

日野 真一郎

宮崎大学 医学部 解剖学講座 分子細胞生物学分野 助教

骨粗鬆症発症機序の解明と予防・治療法の開発

本研究では 1) 骨粗鬆症モデルマウスの確立、2) 小胞体分子シャペロン誘導剤 BIX の薬効評価と作用機序の解明を目指した。1) 骨粗鬆症モデルマウスの確立：小胞体ストレスセンサー OASIS 遺伝子欠損マウスでは全身の骨組織において骨基質の減少および骨梁の非薄化が観察され、ヒト骨粗鬆症に極めて類似していた。電子顕微鏡解析において OASIS 欠損マウスの骨芽細胞で粗面小胞体内腔が異常に拡張し、中程度の電子密度を有する物質が大量に貯留が観察された。以上の結果から OASIS 欠損マウスでは骨基質分泌異常が生じ骨形成不全につながるものと考えられた。2) 小胞体分子シャペロン誘導剤 BIX (BiP Inducer X) の薬効解析：BIX は濃度依存的に BiP mRNA の発現を上昇させ、骨基質の分泌を促進することがわかった。

本研究成果により、OASIS 欠損マウスが骨粗鬆症と極めて類似する骨病変を形成することが明らかとなり、骨粗鬆症モデルマウスとしての有用性が強く示唆された。化合物 BIX の薬効評価に関しては作用機序の解明と培養細胞への効果が確認できた。