

[PRESS RELEASE]

2006年4月28日

東京大学医学部附属病院 整形外科

## 病的な軟骨内骨化を誘導する新規蛋白 carminerin(カーミネリン)の発見

【解禁時間】2006年5月8日(月)AM2時(日本時間)

東京大学医学部附属病院(以下、東大病院(\*1))整形外科(\*2) 山田高嗣医師、川口浩助教授のグループは、マウスの実験によって、軟骨にだけ微量に発現している carminerin(カーミネリン)という分子を同定し、生体内でこの分子を抑制しても生理的な発生や成長には殆ど影響なく、病的な骨化が明らかに改善されることを世界で初めて発見しました(Nature Medicine 電子版 米国 EST5月7日発表)。

軟骨が骨に置き換わる軟骨内骨化は生理的な骨の発生や成長に必須の現象ですが、一方では変形性関節症や靭帯骨化症のような病的な骨化による変性疾患の原因にもなっています。

骨軟骨の変性疾患は、高齢者の QOL を低下させ健康寿命を短縮させる大きな原因になっています。生理的な骨化には影響せず、病的な骨化に選択的に関与しているカーミネリンは、これらの疾患の画期的な治療法の開発に繋がる可能性があります。

### 【背景】

体の中で骨が出来る現象は、骨格の発生や成長に必須です。体内の骨の殆どは、いったん軟骨が出来てこれが石灰化して骨に置き換わる過程で作られます。骨の成長も、骨の中の成長板という軟骨が骨に置き換わり続けることで起こります。これを軟骨内骨化と言います。この軟骨内骨化は、成人した後でも骨折が治癒する過程に見られます。しかしながら一方では、軟骨内骨化が病気の一部として起こることもあります。例えば、高齢者の多くが罹患して介護保険で要支援の原因疾患の第一位になっている変形性関節症は、四肢や脊椎の関節軟骨が摩耗する病気ですが、この摩耗と共に変性した軟骨の一部に軟骨内骨化が起こって、関節の周りに骨棘という骨の突起が出来ます。四肢ではこれは痛みの原因になり、脊椎では骨棘によって神経が圧迫されて手足の麻痺を起こす脊柱管狭窄症の原因になります。また、老化に伴って、本来骨ではない軟部組織が骨化する病気もあります。これも局所の痛みを起こしたり、脊椎の靭帯が骨化すると四肢麻痺の原因となります。

したがって、軟骨内骨化を制御する分子メカニズムを解明することが出来れば、これを誘導することによって骨再生医療や骨折治癒促進に役立てることが可能になるだけでなく、逆にこれを抑制することによって変形性関節症や靭帯骨化症の画期的な治療に繋げることが可能になります。東大整形外科研究グループは今回、軟骨内骨化を制御する新しい蛋白を世界に先駆けて発見し、そのメカニズムの解明に向けて大きな前進を遂げました。

## 【研究の概要】

3年前(2003年)、研究グループは理化学研究所との共同研究で、マウスの耳の軟骨が石灰化していく過程で発現する遺伝子の中から、carminerin(カーミネリン、旧名シスタチン10)という分子を同定し、これが培養軟骨細胞の分化を促進することを報告しました(J Biol Chem 278: 48259, 2003)。Carminerinという名前は、cartilage mineralization(軟骨の石灰化)から名付けたものです。この分子は、全身の中で軟骨にのみ特異的に、かつごく微量に発現している分子です。今回更に、東大分子細胞生物学研究所との共同研究で、このノックアウトマウスの作成を行い、その生理的および病的役割を調べました。このノックアウトマウスは生理的条件下では骨格の発生も成長も正常で、ミクロの観察でのみ骨の成長板の下の軟骨細胞の石灰化が抑制される程度でした。ところが、このマウスに変形性関節症モデル、骨折モデル、老化モデルなどの病的環境を作成すると、骨棘形成、骨折治癒過程の軟骨石灰化、老化に伴う靭帯・腱の石灰化が明らかに抑制されました。更に、このメカニズムは、石灰化抑制分子であるPC-1(NPP1、石灰化抑制分子であるピロリン酸の合成酵素です)の転写レベルでの抑制を介することを示しました。

