腸-骨連関を担う中枢としての腸上皮センシング機構の解明と閉経後骨粗鬆治療への応用

Regulatin of gut-bone axis by intestinal mechano-sensing system

大阪大学世界最先端研究機構 免疫学フロンティア研究センター免疫グループ　**丸山　健太**

空前絶後の超高齢化社会を迎えた本邦において、高齢女性の骨折を確実に阻止できる医薬品の開発は極めて重要である。現在、骨をこわす破骨細胞を標的としたビスホスホネート製剤や抗 RANKL 抗体が骨保護製剤として汎用されているが、長期継続使用に伴う病的骨折リスクの増大や顎骨壊死、低 Ca 血症等の副作用がクローズアップされている。また、生物学的製剤である抗 RANKL 抗体は高価であるため、医療経済的観点からその使用を拡張してよいものなのかどうか慎重に議論する必要がある。こうした中で、申請者は高齢者の骨折予防を目的に Ca 摂取量を高めるための食事指導を長年にわたって実践しているが、残念ながらこうした心理学的アプローチのみで骨密度増加が検出される患者は殆ど存在しない。近年、Ca 透過性のある Piezo イオンチャネルが機械刺激や圧刺激を感知するメカノセンサーの分子実態であることが証明された。腸管上皮におけるカルシウム取り込みチャネルとしては TRPV6 が知られているが、当該遺伝子欠損マウスの骨密度低下はわずかであり、本質的な Ca 吸収経路の同定が望まれていた。申請者は Piezo イオンチャネルが腸上皮に発現していることから、この分子が腸上皮からの Ca 吸収口となっている可能性を探る目的で腸上皮特異的 Piezo イオンチャネル欠損マウスを作成したところ、当初の作業仮説に反して骨量の顕著な増加が観察された。そこで腸上皮 Piezo イオンチャネルがどのような機序で骨量を制御しているのかを探求したところ、当該受容体は糞便中に含まれる微生物由来成分によって活性化をうけ、腸上皮から骨形成を抑制する分子の産生を促進している可能性が示唆された。