

報道関係各位

2020年7月20日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「骨量減少を抑制する脂肪酸をロイヤルゼリーから発見」 — 骨粗鬆症に対する新たな治療法や食品による骨健康の増進に期待 —

【ポイント】

- 本研究グループは、ロイヤルゼリー(Royal jelly: RJ)*¹の主要な脂肪酸である10-ヒドロキシ-2-デセン酸(10H2DA)*²が骨破壊を抑制する分子であることを発見しました。
- 10H2DAが遊離脂肪酸受容体4(FFAR4)*³を活性化し、NF-κBシグナルを抑制することで破骨細胞分化を抑制することを明らかにしました。
- 本研究の成果から、閉経後骨粗鬆症のような病的骨破壊を伴う骨疾患の新規治療法の開発や機能性食品による骨健康の増進への応用が期待されます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子情報伝達学分野の中島友紀教授、林幹人助教および同大学院歯周病学分野の岩田隆紀教授、土谷洋輔大学院生らの研究グループは、富山県立大学、森川健康堂株式会社との共同研究で、ロイヤルゼリーに含まれる脂肪酸である10-ヒドロキシ-2-デセン酸(10H2DA)が、遊離脂肪酸受容体であるFFAR4を介してNF-κBシグナルを抑え、骨量減少を抑制することをつきとめました。この研究は、科学技術振興機構(JST)の戦略的創造研究推進事業 さきがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御(研究総括:春日雅人)」における研究課題「運動器の動的恒常性を司るロコモ・サーキットの解明」(代表者:中島友紀)、日本医療研究開発機構(AMED)革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療技術の創出(研究開発総括:曾我部正博)」研究開発領域における研究開発課題「骨恒常性を司る骨細胞のメカノ・カスケードの解明」(研究開発代表者:中島友紀)、文部科学省・科学研究費補助金、セコム科学技術振興財団、武田科学振興財団等の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は国際科学誌 Journal of Biological Chemistry に、2020年7月9日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

骨は身体を支え運動機能を実現し、脳や内臓などを護る硬組織であり、造血や免疫細胞を育て、生命維持に必須なカルシウムを蓄える重要な臓器です。一見、変化のない様に思われがちな骨は、常に新しく生まれ変わっており、古い骨を破骨細胞が破壊し、骨芽細胞が新しい骨で充填することで、その恒常性を保っています。

この再構築は骨リモデリング*4と呼ばれ、このバランスの破綻が骨粗鬆症の様な骨疾患を誘導し骨の健康を損ないます。

ローヤルゼリー(Royal Jelly: RJ)は、ミツバチの働き蜂が蜂蜜や花粉を食べ、その体内で合成し、咽頭腺、大腮腺から分泌される乳白色のクリーム状の物質です。女王蜂やその幼虫に必須な特別食物で、たんぱく質が多いほか、アミノ酸、脂質、ビタミン、ミネラルなどが多彩な成分で構成されています。古来よりヒトにおけるRJの摂取は、抗炎症、血圧改善、肥満予防など様々な健康増進の効果をもたらすことが知られており、RJに特徴的な様々な機能性分子が含まれていると考えられてきました。

これまでに、RJの摂取が骨量の維持に有意な効果をもたらすことが示唆されてきましたが、その機能性分子や作用メカニズムについては不明なままでした。

【研究成果の概要】

本研究グループは、まず運動機能の低下や介護の病因となる閉経後骨粗鬆症のモデル実験として、卵巣を摘出したマウスに対し、RJを経口で投与し骨量をマイクロCTで観察しました。卵巣を摘出したマウスでは、エストロゲンが欠乏し重篤な骨粗鬆症を発症します(図1)。しかし、RJを服用しているマウスでは、この骨量減少が有意に抑制されることが見出されました(図1)。RJの骨量減少の抑制効果を明らかにするため、骨の構成細胞の状態を骨形態計測法で解析したところ、破骨細胞の分化や機能の亢進を抑制することが見出され、骨芽細胞や骨形成に変化はありませんでした(図1)。この結果から、エストロゲン欠乏による破骨細胞の分化や機能の亢進に対して、RJが抑制的に作用することで骨量減少を改善する可能性が生体レベルで示唆されました。

次に、RJによる細胞レベルでの効果を検討するため、破骨細胞の分化誘導系にRJを作用させたところ、濃度依存的に破骨細胞の分化を抑制することが見出されました(図2)。この結果からRJ構成成分に破骨細胞に対して抑制的に働く機能性分子の存在が確実視されました。

