

## 成果報告書<概要>

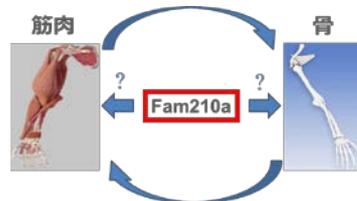
施設・所属: マギル大学 カルシウム研究室 氏名: 田中 賢一郎

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

**【テーマ】** 骨、筋組織における Fam210a (family with sequence similarity 210, member a) の役割の解明

**【背景】** 糖尿病の合併症として認識されている骨粗鬆症やサルコペニアは、転倒や骨折リスクを増やし寝たきりになる可能性を増加させ、今や社会問題となっており、これらの予防・治療対策は急務である。近年、筋組織と骨ミネラル代謝の相互関係である筋骨連関が注目されている。私共はこれまで、筋骨連関に関連する局所性骨形成因子として transmembrane protein 119 (Tmem119) を、全身性骨形成因子として Osteoglycin (OGN) や FAM5C を同定し、世界に先駆けて報告した。最近の genome-wide association study (GWAS) により、骨折リスク増加に関与する遺伝子として Fam210a が抽出された (Nat Genet 2012)。Fam210a 蛋白は、筋肉などに存在することが分かっているがその役割は不明である。

**【目的】** Fam210a の骨と筋組織における役割と筋骨連関における重要性を検討し、骨粗鬆症やサルコペニアの病態を解明する。



**【方法】** Fam210a ヘテロ欠損マウス (Fam210a<sup>+/-</sup>) を作成し、LacZ 染色により各組織の Fam210a 発現を確認し、血液・尿生化学的検査、各種骨検査 (骨密度、3 点曲げ試験、 $\mu$ CT)、各種筋検査 (握力、除脂肪量、大腿四頭筋横断面積、real-time PCR) により、Fam210a の筋骨格における役割を検討した。さらに、Fam210a の骨芽細胞特異的欠損マウスを作成し、上記解析を行った。

**【結果】** Fam210a ホモ欠損マウス (Fam210a<sup>-/-</sup>) は胎生 9.5 日以降に子宮内で死亡したため、Fam210a<sup>+/-</sup> の表現型を検討した。LacZ 染色では、Fam210a は筋などの組織に発現した。血・尿中カルシウム及びリン濃度は、野生型マウス (WT) と Fam210a<sup>+/-</sup> で差を認めなかった。骨密度と骨塩量は、WT と比較し、Fam210a<sup>+/-</sup> で低下傾向を認めた。3 点曲げ試験では、最大荷重、剛性、破断エネルギーは、WT と比較し Fam210a<sup>+/-</sup> で有意に低値であった。さらに  $\mu$ CT では、皮質骨量と皮質骨厚は、WT と比較し Fam210a<sup>+/-</sup> で有意に低値であった。一方、両群で海綿骨構造に差は認められなかった。興味深いことに、握力、除脂肪量、大腿四頭筋横断面積は、WT と比較し Fam210a<sup>+/-</sup> で有意に低値であった。さらに、筋原遺伝子である MyoD、myogenin、Myf6 mRNA レベルは、WT と比較し Fam210a<sup>+/-</sup> で有意に低値であった。一方、Fam210a の骨芽細胞特異的欠損マウスとコントロールマウスの比較では、骨密度、骨塩量、最大荷重、剛性、破断エネルギーに差は認められなかった。

**【考察】** Fam210a は、骨芽細胞とは独立して皮質骨や筋肉へ作用し、骨強度を調節する因子であることが示唆された。Fam210a は筋骨連関において重要な因子と考えられた。

**【今後】** ①タモキシフェン誘導性 Cre マウスを用いた global Fam210a 欠損マウス、②カテプシ Cre マウスを用いた破骨細胞特異的 Fam210a 欠損マウス、③ヒト *ACTA1*, actin, alpha 1 Cre マウスを用いた筋細胞特異的 Fam210a 欠損マウスを作成し、それぞれの表現型を解析する。本研究により、筋骨格やそれを構成する細胞における FAM210A の役割を解明することで、糖尿病の合併症である骨粗鬆症とサルコペニアの原因の解明および予防、治療の発展に繋がることが期待される。

本研究結果を 2016 ETM Research Day, The 2016 McGill University Endocrine Retreat で発表した。今後 The American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting において報告し、最終的に論文化する予定である。