

# 骨粗鬆症など骨代謝異常症の治療につながる骨吸収のメカニズムを解明

## 研究成果のポイント

- 骨を分解する酵素がリソソームから分泌されるメカニズムを明らかにしました。
- リソソームからの分泌は、免疫細胞による不要細胞の除去やがんの転移にも重要な現象であり、免疫疾患やがんに対する治療法開発への発展が期待されます。

## 研究背景

健康な骨を維持するためには、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスが重要です。高齢化により患者が増加している骨粗鬆症は、骨吸収の過度な亢進が原因です。治療薬はありますが、重篤な副作用が知られています。また、骨吸収ができなくても、大理石病という骨折や感染症の起こりやすい病気を発症しますが、有効な治療法は見つかっていません。骨吸収をコントロールする新しい治療法の開発のためには、骨吸収のメカニズムの解明が必要です。破骨細胞が骨吸収する際には、リソソームと呼ばれる細胞小器官が細胞膜へ向かって移動し、細胞膜と融合します（図参照）。「分泌リソソーム」と呼ばれるこの仕組みにより、リソソームの酵素が細胞外へ分泌され、骨を分解します。分泌リソソームは、破骨細胞だけでなく、免疫細胞や色素細胞、がん細胞においても重要な現象です。しかし、リソソームが細胞膜へ向かって移動するメカニズムの詳細はわかっていませんでした。

## 研究内容と成果

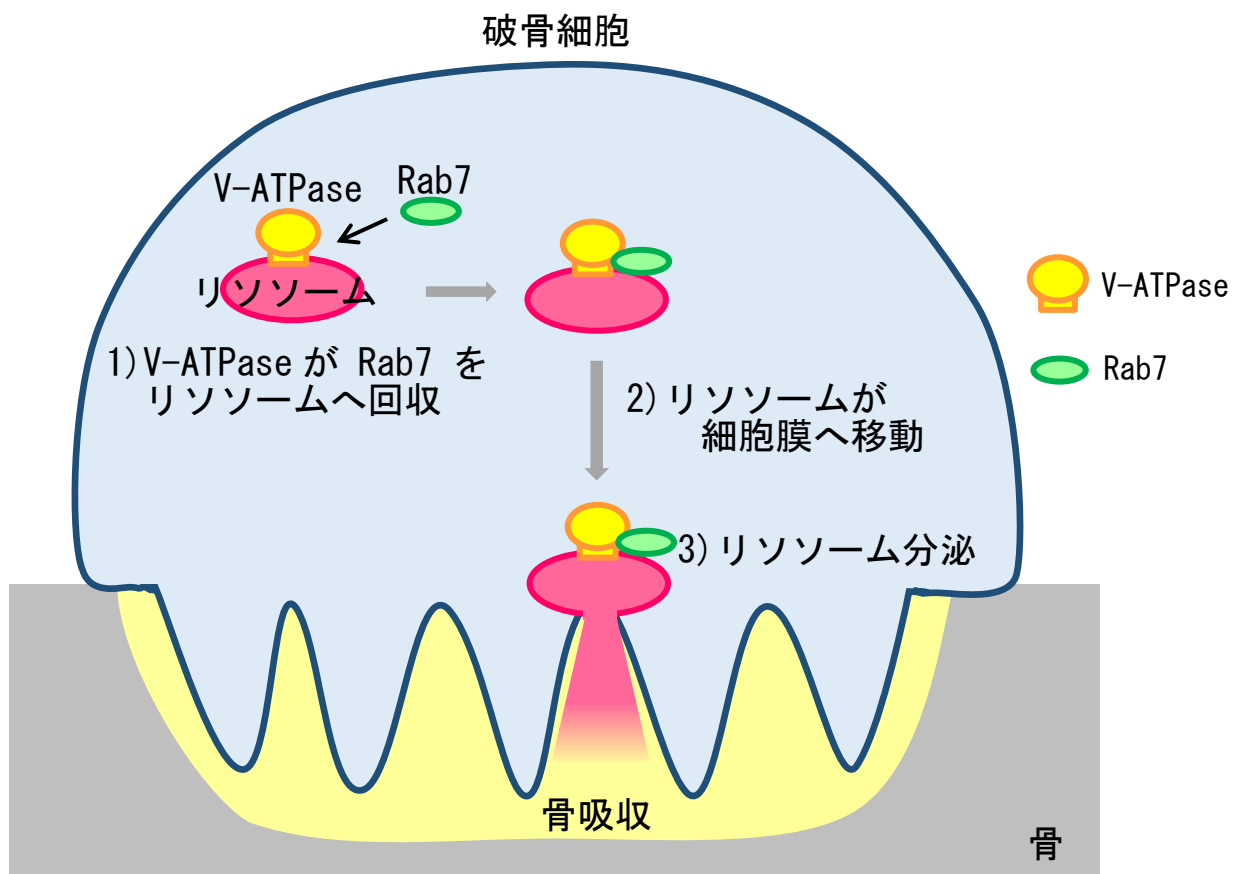
岩手医科大学薬学部の後藤（松元）奈緒美助教、關谷瑞樹助教、二井將光名誉教授、中西（松井）真弓教授、岩手医科大学医歯薬総合研究所の遠山稿二郎前教授、石山（松浦）絵里技術員、同志社女子大学薬学部の孫（和田）戈虹教授、大阪大学産業科学研究所の和田洋准教授からなる研究グループは、液胞型 ATPase (V-ATPase) というタンパク質がリソソームの分泌に必須であることを発見しました。V-ATPase は、膜を介してプロトン（水素イオン）を運ぶことにより酸性環境を形成するプロトンポンプとして働きます。

