鬆症患者がいるといわれる。 折してしまう。これが引き金とな 鬆症により骨が弱くなると、例え りになる要介護高齢者も多い。 なる骨粗鬆症。 体内では、古くなった骨が破骨 骨の中身がなくなり骨がもろく 大腿骨頸部を骨折して寝たき ちょっと転倒しただけでも骨 1200万人を超える骨粗 高齢化が進む日本

分泌低下が影響することが知られ 習慣病やステロイ 骨を保っている。こうした「骨のリ 細胞によって壊される「骨吸収」 ときに起こる病態が骨粗鬆症だ。 モデリング」のバランスが崩れた れる「骨形成」を繰り返し、丈夫な よるもののほか、女性ホルモンの 骨粗鬆症の原因としては、 細胞により新しい骨が形成さ ・ド薬の副作用に

ている。骨粗鬆症患者に閉経後の

実験により発見したのだ。

量を維持できることになる。 高齢でも Cnot3 があればこの

抑える働きをすることをマウスの

スと生後2年の高齢マウスの骨量

あらゆる生き物の体内に存在し、

「Cnot3 はイーストからヒトまで

実験では、生後4カ月の若いマウ

減少に影響する遺伝子を特定する 野田政樹教授は、加齢による骨量 取り組んできた難治疾患研究所の

ことに成功した。「Cnot3」という

ところ、若いマウスの3分の1 スの骨で Cnot3 発現量を調べた る裏付けとして、健康な高齢マウ

Cnot3 が骨量減少を抑制して

加齢による骨量減少を

Research Worker Number.12

若いマウスの骨は加齢マウスの骨は

マウスの3分の1以下

長年にわたって骨粗鬆症研究に

まで減っていたのです」

せたマウスの骨は、さらに半分に

した。 ところが、 Cnot3 を欠損さ 大きくは減りにくいと思っていま 治療法の確立は急務だといえる。

が進むことを考えれば、加齢によ

る骨粗鬆症に対する安全で有効な

齢です。

すでに骨量が3分の1

で減っているのだから、それ以上

いない。日本で今後さらに高齢化

## 骨量の減少を抑制する遺伝子を発見 骨粗鬆症を防いで健康長寿に貢献

難治疾患研究所 分子薬理学分野 野田政樹 教授

減少する原因の1つ。

そ

3分の1程度に減るが、 2年になれば骨量は若

Cnot3を

健康なマウスでも、

いマウスの

性別に関係なく、

加齢も骨量が しかし、

女性が多いのはそのためだ。

のメカニズムはほとんど分かって

欠損させた高齢マウスは骨量がさ

らに半分くらいまで減少していた。

「マウスで生後2年はかなり高

関係はまったく知られていません みを欠損させたマウスを使ってい ノックアウトすると死んでしまう かっています。全ての Cnot3を (mRNA)で働いていることが分 転写やメッセンジャ 染色体に載っている Cnot3の 2本ある染色体のうち1本 当初は Cnot3と骨量の

## 抑制するCnot3 細胞の活性を

Cnot3 は破骨細胞、

骨芽細胞の

どちらにも存在している。という 見ていった。 少を抑えているのか、 破骨細胞と骨芽細胞をそれぞれ培 欠損マウスの体内から取り出した 性が考えられる。そこで、Cnot3 形成を増やす」という2つの可能 ことは、「骨の吸収を抑える」「骨の どこで、 どのように骨量減 Cnot3 DAPI

Cnot3の有無は影響して 状態で培養させた骨芽細胞には、 Cnot3の影響が見られた。 正常に骨を作り出す能力があり、 通常の倍に数が増え、 Cnot3の欠損した破骨 Cnot3 を欠損させた いなか

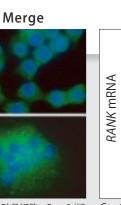
Before

Treated

Differentiation

発などへの応用が期待できる。

遺



[%]

100

50

10

A~Cは分化する前の破骨細胞。D~FはRANKLにより分化させた後の破骨細胞。Cnot3(緑 色の部分)は、破骨細胞の細胞質に存在し、核(青色の部分)には存在しないことが分かる。

3 6 0 Time after addition of DRB[Hour] Cnot3欠失は、RANKのmRNAの半減期を青矢印の 方向に延長することにより、RANKの遺伝子発現を矢

○ WT • KO

欠損した細胞では正常なタイプに mRNA 分解を促進する分子であ 分かった。これはCnot3が転写を 遺伝子の発現を増加させることが 比べて分解スピードが遅く、RANK の分解スピードを検証。Cnot3が されます。Cnot3があれば RANK させるとRANKが増える。そのた れました。培養皿の中で破骨細胞 せないように働いていると考えら は、受けⅢである RANKを増加さ さらに野田教授は、Cnot3が 骨吸収が促 破骨細胞

性骨粗鬆症の病態解明や治療薬開 を食い止めるCnot3の知見は、加齢 遺伝子診断にも期待治療薬としての応用 破骨細胞の活性を抑え骨量減少

合して分化誘導されます。Cnot3 制御しているのではなく、 をほどよく減らすので、 め破骨細胞が増えて、 の前駆細胞のCnot3をノックダウン パク質がRANKという受容体と結 の mRNA の安定性を制御して も過剰には活性化しないのです」 ることから、RANK 遺伝子のmRNA

ることを意味する。

ても大きな問題。将来のためにも、 本では、加齢による骨粗鬆症はと という思いも強い よる寝たきりの状態を減らした る野田教授は、 「世界有数の高齢社会である 整形外科医として臨床にもあた

伝子診断で Cnot3の発現量を調べ 早期治療や予防を行える可 詳しく骨粗鬆症リスクを診

「破骨細胞はRANKLというタン

経験から、 という野田教授。整形外科医とし 発現の調節の可能性を探っている るのではないかと見ている。 て骨粗鬆症の治療にあたってきた ン内をスクリ 、運動、にも重要性があ ホルモンやサイ ニングし、Cnot3

ませんが、 遺伝子の発現が増えるかもしれな があります。 促すなど、骨に対して様々な効果 に刺激が与えられ、全身の血流を とも大切。 高齢者の場合は、散歩など歩くこ やすには、適度な運動が必要です。 いと考えています」 「骨粗鬆症を防いで、骨の量を増 運動することで重要な 歩くことで骨そのもの まだ詳しくは分かり

加齢性骨粗鬆症に

1977年東京医科歯科大学医学部卒 業。整形外科医として臨床に携わっ た後、骨の研究をするために東京医 科歯科大学大学院修了。フルブライ ト奨学金による留学を経て、米国メ ルク社の研究部門で骨粗鬆症に関す る研究に参加。骨粗鬆症治療薬の研 究開発を行った。1991年より現職。 難治疾患研究所長、本学GCOEプロ グラム拠点長、日本学術会議連携会

この研究を発展させていきたい