

目からウロコの実験が骨の仕組みを解明する

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

Fish Scales

背景

宇宙は、ほとんど重力のない微小重力環境です。ヒトがこのような環境にいますと、体にさまざまな変化が見られます。特に骨については骨のカルシウムが尿に出るため、腎臓結石のリスクが高まることが知られています。またカルシウムが不足すれば骨粗しょう症にもなりやすくなります。

骨には、骨を作る細胞(骨芽細胞)と骨を壊す役割の細胞(破骨細胞)があり、常に骨を作り替えています(図1)。このバランスが崩れると、骨粗しょう症などの骨の病気になることが知られています。正常な状態の骨では、骨芽細胞を通して骨に吸収されるカルシウム量と、破骨細胞を通して骨から放出されるカルシウム量のバランスがとれています。

しかし、宇宙のような微小重力環境下では、このバランスがくずれ、骨から放出されるカルシウム量が増加して、骨粗しょう症などの骨の異常が起きると考えられています(図2)。しかし宇宙空間で骨が弱くなるメカニズムはよくわかっていません。

目的と結果

このような宇宙飛行士の健康上の問題を解決するため、微小重力下での骨の挙動の研究や薬の開発が求められています。

これまでも培養細胞を用いた宇宙実験は行われています。しかし骨の挙動を研究するためには骨芽細胞と破骨細胞、そして細胞ととの相互作用を合わせて解析することが必要です。

そこで、骨芽細胞と破骨細胞が微小重力下でどのような動きをするか、そして新しく開発された薬が効果があるかをキンギョのウロコの培養系を使って実験しました。キンギョのウロコはハイドロキシアパタイトやコラーゲンなどを主成分とする骨基質の上に、破骨細胞と骨芽細胞が共存する生体内に近い状態が保たれる優れた実験材料です。このようにウロコは骨のモデルにもなり、扱いも培養細胞に比べて簡単で、一匹のキンギョから約100枚も採れるので、一度に様々な条件で実験できるなどの便利な点が多くあります。さらに低温で1週間程度なら活性を保ったまま保存もできるため、国際輸送や輸送条件が厳しい宇宙実験にも適した実験材料と言えます。

宇宙実験では、新規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可能性を調べました。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3)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、宇宙でも破骨細胞のマーカの発現を下げ、骨芽細胞のマーカの発現を上げることを見出しました。これは大発見です。

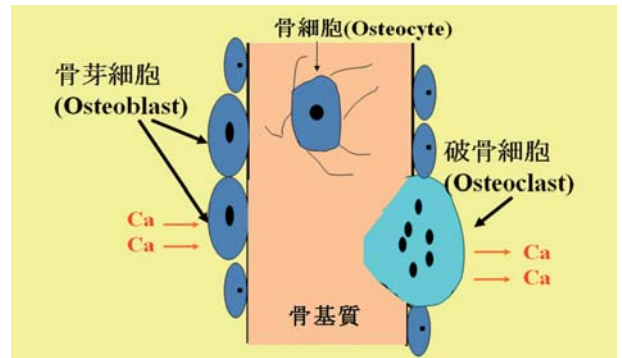


図1 ヒトの骨には骨を作る細胞(骨芽細胞)と骨を壊す細胞(破骨細胞)があり、これらの働きがコントロールされることによって骨は生まれ変わっている。



図2 骨を作る細胞(骨芽細胞)と骨を壊す細胞(破骨細胞)のバランスが崩れることで宇宙空間で骨密度低下が進行すると考えられている。

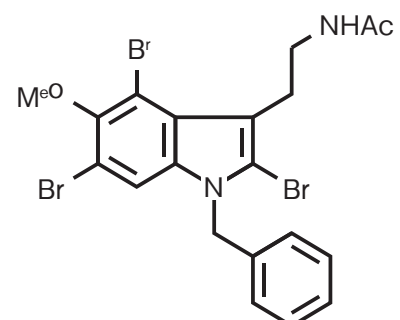


図3 1-ベンジル-2,4,6-トリブロモメラトニン

実験内容

実験にはキンギョのウロコを使いました。普通ウロコをとったキンギョを水槽に戻して(図4)、14日後に再生したウロコをとります。この再生ウロコの細胞活性は普通ウロコより高いため、微妙な違いを解析するために大変役に立ちます。合計で2000枚近く用意したウロコは滅菌してから宇宙実験用培養容器にパックされました(図5)。

