



令和元年9月27日
地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター

“適度な運動タンパク質”を見つけた！

運動が身体の炎症・老化を抑制する分子メカニズムを発見！！

健康のために1日10分、骨に衝撃を与えよう！！

国立障害者リハビリテーションセンター研究所運動機能系障害研究部分子病態研究室と、東京都健康長寿医療センター、シンガポール国立大学などとの共同研究グループは、運動で生じる骨への「力（衝撃）」が、力を感知する分子として知られているタンパク質（Cas：キャス）に作用し、身体の多くの組織・臓器の炎症[※]・老化に関与することが知られている別のタンパク質（NF- κ B：エヌ・エフ・カッパ・ビー）の活性を抑制することで骨の強度・密度を維持するメカニズムを発見しました。この研究により、Casが適度な運動の健康維持・増進効果を取り持つ“適度な運動タンパク質”として機能すること、および、運動時に身体に加わる衝撃が健康維持・増進に重要であることが、その背景となる分子の仕組みと共に明らかとなりました。本成果は、『Science Advances』2019年9月25日発行号に掲載されました。

研究成果のポイント

- ・普通に運動をしているマウスでは、力を感知するタンパク質（力センサータンパク質）である Cas[※] は骨細胞[※] の核内に分布し、細胞・組織の炎症・老化に関与する NF- κ B[※] という別のタンパク質の活性が低下し、骨破壊へのプロセスが抑制されていた。
- ・マウスの片方の後ろ足（人間でいえば太ももから下）の運動性を低下させ、マウスが歩いたり走ったりした時に骨に加わる衝撃を弱めたところ、骨細胞で Cas が核の外に分布し、NF- κ B の活性を低下させることができず、骨破壊へのプロセス（骨を吸収する細胞である破骨細胞[※] の分化促進）が活性化され、骨量が減少していた（骨がスカスカであった）。
- ・骨細胞で Cas が欠損する遺伝子改変マウスでは、普通に運動している状態でも、骨に衝撃が加わらない状態と同様に骨量が減少していた。
- ・骨に衝撃を与えた時に起きる骨内の組織液（間質液[※]）の流動で骨細胞に加わる力学的刺激を培養骨細胞に加えたところ、Cas が核内に分布し NF- κ B 活性を低下させ、破骨細胞分化へのプロセスを抑制した。
- ・培養骨細胞への10分間の力学的刺激の効果は、その後24時間以上持続した。

特に高齢者で見られる、骨量低下状態すなわち骨粗鬆症[※]は、大腿骨頸部骨折など生命維持に影響を与える可能性があるケガの原因となるばかりか、認知機能障害などさまざまな身体機能低下につながり、健康寿命をおびやかすことが明らかとなっています。運動が骨粗鬆症の予防・治療に極めて重要であることはわかっていたましたが、運動が骨の健康を維持する仕組みはよく分かっていませんでした。

また、骨に限らず、運動は身体のほとんどすべての臓器・組織において炎症・老化を抑制する効果があることはわかっていたましたが、その仕組みもよく分かっていませんでした。

本研究の意義は、適度な運動の健康維持・炎症抑制効果を取り持つタンパク質、すなわち「適度な運動タンパク質」の発見と、そのタンパク質の機能が組織液の流動で制御されるということの発見です。「適度な運動タンパク質」の機能あるいは組織液の流動を操作・制御することによる骨粗鬆症さらには全身の臓器の機能低下の治療・予防法の開発につながります。さらには、どんな運動を1日どのくらい、1週間に何日行えば、健康維持、抗老化になるのかといった健康寿命延伸へ向けた重要な問題の解決にもつながるものです。今回の研究の成果からは、1日10分間の運動で骨に衝撃を与えることが、骨、さらには身体の健康維持に役に立つ可能性が考えられます。

本研究は「日本学術振興会科学研究費助成事業」および「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」からの支援を受けて行われました。

(リリースに関する問い合わせ先)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター
整形外科診療部長 宮崎 剛
電話 03-3964-1141 (内線 3365)
E-mail : tsuyoshi_miyazaki@tmghig.jp

国立障害者リハビリテーションセンター病院
臨床研究開発部長 澤田 泰宏
電話 04-2995-3100 (内線 7593)
E-mail : sawada-yasuhiro@rehab.go.jp