## 【研究の展望】

健康な組織が従来の形質を保てずに別の形質を獲得してしまう、いわゆる変性疾患は老化関連疾患の中に多く見られ、高齢化社会の進行によって重大な社会問題になっています。これらの中には、上記の軟骨内骨化のように、本来は生理的に必要な現象がその病因となってしまう場合があります。こういう病態においては、病気の根本的な治療が生理的に必要な機能をも抑制してしまう可能性があります。この問題を解決するためには、生理的には殆ど作用しない、または他の分子の機能で代償可能であるが、病気の発生にとっては重要な役割を果たしている分子を見つけることが重要です。その機能を無くしても生理的な発生や成長には殆ど影響ないが、病的な骨化を誘発する条件下では軟骨内骨化を明らかに抑制するカーミネリンは、上記の病態の画期的な治療ターゲットになりうる可能性があると考えています。

しかし、残念ながら現時点ではヒトにおいて、マウスのカーミネリンと同等の分子は見つかっていません。現在研究グループは、カーミネリンによる病的骨化の分子メカニズムについての詳細な検討を行っており、その中でヒトとマウスに共通の分子が見つかる可能性が高いと考えています。

## 【市場性について】

上記の通り、ヒトのカーミネリンは見つかっておらず、現段階ではカーミネリン自体が上記の疾患の治療のターゲットとはなりません。そう言う意味では、現状での市場性は乏しいと考えます。しかしながら本研究は、生理的な骨化と病的な骨化を別個に制御することが可能であることを初めて示したことに意義があります。今回のカーミネリンの発見を契機として、病的な骨化のみを選択的に制御するヒトとマウスに共通の分子が同定されれば、多くの高齢者が罹患している骨軟骨変性疾患の画期的な治療標的となり、その市場性は莫大であると考えます。

## 【発表雑誌】

Nature Medicine 電子版 2006年5月7日(米国 EST 午後1時)

論文タイトル「Carminerin contributes to chondrocyte calcification during endochondral ossification」

Nature Medicine 雑誌版 2005年6月号

## 【注 釈】

(\*1)東大病院

東京大学医学部附属病院 永井良三病院長 東京都文京区本郷 7-3-1

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/>

(\*2)整形外科

東京大学医学部附属病院 整形外科

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/ortho/index.html>

## 【解禁時間】

2006年5月8日(月)AM2時(日本時間)

上記の時間まで、電子媒体、紙媒体への情報開示は控えていただきますようお願い申し上げます。

## 【参考資料】

添付 PDF ファイルを参照。

【参考資料】

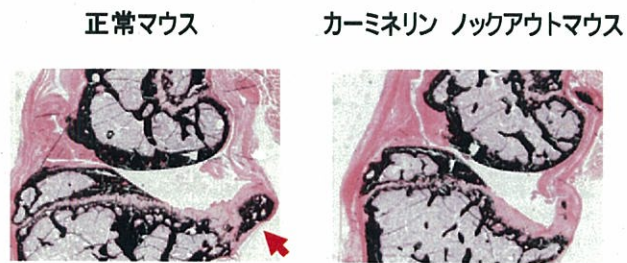


図1. マウスの変形性膝関節症の組織像

左が前方、右が後方。正常マウスで関節の後方に見られる骨棘形成(矢印の黒い部分)が、カーミネリンノックアウトマウスでは見られない。

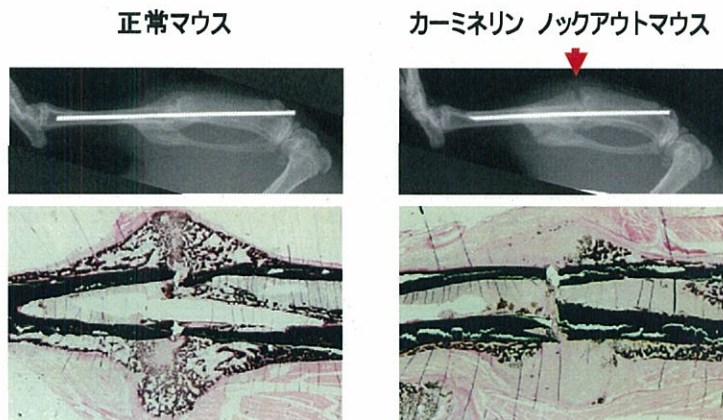


図2. マウスの脚の骨折治癒(骨折3週間後のレントゲン像と組織像)

正常マウスでは骨折部は癒合しているが、カーミネリンノックアウトマウスでは骨化が遅れている(矢印のようなギャップが残っている)