



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

**BONE**  
**SUMMIT**  
今、そして次へ！



メンバー  
(五十音順)

浅原 弘嗣 (司会)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 医歯学系専攻 先端医療開発学講座 システム発生・再生医学 教授

植木 浩二郎

国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター長 / 日本糖尿病学会 理事長

齋藤 琢

東京大学大学院医学系研究科 外科学専攻 感覚・運動機能医学講座 准教授

宿南 知佐

広島大学大学院医系科学研究科 医歯薬学専攻 (歯) 生体分子機能学 教授

中道 亮

岡山大学病院整形外科教室

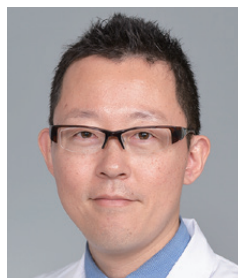
## 筋・腱・関節研究最前線



浅原 弘嗣 先生(司会)



植木 浩二郎 先生



齋藤 琢 先生



宿南 知佐 先生



中道 亮 先生

### はじめに

浅原(司会) 「筋・腱・関節研究最前線」をテーマとした座談会のためにご参集いただきましてありがとうございます。司会を務めさせていただきます浅原です。本日は、「運動器・運動機能」を疾病から守り、恒常性を維持し、さらには、失われた「運動器・運動機能」を取り戻す医療の開発の実現のため、情報のご提供、ご意見をいただきたいと思っております。著名な専門家の先生がお揃いですので、お互いにお尋ねしたいこともおありと存じますので、質問も交わしていただければと思います。広く学会員の皆様方との情報共有につながるような座談会になればと考えております。

本日の趣旨について簡単に述べたいと思います。

我が国の平均寿命はどんどん伸びていて、2040年には100歳以上の人口が30万人になると予想されている今日、健康

寿命の延伸を可能とし、一生涯健康不安なく活躍できるような社会を創生することが急務とされています。超高齢化社会を迎えるにあたり、国の政策としても、「『Well Aging』の実現」と称し、「『100歳まで健康不安なく、人生を楽しめる社会』の実現や、生涯にわたる「Quality of Life (健康の質)」の維持のための研究の更なる推進が期待されています。そこで今回は大きく「動く」ということを考え、骨代謝、軟骨の機能も含め、運動機能を発現する筋・骨格・神経からなる「運動器」、そしてそれらをつなぐ腱・靭帯も含めた複合組織について考えたいと思います。

運動器は全身の各臓器と綿密なネットワークを紡いでいて、その破綻は認知症やメタボリック症候群などを含む多臓器・組織の疾患にも関わりますので、その生理学的な活性の維持は健康寿命・健康社会の促進に繋がります。また、運

動器では、体内に位置する内臓器と異なり、体表面に現れる四肢・関節は骨系統疾患、骨軟部腫瘍や四肢の傷害は小児期において被るものも多く、その場合、キャリアオーバーとして生涯にわたってその障害を抱えることになります。特に骨系統疾患、骨軟部腫瘍、四肢の傷害においては表面の問題、形態の問題もあります。また、再生という観点も重要です。

大きく4つのパートに分けて進めていけたらと思います。まず、エイジングという観点から、超高齢化社会における運動器疾患の制圧に向けた先生方のお取り組みについてうかがい、次に、運動器関連シンドロームの研究・治療、そしてその展望についてうかがい、3番目として、運動器研究における論文等のホットトピックスに焦点を絞り、最後4番目として、趣向を変えて先生方同士のご質問コーナーにできればと思います。

# 1. 超高齢化社会における運動器疾患の制圧に向けた取組について

## ① 整形外科疾患：特に関節疾患

**浅原** それではまず、長らく運動器の基礎研究に携わられて、臨床応用においてずっとトップランナーであります齋藤琢先生のお話をうかがいたいと思います。齋藤先生は特に運動器の要となる場所、軟骨と腱を中心に研究成果を上げておられます。昨年も、Runx2, Runx3からOAの疾患、メカニズムについて大きな成果を上げられましたし、腱あるいはリガメントのossificationからもすばらしい成果を上げられました。特にこの大きな2つの成果を中心に、先生の分野における研究の方向性等や、エイジング(aging)、運動器疾患の統合理解についてお話いただきたいと思います。

**齋藤** ありがとうございます。長年軟骨もしくは関節疾患の研究に携わってきた私としては、関節疾患のエイジングとえば、変形性関節症(OA)になります。骨粗鬆症が骨のエイジングの結果ならば、OAは関節のエイジングの結果です。病態解明や治療薬開発において両者の差は大きく開いてしまいました。周知の通り、骨粗鬆症では良い薬が目白押しで、マネジメントできる時代になっています。これは過去30年、40年、50年と基礎研究をされてきた方々の成果の賜物だと思っています。私は医者になって25年になりますが、本当にすばらしい変化を見させてもらっています。臨床で骨粗鬆症の外来をやっておりますが、医者としてその恩恵に預かっていますし、患者さんも恩恵に預かっています。