<背景>

超高齢社会を迎えた日本のみならず、先進諸国においては、社会の継続的かつ健全な発展と医療経済という観点から、健康寿命の延伸が喫緊の課題となっています。ほとんどの加齢性の疾患・障害に「適度な運動」が有効であること統計的に証明されています。しかし、適度な運動の「適度」はきちんと定義されていないのが実状です。それどころか、運動の何が身体の好影響を与えるかすら、ほとんど分かっていません。例えば有酸素運動が有効と言われていますが、本当に「有酸素」が重要なのか、分かっていません。運動・エクササイズの健康維持効果に関する情報の氾濫という現況につながっています。また、骨・関節など運動器官の障害により運動したくても運動できない方は、運動による健康維持効果を楽しむことができないのでさらなる身体機能低下を負うことになります。加齢に伴う身体不活動や、肢体不自由障害による身体運動の不足・制限によって、筋萎縮・糖代謝障害（糖尿病）・心血管障害などの二次障害が起こるにもかかわらず、有効で副作用の少ない治療法が確立されていないことは大きな問題です。

近年、多くの加齢性疾患や生活習慣病に炎症が関与することが明らかにされています。そこで、研究チームは、骨の健康維持効果における運動の本質が、運動時に骨に加わる力（衝撃）であることを明らかにし、その衝撃で生じる骨内の組織液の流動による骨細胞における炎症の抑制や抗老化の作用を分子レベルで検証しました。

<研究内容>

- (1) 歩行あるいは走行で生じる骨への衝撃が、骨細胞における炎症・老化促進タンパク質の活性を抑制し、骨量を維持することを確認
マウスの片方の後肢の神経を切離し、歩いた（走った）時のその側の後肢の骨への衝撃を減弱して、神経を切離していない後肢の骨と比較したところ、神経切離した後肢では骨量が減少し、骨細胞における NF- κ B 活性化と Cas の核外分布が認められました。これは、骨への衝撃により Cas が核内に分布し、NF- κ B 活性が抑制されることを示します。
- (2) 骨に衝撃を与えた時に起きる Cas の核内分布と NF- κ B 活性低下を培養細胞で再現
骨に衝撃を与えた時に生じる骨内組織液の流動により骨細胞に加わる力を培養細胞で再現したところ、Cas が核内に分布し、NF- κ B 活性が抑制され、骨吸収（骨破壊）細胞である破骨細胞の分化を促進するタンパク質である RANKL の発現が低下しました。
- (3) Cas が欠失した骨細胞を持つマウスでは骨量が減少
骨細胞の Cas が欠失したマウスの後肢の骨は、神経切離した後肢の骨と同様に NF- κ B 活性が促進され、RANKL の発現が増加し、骨破壊が亢進していました。
- (4) Cas が NF- κ B 活性を抑制する仕組みの解明
培養細胞を使った実験で、Cas は核内で NF- κ B 活性を促進する酵素と結合することで、その酵素が NF- κ B 活性を促進することができないようにすることを明らかにしました。
- (5) 骨細胞において Cas 欠失で生じる骨量低下は、NF- κ B も欠失させると救済される
骨細胞の Cas が欠失したマウスの骨に比べ、Cas も NF- κ B も欠失したマウスの骨では骨量が増加していました。これは、Cas による骨量維持効果は NF- κ B 活性の抑制を介していることを示します。

今回の研究内容を図1及び図2にまとめました。

<今後の展望>

CasもNF- κ Bも、また間質液も、全身のどの組織・臓器においても存在します。今回、骨への衝撃の効果を検証しましたが、骨以外の組織においても、「間質液流動→細胞に力学的刺激→Casが核内に分布→NF- κ Bの活性抑制」という分子の仕組みが、運動の炎症抑制・抗老化効果に関与していることが考えられます(図3)。今回の研究は、間質液の動きを促進することが健康維持法としての運動の本質であり、「運動ってなんだ」という問いへの答えにつながるるとともに、運動したくても運動できない障害を持つ者にも適用可能な擬似運動治療法の開発につながる可能性を見いだせました。

