

健康な骨の維持にはアミノ酸が重要！

岐阜薬科大学の檜井栄一教授らの研究グループは、金沢大学の金田勝幸教授、小川数馬准教授、東京医科歯科大学の越智広樹助教、佐藤信吾講師、松本歯科大学の小林泰浩教授、米国国立衛生研究所の Yun-Bo Shi 上席研究員、英国ダンディー大学の Peter M. Taylor 教授らとの共同研究により、健康な骨の維持に重要なシグナルと新しい分子メカニズムを発見しました。

私たちのからだを構成している細胞は、アミノ酸を栄養源やタンパク質の原料として利用しています。細胞は、アミノ酸を自身で合成するだけでなく、細胞膜上に存在するアミノ酸トランスポーターを用いて細胞外からも取り入れています。これまでに、アミノ酸トランスポーターの異常が、がんや神経変性疾患、糖尿病等のさまざまな疾患の発症に関与することが知られています。しかしながら、アミノ酸トランスポーターを介した栄養環境シグナルが、どのように骨代謝に関与しているかについて、詳細は明らかになっていませんでした。

研究グループは、アミノ酸トランスポーターの一種である **L-type amino acid transporter 1 (LAT1)** というタンパク質が、“健康な骨の維持”に重要な役割を果たしていることを発見し、その詳細な分子メカニズムを明らかにしました。

LAT1 は、アミノ酸トランスポーターの一種であり、ロイシンやイソロイシンなどの大型中性アミノ酸を細胞内へ輸送する働きを持っています。本研究グループは、アミノ酸シグナルによる骨組織の恒常性の維持に、**LAT1** が関与しているかどうかを明らかにすることを試みました。

まず、骨芽細胞特異的な **LAT1** 不活性化マウスを作製してみたところ、骨代謝に異常は認められませんでした。一方で、破骨細胞特異的な **LAT1** 不活性化マウスを作製してみたところ、骨量が大幅に減少することが明らかとなりました (図 1)。このことから、破骨細胞に発現する **LAT1** を介したアミノ酸シグナルは骨代謝にとっても重要であることが明らかになりました。

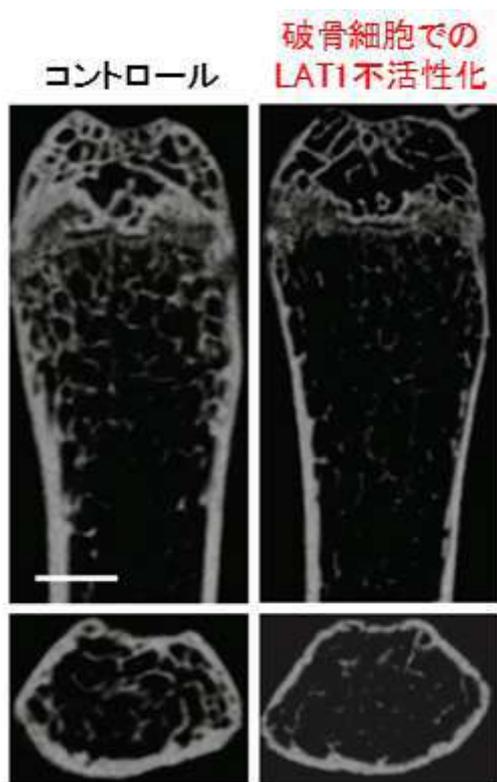


図 1. 成体マウス大腿骨の画像

破骨細胞特異的な LAT1 不活性化マウス的大腿骨では、コントロールマウス的大腿骨に比べ、骨量が少ないことが分かる。

次に、「どうして破骨細胞の LAT1 を不活性化すると、骨代謝に異常がみられるのか」という疑問を解決することを試みました。そこで、LAT1 不活性化細胞における細胞機能を調べました。その結果、破骨細胞の数や大きさおよび骨吸収能が増加していることが分かりました。さらに詳細な解析を行ったところ、LAT1 不活性化細胞では、mTORC1 シグナルが抑制されており、NFATc1 の発現量の増加と核内移行の亢進が観察されました。