片や、私のメインの領域であるOAは大して風景が変わっていません。私もそのメカニズムの研究に取り組んできた者の一人として恥ずかしく思っています。OAでは進行予防と痛みの抑制という2つの観点から創薬もなされてきて私も取り組んできましたが、進行予防に関しては、軟骨のすり減りも数年間で0.何ミリ

ですから、なかなか臨床試験に乗りにくかったという背景はあろうかと思えます。最近、MRIの画質が非常に向上してきているので、進行予防についても今後1~2年の間で評価できるのではないかと期待していますが、シーズの問題というよりも、評価(モダリティ)の制約でこの20年以上、臨床試験もなかなか難しい状態が続いているように思えます。

一方で、痛みに関しては評価基準が比較的簡単ですので、シーズとして次々と良いものが出てきています。我々がずっと期待していたのは抗NGF抗体で、痛みの抑制については非常に良い手段が登場するだろうと胸を躍らせていましたが、第一弾の抗NGF抗体は2021年秋にフェーズ3が終わった後、急速進行性のOAが増えるのではないかということで、残念ながら開発が中断されました。その後も他の系統で開発が続いていますが、痛みを抑えること1つとっても一筋縄ではいかないので、OAの夜明けはもう少し先だろうかと考えています。

私自身の研究としては軟骨変性に至るメカニズム、滑膜と軟骨のinteraction、それを支えている靭帯の恒常性維持のメカニズムであり、去年もいくつか研究成果を上げることができましたが、いずれもベーシックなものであり、すぐに実用化するようなものではないだろうと思っています。ただ、研究の潮流としては、シングルセル時代が到来して「どういう遺伝子が?」「どういうタンパク質が?」ということだけではなく、「どういう細胞が?」という視点で研究が進められるようになってきました。役者として、分子だけではなく細胞が登場しやすくなり、特にプロジェニターと免疫細胞という2つの観点からシステムとしての関節が語られるようになってきていますので、この成果がまた別の動きを引き起こすのではないかと期待しております。

概論的なことになりましたが、とりあ

えずここでひと区切りとします。

**浅原** ありがとうございます。齋藤先生に質問したいことはたくさんおありと思いますが、まず私から1つうかがいます。OAの治療に関しまして、抗NGF抗体による治療はOAを進めてしまう可能性も出ていて実用化に至っていない状況ですが、その他にもいくつかOAの治療に関してトライアルが行われていると思います。先生がご存じの情報がありましたら少しご教示いただけませんか。

**齋藤** ありがとうございます。OA治療のトライアルに関しまして、主に、化合物から来ているものと、生体分子のサイトカインの組換え体を使ったものに分けられると思います。化合物ではWntの阻害薬がフェーズ2を終え、今もアクティブに残っていると思います<sup>1)</sup>。これは症状を抑えるのと進行予防の両方に有用ではないかというデータが出ていて、なおかつ大した有害事象もなさそうだということですので生き残ってくればと思います。サイトカインの方では今までにFGF-18とかBMP-7といったものが出てきました。BMP-7は最近進捗がないので途絶えたかなと思っていますが、FGF-18は今も論文が出ていて、今後開発が進むことが期待されています<sup>2)</sup>。表面を滑らかにするルプリシン(PRG4)のものも今後臨床試験が予定されていると聞いています。これは痛みだけではなく、進行の抑制や病態自体のコントロールもできる可能性がありますので、非常に期待しています。

**浅原** ありがとうございます。

## ② 腱・靭帯と骨のつながり、および口腔科学の先端的知見について

**浅原** 続いて、腱・靭帯研究の草分けにして、分子生物学をこの研究分野に落とし込んでくださった宿南知佐先生にお話をうかがいたいと思います。腱・靭帯のマーカーの世界標準となっている

テノモジュリンは宿南先生たちの発見によるものです。その後も腱・靭帯を中心に、筋側あるいは骨側にどのような形でジョイントが形成されているのか(insertion)について深く研究を展開され、世界最先端を走っておられます。最近のご発表も踏まえていろいろと教えていただければと思います。また、宿南先生は歯学部にも所属されて歯科医師免許も持っておられますので、口腔科学でも最先端の知見をうかがえるのではないかと期待しています。よろしくお祈りします。

**宿南** ありがとうございます。最近、私たちは軟組織である腱・靭帯と硬組織である骨の境界部分に非常に興味を持っています。腱・靭帯の骨への付着部や、椎間板、顎関節の関節円板、半月板といった組織は、いわゆる滑膜関節の硝子軟骨(hyaline cartilage)ではなくて、線維軟骨(fibrocartilage)です。線維軟骨は、血管がないという点は、硝子軟骨と同じなので、損傷すると治りにくく、加齢や損傷によって組織の状態が一旦悪くなると、自然に良くなって再生することがないところは似ていると思います。ただ、海外の研究室から出ているレビューなどを見ても、そもそも線維軟骨は何であるかということからして混乱しているところがあるという状況です。昔から、線維軟骨細胞は、組織学的にはI型コラーゲンとII型コラーゲンの両方を発現しているといわれていましたが、本当にその両方が同時に発現しているのかどうかはっきり示されている組織のデータは実は少なく、最近になってシングルセル解析によって確かにそのような細胞もいることが示されるようになりました<sup>3)</sup>。とはいえ、発生過程では骨の鋳型として機能し、骨へ置換されなかった部分は関節表面を覆う硝子軟骨については多くの知見が集積していますが、線維軟骨に関する研究は、まだ、あまり進んでいないように思います。