そこで、本研究グループは、RJ構成成分の骨破壊抑制性の機能性分子を同定するため、シリ

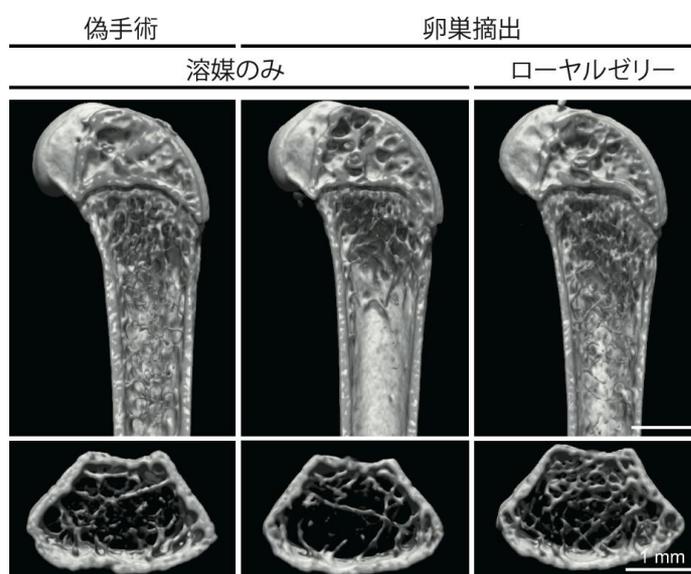


図1: 卵巣摘出手術を施したマウスに対するローヤルゼリー摂取の骨改善効果
マイクロCT解析(3次元骨梁構造)

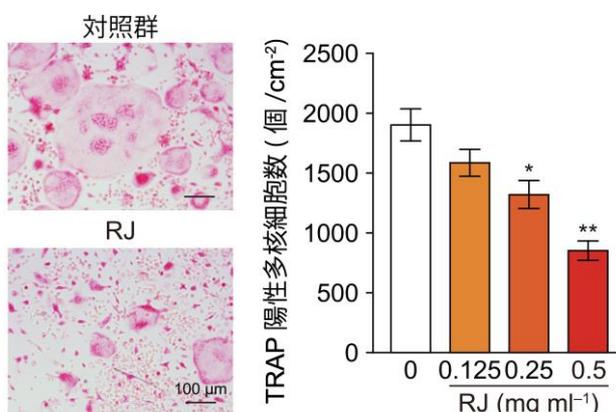


図2: RJによる破骨細胞の抑制効果
TRAP染色(赤色多核細胞:破骨細胞)

カゲルクロマトグラフィーや LC-MS/MS などを駆使し、RJ の成分分画と破骨細胞の分化誘導および骨破壊能の実験系を試みたところ、脂肪酸である 10H2DA が、破骨細胞分化と骨破壊に抑制的に作用することを明らかにしました(図 3)。そして、10H2DA を服用させた閉経後骨粗鬆症マウスでは、RJ の服用と同様に、破骨細胞の異常な活性化が抑制されることも生体レベルで認められました(図 4)。