以上のことから、破骨細胞における LAT1 を起点とするアミノ酸シグナルは、mTORC1 を介して NFATc1 の発現量や機能を調節することで、骨代謝に重要な役割を果たしていることが明らかになりました (図 2)。

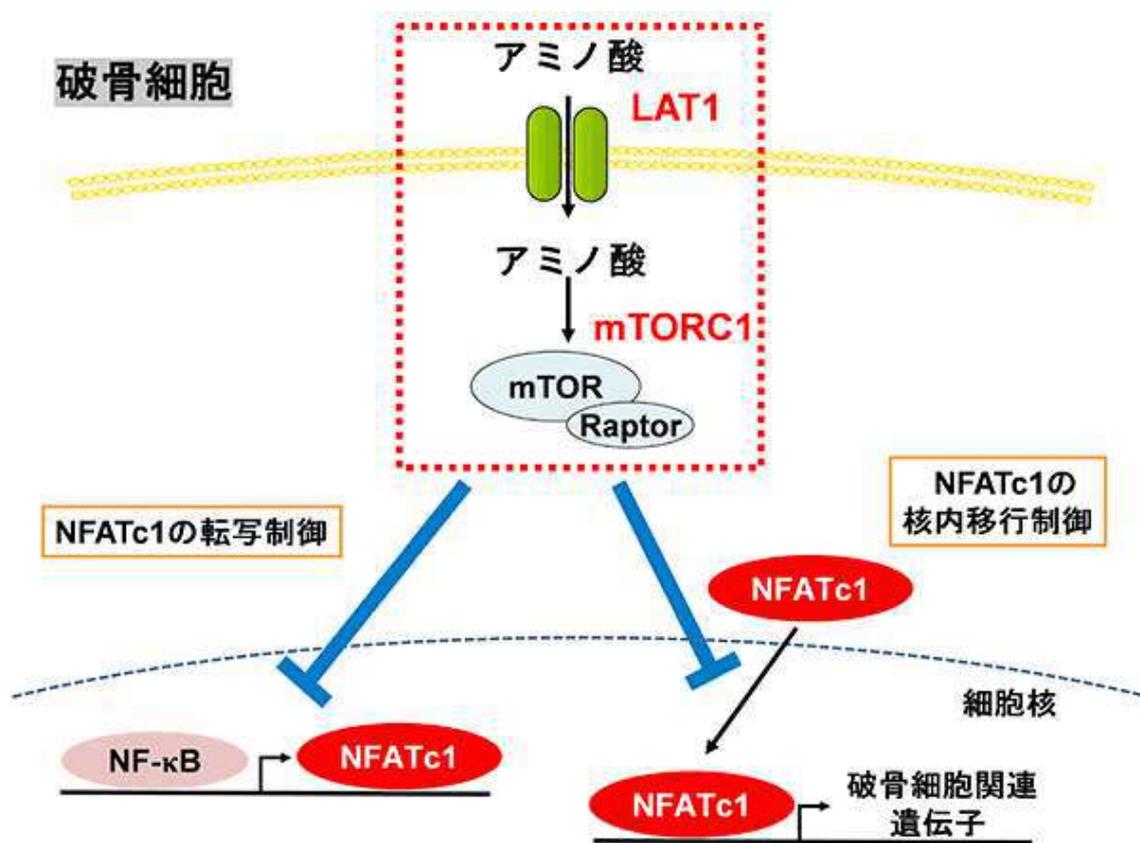


図 2. LAT1/mTORC1 経路による NFATc1 の転写および核内移行制御
破骨細胞の LAT1 が mTORC1 シグナルを活性化し、NFATc1 の発現量および細胞核内への移行を制御する。

本研究成果は、骨が健康な状態で維持される仕組みについて、新しい知見や概念を提供するとともに、「適切なタンパク質・アミノ酸を摂取する適切な食生活習慣は、健康な骨の維持に重要」という概念に新たなエビデンスを提供します。さらに骨代謝異常や、骨組織の恒常性維持の破綻によって引き起こされるさまざまな運動器疾患や骨系統疾患に対する新しい知見と解決法を提供し、アンメット・メディカル・ニーズの解消にも貢献することが期待されます。

(日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190710.html)