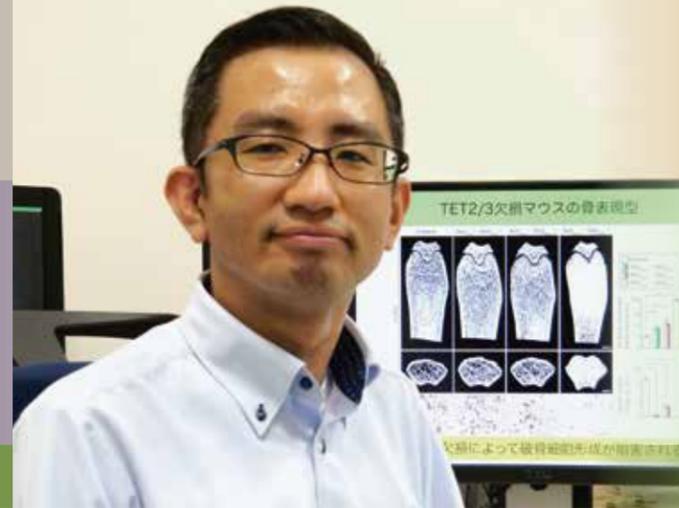


セルフメディケーションで運動器の健康とフレイル予防を目指す

西川 恵三 医生命システム学科 教授



教員の横顔 Keizo Nishikawa

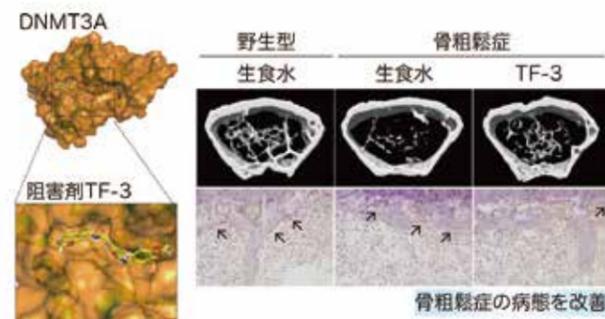
骨代謝制御にかかわる代謝エピジェネティクスの研究に取り組む。薬などに依存するのではなく、毎日おいしく食事をとりながらセルフメディケーションで運動器疾患を予防・治療する新たな提案を目指す。

遺伝子の発現を変える エピジェネティクスの謎に迫る

超高齢化社会を迎えた今、フレイル(加齢に伴って心身の機能が衰えた状態)予防が強く求められるようになってきました。特に、高齢者は筋肉量や骨の量(骨密度)が低下しやすく、骨折などがきっかけで歩けなくなったり寝たきりになったりする可能性も少なくありません。

骨の量はなぜ減ってしまうのでしょうか。人のからだには206本の骨があり、破骨細胞が古い組織を壊し、骨芽細胞が新しく作り替えるという新陳代謝を常に繰り返しています。例えば、女性ホルモンは破骨細胞の働きを抑えるといわれていますが、加齢とともに女性ホルモンの分泌が減少すると、ブレーキ役がいなくなって骨の破壊が進み、骨粗しょう症などの原因になってしまうというわけです。

「異常な破骨細胞を抑えるカギは、エピジェネティック



テアフラビン(TF-3)によるDNMT3A阻害と骨粗鬆症治療効果

スという遺伝子の制御機構にあります」と西川恵三教授。例えば、一つの受精卵から生まれた一卵性双生児は、持っているDNAの配列は同じはずなのに、容姿や性格は必ずしも同じではありません。人の遺伝子は2万個以上あるといわれていますが、いろんな場所でエピジェネティックな化学修飾、つまりメチル基が結合したり外れたりすることで、個々の遺伝子発現の違いにつながっているのです。西川教授は、破骨細胞が作られていく過程でこのメチル化を介した制御が重要になることを世界で初めて突き止めました。では、そこにはどんなメカニズムが隠されているのでしょうか?

