



令和元年 7 月 22 日

各報道機関文教担当記者 殿

宇宙空間で引き起こされる骨吸収が メラトニンによって抑制！

金沢大学環日本海域環境研究センターの鈴木信雄教授、東京医科歯科大学教養部の服部淳彦教授、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の池亀美華准教授、富山大学研究推進機構の田淵圭章教授らの共同研究グループは、**宇宙空間で引き起こされる骨吸収がメラトニン（※1）により抑制されることを明らかにしました。**

鈴木信雄教授と服部淳彦教授はこれまでに、骨のモデルとしてキングョのウロコ（図1）を用いて、概日リズムを調節するホルモンであるメラトニンが破骨細胞（骨を溶かす細胞）の活性を抑制することを初めて見いだしています（*Journal of Pineal Research*, 2002）。そこで、宇宙飛行士に引き起こされる破骨細胞の活性化による骨量の低下に対し、メラトニンが効くと考えられることから、国際宇宙ステーション「きぼう」日本実験棟において宇宙実験を行うことにしました。

本研究では、骨芽細胞（骨をつくる細胞）と破骨細胞が共存し、哺乳類の骨と同様のホルモン応答を示すキングョのウロコを骨モデルとして用いた宇宙実験を実施しました。まず、ウロコの骨芽細胞でメラトニンが作られるとともに、宇宙空間ではメラトニンの合成が低下することを明らかにしました。そこで、メラトニンを添加した培地と無添加の培地でウロコを培養して比較したところ、メラトニン無添加の培地では、わずか3日間の培養でいくつもの破骨細胞が融合して多核化の活性型の破骨細胞になり、その破骨細胞がウロコにある骨質層の溝の幅を広げ、ウロコの骨吸収を促進していることが分かりました。さらに、骨吸収を促進する因子である *Rankl*（※2）の遺伝子発現が上昇し、骨吸収を抑制するホルモンであるカルシトニン（※3）の遺伝子発現を抑制することも分かりました。他方、メラトニンを添加した培地で培養すると、*Rankl* の発現が抑制され、カルシトニンの発現が正常に戻るということが明らかになりました。

これらの知見から将来、メラトニンが宇宙飛行士の骨量低下の予防・治療薬に活用されることが期待されます。

本研究成果は、2019年7月19日（米国東海岸標準時間）に国際科学雑誌『*Journal of Pineal Research*』に掲載されました。

【研究の背景】

骨の成長や維持には刺激が必要であり、重力のない宇宙では、骨からカルシウムが抜けて骨量が低下します。長期宇宙滞在の前後で宇宙飛行士の骨密度を計測すると、骨成分が失われることが分かっています。宇宙飛行士が国際宇宙ステーションで長期滞在する時代を迎え、この問題を解決するために、骨芽細胞と破骨細胞が微小重力下でどのような挙動を示すのかを明らかにするとともに、その治療薬に関する研究が求められています。しかし、宇宙空間では生体内の状態を維持したままの培養系を用いることが難しいことから、優れた実験モデルが切望されていました。

そこで本研究グループは、キンギョのウロコの培養系で宇宙における骨量減少の仕組みを探ることにしました。ウロコは骨を構成する基本成分であるハイドロキシアパタイトとコラーゲンを主成分とする骨質層を持ち、骨芽細胞と破骨細胞に相当する細胞があります(図1)。また、ウロコは体表の保護機能に加え、カルシウム調節の働きもあります。特に淡水魚ではこの働きが顕著で、例えば、サケは遡上の時、卵にカルシウムを供給するため、破骨細胞によりウロコからカルシウムが吸収されてウロコが小さくなることが知られています。さらに、地上における実験では、ホルモンに対する応答や遠心機等の過重力に対する応答が、哺乳類の骨で得られている結果と極めてよく似ていることが明らかにされています。加えて、試料の調達が容易なことや培地を交換しなくても低温(4℃)で10日程度の保管が可能なことなどから、培養ウロコは骨代謝を宇宙空間で研究するための優れた実験モデルといえます。

【研究成果の概要】

魚からウロコを抜くとウロコは再生します。本研究では、骨芽細胞および破骨細胞の活性が高い再生ウロコを用いて実験しました(図2)。まず、ウロコの骨芽細胞でメラトニンが作られるとともに、宇宙空間ではメラトニンの合成に関与する合成酵素であるアセチルセロトニン-O-メチルトランスフェラーゼの発現が低下することによりメラトニンの合成が低下することを示しました。