私たちが着目しているのは、生後の成長や損傷後の修復に寄与するような前駆細胞です。前駆細胞は胚組織だけでなく

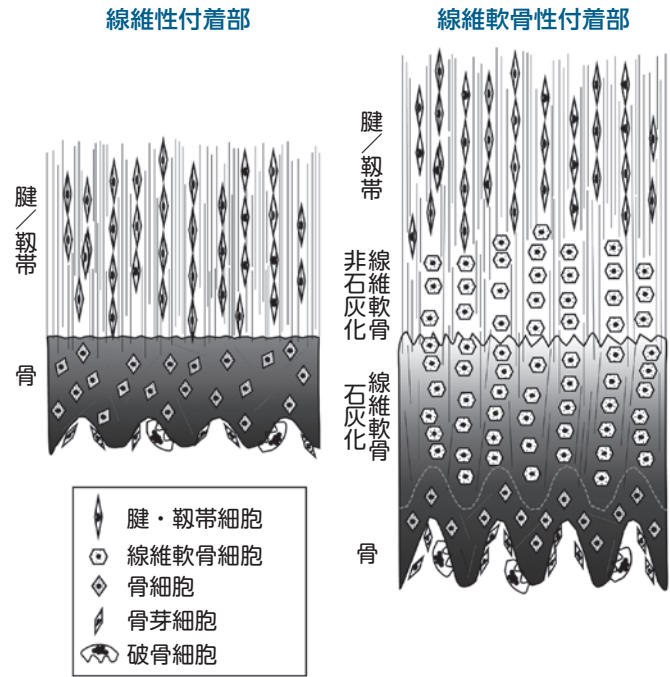


図1 腱・靭帯の骨への付着部には2種類のタイプがある (宿南先生ご提供)

生後の組織にも存在していますが、常と同じ特性を持つ前駆細胞が存在しているわけでもなさそうです。また、前駆細胞の起源についても、胚組織、成長期の組織、老化した組織など、ライフステージの段階によって違うかもしれないので、きちんと調べる必要があると思っています。

細胞は部位特異的に様々な性質を持っていますので、シングルセルRNA-seq解析やVisium空間的遺伝子発現解析は重要だと思いますが、硬い組織の場合には、組織上で見ていくのは技術的にもハードルが高く、軟組織の解析にはない難しさがあります。そういうところの研究はこれからどのように進んでいくのか、齋藤先生にお聞きしたいところです。そこを見ていかないと細胞の本当の性質は分からないかなと思います。しかも、付着部の移行部は数百 $\mu\text{m}$ という非常に微小な領域で硬いところから柔らかいところまで変わっていくことも扱いが難しい点です。実は、付着部には、線維軟骨が間に入っているものと、線維軟骨が介在せずに直接骨に付着する2種類のタイプがあります(図1)。線維軟骨性付着部は、柔らかい腱→非石灰化線維軟骨→石灰化線維軟骨→骨という順に移行して

いき、その硬さの勾配がどのように形成されるのかについて今調べているところです。石灰化線維軟骨の形成ではヘッジホッグに反応するようなGli1陽性細胞が重要であることは分かっていますが<sup>4)</sup>、柔らかい組織から硬い組織という移行部が滑らかにできるためにどのようなメカニズムが働いているのか、完全な解明には至っていません。

口腔科学に関してまだまだ研究を進めなければならないことがたくさんあると思っています。年を取ると歯がなくなってしまうのは一般的に起こる現象であり、そうなるとインプラント治療が一つの選択肢になるということは皆さん良くご存じだと思います。ここで大切なのは歯根の部分です。今、主にチタンを使ったインプラントが臨床で使われていますが、これはインプラントと骨が直接嵌合しており、歯槽骨との間に歯周靭帯のような組織は介在していません。実は、歯周靭帯がないと歯は動かないので、インプラントでは歯を動かそうとしても動かすことも出来ません。歯周靭帯を持った自然な根があればもっといいだろうと思います。マウスにおいても、歯冠部の形成に関しては、胚発生の過程で進展する

ので、かなり細かいことが明らかにされていますが、生後に形成される歯根に関する研究は、今後発展していく分野だと思います。

**浅原** ありがとうございます。最近、宿南先生はiPS細胞から腱の細胞を誘導させる中でシングルセル解析の研究という先駆的発表をされましたが、やはり硬いものだとなかなか取り出しにくい感じなのではないでしょうか。齋藤先生、いかがでしょうか。

**齋藤** 確かに旧来のシングルセル解析では、宿南先生がおっしゃる通り、isolationのところでは基質を壊して細胞を取り出すので、柔らかい組織は比較的簡単にできますが、軟骨では一手間要しますし、骨になると二手間、三手間要します。特に、骨はサイズの違う破骨細胞みたいな、お化けみたいなものがありますのでかなり手強い、とエキスパートの院生たちは言っていますね。実は私たちが今Visium解析にトライしている真最中です。Visium解析では組織から直接RNAを取ることになりますので、シングルセル解析よりも組織の硬さから若干解放されるかなと一同期待しており、骨とその周囲の膜のプロジェクターと中のinteractionについて頑張ってみようとしています。