実験では3つの群を作り、比較して実施しました。1つ目は打ち上げの振動や重力の影響を調べるためのもので、打ち上げ後すぐに冷凍庫に入れて凍らせました。2つ目は、「きぼう」の中にある細胞培養装置(CBEF)の微小重力実験区にセットして温度を上げて約4日間培養しました。3つ目は同じく「きぼう」内のCBEFの遠心機に載せて人工的に重力(1G)をかけて培養しました。

これらのグループのウロコはそれぞれ、冷凍または薬剤処理して冷凍、および化学固定後に冷蔵状態にして地上に持ち帰りました。地上では細胞活性の測定、遺伝子解析、骨代謝に関するホルモンの解析や形態学的解析を行いました。現在、骨芽細胞と破骨細胞の相互作用と、骨疾患の治療薬として期待される新規インドール化合物の効果を解析しています。



図4 宇宙実験に使用するキンギョ
奈良県の大和郡山(やまところりやま)で長年にわたる品種改良の末に完成させたアカワキン(別名ヤマト)というキンギョを東京海洋大学で飼育して使いました。このキンギョは丈夫で、ほぼ同じ大きさ、色、形のもが年間を通して手に入ります。

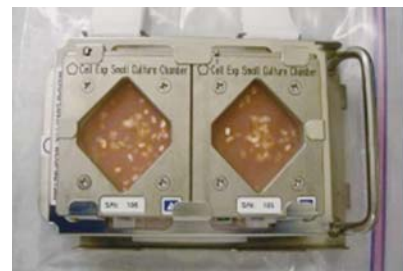


図5 滅菌したウロコと培養液を入れた宇宙実験用培養容器(実際に宇宙にフライトする直前の写真です)

ココがポイント!

微小重力下では、ウロコの骨芽細胞と破骨細胞の形態や活性に変化が生じ、重力があるところと比較してバランスが崩れることが予想され、確かめられました(図6)。さらに重力と骨代謝の関係が明らかになれば、宇宙や地上での骨量減少に対する制御も可能になります。

また骨芽細胞と破骨細胞のバランスが崩れた状態を正常に戻す可能性のある新規化合物の作用が確認できました(図7)、長期宇宙滞在での宇宙飛行士の健康管理はもちろん、地上での骨疾患(骨粗しょう症など)の研究や治療に役立てることができるでしょう。

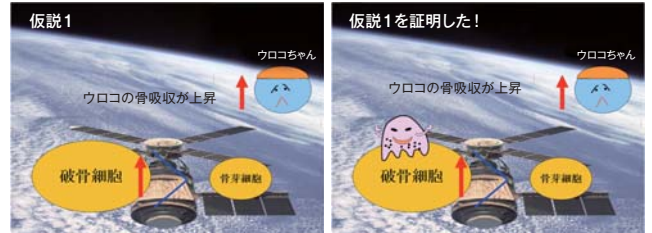


図6 仮説1

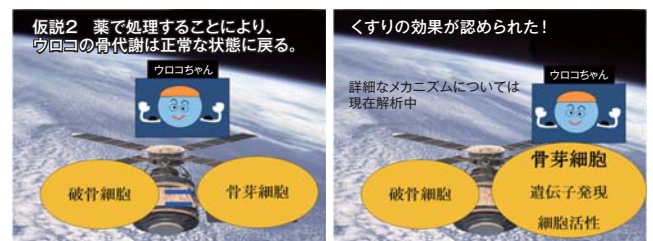


図7 仮説2

さらに詳しく:ウロコの特徴

魚のウロコも骨とよく似た成分ででき、細胞の種類(骨芽細胞、破骨細胞)も同じです。

ヒトの骨も魚のウロコも、元をたどれば3~5億年前の「甲冑魚(かっちゅうぎょ)」の甲皮(ヨロイのようなもの)に由来します。甲皮は骨と歯の両方の特徴を持ち、甲皮からせきつい動物(魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類)の頭蓋骨(とうがいこつ)や魚類のウロコなどが進化し、その後、骨や歯が進化しました。

魚は背骨からカルシウムが流出すると、遊泳に大きな影響を与えるため、背骨ではなく主にウロコからカルシウムを出し入れしています。例えば、サケは卵を産むときに、背骨ではなく、ウロコからカルシウムをとり出して、卵に供給します。魚はウロコを使って体内のカルシウムを調節しています。

プロフィール



鈴木 信雄
金沢大学
環日本海域環境研究センター
准教授
専門: 比較内分泌学
(特にカルシウム代謝に関するホルモン)