

## 加齢に伴い硬くなった関節軟骨が長寿タンパク質を抑制 ～変形性関節症の病態解明や治療法開発に光～

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学高等研究院（大学院医学系研究科兼任）・世界で活躍できる研究者戦略育成事業（文部科学省）の採択事業である世界的課題を解決する知の「開拓者」育成事業（T-GEEx）※1 育成対象研究者の飯島 弘貴 YLC※2 特任助教（筆頭著者、共同責任著者）と米国・ハーバード大学医学部の Fabrisia Ambrosio 准教授（責任著者）らの研究グループは、米国のピッツバーグ大学、メイヨークリニック、カリフォルニア工科大学、および京都大学との国際共同研究により、変形性膝関節症の発症メカニズムを解明しました。

変形性膝関節症は加齢に伴い発症することが知られていますが、これまでそのメカニズムは分かっていませんでした。そこで本研究グループは、加齢に伴い変化する関節軟骨の物理特性に着目し、加齢とともに硬くなった関節軟骨が機械的シグナルを介して長寿タンパク質 Klotho（読み方：クロトー）の遺伝子発現を制御することで、変形性関節症を誘発することを発見しました。本研究によって、未だ根治治療が存在しない変形性関節症の病態解明や治療法開発が期待されます。

本研究成果は、2023 年 1 月 10 日付（日本時間 2023 年 1 月 10 日 19 時）国際学術雑誌『Nature Communications』に掲載されました。本研究の一部は、日本学術振興会（JSPS）海外特別研究員事業ならびに上原生命記念科学財団の支援のもとで行われたものです。

### ポイント

- 65 歳以上の高齢者の約半数が有するとされる変形性膝関節症の詳細な発症メカニズムはこれまで分かっていませんでした。
- 本研究では、加齢に伴い硬くなった軟骨組織が長寿タンパク質である Klotho を低下させ、変形性膝関節症を誘発することを明らかにしました。
- 本研究成果により、根治治療が未だ存在しない変形性関節症の病態解明や治療法開発が期待されます。
- 加齢による組織の硬さ増大は関節軟骨に特化した特徴ではないため、本研究成果は他の臓器における加齢性疾患の病態解明にも貢献する可能性があります。

### 1. 背景

老化は病である — 2019 年、世界保健機関は国際疾病分類 ICD-11 に『老化関連』という項目を加えました。これによって、老化は予防や治療の対象との認識が広まりつつあり、老化研究の市場規模は 2030 年までに急拡大するとの試算が出ています。このような背景の下、加齢が主な要因となって生じる加齢性疾患の病態解明や治療法開発が期待されています。本研究グループは、当該研究領域を発展させるべく、未だ根治治療が存在しない関節軟骨疾患である変形性関節症を対象に基礎医学研究を進めてきました。

加齢による関節軟骨の特徴的変化は、細胞外マトリックス<sup>※3</sup>の構成成分や構造の変化です。細胞外マトリックスのリモデリングにより、コラーゲン線維の増大やコラーゲン線維同士の架橋形成が生じることで、組織の硬さが加齢依存的に増大します。実際に、原子間力顕微鏡を用いた実験によって、老齢マウスの関節軟骨は若年マウスよりも3-3.5倍の弾性を有することが分かっています。この加齢に伴う組織の物理特性変化は、異常な機械的シグナル伝達を介して組織細胞の老化や機能低下を引き起こすとされますが、その背景にある分子メカニズムは明らかにされていませんでした。

## 2. 研究成果

本研究グループは、長寿タンパク  $\alpha$ -Klotho<sup>※4</sup>に着目し、加齢によって発現が減少する  $\alpha$ -Klotho の関節軟骨における機能解析を進めてきました。具体的には、関節軟骨の質量分析やバイオインフォマティクス<sup>※5</sup>、遺伝子工学的手法を駆使し、加齢に伴う  $\alpha$ -Klotho の発現低下が関節軟骨変性に寄与することを明らかにしました。さらに、この加齢に伴う  $\alpha$ -Klotho の発現低下は、細胞を取り巻く細胞外基質の物理特性の変化によって DNA メチル基転移酵素<sup>※6</sup>が多く動員され、 $\alpha$ -Klotho プロモーターメチル化が促進された結果であることも明らかにしました。これら一連の研究成果は、細胞外基質の物理特性やその機械的シグナル伝達、 $\alpha$ -Klotho が軟骨治療の新規治療標的となる可能性を示すものです。