紅茶成分が骨を丈夫に! 破骨細胞の働きを抑制するメカニズム解明

細胞核の中にはDNMT3Aという酵素が存在しています。以前から生殖細胞の分化プロセスでメチル化の制御に重要な役割を果たすことが知られていましたが、同様に破骨細胞が分化していく過程においても、まるで鍵と鍵穴の関係のようにDNMT3Aと前駆細胞のDNAが一つに合わさってメチル化を促進し、その触媒作用によって破骨細胞がたくさん作られるようになります。

「メチル化酵素のオン、オフの働きに注目することで、破骨細胞の活性化を抑えられないでしょうか」。西川教授が数多くの食品サンプルをスクリーニングしたとこ

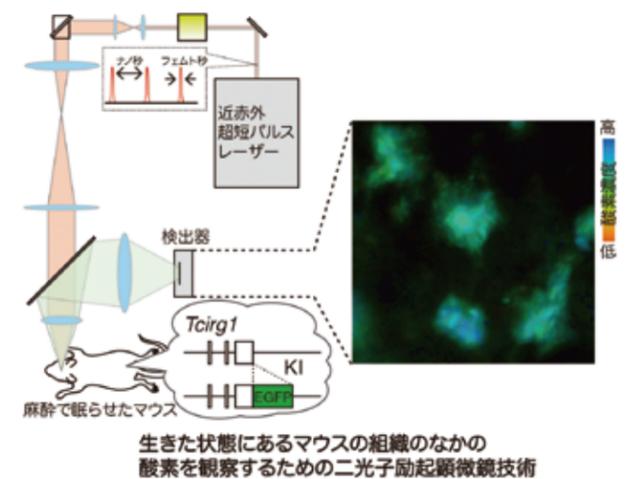
ろ、紅茶などに多く含まれるテアフラビンがブレーキ役となってDNMT3Aの鍵穴を埋め、破骨細胞のメチル化を阻害する効果があることが明らかになりました。閉経(女性ホルモンが低下した)マウスを使った実験でも、テアフラビンを与えることで、破骨細胞が作られにくくなり骨密度が増えたりするなど、有意な結果が得られたといえます。

「セルフメディケーションによる健康維持を目指しています」。特別な運動や薬に頼らず、毎日の食事を楽しみながら、骨や筋肉など運動器のフレイル予防につなげていこうという西川教授の研究は、健康長寿社会の実現に向けてますます注目されていくに違いありません。

酸素を可視化する技術で 生体の代謝状態を可視化して“測る”

骨の量が低下するもう一つの要因として、脱メチル化、つまり破骨細胞のメチル化修飾が細胞分化のある過程で失われると、アクセル役となる因子が活性化して、骨がどんどん壊されることを見つけました。反対に、脱メチル化酵素を取り除くと、DNAにメチル基が結合したままとなり、破骨細胞が作られなくなります。「ブレーキとアクセル、その両方をうまくコントロールする必要があります」。

西川教授はこれまでの研究において、生体の中で



生きた状態にあるマウスの組織のなかの酸素を観察するための二光子励起顕微鏡技術

TETと呼ばれる酵素が酸素を消費する酸化反応で脱メチル化に関与していることを解明しました。酸素は生物にとって欠かすことができない存在ですが、一方で毒にもなる諸刃の剣です。実際、生きた状態にあるマウスの骨の内部の酸素を観察する最新の顕微鏡技術(二光子励起顕微鏡法)を開発することで、破骨細胞が生体組織内で酸素濃度が高い状態に置かれていることを示すことにも成功しました。骨の健康にとっては、高い山のような低酸素の環境が望ましいかもしれません。

「紅茶だけでなく、他にもより効果のあるターゲットを同定し、多様なアプローチで研究を進めていきたいですね」と西川教授。運動器のアンチエイジングへ扉を開くシーズが今まさに同志社大学から生まれようとしています。