そこで、メラトニンを添加した培地と無添加の培地でウロコを培養する比較実験を行い、宇宙空間におけるメラトニンの作用を調べました。その結果、メラトニン無添加の培地では、わずか3日間の培養でいくつもの破骨細胞が融合して多核化の活性型の破骨細胞になり、その破骨細胞がウロコにある骨質層の溝の幅を広げ、ウロコの骨吸収を促進していることが分かりました。さらに、骨吸収を促進する因子である *Rankl* の遺伝子発現が上昇し、骨吸収を抑制するホルモンであるカルシトニンの遺伝子発現を抑制することが分かりました。一方、メラトニンを添加した培地で培養すると、*Rankl* の発現が抑制され、カルシトニンの発現も正常に戻るということが明らかになりました(図3)。

これまで宇宙空間において、メラトニンが低下することを調べた研究はなく、宇宙でメラトニンが低下して、カルシトニンの分泌が抑制されることが微小重力下での骨吸収を促進させる機構の一つである可能性が高いと考えています。実際、別の研究グループによって、サルを用いた宇宙実験での血液中のカルシトニン濃度の低下や、ヒトを寝たきりの状態(擬似微小重力のモデル実験)にした時も、血液中のカルシトニン濃度の低

下が報告されています。

本研究グループは、ウロコの骨芽細胞でカルシトニンが作られ、そのカルシトニンの分泌をメラトニンが促進することを地上実験でも確かめています。また、ロケットへの搭載量の関係により、宇宙実験ではメラトニンにより破骨細胞の形態学的な変化を調べることができませんでしたが、擬似的に微小重力をつくる機器である3次元クリノスタットを用いた地上実験において、メラトニンが擬似微小重力により活性化した破骨細胞の形態学的な変化を抑制することも明らかにしました。これらの成果は、きぼうの宇宙実験棟を用いた生命科学の実験において初めて、インパクトファクター2桁の国際科学雑誌（IF：15.221）に掲載されました。

以上のように、**誰も注目してこなかった宇宙空間におけるメラトニンの骨に対する作用を調べると、メラトニンが骨芽細胞でつくられるカルシトニンの分泌を刺激することにより骨吸収を抑制していることを初めて明らかにしました。**

【今後の展開】

本研究は、メラトニンが宇宙飛行中の宇宙飛行士の骨量減少を防ぐ予防薬として使用できる可能性を示しており、将来、宇宙飛行士への骨の予防・治療薬に活用されることが期待されます。さらに本研究グループは、新規メラトニン誘導体のウロコに対する作用を調べる宇宙実験も行っており、骨疾患の新薬の開発が期待されます。

本研究は、JAXA 助成金：宇宙環境利用科学委員会研究班ワーキンググループ助成金（研究代表者：鈴木信雄）、JAXA 助成金：宇宙空間における骨代謝制御：キンギョの培養ウロコを骨のモデルとした解析（研究代表者：鈴木信雄）、金沢大学環日本海域環境研究センター 共同研究費（研究代表者：池亀美華）、金沢大学超然プロジェクト（研究分担者：鈴木信雄）、日本学術振興会科学研究費助成事業（研究代表者：鈴木信雄 24620004 および研究代表者：服部淳彦 18K11016）の支援を受けて実施されました。

