

〈8〉マイクロ RNA を標的とした閉経後骨粗鬆症の新規治療法の開発

Development of novel therapeutic approaches for osteoporosis by targeting microRNA

東京医科歯科大学医学部附属病院整形外科 猪瀬 弘之

人間の骨量は骨形成と骨吸収のバランスを調整する機構（リモデリング）により維持されている。そして、骨リモデリングの破綻による骨粗鬆症は、人間の罹患する疾患のうちもっとも頻度が高く、さらに今後増加が見込まれている。そして、骨粗鬆症は転倒に引き続く骨折をもたらす。また、骨粗鬆症性骨折はしばしば難治化し、外科技術の進歩した今日にあっても未だに治療に難渋することが多い。

近年の分子生物学の発展により、骨リモデリングの分子レベルでの理解が進んだが、不明な点も未だ多く残されている。これまでに、申請者は新たな視点から骨形成の分子機構を研究すべく、マイクロ RNA（以下 miRNA）の骨代謝における働きについて注目してきた。

今回の研究目的は、生体における骨量減少に対してマイクロ RNA を標的とした新規治療法を開発することである。まず、我々は骨芽細胞分化に促進的に作用する miRNA を同定すべく、骨芽細胞分化モデルにおいて miRNA の発現について網羅的に検討した。すると、これまでに骨芽細胞分化において報告のない miRNA-X の発現が変動することが見出された。そこで、骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 及び初代培養骨芽細胞に対して miRNA-X を過剰発現すると、その分化は促進された。更に、MC3T3-E1 に対して miRNA-X の発現をノックダウンすることにより、その分化は抑制された。また、qPCR 法により、実際に骨芽細胞において miRNA-X が発現していることを確認した。更に、マウス骨髄除去モデルにおいて、骨髄内に miRNA-X を注入することにより、negative control 群と比較して新生骨形成の増加傾向が認められた。以上より、miRNA による骨芽細胞分化の新たな調節機構が明らかとなり、臨床的にも骨形成促進薬としての miRNA の可能性が考えられた。