

Life Science

重力を感知し、骨量を調節する体内的な神秘的な鍵は? オステオポンチン機能仮説の検証

OSTEOPONTIN

背景

重力のある地上から、無重力状態の宇宙船内での生活へ。こうした環境の変化は宇宙飛行士の体にいくつかの変化をもたらします。なかでも、体を支えるべき骨が脆くなつて、つまり「骨量」や「骨質」と呼ばれる指標がともに減少することは知られていて、国際宇宙ステーションの宇宙飛行士は毎日2時間運動することで、このように骨がやせてしまうのを防いでいます。

では、こうした変化はどのような仕組みで起こるのでしょうか。

「骨量」は、骨芽細胞(骨を作る細胞)と破骨細胞(骨を破壊する細胞)の作用のバランスにより調節されていて、これらの細胞に機能障害が起きると、その影響を受けたりします。オステオポンチンと呼ばれるタンパク質が、骨量減少の鍵を握っている可能性があります。また、オステオポンチンは癌(がん)の転移やさまざまな病気の炎症にも関与していることが分かってきていて、その働きに注目が集まっています。

目的

地上では重力の存在によって細胞に力学的な負荷が与えられます。宇宙ではこの負荷が失われるために骨形成が抑制されます。「きぼう」の無重力下での実験は、この現象にオステオポンチンがどんな役割を担っているかを検証します。

すでに地上の擬似無重力実験として、マウスの後肢に体重が掛からないようにした実験では、オステオポンチンが骨量減少に

関与していることが分かっています。

骨の中にある細胞が重力のシグナルを感じ応答するメカニズムを理解するには、その分子レベルでの働きを解明することが必要です。そこで細胞全体を無重力環境に置いて観察することで、細胞レベルの応答性(刺激が加わってから作用するまでの時間)にかかる分子のメカニズムを明らかにしていきます。

実験内容

実験には、普通のマウス(野生型マウス)とオステオポンチンノックアウトマウス(オステオポンチンを欠損させた遺伝子組換えマウス)の骨髄から採取した細胞を使います(図1)。この細胞を培養して石灰化結節を形成させることができます。オステオ

ポンチンの有無によって石灰化結節のできかたが違うのならば、オステオポンチンが骨量調節に関与しているという仮説が支持されるはずです(石灰化結節は骨髄中の間質細胞が成熟した骨芽細胞へ分化することで形成されます)。

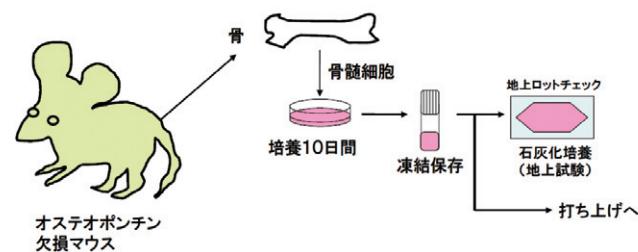
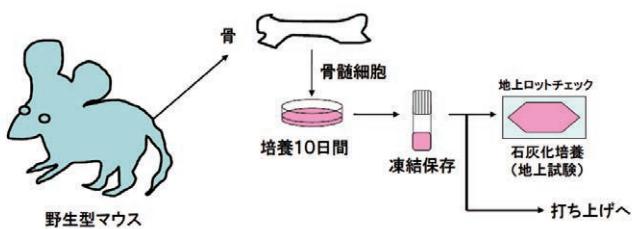


図1 オステオポンチン欠損マウスからの骨髄細胞採取と打ち上げへの準備の流れ
打ち上げ日程の約1ヶ月前に、8-10週齢のマウスから骨髄細胞を採取して10日間培養すると、骨芽細胞に分化を誘導できる間質細胞を集めることができます。この細胞を打上げに向けて凍結保存し、凍結サンプルの一部を事前に解凍して石灰化能力について確認のロットチェックを行なう。打上げ後、実験開始直前に解凍する。

この実験計画では、凍結状態で打上げられた細胞を「きぼう」船内で解凍して専用の培養容器に移しかえ、遠心力で培養面に細胞を付着させるという新規の実験手法に挑戦します。その後、細胞培養装置(CBEF)を使用して、37℃の状態で3週間に