シングルセル解析という技術が発表されていてもまだ気軽に使えるところまで至っていないかなと思いますが、まもなく解像度も十分になり、組織情報、空間情報を持ったまま1つ1つの細胞に迫ることができるようになるでしょう。すると宿南先生の研究でも、爆発的に解明されるのではないかなと思います。少しずつ変わっていくさまが手に取るように分かると本当にすてきなと私も期待しています。

**浅原** ありがとうございます。宿南先生の研究室の論文ではlineageでも実際に発現しているタンパクの免疫染色でも見事な美しいフィギュアを出されていることにいつも感銘を受けています。そうしたレベルでシングルセル解析で組織を見ることができるようになるにはどれ

くらいの時間がかかるのでしょうか。タンパクでも見たいということもありますが。

**宿南** 組織学的な解析に関してはかなりこだわっているので、川本法を使って、硬組織を脱灰せずに切片を作成しています<sup>5)</sup>。免疫染色にもいろいろとノウハウがあって抗体ごとにかなり工夫しています。最近、10x Genomics社からXenium In Situのような数百種類の標的を同時に解析できるシステムが出てきました。遺伝子発現も一度にたくさん解析出来るようになれば、今まで得られなかったような情報が得られますし、私たちが扱っているような、バラバラにして集めてくるには少な過ぎて解析が難しい組織についてもその特性が明らかになるのではないかと期待しています。組織学的解析も技術の進歩をフォローしながらやるようにしなければならぬですし、費用もかかるようになってきているのが頭の痛いところです。

**浅原** ありがとうございます。

### ③ 腱・靭帯を含めた運動機能の制御・維持機構と今後の展望

**浅原** 次に、整形外科医としていろいろな運動器疾患を診るとともに、腱や椎間板の研究でも成果を上げてこられた中道先生にお話をいただきたいと思えます。私、浅原も中道先生と長年一緒に研究し、特に腱・靭帯を中心とした研究ではかれこれ10年程一緒にさせていただいております。中道先生ご自身でも新しい方向性を考えられておられますので、今日はそういった知見についてもぜひ情報共有をお願いいたします。

**中道** ありがとうございます。医師として仕事をすることになって15年が経ち、そして浅原先生と一緒に基礎研究をさせていただくようになってちょうど10年です。臨床はもともと手の外科をベースとして、手の外科、上肢外科、腱板等も含めてその腱や靭帯の損傷に対するアプローチの経験が多くあります。ただ、齋藤先生が話されたように関節に対する

研究は進み実際にいろいろなフェーズに進んだのに対し、腱や靭帯はそこまで注目されていなかったという過去の経緯があり、少し研究が遅れているという状況があります。それでも、腱損傷そのものは1回損傷すると元通りに治らないという大きな問題があることが、これまでのバイオメカニカルな解析からわかっています。例えば、ウサギとかラットを用いた腱損傷のデータでは一般的に剛性率やヤング率は大体健全な腱の8割程度にしか回復しません。ヒトの場合、一般的によくあるスポーツ損傷でアキレス腱損傷の治療、手術加療をされたトップアスリートを十数年フォローした臨床データによれば、治療後も健側と比べて下腿の筋力は元通りにならないという報告もあります。腱そのものの損傷が結果的に筋腱複合体としての能力を下げていると考えられます。

私は臨床を始めた最初にそういった限界点を知りました。そこで2010年に浅原先生のグループから腱の発生に重要なMohawk (Mkx)という転写因子が報告された<sup>6)</sup>後、2012年からMkxの機能解析と一緒に携わらせていただきました。当時は椎間板に注目し、椎間板Mkxのノックアウトマウスを使った解析でエイジングを研究しました。

腱・靭帯組織でよく発現することがわかっている転写因子として、Mkxの他にもう1つ代表的なものにScleraxis (Scx)があります。発生において両者には大きな相違点があると考えられます。Scxは主にAnchoring Tendonではなくて力学伝達に関わるTendonのところで、発生もしくは恒常性における役割を語られることが多いです<sup>7)</sup>。Mkxは腱に強く発現しているだけでなく、線維軟骨組織の椎間板の表層の線維輪外輪にも強く発現しています。線維輪外輪は靭帯に非常に近いような構造、組織をしていて、椎体と椎体をつないだツイストのような動き、伸張・圧縮のような動きに対するstabilizerとしての働きをしています。そこに注目して靭帯に対する機能解析を

行ったというのが私の最初の研究内容でした。結果的に、Mkxが椎間板線維輪の構造を維持していることがわかりました<sup>8)</sup>。

そこで研究の楽しさに目覚めたといえますか。続けて浅原先生と一緒にさせていただきますということで、2018年スクリプス研究所(米国)との共同研究を開始しました。丁度その頃、機械刺激応答チャンネルレセプターPIEZO1を発見されたArdem Patapoutian先生が、ヒトPIEZO1の恒常活性型の多型が、マラリアに抵抗性を持つという論文を発表されました<sup>9)</sup>。その論文にヒントを得て、浅原先生と2人で、「PIEZO1というメカノレセプターがもしかすると、ヒトの運動機能をそのものに関わるのではないか、そしてその機能の一部は腱を介するものではないか」という私たちの仮説をPatapoutian先生と直接相談しました結果、大いに盛り上がり、共同研究がスタートしました。

