

## 151. 骨細胞産生性新規オステオカインによる糖脂質代謝制御

林 幹人

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野

Key words : 骨細胞, オステオカイン

### 緒 言

これまで、骨は単に軟組織を支え、保護するための組織であり、運動の支持、造血系細胞発生のための場の提供、ミネラルの貯蔵など、あくまで他の内分泌系や神経系、免疫系などによって制御される受動的な臓器であると考えられてきた。また、骨組織に関する研究も骨構成細胞間クロストークによる骨の恒常性制御という観点から骨組織内での内向的な研究に重点が置かれてきた。しかしながら近年、骨が外的環境などに応答しながら能動的に全身の臓器に関わっている外向性の臓器であることが明らかにされつつある<sup>1)</sup>。骨構成細胞のうち90%を占める骨細胞が特異的に産生するFGF23 (Fibroblast growth factor 23) は、全身のリン代謝制御に必須の役割を果たしていることが明らかにされている<sup>1)</sup>。また、骨芽細胞がEPO (Erythropoietin) を産生することで赤血球形成に関わっていることや<sup>2)</sup>、成熟骨芽細胞が産生するオステオカルシンによる膵臓β細胞でのインスリン合成制御、精巣ライディッヒ細胞における性ホルモン産生制御、さらには脳への直接作用による認知機能や行動への関与も明らかにされてきた<sup>1)</sup>。以上の事実から、骨は単なる運動器の一部として働くだけでなく、外界からの刺激を感受し、能動的に生体制御に関わる制御器官として捉え直す時代にさしかかっている。これらの、骨から産生され全身の臓器・細胞制御に関わるホルモン・サイトカインなどの液性因子は、脂肪組織が産生する全身制御因子アディポカイン、筋組織が産生する全身制御因子マイオカインなどに因み、オステオカインとよばれている。

本研究では、我々が発見した骨細胞特異的新規ノックアウトマウスの表現型解析から、このマウスで欠損させた液性因子が骨細胞由来新規オステオカイン候補因子となりうる可能性を見出し、当該因子による糖・脂質代謝制御の可能性を考え、研究を遂行した。さらに、当該因子の受容体を組織特異的に欠損させたマウスを作製することで、新規オステオカインの作用機序の解明を目指した。

### 方法および結果

#### 1. 骨細胞特異的新規オステオカイン候補分子欠損マウスの解析

10 kb *Dmp1*-Cre マウスと新規オステオカイン候補分子のFloxedマウスを交配することで骨細胞（および後期骨芽細胞）特異的新規オステオカイン候補分子欠損マウスを作製したところ、高週齢において食餌摂取量には変化が見られないにもかかわらず、有意な体重増加をみとめた（図1）。

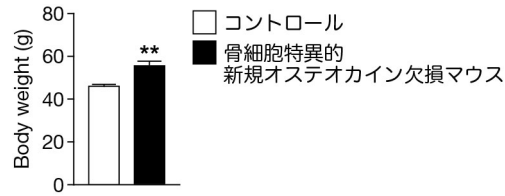


図1. 体重の比較

48 週齢における骨細胞特異的の新規オステオカイン候補分子欠損マウスとコントロールマウスの体重の比較. \*\* $p < 0.01$ . (Student's  $t$ -test)

これらのマウスでは、内臓脂肪・皮下脂肪共に有意に増加していることがわかった (図2)。

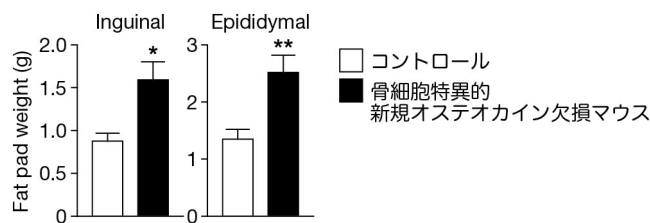


図2. 脂肪重量の比較

48 週齢骨細胞特異的の新規オステオカイン候補分子欠損マウスとコントロールマウスにおける鼠径部脂肪組織と精巣上体脂肪組織重量の比較. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ . (Student's  $t$ -test)

