

学術集会報告

後援 卒後教育委員会

企画 医学部ゲノム基礎医学

2025年9月22日 於 日高キャンパスゲノム棟 6F 大会議室

閉経後骨粗鬆症と体重増加の共通メカニズム 転写因子 NF- κ B を
標的とした治療戦略の展開

自見 英治郎

(九州大学歯学研究院 OBT 研究センター教授, 口腔細胞工学分野教授)

この度、九州大学の自見英治郎教授をお招きし、「閉経後骨粗鬆症と体重増加の共通メカニズム～転写因子 NF κ B を標的とした治療戦略の展開～」のタイトルでご講演を賜りました。

自見先生は、NF κ B と呼ばれる転写因子の生理的役割や、関連する疾患等を長年研究されていらして、この領域を代表する世界的研究者の一人です。今回は、最近、自見先生の研究グループが発見された、女性ホルモンであるエストロゲンの低下によって起こる骨粗鬆症と体重増加（肥満）に共通する NF κ B の役割を詳しくお話いただきました。

まず、自見先生のグループでは、NF κ B の p65 (S534A) 変異マウスを解析されました。これは、p65 のリン酸化部位である Ser534 残基を Ala534 に置換したマウスです。p65 の機能に変化が期待されましたが、表現形質はほとんどみとめられず、p65 の転写活性もむしろ高い傾向でした。ただし、このマウスは、歯周病を模倣した刺激を加えると、野生型マウスよりも骨吸収が亢進することから、刺激応答が亢進したモデルと考えられました。

実際、この p65 (S534A) マウスの卵巣を摘出してエストロゲン欠乏を起こすと、骨量が大幅に減少することが確認されました。この原因を詳しく調べたところ、骨破壊を担う破骨細胞の数は変化しておらず、骨吸収に伴って起こるはずの骨形成が低下しているためでした。また、骨髄中では脂肪化の亢進も認められました。

次に、NF κ B 活性低下モデルとして、aly/aly マウスを解析されました。このマウスは、NF κ B を活性化する NIK の遺伝的変異により NF κ B 活性が低下しています。この雌マウスの卵巣を摘出しても、体重、肝脂肪等は変化せず、破骨細胞数は低下していることが明らかとなりました。すなわち、NF κ B が活性化されなければ、女性ホルモンが欠乏しても肥満も骨量減少も起きないということです。

そこで、NF κ B を抑制することが知られている薬剤である、ジスルフィラムを卵巣摘出した雌マウスに投与しました。すると、予想通り体重増加と骨量減少が抑制されました。

以上の結果から、女性ホルモンの欠乏によって引き起こされる骨量減少や体重増加は、転写因子 NF κ B の活性化を介したものであることが明らかとなりました。さらに、超高齢化社会において重要な問題となっている高齢女性の骨粗鬆症や肥満を、両者を制御する共通のメカニズム NF κ B を標的とした薬で予防可能なことを示した極めて重要な発見です。

当日は 30 名近い方々にご参加いただきました。自見先生には、ご講演の後に数多くの質問にも丁寧にお答えいただき、コロナ禍前よりも活気のある学術集会となりました。末筆となりましたが、この場をお借りして、自見英治郎先生、並びにご参加頂いた皆さまに改めまして御礼を申し上げます。

(文責 片桐岳信)