<参考図>

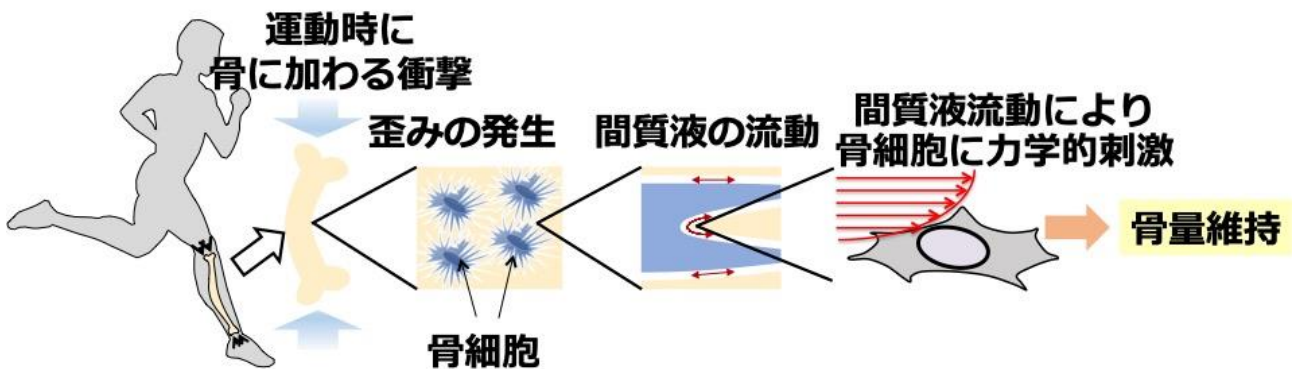


図1. 身体運動で生じる骨への衝撃が骨内の組織液(間質液)を流動させ、骨細胞に力学的刺激が加わり、骨量維持につながる

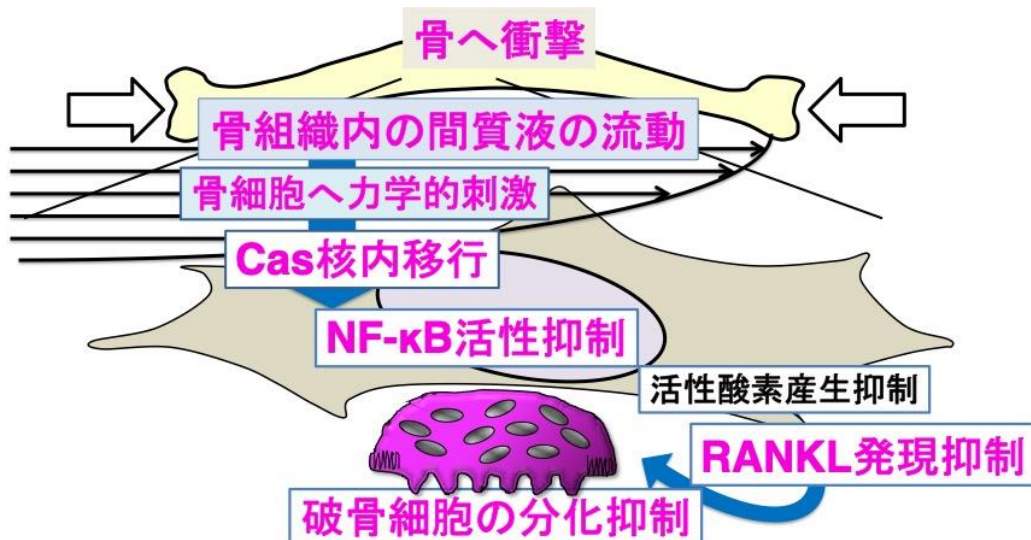


図2. 骨への衝撃が破骨細胞の分化抑制をもたらす

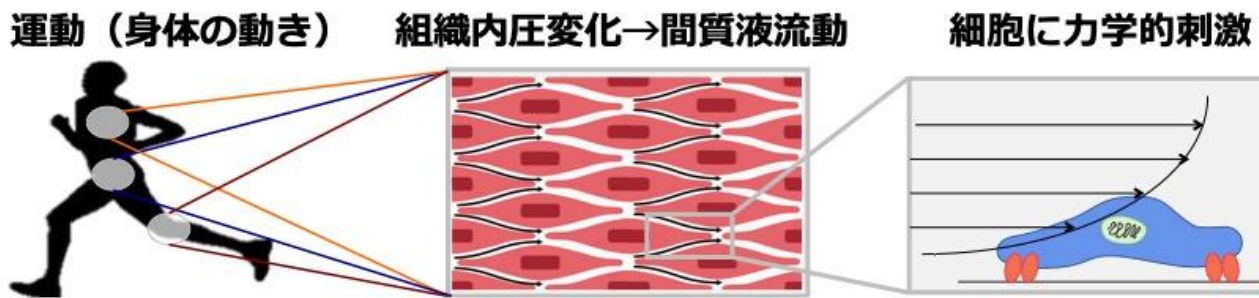


図3. 運動は身体の様々な部位の細胞に力学的刺激を与え得る

<用語解説>

※1 炎症：従来は、外傷や細菌感染などにより生じる**発赤**（ほっせき）、熱感、腫脹、疼痛を特徴する急性の生体现象とされてきた。しかし、近年、炎症の概念が大きく変わり、糖尿病などの生活習慣病や認知障害などの加齢性の慢性疾患に、炎症が深く関与することが明らかとされている。

※2 Cas：電気泳動上の分子量から p130Cas とも呼ばれるタンパク質。本研究グループの澤田らが、細胞が力（力学的刺激）を細胞内の生化学的反応に変換する分子（メカノセンサー）として報告した。今回の研究により、「適度な運動」の効果を伝える分子、すなわち“適度な運動タンパク質”であることが明らかとなった。

※3 骨細胞：骨組織における細胞の90%以上を占める細胞。近年までその役割が不明であったが、最近、骨に加わる物理的な刺激を感知して、骨の形成と吸収を制御するという重要な役割を果たしていることが明らかとされている。

※4 NF- κ B：遺伝子に結合し、多くの炎症促進に作用するタンパク質（炎症性タンパク質）の産生に関与することで炎症反応制御において中心的な役割を果たすことが知られているタンパク質。

※5 破骨細胞：骨を吸収（破壊）する細胞。骨を形成する（造る）細胞が骨芽細胞であり、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスにより骨量の増減が決まる。

※6 間質液：組織・臓器の実質以外の部分は間質、間質に存在する体液（組織液）は間質液と呼ばれる。間質液は、細胞外液のうち血管内を流れる血液とリンパ管の中を流れるリンパ液を除く液体であり、量は血液の4倍を占め、細胞外液としては圧倒的に最大である。

