

研究題目 脂肪におけるアロマターゼによる骨代謝制御機構の解明

研究組織

研究代表者：今井祐記（愛媛大学プロテオサイエンスセンター）

共同研究者：福本誠二（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：池戸葵（愛媛大学プロテオサイエンスセンター）

【1】研究の概要

[1-1] 本研究の目的・概要

生殖腺以外の組織において局所合成される性ホルモンのうち、アロマターゼにより生合成されるエストロゲンによる骨代謝への制御機構を明らかにすることを目的とし、脂肪組織特異的アロマターゼ KO マウスを作出したところ、骨量が減少することを明らかにした。このことから、脂肪におけるアロマターゼによるエストロゲン合成が、骨量の維持に重要であることが示唆された。

[1-2] 研究の方法・経過

aP2-Cre マウスと Aromatase flox マウスを交配し、脂肪組織特異的 Aromatase 遺伝子欠損マウス (cKO) を作出した。対照群には Aromatase flox マウスを用いた。16 週齢の雄マウスの各組織重量、血液生化学、遺伝子発現、骨密度および骨構造の評価、並びに骨形態計測を実施した。また、精巣周囲脂肪を用いた RNA-seq を行った。脛骨及び大腿骨骨密度は cKO で有意に低く、マイクロ CT による解析では特に海綿骨量の減少を認めた。骨形態計測では、cKO において類骨量・幅の増加および破骨細胞数の減少が認められ、骨軟化症様の骨表現型を示した。そこで血清リン濃度を測定したところ、cKO で有意な低下を認めた。さらに RNA-seq の結果、cKO の脂肪組織において、炎症反応に関わる遺伝子群の増加が認められた。

【2】研究成果

[2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

KO マウスで血清リン濃度の低下が認められたため、FGF23 や PTH 等のリン代謝の調節に関わるホルモンの測定を行なったところ、骨軟化症の原因遺伝子である FGF23 が KO マウスで

有意な低下を認めた。骨軟化症の病態では、FGF23 が高値を示すことから、今回の表現型が FGF23 が原因では無いことが明らかになった。一方で、KO マウスでは Tmp/GFR の有意な低下が認められたため、近位尿細管に何らかの異常がある可能性が考えられた。今後は、腎臓や骨におけるリン酸トランスポーターの動態を評価していく。

[2-2] 本共同研究による波及効果及び今後の発展性

近年、乳がん患者に使用されるアロマターゼ阻害剤による副作用として骨量減少 (Cancer Treatment Induced Bone Loss: CTIBL) が問題となっている。本研究が明らかになれば、アロマターゼ阻害剤による骨量減少メカニズムの一端を解明し、治療法の発展に寄与することが期待できる。

【3】主な発表論文等

[3-1] 論文発表

なし

[3-2] 学会発表

- 1) 池戸葵, 山下美智子, 星野麻衣子, 福本誠二, 今井祐記. 雄性骨量制御機構に対する Aromatase の作用機序解明. 第7回日本骨免疫学会, 沖縄, 6月30日, 2022年
- 2) 池戸葵, 山下美智子, 星野麻衣子, 福本誠二, 今井祐記. Aromatase による雄性骨量制御機構の解明. 第40回日本骨代謝学会, 岐阜, 7月22日, 2022年
- 3) Aoi Ikedo, Michiko Yamashita, Maiko Hoshino, Seiji Fukumoto, Yuuki Imai. Aromatase in adipose tissue exerts osteoprotective function in

male mice. 4th Herbert Fleisch Workshop, Brugge
Belgium, 21 November, 2022

[3-3] 成果資料等
なし

【4】 今後の課題等

今後の課題、その他等

今後は、脂肪のアロマターゼが作用しないことで、なぜ血清リン濃度が低下し、骨量が減少するのかについて、腎臓や骨におけるリン酸トランスポーターの動態の評価や、標的遺伝子の同定のための解析を実施し、メカニズムに迫っていきたい。