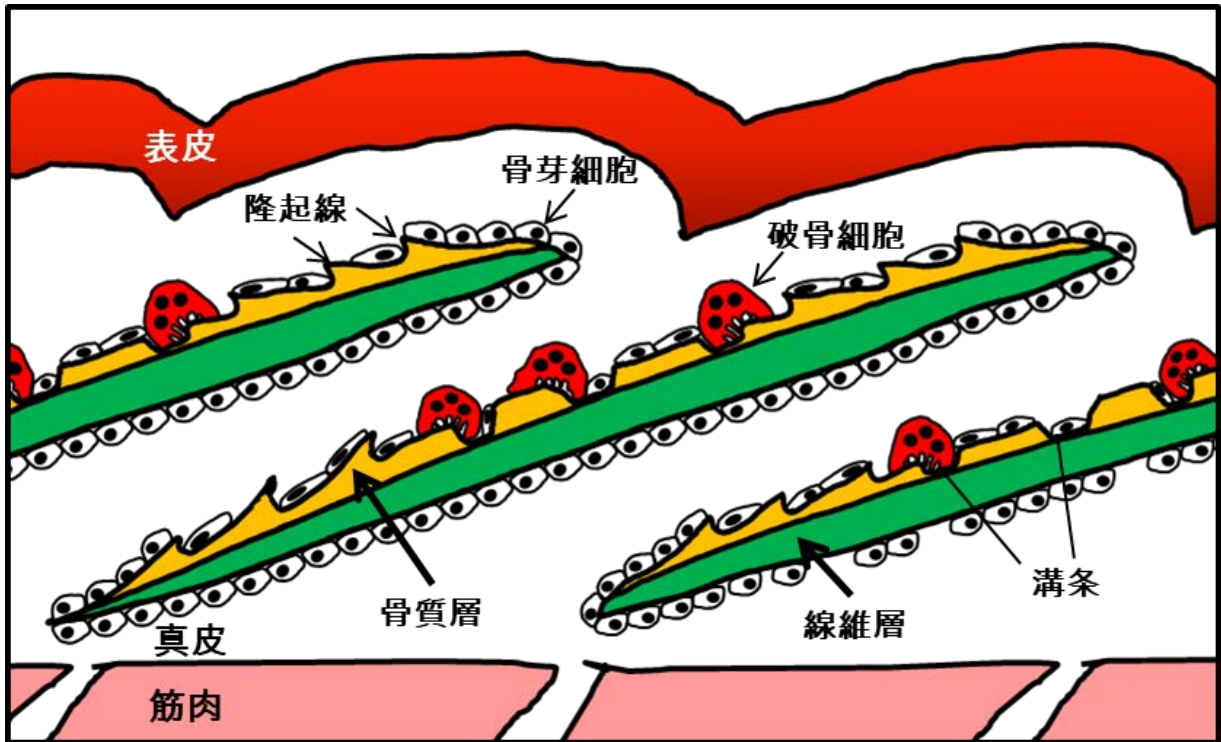


図1. 魚類のウロコの模式図

魚のウロコは、石灰化している骨質層の上に骨芽細胞と破骨細胞が共存しており、重力・微小重力の骨に対する応答を解析できる良いモデルである。

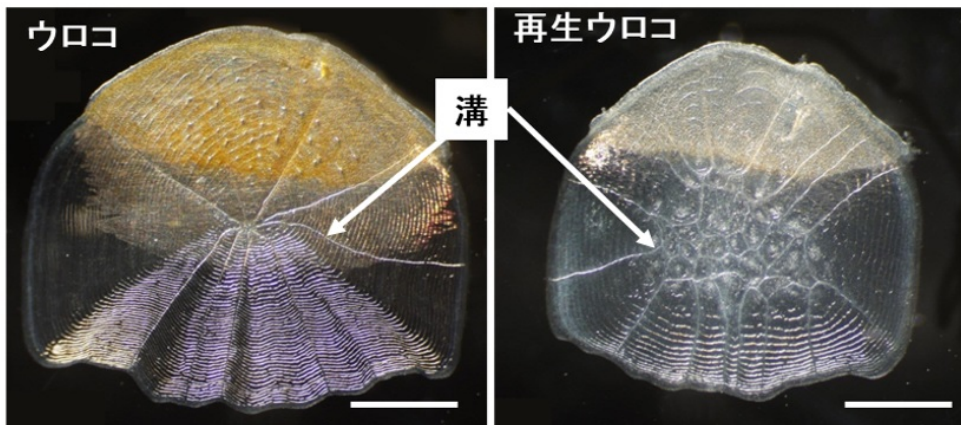


図2. キンギョのウロコおよび再生ウロコ (スケールバー: 1mm)

