニングから、運動器の恒常性を制御するケミカルを探索することで人為的制御法を開発した。

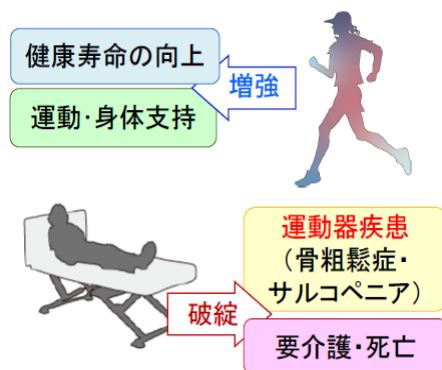


図1 運動器の健康が生命予後に関する重要な因子

運動器恒常性を司る制御機構の解明

生体の構造と機能およびその関連分野
恒常性維持器官の外科学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

我々は一貫して運動器構成細胞の分化・機能メカニズムの解明に取り組み、以前、骨細胞による骨リモデリングの開始機構を生体レベルで実証した(*Nat Med* 2011)。また、骨形成系細胞のプロテオーム解析から、これまでに類を見ない新規骨保護分子Sema3Aを同定した(*Nature* 2012)。そして、骨細胞生存を制御する新たなシグナル経路の発見から、閉経後骨粗鬆症の新たな治療戦略の分子基盤を確立した(*Cell Metab* 2019, *Endocrinology* 2022 : 図2)。また、食物の成分分画解析から、特殊な脂肪酸を同定し骨粗鬆症を改善する機能性食品のエビデンスを見出した(*J Biol Chem* 2020)。さらに、次世代医療として注目させる環状ペプチドに注目し網羅的な骨形成活性化スクリーニングから、生体レベルで骨量を増加させる世界初の環状ペプチド骨治療法を開発した(*Proc Natl Acad Sci USA* 2020)。運動器研究において力学的な環境変化は重要な刺激のひとつである。これまで不明であった力学的負荷に伴う破骨細胞出現を骨細胞が支持していることを実証した(*Sci Rep* 2017)。そして、骨細胞が力学的な刺激を受容するための新たな感知受容体Piezo1を同定した(*Biochem Biophys Res Commun* 2020, *J Bone Miner Metab* 2021)。また、新規力学的負荷モデルの作出と数理予測を基盤にした*in silico* シミュレーション系を構築し、力の変化が骨と筋肉に与える影響とその分子メカニズムを明らかにした(*Sci Rep* 2019, *Sci Advances* 2020)。さらに、筋肉分化を制御する次世代創薬の開発(*Proc Natl Acad Sci USA* 2021)や、ケミカルライブラリーを用いた大規模解析から骨・筋肉双方の促進ケミカルを同定し、運動器の脆弱性(骨粗鬆症やサルコペニア)を改善する創薬シーズ(LAMZ)を生体レベルで見出した(*Bone Res* 2022:図3)。一方、運動器科学さらなる発展研究として、運動機能と学習・記憶など高次脳機能に密接な連環制御がありことも実証した(*J Dent Res* 2017)。

図2 Sema3Aによる骨恒常性の制御機構

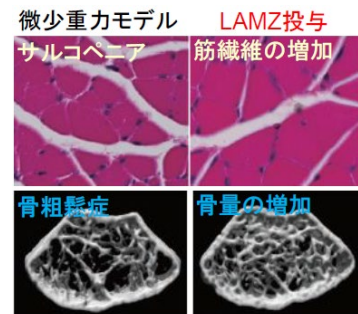
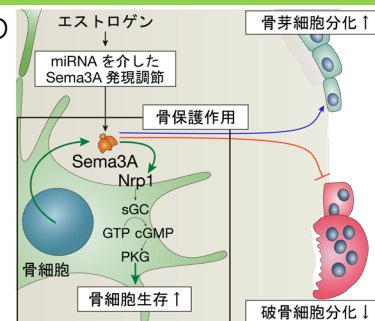


図3 LAMZによる運動器疾患の改善

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

運動器の恒常性を解き明かす本研究は、骨や筋肉など運動器の統合的な理解に留まらず、運動器疾患の革新的な治療・診断戦略に繋がることが期待される。また、運動器や運動機能によって制御される他の生命システムやその破綻状態である連環疾患(肥満・糖尿病や認知症など)の研究領域にも新たな生命科学情報を発信することが期待され、最近、世界レベルで注目されている運動模倣療法など新たな治療戦略のプラットフォームとして、人類の医療水準の向上にさせる可能性を秘めている(図4)。

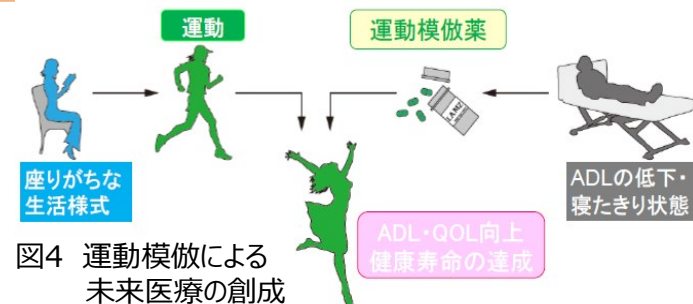


図4 運動模倣による未来医療の創成