その研究結果を昨年発表させていただきました<sup>10)</sup>。結論として、PIEZO1は先ほどお話ししたMkxやScxなどの発現や、メカノストレスを感知して制御するところの重要なレセプターとして機能していることが1つ。また、昨年の学会でも動画をお見せしましたが、遺伝子改変を行ったマウスのジャンプ力や走力が非常に上がるフェノタイプを発見したことです(図2)。このフェノタイプは西アフリカ系の人種の人たち、またはジャマイカ人のようなアフリカ・アメリカの特定の人種に非常に特異的にgain-of-function mutationが多いのです。その関係性に興味を持って、現在も浅原先生と一緒に解析を進めているところです。

**浅原** ありがとうございます。中道先生、宿南先生、齋藤先生の研究には腱という共通テーマがあります。中道先生の研究では、運動器においていわばサポーターな立場にあると考えられていた腱に運動機能そのものを大きく活発化させる力があると思いますので驚きました。中道先生、それについてもう少し詳しく教えていただけませんか。

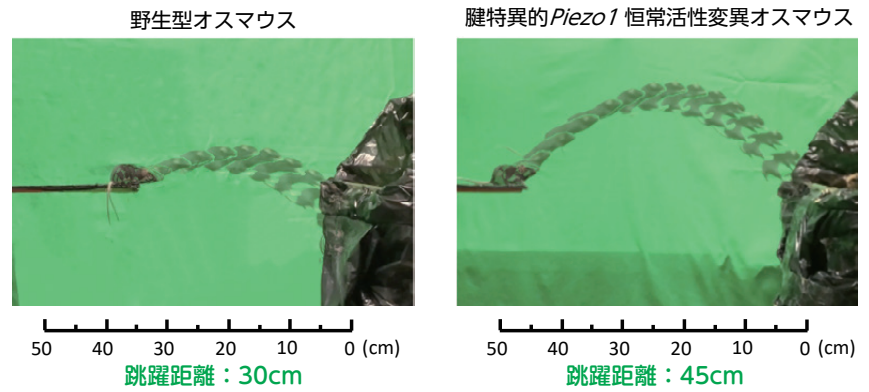


図2 12週齢のオスマウスの代表的なジャンプ試験の結果

12週齢の野生型マウスが30cmの跳躍をし、腱特異的Piezo1恒常活性変異マウスが45cmの跳躍をしている。(中道先生ご提供)

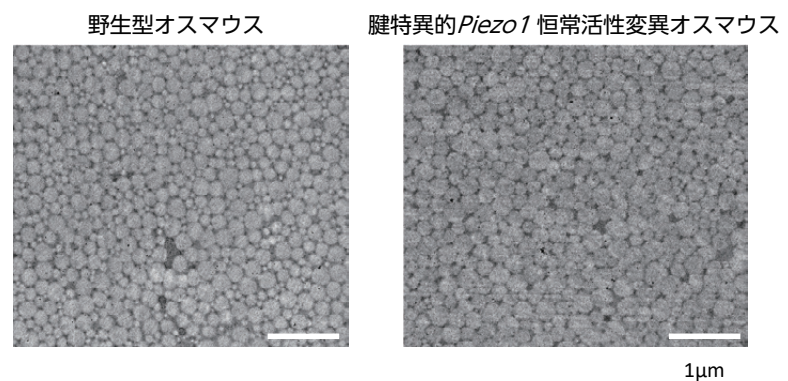


図3 12週齢のオスマウスの代表的なアキレス腱組織の横断面の電子顕微鏡写真

12週齢の野生型マウスと比較して、腱特異的Piezo1恒常活性変異マウスのコラーゲンフィブリル径の拡大を認める。(中道先生ご提供)

**中道** PIEZO1が腱にもたらす影響について、バイオメカニカルな解析から少し変化を見つけることができています。簡単に申し上げますと、PIEZO1で恒常活性化した腱は太くなる上に伸びやすく、より伸縮性が高い腱につくり変わっていることがわかっています(図3)。そうしたマウスたちがジャンプするときの解析をすると、恒常活性型の変異を持ったマウスたちはジャンプするときにはジャンプの方法が変わります。私たちが強くジャンプするときには、スクワットジャンプといって少し下にグッと下がったときに上にジャンプするような動きをしますが、そのような踏み込みが非常に深くなっているというフェノタイプを見せています。現在のところまだ仮説の段階で、論文も仮説として出しましたが、腱を伸ばす力を利用して、そこに貯める貯蓄エネルギーをより大きくして、それ

を使って全身をバネのような力に変えていくという腱の伸縮性の違いが1つのメカニズムとして考えられます。ただ、limitationとして、貯蓄エネルギーだけでは全てのジャンプ力の向上を説明することはできないだろうとわかっています。おそらく腱がしなやかに柔らかくなることで周囲の別の組織などに影響を与えてそのような全身の運動能力の向上につながっているのではないかとこの仮説の下、現在、研究を進めております。