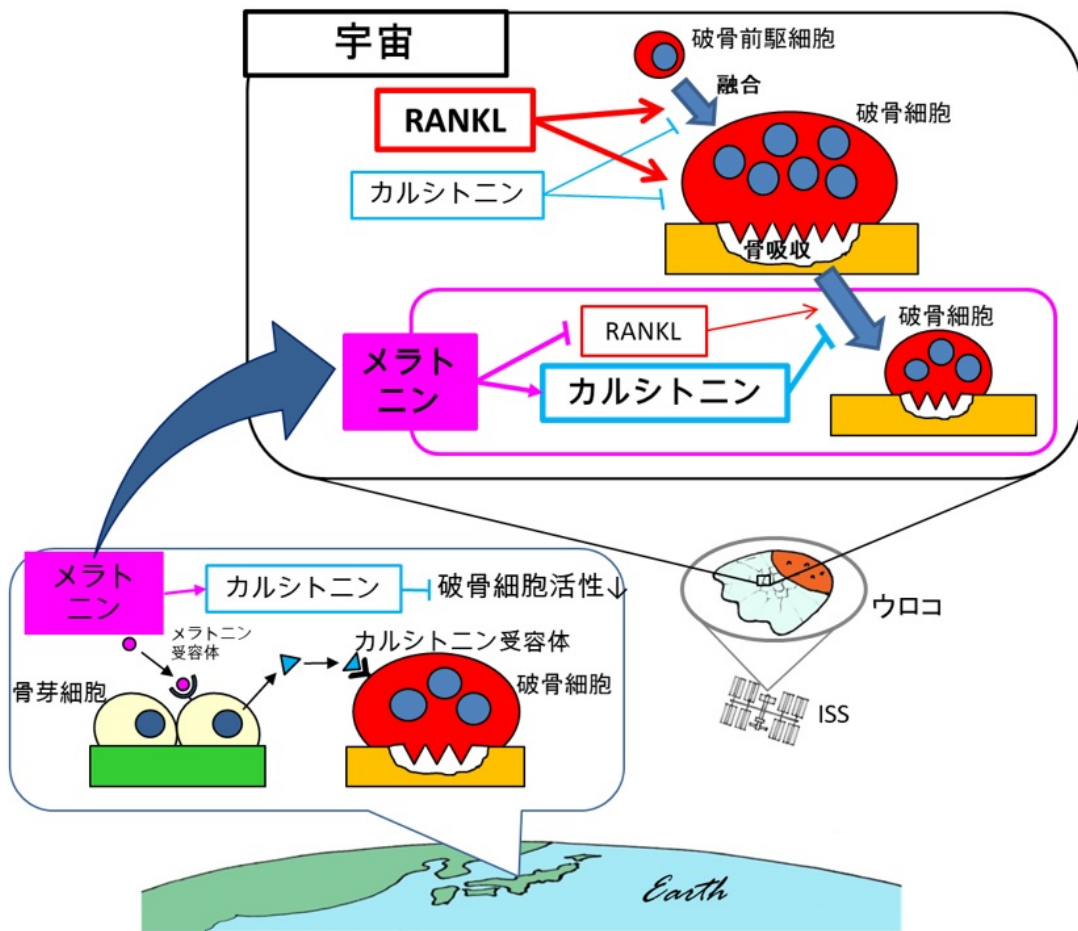


図 3. 研究成果の概要

(図下) 地上実験において、骨芽細胞におけるメラトニン受容体、メラトニン合成酵素およびカルシトニンの発現を調べた結果、メラトニンはウロコにおけるカルシトニンの産生を促進し、発現が上昇したカルシトニンが破骨細胞を抑制した。

(図上) 宇宙実験において、宇宙飛行中の微小重力は、ウロコの破骨細胞における多核化および吸収活性を促進させた。このとき、破骨細胞を活性化させる RANKL の遺伝子発現は上昇し、破骨細胞を抑制するカルシトニンの遺伝子発現は減少した。メラトニンを作用させると、宇宙飛行中のこれらの因子は 1G レベルの (正常な) 遺伝子発現レベルを維持し、その結果、微小重力刺激による活性化破骨細胞は抑制された。

【掲載論文】

雑誌名 : Journal of Pineal Research

論文名 : Melatonin is a potential drug for the prevention of bone loss during space flight
(メラトニンは、宇宙飛行中で生じる骨量低下を抑えることが可能な薬である)

著者名 : Ikegame M., Hattori, A. et al. (Last author and Correspondence author: Suzuki, N.)
池亀美華, 服部淳彦ほか 51 名 (Last author and Correspondence author : 鈴木信雄)

掲載日時 : 2019 年 7 月 19 日 (米国東海岸標準時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1111/jpi.12594

【用語解説】

※1 メラトニン

メラトニン (N-acetyl-5-methoxytryptamine) は夜間に分泌される、アミンに属するホルモンであり、トリプトファンからセロトニンを経て合成される。合成に関わる重要な酵素として、アリルアルキルアミン N-アセチルトランスフェラーゼ (AANAT) とアセチルセロトニン-O-メチルトランスフェラーゼ (ASMT) が挙げられる。主に松果体から分泌されるが、他の組織においても産生されることが知られており、脊椎動物、無脊椎動物、植物さらにはシアノバクテリアにも存在する、種を越えて保存されたホルモンである。

※2 *Rankl*

Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand の省略形。骨芽細胞で合成され、破骨細胞で発現している RANK (Receptor activator of nuclear factor kappa-B) と結合することにより破骨細胞を活性化させ、骨吸収を促進する。本研究では、*Rankl* の遺伝子発現を解析した。

※3 カルシトニン

哺乳類では甲状腺の傍濾胞細胞、哺乳類以外では鰓後腺から分泌される 32 アミノ酸残基を有するペプチドホルモンである。主な作用は、破骨細胞の活性を抑制して、骨吸収を抑制する。その結果として、血液中のカルシウム濃度が低下する。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学環日本海域環境研究センター 臨海実験施設 施設長・教授

鈴木 信雄 (すずき のぶお)

石川県鳳珠郡能登町小木ム 4-1

TEL : 0768-74-1151

E-mail : nobuos@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学総務部広報室広報係

嘉信 由紀 (かしん ゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学理工系事務部総務課総務係

永森 理一郎 (ながもり りいちろう)

TEL : 076-264-6821

E-mail : s-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

TEL : 03-5803-5833

E-mail : kouhou.adm@tmd.ac.jp

岡山大学総務・企画部広報課

TEL : 086-251-7012

E-mail : www-adm@adm.okayama-u.ac.jp