

研究概要報告書【サウンド技術振興部門】

(1 / 1)

研究題目	骨粗鬆症を克服を目指した破骨細胞分化メカニズム - カルシウム振動の数理モデル解析により破骨細胞の声を聴く	報告書作成者	岡田 寛之
研究従事者	岡田 寛之		
研究目的	<p>骨粗鬆症による高齢者脆弱性骨折は、医学のみならず社会問題となっている。骨粗鬆症の原因である骨吸収を担う破骨細胞分化において、ITAM (immune-tyrosine activating motif)受容体下流のカルシウム振動が重要であることは知られていた【図 1】。しかし、2 種類の ITAM 受容体がどのようにカルシウム振動を制御仕分けているのか、理解できていなかった。我々は、2 種類の ITAM 受容体のうち、Fc 受容体ガンマに関節リウマチ治療薬 abatacept が干渉し、十数秒後に下流のカルシウム振動の周波数が変化する現象を報告し、abatacept はなぜ破骨細胞分化を抑制し、骨破壊を抑制するのか機序を解明した (Okada ら, <i>J Bone Miner Res</i> 2019)。</p> <p>本研究は、周波数解析等を用い、2 種の ITAM 受容体の制御の違いを明らかにし、新たな骨粗鬆症治療開発の礎を築く。</p> <p>本研究と並行して、巨大な多核細胞である破骨細胞がなぜ多核なのか迫るため、新たな実験系を立ち上げた。Intra living single cell sequencing(iSCseq)として報告を目指した。</p>		

<p>研究内容</p>	<p>本研究は、破骨細胞分化における ITAM 受容体の役割を下記の 4 つの実験で明らかにする。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① ITAM 受容体ノックアウトマウスの樹立、および破骨細胞分化に与える影響を細胞および生体レベルで確認する。 ② 破骨細胞分化軸に沿ったカルシウム振動の時系列変化を測定する。共同研究先の福岡歯科大学生理学講座の協力を得る。 ③ 上記測定したカルシウム振動の周波数解析を行う。0.16Hz 以下の波を解析対象とする。NASA もデータ解析に用いている data sonification テクニックを駆使し、破骨細胞分化において ITAM が、カルシウム振動に与える影響が異なることを示す。 ④ カルシウム振動の振幅および濃度のベースラインを求めるために、状態空間モデルによる数理モデルを適応する。R 言語と MCMC 生成アルゴリズムとして Stan を用い、各種分化誘導で、2 種の ITAM が振幅およびベースの濃度に与える影響を定量化する。 <p>当初の実験に加えて、1 生細胞内解析プラットフォーム intra single living cell sequencing (iSCseq)を横河電機との共同研究で立ち上げ、成功を収めたため、世界初の技術として bioRxiv に投稿した。</p>
-------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>研究のポイント</p>	<p>本研究により、骨粗鬆症の病態の本体である骨吸収活性をもつ破骨細胞における、分化制御メカニズムが理解できる。 骨粗鬆症治療の治療開発・創薬につなげ、年間 16 万人が罹患し寝たきりの原因になる大腿骨近位部骨折を減らしたい。 我々は abatacept 研究において、ウェーブレット解析を用いた経験を踏まえ、カルシウム振動を異なる周波数の複合波と捉える解析を模索してきた。20 年来解析されていなかったカルシウム振動に対して、最新の数理モデルを用いて、リズムの生成メカニズムに迫る。カルシウムシグナルの生理学の新規解析手法は、基礎生物学全般に汎用可能な解析手法確立につながると期待される。 また、骨を壊す破骨細胞には、なぜ核が複数あるのか、最先端の技術を駆使することで、複数の核がカルシウム代謝の機能を分担していると思われる知見が得られた。今後骨粗しょう症性骨折で苦しむ患者さんが一人でも減るように、研究を進める。</p>
<p>研究結果</p>	<p>本研究期間中に、英文誌 2 報（査読有）報告した。 ・ <u>Okada H, Tanaka S.</u> Plasmalemmal interface for calcium signaling in osteoclast differentiation. Curr. Opin. Cell Biol. (査読有) 2022; 74: 55-61. DOI: 10.1016/j.ceb.2022.01.001 PMID: 35144107 ・ <u>Okada H, Okabe K, Tanaka S.</u> Finely-tuned calcium oscillations in osteoclast differentiation and bone resorption. Int. J. Mol. Sci. (査読有) 22:180, 2021. PMID: 33375370, DOI:10.3390/ijms22010180 さらに Archive に英文誌 1 報を掲載し、現在査読誌に投稿中である。 ・ <u>Hiroyuki Okada, Yuta Terui, Yasunori Omata,, Yutaka Suzuki, Koji Okabe, Roland Baron, Sakae Tanaka, Ung-il Chung, Hironori Hojo.</u> intra-single cell sequencing (iSCseq) spotlights transcriptomic and epigenetic heterogeneity inside multinucleated osteoclast. bioRxiv 2022.09.05.506360; doi: https://doi.org/10.1101/2022.09.05.506360</p>
<p>今後の課題</p>	<p>新たに確立した解析手法を国内外学会にて広めていく必要がある。今後も出版、学会発表を重ねていきたい。 特に iSCseq 法については、世界最先端技術として評価を受けており、国際競争に出ていく必要があり、国際共同研究を始めることになっている。 着任直後で、研究費が取得できず、研究が前進しなかった時期に支えて頂いたカワイサウンド様に、深謝申し上げます。今後とも、ご縁がありましたら、何卒よろしく願いいたします。</p>

英文誌 2 報(査読有)として、現時点でのカルシウム振動解析手法のまとめ、および、今後の課題をまとめて出版するとともに、さらに英文 1 報をアーカイブに掲載し、現在査読を受けている。

- ・ [Okada H, Okabe K, Tanaka S.](#)

Finely-tuned calcium oscillations in osteoclast differentiation and bone resorption.

Int. J. Mol. Sci. (査読有) 22:180, 2021. PMID: 33375370, DOI:10.3390/ijms22010180

- ・ [Okada H, Tanaka S.](#)

Plasmalemmal interface for calcium signaling in osteoclast differentiation.

Curr. Opin. Cell Biol. (査読有) 2022; 74: 55-61. DOI: 10.1016/j.ceb.2022.01.001 PMID: 35144107

- ・ [Hiroyuki Okada, Yuta Terui, Yasunori Omata, Masahide Seki, Shoichiro Tani, Junya Miyahara, Kenta Makabe, Asuka Terashima, Sanshiro Kanazawa, Masahiro Hosonuma, Fumiko Yano, Hiroshi Kajiya, Taku Saito, Yutaka Suzuki, Koji Okabe, Roland Baron, Sakae Tanaka, Ung-il Chung, Hironori Hojo. intra-single cell sequencing \(iSCseq\) spotlights transcriptomic and epigenetic heterogeneity inside multinucleated osteoclast.](#) bioRxiv 2022.09.05.506360; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.05.506360>

本支援をいただき、誠にありがとうございました。

今後も骨粗鬆症性骨折に苦しむ患者さんが一人でも減るように、研究を続けていきます。