

[PRESS RELEASE]

2008年5月14日

東京大学医学部附属病院  
ティッシュエンジニアリング部  
顎口腔外科・歯科矯正歯科  
整形外科・脊椎外科

## **成人骨量を調節する新たな分子機構を解明**

～「ヘッジホッグ蛋白」による細胞の活性化が成人の骨量調節に関与することを発見～

東京大学医学部附属病院(\*1)ティッシュエンジニアリング部(\*2)の大庭伸介特任助教と鄭雄一教授らの研究グループが、同顎口腔外科・歯科矯正歯科、整形外科・脊椎外科、千葉大学医学部小児科、国立成育医療センター研究所成育遺伝研究部、埼玉医科大学整形外科・皮膚科と共同で、胎児の発達に重要な役割を有するヘッジホッグ蛋白(\*3)による細胞の活性化が、成人の骨量調節にも関与することを世界で初めて明らかにしました。(Developmental Cell 米国 EST 5月13日発表)

本研究は、ヘッジホッグ蛋白による細胞の活性化に関わる生体分子群が骨粗鬆症治療・骨再生医療の新たな分子標的となる可能性を示しております。この分子群を標的にした化合物は既に同定されていることから、新たな骨粗鬆症治療法・骨再生療法の開発に寄与するものと考えられます。

### **【背景】**

急速に進行する高齢化社会は、骨粗鬆症等の骨喪失性疾患に対する治療への強い社会的要請をもたらしています。現在、国内の骨粗鬆症患者は1000万人いるとされ、骨粗鬆症は骨折の危険性を高める最も大きな要因の1つとなっております。寝たきりの原因のうち、転倒などによる骨折が脳血管疾患について第2位、欧米では第1位となっており、骨折による活動レベルの低下や生活範囲の狭小化が痴呆につながるともいわれています。

成人の骨組織は、骨を作る細胞(骨芽細胞)による「骨形成」と骨を壊す細胞(破骨細胞)による「骨吸収」がバランスをとって繰り返されることで、常に新しい骨に作り変えられながら(骨改造現象)、一定の骨量を維持しております。骨粗鬆症とは、骨改造現象のバランスが崩れて骨の吸収が優位になることで起こります。したがって、骨形成と吸収をコントロールしている分子機序を明らかにすることは、骨粗鬆症治療における新たな治療薬や骨再生療法の開発につながるものと考

えられます。

### 【研究の発端と進展】

研究グループはこれまでに、胎児期における手足の骨と軟骨の形成において、「ヘッジホッグ蛋白」による細胞の活性化が中心的な役割を演じていることを明らかにしてきました。そこで、「ヘッジホッグ蛋白」による細胞の活性化が成人の骨量調節にも関与するのではないかと考え、大庭伸介特任助教(現 ハーバード大学 特別研究員)と鄭雄一教授は、「ヘッジホッグ蛋白」による細胞の活性化が全身で起こっている遺伝子操作マウス(\*4)における成体骨組織を詳細に解析しました。このマウスにおいては、正常マウスに比べて骨を作る細胞(骨芽細胞)と壊す細胞(破骨細胞)の両方の機能が亢進し、骨量が増加しておりました。さらに、千葉大学医学部小児科、国立成育医療センター成育遺伝研究部、埼玉医科大学整形外科・皮膚科との共同研究から、この遺伝子操作マウスと同じ遺伝子の変異を有する患者においても、同性同年代の平均値と比べて骨量増加の傾向を認めることが明らかとなりました。

一方、「ヘッジホッグ蛋白」による細胞の活性化を抑制する化合物を一ヶ月間投与した成体マウスにおいては、投与しなかったマウスと比べて骨量が減少することが明らかとなりました。

### 【今後の展望】

本研究は、ヘッジホッグ蛋白による細胞の活性化に関わる生体分子群が骨粗鬆症治療・骨再生療法の新たな分子標的となりうることを示しています。この分子群を標的にした化合物は既に同定されていることから、これを利用することで、本研究で得られた知見を早期に臨床へ応用できるのではないかと考えています。臨床応用を考えた際、ヘッジホッグ蛋白による骨量増加作用の大きな利点は、良い骨質の維持に必要な骨改造現象を亢進させながら骨量を増やす点にあります。

現在、東京大学 大学院工学系研究科 片岡一則教授との共同研究で、ナノテクノロジーを利用した生体適合性の高い薬剤投与システムを骨喪失性疾患へ応用する研究を進めております。したがって今後は、上記の薬剤をこの薬剤投与システムを組み合わせることで、次世代の骨粗鬆症治療法・骨再生療法の開発を目指していきたいと考えております。

### 【関連資料】

論文情報

Shinsuke Ohba, Hiroshi Kawaguchi, Fumitaka Kugimiya, Toru Ogasawara, Naohiro Kawamura, Taku Saito, Toshiyuki Ikeda, Katsunori Fujii, Tsuyoshi Miyajima, Akira Kuramochi, Toshiyuki Miyashita, Hiromi Oda, Kozo Nakamura, Tsuyoshi Takato, and Ung-il Chung: Patched1 haploinsufficiency increases adult bone mass and modulates Gli3 repressor activity. *Developmental Cell* (in press)

### 【注釈】

(\*1)東京大学医学部附属病院 病院長 武谷 雄二 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

(\*2)東京大学医学部附属病院 ティッシュエンジニアリング部 部長 高戸 毅  
<http://square.umin.ac.jp/t-e/>

(\*3)ヘッジホッグ蛋白/Hedgehog: 胎児の発達に必要不可欠な蛋白質として 1980-90 年代に同定された。胎児の左右軸を始め、神経・手足の発達に特に重要であることが報告されている。また、脳腫瘍や皮膚腫瘍の形成にも関与することも明らかとなっている。

(\*4)ヘッジホッグ蛋白からの刺激の受容に関与する蛋白質 Patched1 をつくることができないマウス。通常、Patched1 はヘッジホッグ蛋白からの刺激をブロックしているため、この蛋白質が作れないマウスではヘッジホッグ蛋白からの刺激が絶えず全身の細胞に伝えられる。

---

#### **(取材に関するお問合せ先)**

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当:葛西)  
電話: 03-5800-9188 (直通) E-mail: pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

#### **(本件に関するお問合せ先)**

東京大学医学部附属病院 ティッシュエンジニアリング部 副部長  
東京大学大学院医学系研究科 骨・軟骨再生医療寄付講座 特任教授  
(東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授)

てい ゆういち  
鄭 雄一

電話: 03-5841-1427 (直通) E-mail: uichung-ky@umin.ac.jp

現在の所属 ハーバード大学 分子細胞生物学講座 特別研究員  
大庭 伸介

電話: +1-617-496-3757 E-mail: shin-o@umin.ac.jp