通常のマウスの破骨細胞では、分泌リソソームは細胞膜へ向かって移動します。しかし、V-ATPase の遺伝子を欠損したマウスでは、移動が見られませんでした。また、リソソーム

の移動を開始するスイッチとして働く Rab7 というタンパク質は、V-ATPase がないとリソソームに局在できなくなりました。V-ATPase は Rab7 と結合することも見出しました。これらのことから、リソソームに存在する V-ATPase は、Rab7 と結合することで Rab7 をリソソームに回収し、リソソームの移動を開始することが明らかになりました。今回の発見は、V-ATPase がプロトンポンプ以外の機能を持っていることを示しており、大変興味深いものです。

本研究の成果は、骨粗鬆症や大理石病など骨代謝疾患の発症メカニズムの解明や治療法の開発に役立ちます。さらに、分泌リソソームは、免疫細胞による不要細胞の除去やがん細胞の転移にも関わっており、免疫疾患やがんの理解と治療への応用も期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金および圭陵会学術振興会研究助成を受けて行われました。



(図) V-ATPase によるリソソーム分泌のメカニズム

#### 論文情報

論文名 Essential Role of the  $\alpha 3$  Isoform of V-ATPase in Secretory Lysosome

## Trafficking via Rab7 Recruitment

著者名 松元奈緒美<sup>1</sup>、關谷瑞樹<sup>1</sup>、遠山稿二郎<sup>2,3</sup>、石山（松浦）絵里<sup>2</sup>、孫（和田）戈虹<sup>4</sup>、  
和田洋<sup>5</sup>、二井將光<sup>1</sup>、中西（松井）真弓<sup>1</sup>

（<sup>1</sup>岩手医科大学薬学部、<sup>2</sup>岩手医科大学医歯薬総合研究所、<sup>3</sup>岩手医科大学歯学部、  
<sup>4</sup>同志社女子大学薬学部、<sup>5</sup>大阪大学産業科学研究所）

雑誌名 Scientific Reports サイエнтиフィック リポーツ (Nature Publishing)

DOI doi: 10.1038/s41598-018-24918-7

<http://www.nature.com/articles/s41598-018-24918-7>

オンライン公表日時 2018年4月30日（月）10時（英国：10時、日本：18時）

### 問い合わせ先

岩手医科大学薬学部生物薬学講座機能生化学分野

助教 後藤（松元）奈緒美

教授 中西（松井）真弓

電話 019-651-5111

メール nmatsu@iwate-med.ac.jp（松元）、nakanim@iwate-med.ac.jp（中西）