

**【目的】** 現代社会では肥満を背景にした糖脂質代謝異常、動脈硬化などの生活習慣病患者が増加し、また超高齢化社会を迎え骨粗鬆症やサルコペニアの対策も重要な課題となっている。生活習慣病の発症進展には遺伝因子とともに環境因子の関与が重要である。我々はこれまで、エピゲノム制御の観点から生活習慣病に関する研究を推進し、最近では褐色脂肪や白色脂肪細胞において、環境因子に対する反応が急性期【応答】と慢性期【適応】で異なる遺伝子発現制御を経ることを示し、エピゲノム制御により生活習慣病発症に至る詳細な分子基盤を報告した。脂肪組織と骨は同じ間葉系幹細胞に由来する。そこで本研究では、我々のこうした研究背景を活かして、骨形成に関与するエピゲノム機構を解明し、骨粗鬆症の新規治療薬標的を提示することを目的とした。

**【方法】** 我々はある種のヒストン脱メチル化酵素に着目し、そのノックアウトマウスを用いて、骨形成への寄与を調べることにした。12 週齢の野生型マウスおよびノックアウトマウスから大腿骨をサンプリングし、その大腿骨遠位の骨量をマイクロ CT を用いて測定した。生後 3~4 日目の時点で、野生型マウスおよびノックアウトマウスから頭蓋骨をサンプリングし、コラゲナーゼ・トリプシンを用いた酵素処理によって初代骨芽細胞を単離・培養した。骨芽細胞分化誘導をかけ、アルカリホスファターゼ活性を測定した。また、石灰化をアリザリンレッド S 染色で評価した。12 週齢の野生型マウスおよびノックアウトマウスから大腿骨および脛骨をサンプリングし、骨髄細胞を培養した。M-CSF および RANKL を用いて破骨細胞分化を刺激し、RANKL 添加開始 3 日後に細胞を固定し、TRAP 染色を行い、破骨細胞数を計測した。

**【結果】** 野生型マウスと比較して、ノックアウトマウスでは骨量が増加しており、その骨形成と骨吸収を検証すると、骨吸収に関しては両群で差がなく、骨形成に関してはノックアウトマウスで亢進していた。このことから、ヒストン脱メチル化酵素の欠損によって骨形成が促進され、個体レベルでの骨量増加につながっていると推測された。

#### 骨量の評価

