

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

**広島大学****NEWS RELEASE**

広島大学広報グループ
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

**本件の報道解禁につきましては、令和2年
1月16日午後7時以降にお願いいたし
ます。**

令和2年1月15日

**骨に貯蔵されるマイクロRNAが介在する骨代謝制御機構を解明
～骨関連疾患の新規治療標的として期待～**

【本研究成果のポイント】

- 骨芽細胞のマイクロRNA (miRNA) ^(*1) が細胞外小胞 (基質小胞 ^(*2)) によって選択的に骨基質に運搬され、貯蔵されることを発見しました。
- 骨基質に貯蔵される miRNA-125b (miR-125b) が介在する骨芽細胞と破骨細胞の新しい細胞間コミュニケーション機構を解明しました。
- 上記 miR-125b の経路を利用した骨関連疾患治療の可能性が示唆されました。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科 (硬組織代謝生物学研究室) の吉子 裕二教授、南崎 朋子助教を中心とした研究グループは、基質小胞に多くの miRNA が内包され、基質小胞を介して骨組織に運搬・貯蔵されること発見しました。

同グループは、miRNA-125b (miR-125b) に着目し、同 miRNA が骨吸収によって骨髄微小環境に放出された後、Prdm1 ^(*3) を標的として破骨細胞の形成が阻害されること、その結果骨吸収が抑制され、骨量が増加することをマウスを用いて明らかにしました。

また、miR-125b を骨組織に過剰量蓄積したマウスでは、正常な骨形成が営まれる一方で、卵巣摘出あるいは不動化にともなう骨量減少が著しく抑制されること、miR-125b をマウスに投与すると炎症性の骨吸収が抑制されることを確かめました。

本研究は、miRNA が細胞外基質 (骨基質) に貯蔵されることを発見した最初の報告となります。また、骨基質貯蔵タイプの miR-125b を介した破骨細胞の分化制御は、

骨芽細胞と破骨細胞の新しい細胞間コミュニケーション機構を示すもので、この経路を標的とした骨関連疾患の治療法開発が期待されます。

本研究の成果はロンドン時間の2020年1月16日午前10時（日本時間2020年1月16日午後7時）、オープンアクセス・ジャーナル「Communications Biology」に掲載されます。

〈発表論文〉

論文タイトル

The matrix vesicle cargo miR-125b accumulates in the bone matrix, inhibiting bone resorption in mice

著者

南崎 朋子¹、中尾 裕子^{1,2}、入江 泰正^{1,3}、Faisal Ahmed¹、伊藤 翔太^{1,2}、Nushrat Sarmin¹、吉岡 広陽^{1,8}、信清 麻子⁴、藤本 千晴¹、新飯田 俊平⁵、外丸 祐介⁴、谷本 幸太郎²、香西 克之³、杉山 稔恵⁶、Edith Bonnelye⁷、竹井 悠一郎^{1,9}、吉子 裕二¹

1. 広島大学大学院医系科学研究科硬組織代謝生物学
2. 広島大学大学院医系科学研究科歯科矯正学
3. 広島大学大学院医系科学研究科小児歯科学
4. 広島大学自然科学研究支援開発センター
5. 国立長寿医療研究センターメディカルゲノムセンター
6. 新潟大学大学院自然科学研究科
7. CNRS ERL 6001/ INSERM U1232, Institut de Cancérologie de l'Qwest
8. 現所属: 国際医療福祉大学医学部解剖学
9. 現所属: 高知県立大学健康栄養学部健康栄養学科

掲載雑誌

Communications Biology

DOI 番号

10.1038/s42003-020-0754-2

【背景】

骨は体を支え、運動器として機能するとともに、破壊（吸収）と形成を繰り返す（骨代謝）活動的な器官であり、骨代謝を支える細胞群がホルモンを産生し、体の様々な

代謝を調節します。骨代謝は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスによって制御されており、両細胞のコミュニケーションは骨代謝のバランスを保ち、健全な骨を維持するのに重要です。骨粗鬆症、癌の骨転移など、骨吸収が亢進した環境では、骨構造が脆弱化し、骨折、痛みなどをともないます。また、骨代謝の破綻は他器官の機能に影響し、生命予後と関連することも少なくありません。

基質小胞は骨芽細胞から出芽的に放出され、幼若な骨（類骨）に集積します。研究グループは基質小胞に多くの miRNA が内包されることを見出しました。miRNA は様々な細胞において標的遺伝子の発現を調節することが知られていますが、miRNA が基質小胞に存在する理由は不明です。

