

〈10〉 閉経後骨粗鬆症の画期的な治療・予防につながるエピゲノム創薬の研究

Therapeutic epigenetic components in post-menopausal osteoporosis

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫細胞生物学 西川 恵三

近年、我々は、DNA メチル化酵素 Dnmt3a が破骨細胞の分化制御にかかわることを見出した。さらに、Dnmt3a の働きを阻害する新規化合物を単離することで、Dnmt3a が骨粗鬆症治療の有効な創薬標的となることを実証した。本研究では、新しいエピジェネティック修飾である DNA ヒドロキシメチル化修飾の破骨細胞における役割について解析した。まず最初に、破骨細胞特異的に DNA ヒドロキシメチル化酵素の遺伝子を欠損したマウス (cKO マウス) を作出し、骨表現型を microfocus X-ray computed tomography (μ CT) 解析並びに非脱灰硬組織標本による骨形態計測によって解析を行った。cKO マウスは、メンデル則に従って出生し、生理的条件下では体重や体長などにおいて野生型マウスと比較して有意な差を示さなかった。10 週齢の野生型ならびに cKO 雄マウスの大腿骨の μ CT 解析を行った。その結果、海綿骨量、骨梁幅、骨梁数並びに骨梁間隔などの骨構造に関するパラメータに関して、野生型ならびに cKO マウスの間に有意な差が観察されなかった。次に、同検体の脛骨の非脱灰薄切標本を用いて骨形態計測を実施した。その結果、骨吸収に関するパラメータ (骨吸収面および破骨細胞数) に関して、野生型ならびに cKO マウスの間に有意な差が観察されなかった。以上、破骨細胞特異的に DNA ヒドロキシメチル化酵素を欠損したマウスでは、骨表現型が観察されなかったことから、一見、DNA ヒドロキシメチル化酵素は破骨細胞において重要でないことが示唆される。しかしながら、哺乳類では、DNA ヒドロキシメチル化酵素には 3 つのパラログが存在することが知られている。そこで、機能代償性の是非を検証するために、複数の DNA ヒドロキシメチル化酵素を欠損させたノックアウトマウスの作出に現在取り組んでいる。

参考文献

1. 西川恵三. マクロファージの代謝理プログラミングと制御. *医学のあゆみ* 259(9):389-396, 医歯薬出版, 2016
2. Kikuta J, Nishikawa K and Ishii M. Macrophage dynamics during bone resorption and chronic inflammation. *Chronic Inflammation: Mechanisms and Regulation* (Masayuki Miyasaka and Kiyoshi Takatsu edition): 133-145, Springer, 2016
3. 西川恵三. フードケミカルエピジェネティクスによる骨粗鬆症予防～紅茶成分テアフラビンが DNA メチル化制御を抑制する～. *実験医学* 35: 114-6, 羊土社, 2016