※7 骨粗鬆症：骨の量（骨量）が減って骨が弱くなり、骨折しやすくなる病気。特に高齢（閉経後）の女性では、年齢に相応した状態でも骨粗鬆症となることがある

<発表雑誌>

雑誌名：Science Advances

論文タイトル：Mechanical regulation of bone homeostasis through p130Cas-mediated alleviation of NF- κ B activity（p130CasによるNF- κ B活性抑制を介する骨恒常性の物理的制御）

著者：宮崎剛¹、Zhao Zhihai²、市原克則⁵、吉野大輔⁶、今村武史⁵、澤田圭祐^{2,7}、早野暁⁸、上岡寛⁸、森秀一¹、平田宏聡²、荒木啓吾²、川内敬子²、重本和宏¹、田中栄⁹、Lynda F. Bonewald¹⁰、本田浩章¹¹、篠原正浩³、長尾元史³、緒方徹³、原田伊知郎⁷、澤田泰宏^{3,4}（人名の後の数字は、所属機関）

- ¹ 東京都健康長寿医療センター研究所
- ² シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所
- ³ 国立障害者リハビリテーションセンター研究所
- ⁴ 国立障害者リハビリテーションセンター病院
- ⁵ 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学
- ⁶ 東北大学学際フロンティア研究所
- ⁷ 名戸ヶ谷病院名戸ヶ谷研究所
- ⁸ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科矯正学
- ⁹ 東京大学大学院医学系研究科整形外科学
- ¹⁰ インディアナ大学医学部
- ¹¹ 東京女子医科大学実験動物研究所

論文公開 URL : <https://advances.sciencemag.org/content/5/9/eaau7802>

公開号 : 第 5 巻 9 号 (2019 年 9 月 25 日発行号)

論文番号 (DOI) : 10.1126/sciadv.aau7802