

〈6〉閉経後骨粗鬆症の発症を予測するバイオマーカーの開発

Development of biomarkers for predicting postmenopausal osteoporosis

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生理学分野 佐藤 信吾

骨は単なるホルモンの標的臓器ではなく、他の臓器の代謝も調節する重要な内分泌臓器であり、骨と骨外臓器との間で複雑なネットワークが形成されている。マイクロ RNA (以下 miRNA) は標的遺伝子の発現を制御する小分子 RNA であるが、近年、エクソソームを介して細胞間を伝搬する分泌型 miRNA の生理作用が注目されている。そこで本研究では、細胞間・臓器間のシグナル伝達因子としての分泌型 miRNA に着目し、分泌型 miRNA による閉経後骨粗鬆症およびがんの骨転移の制御機構について検討した。

まず、野生型マウスの卵巣を摘出することで閉経後骨粗鬆症のモデルマウスを作成し、このマウスの血液中を循環している分泌型 miRNA を抽出した。続いて、次世代シーケンサー (NGS) を用いて血清中の miRNA の網羅的発現解析を行い、エストロゲン欠乏により経時的に発現が上昇する miR-X を同定した。さらに、miR-X が骨代謝に与える影響を検討したところ、miR-X は骨芽細胞の分化を抑制する一方で、破骨細胞の分化を促進する作用があることが明らかとなり、血清中の miR-X が閉経後骨粗鬆症の病態に関与するとともに骨粗鬆症の新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

また、がん細胞が分泌する miRNA にも着目し、その発現プロファイル解析や骨代謝への影響などを検討した結果、前立腺がん細胞からの分泌が亢進している hsa-miR-940 が有意な骨形成促進作用を有することを見出した。さらに、通常は溶骨型骨転移を形成する乳がん細胞株に miR-940 を過剰発現させて免疫不全マウスに移植したところ、造骨型の骨病変が誘導され、がん細胞が分泌する miRNA が骨転移病変を制御する可能性が示された。

我が国では高齢化社会の到来とともに骨粗鬆症患者や骨転移患者は増え続けている。本研究の成果は、骨粗鬆症や骨転移の分子機序の更なる解明や新しい診断・治療法の開発につながることを期待される。

参考文献

1. Hashimoto K, Ochi H, Sunamura S, Kosaka N, Mabuchi Y, Fukuda T, Yao K, Kanda H, Ae K, Okawa A, Akazawa C, Ochiya T, Futakuchi M, Takeda S, Sato S. Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(9): 2204-2209, 2018
2. Inose H, Ochi H, Kimura A, Fujita K, Xu R, Sato S, Iwasaki M, Sunamura S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Saito K, Nakamura T, Siomi H, Ito H, Arai Y, Shinomiya K, Takeda S. A microRNA regulatory mechanism of osteoblast differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(49): 20794-20799, 2009