

宇宙空間における骨代謝制御: キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析

1. 実験概要

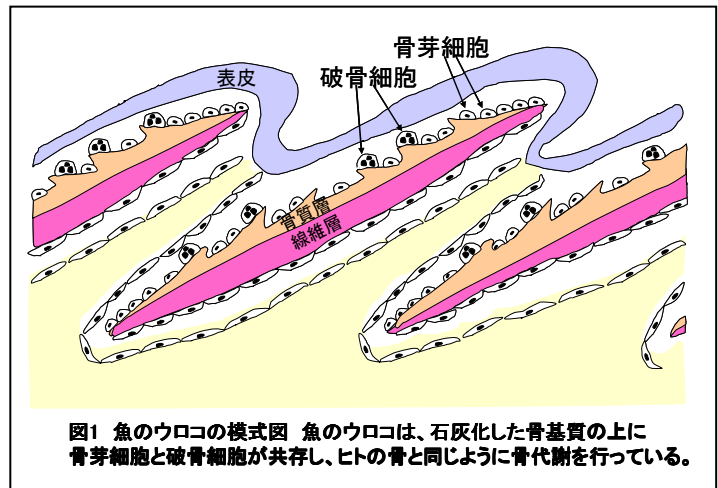
本実験の目的は、骨のモデルとして魚類（キンギョ）のウロコを使用し、①宇宙における骨量減少（骨がもろくなる）のしくみを探ること、②骨形成を促す物質の効果を調べること、である。

ウロコには骨を作る細胞（骨芽細胞）と骨を壊す細胞（破骨細胞）が共存していること（図1参照）に注目して、ウロコの培養システムを開発した。骨量維持には、骨の形成系（骨芽細胞）と骨の吸収系（破骨細胞）のバランスが保たれていなければならない。骨芽細胞は、重力の刺激をうけると活性化する。さらに骨芽細胞は、重力の刺激により骨を壊す細胞の活性も抑制して骨を強くする。しかし宇宙空間では、重力の刺激がないため、骨量が減少する。そこで、①メカニズムを解明して、②骨量減少を抑制する薬剤の効果を調べる。

2. 宇宙実験でウロコを用いる利点

①石灰化した骨基質の上での骨芽細胞と破骨細胞との共存培養が可能

②低温（4℃）で細胞活性を維持しながら保管でき、日本からNASAへ輸送でき、さらにロケットの発射延期にも対応可能



3. 本研究の重要性

I) 世界初の微小重力下での骨芽細胞と破骨細胞の共存培養

宇宙実験では、骨芽細胞の培養株を用いた実験はあるが、破骨細胞は、多核の活性型に誘導する必要があり、培養した破骨細胞を用いた宇宙実験は実現していない。我々の提案実験で使用するウロコは、骨基質の存在下で破骨細胞と骨芽細胞との相互作用を生体内に近い状態で解析できる実験系である。

II) in vitro 培養の必要性

宇宙飛行士及びラットによる宇宙 *in vivo* 実験や、後ろ足を上げて微小重力に近い状態にしたラット（後肢懸垂ラット）等を用いた地上 *in vivo* 実験では、骨芽細胞は常に活性低下を示すが、破骨細胞については結果に一致を欠いており、変化しなかったという報告とその活性が上昇したという報告がある。

これまでの宇宙実験は、*in vivo* の実験なので、他の全身性因子の変化が大きく影響している可能性があり、直接的な作用を解析できていない。従って、微小重力の骨組織細胞に対する直接的な作用を調べるためには、*in vitro* 培養系を用いる必要がある。

Ⅲ) 骨形成を促す新規薬剤の効果

新規インドール化合物 (ベンジルトリブロモメラトニン) (図2) を合成し、その化合物の作用をウロコの系で解析した結果、破骨細胞の活性を下げ、骨芽細胞の活性を上げる物質を見出した (N. Suzuki et al.: J. Pineal Res., 44:326-334, 2008a, Impact Factor 5.056 ; 国内特許 4014052 及び国際特許も出願中)。さらに骨疾患モデル (卵巣摘出ラット及び低カルシウム食で飼育したラット) に対する新規ブロモメラトニン誘導体の効果を解析した結果、骨強度及び骨密度が対照群と比較して有意に上昇することも確認できた (N. Suzuki et al.: J. Pineal Res., 45: 229-234, 2008b, Impact Factor 5.056)。宇宙実験では、この化合物のウロコに対する作用を解析して、骨疾患の治療薬としての効果を調べる。

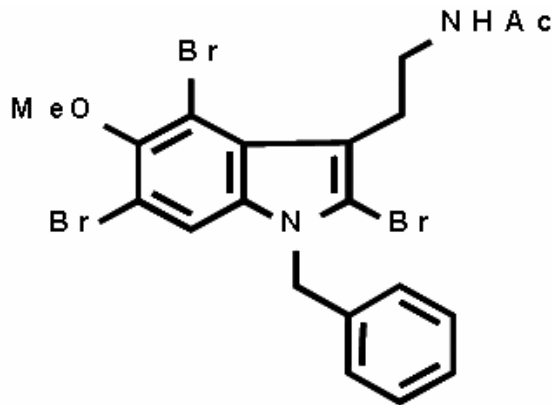


図2 1-benzyl-2,4,6-tribromomelatonin

4. 科学・技術進歩への貢献/社会・市場への貢献

Ⅰ) 宇宙空間で進行する骨密度低下の原因究明、さらに骨の重力応答の機構解明にも貢献できる可能性がある。

ウロコには骨芽細胞と破骨細胞が共存し、さらに①ホルモン、②3次元クリノスタットによる微小重力、③遠心機やバイブレーションによる加重力、④超音波による機械的刺激に哺乳類の細胞よりも高感度で応答した。これまで、重力応答に関する研究は、複雑なヒトの骨を用いているため、重力応答に関する機構解明が困難な状態にある。したがって、非常にシンプルなウロコを用いれば、宇宙空間で進行する骨密度低下の原因究明、さらに骨の重力応答にも貢献できる可能性がある。

Ⅱ) 新規インドール化合物は、宇宙空間における骨密度低下の防止及び骨粗鬆症等の骨疾患の治療薬として有望である。

若田宇宙飛行士が服用したビスフォスフォネイトは破骨細胞の活性を抑制する薬剤であり、骨粗鬆症の治療に効果を上げている。しかし、ヒトの顎の細胞が壊死するという副作用がある。骨芽細胞の活性を上昇させる化合物は発見されていないので、我々が開発した化合物が有望視されている。実際に、この化合物は、骨疾患ラットにおいて、骨強度及び骨密度が対照群と比較して有意に上昇した。

現在、JST のシーズ発掘試験の助成を受け、急性毒性試験や変異原性試験を行っている。さらに骨折ラット (骨再生モデル) を用いた実験も予定しており、骨粗鬆症による大腿骨骨折の治療のための基礎データを取る予定である。「寝たきり高齢者」の骨折の治療に貢献できる可能性が高い。