**浅原** ありがとうございます。今のお話に関連して1点お伺いしますが、最近スイスのグループが発表したPIEZO1と腱についても、情報提供いただければと思います。

**中道** そのスイスのグループもPIEZO1のgain-of-functionがジャンプ力に関わる可能性があるかと報告していますが<sup>11)</sup>、彼らは生きたマウスでの運動能力は検討

していませんので、あくまで、組織学的な解析からの可能性を述べたものです。注意すべき点として、彼らのグループの解析では、我々の見出したPIEZOのgain-of-functionでの腱の肥大化やしなやかさの増強が起こるという結論には達していません。これは、いくつかの理由が考えられますが、腱特異的なマウスを作成しておらず、全身性での遺伝子変異マウスでの解析に終わったこと、マウスの性別を正確に区別して解析できていなかったことなどが原因と考えられます。

**植木** 質問してよろしいですか。腱の機能の差がジャンプ力の違いにつながっているのではないかというお話を以前うかがったときも、ものすごく感銘を受けましたし、マウスでの実験もすごいと思いました。最近、骨格筋でもPIEZOが注目されるようになっていて、小川渉先生(神戸大学)たちは、KLF15とIL-6がPIEZOの発現を抑制することによってimmobilizationによる骨間筋のatrophyを促進するのではないかと報告されました<sup>12)</sup>。そのような制御が老化によって腱でも起きていて、だんだん運動能力が落ちてくるといったこともあるのでしょうか。

**中道** 確かに筋に関する影響は大事なところですが、ただ、我々が調べた範囲では、PIEZOが筋細胞そのものにそれほど発現していませんでした。腱だけで、または全身でgain-of-functionをした場合、私たちが見たのはあくまで18週までの比較的若体になってまだ間もないマウスではありますが、その時点ではまだ筋そのものにフェノタイプは見えていないという結果があります。PIEZO1と筋肉の関係については、衛星細胞(satellite cell)に関して注目している論文がほとんどだったかと思います。

高齢のものに至っては、マウスでしたらおそらく20数ヵ月のような例でエイジングは見られると思います。腱に注目しても、マウスのフレイルみたいなものが変わってくるとか、サルコペニアの観点からの違いが見えるといったフェノタイプが取れるかもしれません。そうすると

非常に面白く思い、今、浅原先生とも研究を進めているところです。

**浅原** 植木先生、中道先生、ありがとうございました。

#### ④内科の観点から：全身の代謝からみた骨の代謝について

**浅原** 続いて、本日の特別ゲスト、植木浩二郎先生にお話をうかがいたいと思います。植木先生のご専門は糖尿病内科であり、現在、日本糖尿病学会の理事長も務めておられます。植木先生は私の留学先の大先輩であり、先生に師事しご指導いただきました。最近もすばらしい論文<sup>13)</sup>を発表され、筋におけるAktのpathwayによって代謝全体を通して、オステオサルコペニア(osteosarcopenia)という形で分子科学的に運動器疾患について説明していただきました。運動器から考えたとき、筋はエネルギーを発生させる動力源というイメージで我々は捉えがちですが、同時に糖尿病の領域において代謝そのものの中心的な器官でもあります。さらには、今回そうした複数の役割・機能をマージさせて植木先生の成果になっていることに非常に感銘を受けております。運動器領域ならびに糖尿病の領域におけるご研究の成果について情報提供をいただけますと幸いです。

**植木** ありがとうございます。かなりアウェーな場所にお招きいただいて非常に緊張度は高いです。振り返ると、今から25年ぐらい前(1997)、浅原先生と一緒にハーバード大学のジョスリン糖尿病センターに留学していました。それ以前から私はインスリンシグナルの研究をしていましたが、留学した頃、私にとってはかなりショッキングな論文が同大のGary Ruvkun先生のラボから発表になりました<sup>14)</sup>。糖尿病はインスリンの作用不足によって起きる病気であり糖尿病の人は早死にするとすることはよく知られていましたが、線虫ではインスリンシグナルをノックアウトすると寿命が2倍ぐらい延びることに物凄く驚きました。線虫から哺乳類までインスリンシグナルの伝達分