【研究成果の内容】

研究グループはマウス骨芽細胞に由来する基質小胞を網羅的に解析し、180 以上の miRNA を見出しました。このうちおよそ 80 の miRNA はヒトと共通していました。ヒトと共通の 80 の miRNA について、推定される標的遺伝子、受容細胞をスクリーニングした結果、miR-125b が特定されました。miR-125b は破骨細胞前駆細胞^(*4)の Prdm1 を標的とし、その発現を抑制すること、その結果、下流の破骨細胞形成抑制因子のレベルが上昇し、破骨細胞の形成が阻害されることが判明しました（図 1）。

骨芽細胞にのみ miR-125b を過剰発現するトランスジェニック（Tg）マウスを作製したところ、このマウスは正常に発育するものの、海綿骨^(*5)を主体として骨量が著しく増加していました（図 2）。同マウスの骨芽細胞や骨形成は正常で、骨量増加は破骨細胞と骨吸収の減少に起因すると推測されました。Tg マウスでは、破骨細胞前駆細胞の破骨細胞への分化能に異常はないものの、ひとたび破骨細胞が骨を吸収すると、骨基質から miR-125b が放出され、その後の破骨細胞の形成が抑制されることが示唆されました（図 3）。

マウスの卵巣を摘出し、閉経後骨粗鬆症^(*6)モデルを作製したところ、Tg マウスでは卵巣摘出にともなう骨量減少が大幅に軽減されることを見出しました（図 4）。同様

の結果は異なる骨粗鬆症モデル（不動化）でも確認されました。また、miR-125b の局所投与は炎症を惹起したマウスの骨吸収を抑制しました。

このように、今回の研究により、骨基質に貯蔵された miRNA の存在、miR-125b が介在する骨芽細胞と破骨細胞のコミュニケーション機構が明らかとなりました。骨に貯蔵された miR-125b 経路は骨形成や骨髄の細胞に影響せず、病的骨吸収を抑制することから、この経路を標的とする骨関連疾患への臨床応用が期待されます。

【今後の展開】

今回、基質小胞の新しい役割、骨基質貯蔵型 miR-125b が介在する骨代謝制御機構を明らかにしました。この経路を促進あるいは阻害することにより、骨粗鬆症のみならず、関節炎、癌の骨転移、骨折、異所性石灰化、歯周病、歯科矯正等への臨床応用が期待されます。miRNA が選択的に骨基質に輸送される機構、骨基質中の miRNA の存在様式の解明は治療法の開発を加速させると考えられます。一方、骨基質貯蔵型 miR-125b の生理的意義はわかっていません。現在ゲノム編集によりロックアウトマウスを作製して解析を進めています。

【参考資料】

図 1. 破骨細胞前駆細胞から分化した破骨細胞。破骨細胞は大型の細胞（写真）。miR-125b により、破骨細胞の形成は強く抑制される。

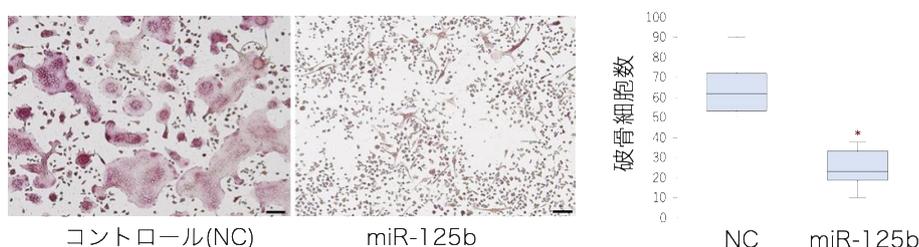


図 2. 野生型 (WT) と Tg マウスのマイクロ CT 画像。写真左は大腿骨、右は腰椎を示す。いずれも上段は縦断面、下段は横断面を示す。WT と比較して Tg の骨が著しく増加している。

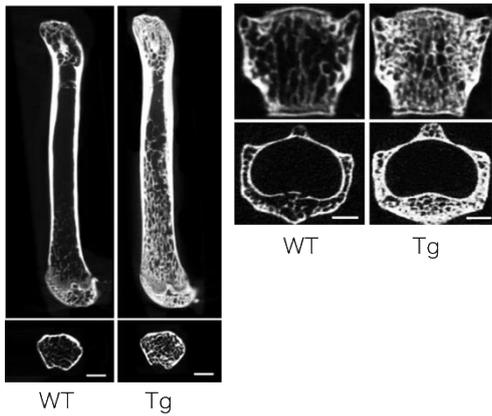


図 3. miR-125b による骨代謝制御機構を示す模式図。骨芽細胞から放出された miR-125b を内包する基質小胞は骨形成とともに骨基質に埋められる。貯蔵された miR-125b は破骨細胞による骨吸収によって骨髄中に放出され、破骨細胞前駆細胞に取り込まれる。miR-125b は破骨細胞前駆細胞の Prdm1 に結合し、翻訳を抑制する。その結果、下流の破骨細胞形成抑制因子の発現が上昇し、破骨細胞の形成が阻害される。