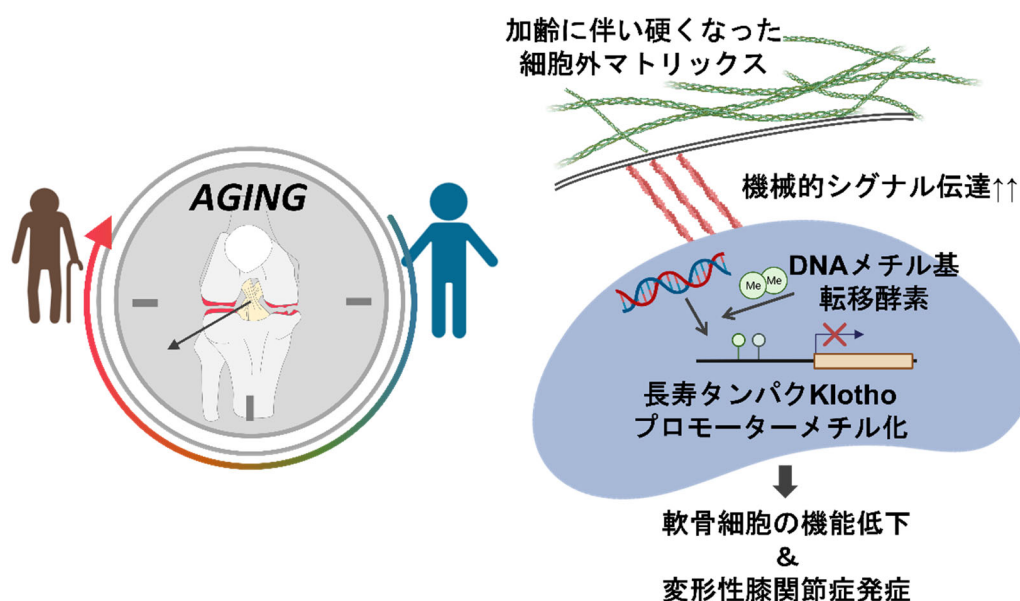


図 1. 加齢に伴う組織の硬さ増大は長寿タンパク Klotho の遺伝子発現を抑制し軟骨細胞の機能不全を引き起こす。

## 3. 今後の展開

この研究領域をさらに発展させ、老化という世界的課題に立ち向かうためには、組織の硬さに由来する機械的シグナルが  $\alpha$ -Klotho を中心とした老化関連因子をどのように制御しているのか、ゲノムワイドなシステムレベルでの俯瞰的理解が不可欠だと考えています。この課題を解決するため、飯島特任助教は世界で活躍できる研究者戦略育成事業（文部科学省）の採択事業である世界的課題

を解決する知の「開拓者」育成事業（T-GE<sub>x</sub>）の中で、組織工学、ゲノミクス、システム生物学の手法を駆使し、変形性膝関節症をドライブするエピジェネティクス制御機構<sup>※7</sup>の全貌解明に挑戦する予定です。

#### 4. 用語説明

※1 T-GE<sub>x</sub>：世界で活躍できる研究者戦略育成事業（文部科学省）で令和3年度に採択された、名古屋大学を代表機関とし岐阜大学を共同実施機関とする研究者育成プログラム。その主眼は、若手研究者が大型の国際的・学際的研究プロジェクトを牽引するPI（研究責任者）や、産学連携や起業を国内外で活発に展開する高度人材など、自らの定める方向で成長していくことを支援し、これにより、次世代に対する「ロールモデル」を輩出して、人材育成の好循環を作り出していくことである。そのために、東海圏内外の連携学術機関・企業とコンソーシアムを構築して、トランスファラブル・スキルの習得やネットワーク構築のための機会を提供し、テラーメード型研究費の支給を通じて連携機関の若手研究者を巻き込んだ共同研究を促進している。また、男女共同参画・ダイバーシティの推進やデジタル化の加速のために、コンソーシアム内での研究環境整備にも取り組む。