子はほぼ保存されていますが、なぜそんなことが起きているのか分からなければきっと糖尿病は根本的に治らないだろうと考えました。

私がいたラボでは、1990年代終わり頃から組織特異的なインスリン受容体のノックアウトマウスを作り始めていました。あの頃の私には、浅はかにも、インスリン受容体のノックアウトを作っても糖尿病に大事な臓器でノックアウトしたら糖尿病になるに決まっているし何か面白いことがあるとは到底思えなかったのです。ところが、例えば脳でインスリン受容体を飛ばすと肥満になったり、肝臓での糖新生が抑制されなくなったり、神経のネットワークがあるということもわかりました<sup>15)</sup>。また、膵臓のβ細胞では分泌されたインスリンがautocrine/paracrineに働いて、β細胞を高血糖によるアポトーシスから守っていることもわかりました<sup>16)</sup>。意外にも骨格筋は代謝にとって非常に重要な臓器なので、インスリン受容体をノックアウトしたら糖尿病になるだろうと思っていたのですが、全然フェノタイプがありませんでした<sup>17)</sup>。その1つの理由として、運動すると骨格筋にグルコースが取り込まれます。これは、運動でAMP kinaseが活性化されると、インスリンと同じように、グルコーストランスポーター4型を膜表面に移動させることができるからです<sup>18)</sup>。マウスはひっきりなしに動いているのでグルコースが骨格筋に取り込まれてあまりひどい糖尿病にはならないのではないかなど、いろいろ勉強させていただきました。そうする中で、インスリンシグナルの下流で糖の取り込み他のいろいろなことを制御しているAktに非常に興味を持ち、その頃からノックアウトマウスを作り始めて、いろいろな臓器で実験していました。

そうして、インスリン受容体やインスリン受容体の下流にあるようなシグナル伝達分子をいろいろな臓器でノックアウトしたときに、まだ知られていないインスリンの作用があつてそれが駄目になっていることがわかり、糖尿病は血糖が高

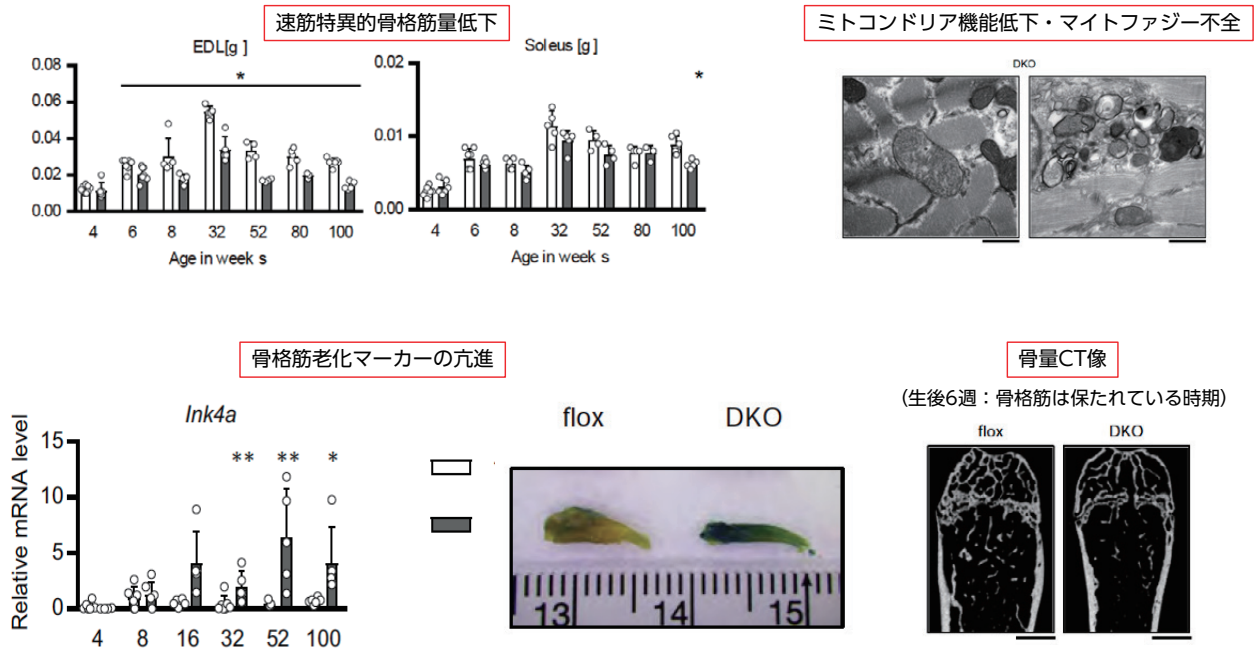


図4 骨格筋特異的Akt1/2ノックアウトマウスのおステオサルコペニアの病態

(植木先生ご提供: Sasako T, Umehara T, Soeda K, Kaneko K, Suzuki M, Kobayashi N, Okazaki Y, Tamura-Nakano M, Chiba T, Accili D, Kahn CR, Noda T, Asahara H, Yamauchi T, Kadowaki T, & Ueki. K. Deletion of skeletal muscle Akt1/2 causes osteosarcopenia and reduces lifespan in mice. *Nat Commun.* 2022; 13: 5655. より引用改変)

くなるだけの病気ではなくて、まだよく知られていないインスリン作用の不足のために老化が進んだり寿命も短くなるのではないかという仮説の下、研究を続けていました。

また、浅原先生が冒頭で高齢化に触れられましたが、実は今、我が国では糖尿病患者さんの70%以上が65歳以上であり、30%以上が後期高齢者にあたる75歳以上になっていますので、昔のように主たる問題は肥満だけではなく、サルコペニア対策も大きな問題になってきました。糖尿病では、サルコペニアも非常に増えることがわかっています。インスリンはアナボリックホルモンなので、糖尿病でサルコペニアが増える要因はインスリンシグナルが弱くなるからだろうというのが私の仮説です。もちろん他にもたくさんメカニズムがありえます。先ほどお話しした小川渉先生たちは、血糖値が高くなってKLF15の発現を上げることによって骨格筋量が少なくなっているという論文を出されています<sup>19)</sup>。血糖コントロールが悪ければ悪いほど骨格筋量が少なくなることもわかっているので<sup>20)</sup>、それは本当だろうと思いますが、むしろ本