また、血中の糖・脂質成分を調べたところ、トリグリセリドや全コレステロール、血中グルコースなどの著明な増加が検出された (図3)。

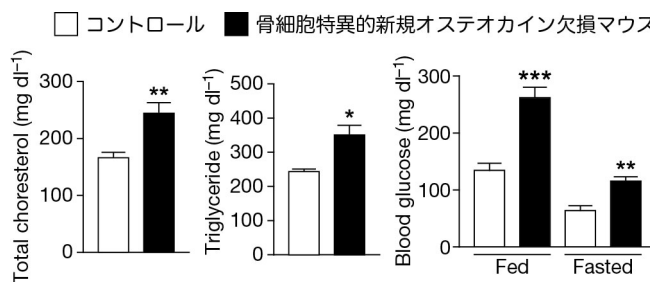


図3. 血中における糖・脂質の比較

48 週齢骨細胞特異的の新規オステオカイン候補分子欠損マウスとコントロールマウスの血中における全コレステロール、トリグリセリド、絶食時・非絶食時血糖値の比較. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . (Student's  $t$ -test)

これらのマウスに高脂肪・高スクロース飼料を与えたところ、より顕著な体重増加がみられた。さらに、耐糖能、インスリン抵抗性試験を行ったところ、いずれも著明な低下をみとめた。また特筆すべきことに、これらのマウスにおける血中オステオカルシン濃度に変化はみられなかった。今後、白色脂肪、褐色脂肪、筋肉、膵臓、肝臓、各種内分泌組織などでの糖・脂質代謝関連遺伝子・タンパク質の発現解析などを行い、どのような異常が起きているのかを解析する。

## 2. 新規オステオカイン候補分子受容体のコンディショナル欠損マウスの作製と解析

当該新規オステオカインは液性因子であるが、糖・脂質代謝に関わる組織に直接的に作用するのかが不明である。そこで、当該受容体の各組織特異的欠損マウスを作製し、1.で示した解析方法にて検討することで、新規オステオカイン候補分子の作用様式を調べることを目的とした。10 kb *Dmp1*-Cre マウス、および *Osx*-Cre マウスを用いて骨構成細胞特異的オステオカイン候補分子受容体欠損マウスを作製したところ、骨細胞特異的オステオカイン候補分子受容体欠損マウスにおいて骨細胞特異的オステオカイン候補分子欠損マウスの一部の表現型と同様の表現型を呈することがわかった。すなわち、新規オステオカイン候補分子は一部、骨細胞自身を介して糖・脂質代謝制御に関わっていることが示唆された一方、その他の臓器に発現するオステオカイン候補分子受容体を介して全身性の制御にも関わっている可能性が考えられた。現在、その細胞を同定するため、肝臓特異的 *Alb*-Cre や脂肪細胞特異的 *Adipoq*-Cre、筋細胞特異的 *Mck*-Cre などを用い、解析を進めている。

## 3. 新規オステオカイン候補分子をターゲットとした治療応用の可能性

新規オステオカイン候補分子のコンディショナルトランスジェニックマウスを作製し、10 kb *Dmp1*-Cre マウスや誘導性 Cre 発現マウスである *CAG*-Cre<sup>ER</sup> マウスなどと交配し、局所的、もしくは誘導的に新規オステオカイン候補分子を強制発現させ、高脂肪・高スクロース飼料に対する応答や、耐糖能、インスリン抵抗性などを検討している。

## 考 察

骨組織は脊椎動物が新たに獲得した組織であり、骨が脊椎動物特有の生体高次機能を制御することは予想されていたが、骨の硬組織としての特性から、その解析は他の組織と比して非常に遅れている。本研究は、最近明らかにされつつある骨による全身制御に焦点をあて、新規オステオカイン候補分子の同定とその作用機序を包括的に解明しようとする画期的な試みであり、今後さらに拡大することが予想される当該分野研究を発展させるための起爆剤となりうることを予想される。

近年、我が国では糖尿病や肥満など、メタボリックシンドローム患者数が増加の一途をたどっている。本研究で新規オステオカインによる糖・脂質代謝制御機構が解明されれば、糖・脂質代謝の生理や病理を新たな枠組みで理解することを可能とするだけでなく、世界に先駆けた新規薬剤開発や革新的治療法の確立につながり、人類の福祉や医療水準の向上に貢献すると考えられる。

## 文 献

- 1) Karsenty G, Olson EN. Bone and Muscle Endocrine Functions: Unexpected Paradigms of Inter-organ Communication. *Cell*. 2016;164(6):1248-56. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.043.
- 2) Rankin EB, Wu C, Khatri R, Wilson TL, Andersen R, Araldi E, Rankin AL, Yuan J, Kuo CJ, Schipani E, Giaccia AJ. The HIF signaling pathway in osteoblasts directly modulates erythropoiesis through the production of EPO. *Cell*. 2012;149(1):63-74. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.051.