・参考 URL：<https://www.t-gex.nagoya-u.ac.jp/>

※2 YLC：Young Leaders Cultivation の略で、名古屋大学における若手研究者の教員育成プロジェクト。博士号の取得から間もない優れた若手研究者を任期付きの特任助教として雇用し、広く国際的かつ学際的な視野に立って名古屋大学の教育研究の発展に貢献していくことのできる教員を育成・支援する。

・参考 URL：<http://www.iar.nagoya-u.ac.jp/actions/575/>

※3 細胞外マトリックス：すべての組織、臓器中に存在する非細胞性の構成成分。関節軟骨の細胞外マトリックスは主にⅡ型コラーゲンとプロテオグリカンから構成されている。

※4  $\alpha$ -Klotho：日本人研究者が発見し、1997年にNature誌に発表した長寿タンパク質。細胞膜上でFGF23、FGFR1と複合体を形成し、腎臓におけるビタミンD合成、リンの再吸収を抑える働きを有する。近年では、骨格筋や脳など、全身の臓器における抗老化作用を有することが分かっている。

※5 バイオインフォマティクス：生命科学と情報科学の融合分野のひとつであり、DNAやRNA、タンパク質をはじめとする、生命が持つ様々な「情報」を対象に、情報科学や統計学などのアルゴリズムを用いた方法論やソフトウェアを開発し、またそれらを用いた分析から生命現象を解き明かしていくことを目的とした学問分野。

※6 DNAメチル基転移酵素：DNAへのメチル基の転移を触媒する酵素ファミリー。

※7 エピジェネティクス制御機構：DNA配列変化を伴わずに遺伝情報の発現を制御するメカニズム。

#### 5. 発表雑誌

掲雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：Age-related matrix stiffening epigenetically regulates  $\alpha$ -Klotho expression and

compromises chondrocyte integrity

著者・所属：

†Hiroataka Iijima, PhD, PT<sup>1,2,3</sup>, Gabrielle Gilmer, BCE<sup>4-8</sup>, Kai Wang, PhD<sup>1,7,8</sup>, Allison C. Bean, MD, PhD<sup>1,9</sup>, Yuchen He<sup>10</sup>, Hang Lin, PhD<sup>5,9,10</sup>, Wan-Yee Tang, PhD<sup>11</sup>, Daniel Lamont, PhD<sup>12</sup>, Chia Tai, MS<sup>13</sup>, Akira Ito, PhD, PT<sup>13</sup>, Jeffrey J Jones, PhD<sup>14</sup>, Christopher Evans, PhD<sup>15</sup>,  
\*Fabrisia Ambrosio, PhD, MPT<sup>1,5,7-11</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>2</sup>Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan

<sup>4</sup>Medical Scientist Training Program, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>5</sup>Department of Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>6</sup>Cellular and Molecular Pathology Graduate Program, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>7</sup>Discovery Center for Musculoskeletal Recovery, Schoen Adams Research Institute at Spaulding, Boston, MA

<sup>8</sup>Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, MA

<sup>9</sup>McGowan Institute for Regenerative Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>10</sup>Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA

<sup>11</sup>Department of Environmental and Occupational Health, University of Pittsburgh School of Public Health, Pittsburgh, PA

<sup>12</sup>Petersen Institute of Nanoscience and Engineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh

<sup>13</sup>Department of Motor Function Analysis, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>14</sup>Proteome Exploration Laboratory, Beckman Institute, California Institute of Technology, Pasadena, CA

<sup>15</sup>Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Mayo Clinic, Rochester, MN

\*Corresponding author:

†Co-corresponding author:

DOI : 10.1038/s41467-022-35359-2

English ver.

NAGOYA UNIVERSITY

<https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result-en/2023/01/20230111-01.html>