

宇宙実験を基盤にした骨疾患治療薬の開発

金沢大学 鈴木信雄、JAXA 矢野幸子、亜細亜大学 大森克徳、金沢大学 北村敬一郎、清水宣明、西内 巧、染井正徳、関口俊男、渡辺良成、岡山大学 池亀美華、富山大学 近藤 隆、田渕圭章、東北大学 鈴木 徹、東京海洋大学 遠藤雅人、竹内俊郎、朝日大学 江尻貞一、高知学園短期大学 三島弘幸、JAXA 嶋津 徹、ハムリー (株) 関 あずさ、昭和大学 舟橋久幸、神奈川歯科大学 高垣裕子、有人宇宙システム (株) 笠原春夫、千代田化工建設 (株) 永瀬 睦、アジレントテクノロジー (株) 田谷敏貴、(財) 東京都神経科学総合研究所 長野慎太郎、宮下知之、東京医科歯科大学 服部淳彦

【背景】わが国の骨粗鬆症患者は、約 1,280 万人と言われており、年間に約 97 万人が新たに診断されている。これに伴い、QOL 低下や死亡率の高い寝たきりの引き金になる骨折も増加し続けている。現在、骨粗鬆症の治療薬としてビスフォスフォネートが用いられているが、副作用があり、これに代わる薬が切望されている。そこで我々は、メラトニンの新規誘導体 (1-benzyl-2,4,6-tribromomelatonin: BTBM) を合成し、培養ウロコ (骨モデル) に対する作用を調べた。その結果、BTBM は骨芽細胞の活性を上昇させるが、破骨細胞の活性を抑制することを見出した。本研究では、魚類及び哺乳類を用いて *in vivo* の実験を行ったので報告する。

【方法】本研究では、2 種類の実験を行った。実験 1 では、魚の骨代謝に対する BTBM の作用を調べるために、キンギョ (*Carassius auratus*) を用いて *in vivo* の実験を行い、*in vitro* で行った実験の確認をした。次に、実験 2 では、ラット (卵巣摘出ラット) を用いた *in vivo* の実験により、哺乳類の骨代謝に対する作用を調べた。

【結果及び考察】未成熟なキンギョに BTBM を投与してから 1 日目において、有意に血中 Ca 濃度が低下した。そこで、1 日目に採取したウロコの細胞活性を測定した。その結果、破骨細胞の活性が有意に低下していることがわかった。また破骨細胞のマーカーを解析した結果、破骨細胞のマーカーであるカテプシン K 及び酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ mRNA の発現量が低下していることが判明した。さらに骨芽細胞で発現して、破骨細胞を活性化する遺伝子 (RANKL) の発現量が有意に低下していた。

キンギョのみならず卵巣摘出した若いラットにおいても、BTBM を投与して骨吸収抑制作用が確認され、骨強度が上昇していることが明らかになった。さらに卵巣摘出した老齢ラットを用いた実験により、ヒトの骨疾患の治療に使用されている治療薬 (ビスフォスフォネート) よりも骨強度が高くなることも判明した。したがって、BTBM は、骨疾患の治療薬として有望と思われる。なお、BTBM は日本国、米国、欧州特許を取得済みであり、現在 JST からの助成を受けて創薬を進めている。