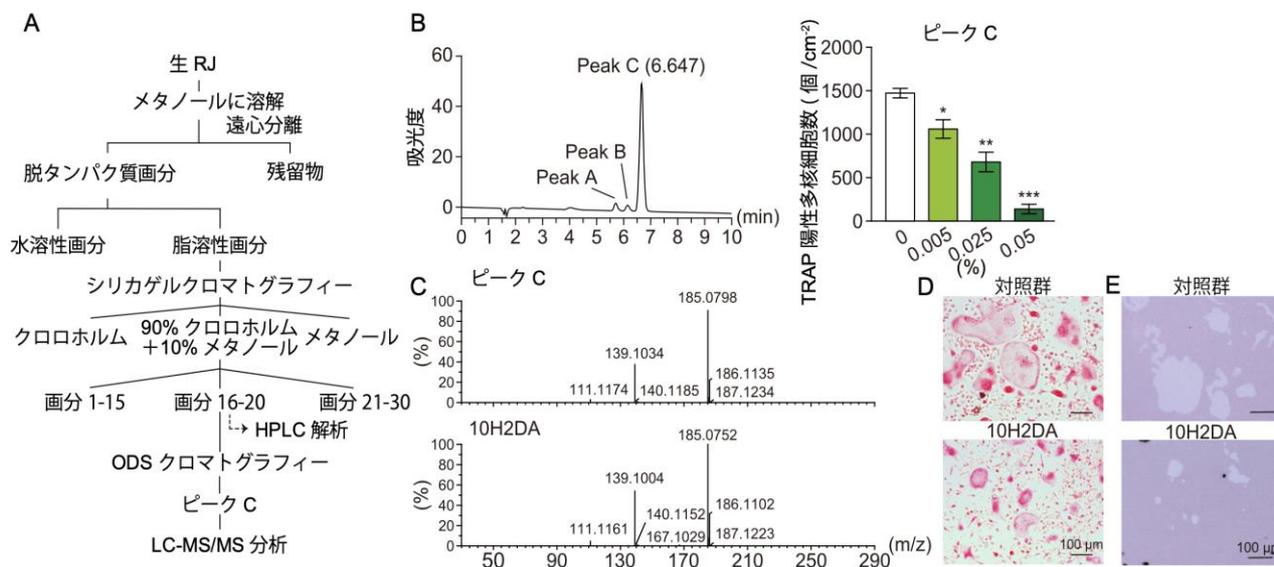


図 3: RJ 成分分画と破骨細胞抑制性機能分子 10H2DA の同定

A: 分画手順の概略図

B: 画分 16-20 の HPLC(左図)によって得られたピーク C による破骨細胞抑制効果

C: ピーク C と 10H2DA の LC-MS/MS 解析

D,E: 10H2DA による破骨細胞分化と骨破壊能の抑制効果

(D: TRAP 染色、E: ハイドロキシアパタイト吸収試験)

□偽手術 ■卵巣摘出 ▨卵巣摘出+10H2DA

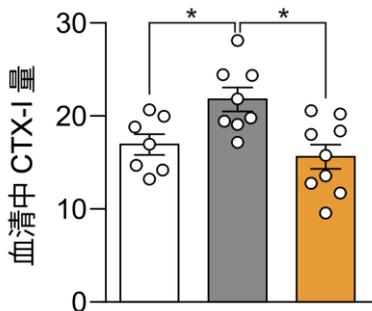


図 4: 破骨細胞による骨破壊マーカーの変化
CTX-I: C-telopeptide type 1 collagen

10H2DA による骨破壊の抑制メカニズムを明らかにするため、破骨細胞における遺伝子発現プロファイリングから、遊離脂肪酸の受容体である FFAR4 の特異的な発現を見出しました。そして、リガンド/受容体結合解析と FFAR4 受容体のノックダウン解析から、10H2DA が FFAR4 を活性化することを確認しました。さらに、10H2DA は FFAR4 受容体の下流で NF-κB のシグナル伝達を抑制することにより、破骨細胞分化を抑制することが明らかになりました(図 5)。

*²10-ヒドロキシ-2-デセン酸 (10H2DA)

RJにおける脂質成分の約半数(RJ中の1~4%程度)を占めるRJに特有の中鎖脂肪酸である。RJの薬理活性の一部を担っており、抗腫瘍、抗菌、免疫調節の効果などが報告されている。

*³遊離脂肪酸受容体 4(FFAR4)

ロドプシン様 G タンパク質共役型受容体の一種であり、別名 GPR120 と呼ばれる。アゴニストとしては、中鎖、長鎖不飽和脂肪酸が挙げられる。FFAR4 はインスリン抵抗性の改善、抗炎症等の薬理活性が報告されている。

*⁴骨リモデリング

骨リモデリングは骨を巧妙に制御することで、生体の支持・運動の実現、造血や免疫細胞の育成、生命維持に必須なミネラルを調整している。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Biological Chemistry

The key royal jelly component 10-hydroxy-2-decenoic acid protects against bone loss via FFAR4

【研究者プロフィール】

中島 友紀 (ナカシマ トモキ) Nakashima Tomoki

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子情報伝達学分野 教授

・研究領域

骨生物学、骨代謝学、分子生物学



林 幹人 (ハヤシ ミキヒト) Hayashi Mikihiro

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子情報伝達学分野 助教

・研究領域

骨代謝学、分子生物学



岩田隆紀（イワタ タカノリ）Iwata Takanori
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
歯周病学分野 教授

・研究領域

歯周治療系歯学、再生医用工学・再生歯学



土谷洋輔（ツチヤ ヨウスケ）Tsuchiya Yosuke
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
歯周病学分野 大学院生

・研究領域

歯周治療系歯学、骨代謝学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
分子情報伝達学分野 氏名 中島 友紀(ナカシマ トモキ)
TEL:03-5803- 5474 FAX:03-5803- 0193
E-mail:naka.csi@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp