

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療
実現のための技術創出」

H26 年度
実績報告書

平成 25 年度採択研究代表者

竹田 秀

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
教授

骨を基軸とする代謝ネットワークの解明

§ 1. 研究実施体制

(1)「竹田」グループ

- ① 研究代表者:竹田 秀 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 骨代謝の恒常性維持におけるセマフォリン(Sema)シグナルの意義の解明
 - ・ 骨にかかるストレス感知ー感覚神経、交感神経および血管系のネットワークー
 - ・ ヒトの骨粗鬆症における神経系の病態生理的意義の解明
 - ・ 骨による成長ホルモン分泌調節の分子基盤の解明
 - ・ ビタミン D によるエネルギー代謝調節機構の解明

(2)「山中」グループ

- ① 主たる共同研究者:山中 章弘 (名古屋大学環境医学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・ 骨における感覚神経情報伝達機構の解明ー光遺伝学を用いた解析ー

§ 2. 研究実施の概要

(1)「竹田」グループ

① 骨代謝の恒常性維持におけるセマフォリン(Sema)シグナルの意義の解明

我々は、神経特異的 Sema 欠損マウスの解析により、感覚神経系が骨量維持に重要な機能を有することを証明した。Sema のシグナル系には受容体である Neuropilin (Npn)が重要な役割を果たす。そこで、神経特異的に Npn を欠損するマウスを作製し、骨代謝に影響する可能性を見出した。

② 骨にかかるストレス感知—感覚神経、交感神経および血管系のネットワーク—

骨はメカニカルストレスを感知する臓器であるが、その機構は未解明のままである。そこで、マウス尾部懸垂モデルを用い、メカニカルストレス応答に対する神経系の影響の検討を行った。また、血管系を蛍光標識することのできる Flt1-tdsRed マウスを用い、骨組織における神経-血管系の相互依存性についての解析を行った。

③ ヒトの骨粗鬆症における神経系の病態生理的意義の解明

ヒトの骨粗鬆症の病態における感覚神経系の意義は現在まで不明である。そこで、骨粗鬆症による大腿骨近位部骨折を発症した患者の骨サンプルを用い、組織学的解析の条件検討を行った。

④ 骨による成長ホルモン分泌調節の分子基盤の解明

我々は破骨細胞特異的に欠損させると成長障害を示す遺伝子を同定している。この表現型を確認するため、他の Cre マウスを用いて成長障害の有無について検討を行った。また、胃が分泌する摂食ペプチドである Ghrelin が骨芽細胞に直接作用し、骨代謝を調節していることを報告した (Ma et al. *Mol Metab.* 2015)。

⑤ ビタミン D によるエネルギー代謝調節機構の解明

これまでに我々は、肥満マウスモデルにおいて、ビタミン D 投与することで血清 Ca 濃度非依存的に体重増加が抑制すること、また、ビタミン D の脳室内投与により、エネルギー消費量が増加することを見出している。そこで、神経特異的ビタミン D 受容体(VDR)欠損マウスを作製した。

(2)「山中」グループ

① 骨における感覚神経情報伝達機構の解明—光遺伝学を用いた解析—

光遺伝学の技術を用い、感覚神経からのシグナル解析を行うため、チャネルロドプシン 2(Ch2)を発現させるアデノ随伴ウイルス(AAV)のセロタイプを決定した。決定したセロタイプの AAV を作製し、各神経節において Ch2 を特異的に発現させるための技術の確立を試みた。また、細胞内カルシウム動態を観察するため、骨芽細胞特異的にカルシウムインジケータを発現するマウスより初代骨芽細胞を調整し、*in vitro*においてカルシウムイメージングが可能であることを確認した。