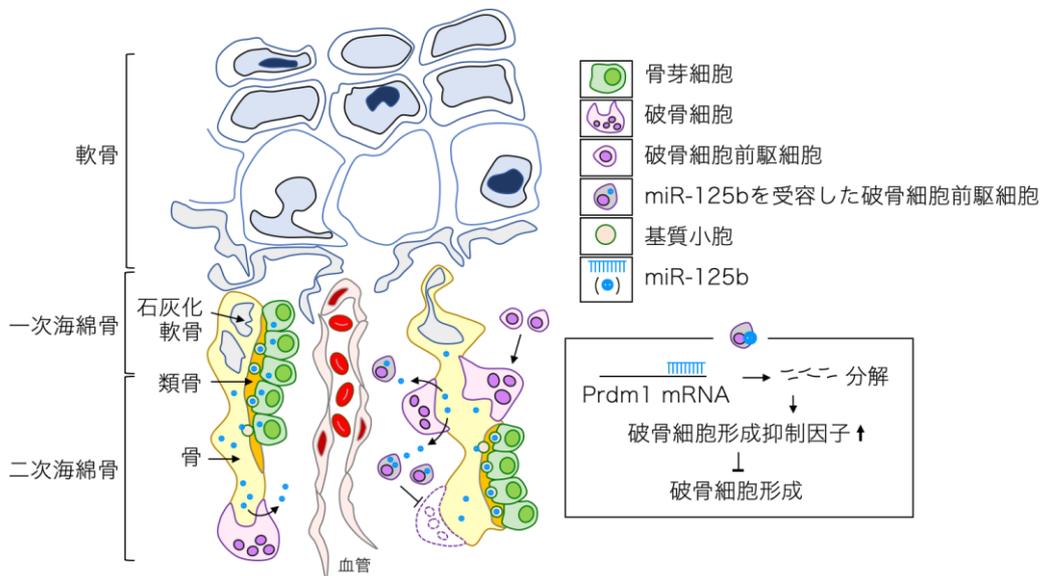
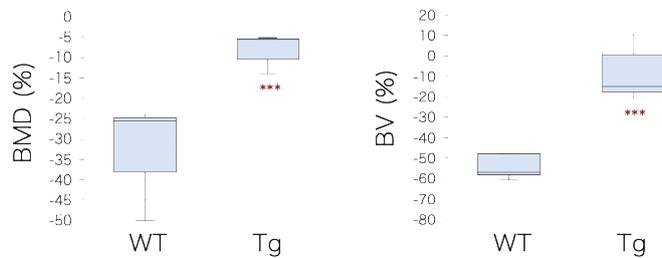


図 4. 卵巣摘出にともなう骨量減少。Tg マウスでは野生型 (WT) と比較し、骨密度 (BMD)、骨量 (BV) の減少が著名に抑制される。



〈用語説明〉

・マイクロ RNA (miRNA) (*1)

21-25 塩基長の非翻訳 RNA で、標的メッセンジャーRNA に対して不完全な相同性をもって結合し、標的メッセンジャーRNA を不安定化、翻訳抑制する。ヒトゲノム上には 1,000 以上の miRNA がコードされており、多くの細胞の様々な標的遺伝子の転写後発現調節を担う。

・基質小胞 (*2)

骨芽細胞などの石灰化組織の形成を担う細胞から放出される細胞外小胞。骨芽細胞から未熟な骨（類骨）に放出された基質小胞はカルシウムやリン酸を取り込むシステムを有し、リン酸カルシウム結晶の形成、石灰化を促し、その結果、石灰化した骨が完成する。

・Prdm1 (*3)

転写抑制因子。B リンパ球が形質細胞へ分化する過程に必須の因子として発見された。破骨細胞前駆細胞が破骨細胞に分化する際は、破骨細胞の形成を抑制する因子 (IRF8、MAFB など) の転写を抑制する。

・破骨細胞前駆細胞 (*4)

破骨細胞は多核巨細胞で、単球・マクロファージ系の前駆細胞が分化、融合して形成される。

・海綿骨 (*5)

骨は外側を覆う皮質骨と内部の網目状の海綿骨で構成される。海綿骨は皮質骨よりも石灰化度が低く、代謝が活発である。

・閉経後骨粗鬆症 (*6)

閉経後、女性ホルモンが欠乏すると骨代謝が亢進し、椎体や大腿骨海綿骨の骨吸収が促進され、急激に骨量が減少する。これを反映したモデルとして、卵巣摘出動物が使用される。

【お問い合わせ先】

広島大学 大学院医系科学研究科 硬組織代謝生物学
教授 吉子 裕二
Tel : 082-257-5620 FAX : 082-257-5621
E-mail : yyuji@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A4版 7枚 (本票含む)