わたって培養します。途中、特別な実験器具を用いて、宇宙飛行士の操作により培地の交換を行います(図2)。最終的に、細胞は化学的に固定された状態で、冷蔵および冷凍状態で地上に回収され、石灰化結節の解析(図3)と遺伝子解析が行われます。

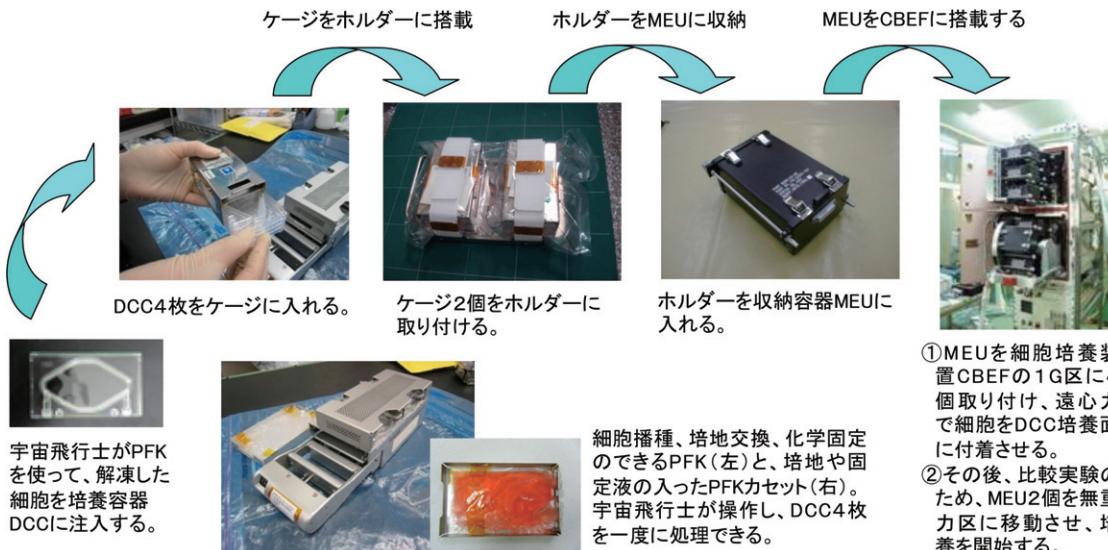


図2 実験に使用する装置、器具

「きぼう」実験室の細胞培養装置CBEFを使って培養を行う。無重力状態と比較のための重力負荷状態(1G)に分けて培養することができる。宇宙飛行士は専用の液交換器具PFKを用いて、細胞播種・培地交換・化学固定の操作を行う。

ココがポイント!

骨を形づくるために体の中でどんなことが起こっているのか。この制御にオステオポンチンが深く関わっていることが分かれれば、骨量制御メカニズムの解明が進むことが予測されます。

その結果は、宇宙に長期滞在する宇宙飛行士の健康管理に役立つだけでなく、超高齢化社会に直面する日本にとって意義あるものになるでしょう。高齢者に多い骨密度の低下による骨折を防ぐための薬品開発はもちろん、癌転移を防ぐための治療薬など、その可能性は大きく広がります。

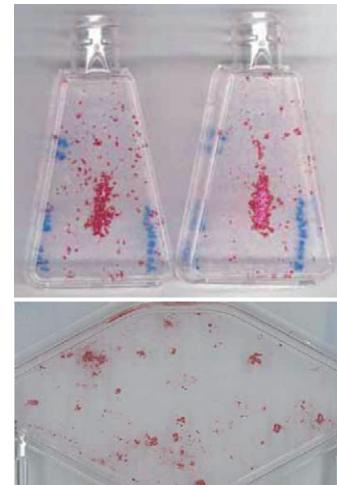


図3 石灰化結節の解析

固定サンプルを回収し、地上で染色して解析を行う(石灰化の程度を全体の面積に対する染色部の面積比率として比較評価する)。図の上方は一般に使用されるT25フラスコによる結果。下方は宇宙用培養容器DCCを使用して培養をおこなった染色結果。

プロフィール



野田 政樹

東京医科歯科大学

難治疾患研究所

先端分子医学研究部門 教授

専門：分子薬理学