流はアナボリックホルモンであるインスリンの作用が弱くなるからではないかというのが我々の仮説です。ただし、インスリン受容体を単独でノックアウトしても、あまりフェノタイプは出ないのです。なぜなら、IGF-1受容体もインスリン受容体とほぼ同じpathwayを使ってなかなかフェノタイプが出にくいということがあります。そこで両方のシグナルを担っているAkt1, Akt2を筋特異的にノックアウトしました。しかしながら、ハエでは、Aktのオルソログをノックアウトすると寿命が長くなります<sup>21)</sup>。哺乳類では、どうなるのだろうと思っていました。

サルコペニア研究が進んでいない理由として、今までは廃用性萎縮モデルがたくさん使われていたことが1つあります。下肢懸垂モデルのような廃用性萎縮モデルでは、赤筋が少なくなるのです。サルコペニアは白筋が少なる病態なので、そういうモデルがなかなかありませんでした。

我々は狙ったわけではないのですが、myosin light chain 1のCreでAktを飛ばすと白筋特異的に骨格筋量が減るモデルができて、初めてヒトのサルコペニアに近いようなモデルを得ました。大体8週

から筋肉量がどんどん減ってきて、寿命が有意に約20%短いマウスになりました。その理由として、インスリンの作用が抑制されているはずなのでオートファジーは非常に盛んになっていますが、それが完成しないことが考えられました。このメカニズムは我々にもよくわかっていませんが、このマイトファジーが傷害されたことで質の悪いミトコンドリアが非常に沢山できて、筋肉の量がどんどん減ってきて筋肉の老化も進んでくることわかりました(図4)<sup>13)</sup>。

Aktの下流ではFoxOのpathwayとmTORC1のpathwayがあるので、mTORC1を活性化させるようなmTORC1抑制因子であるTSC2のノックアウトをAktノックアウトに加えても筋肉の量は戻りませんでした。ミトコンドリアの数は非常に増えますが質は全く戻らなくて、オートファジーも戻りませんでした。寿命も全く戻らなくて、むしろ寿命は短くなりました。一方、FoxOのノックアウトをAktノックアウトに加えると、ほぼ全てのフェノタイプが戻り、マイトファジーも正常になり、寿命の短縮もなくなりました。ただ、電顕で見るとミト

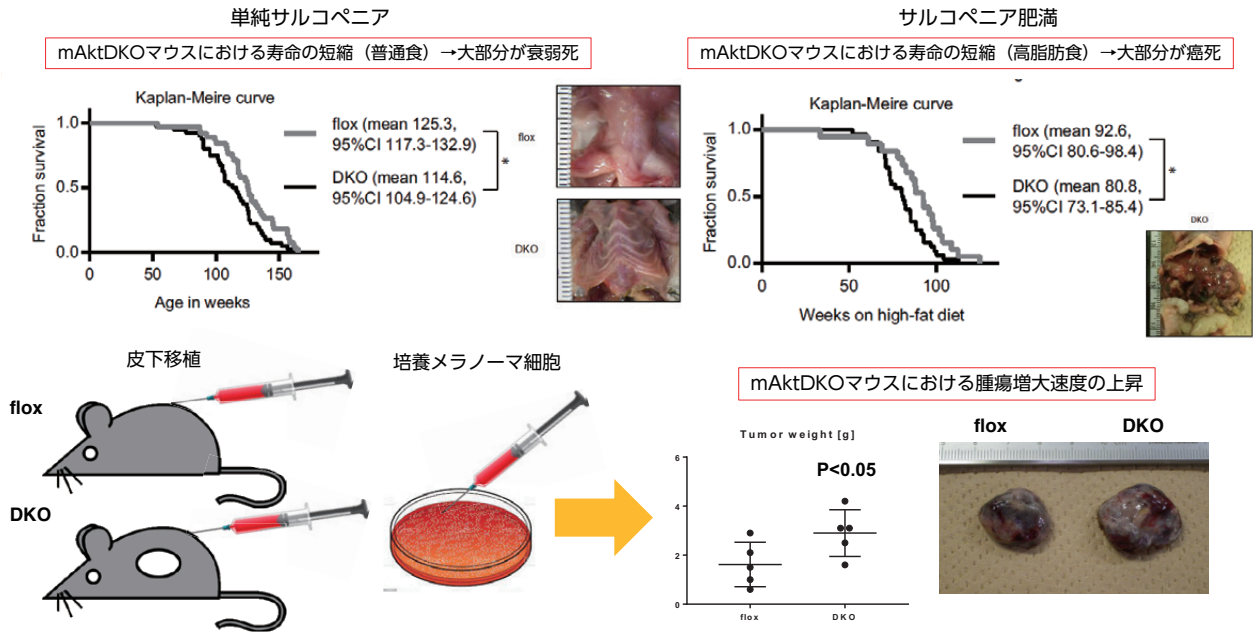


図5 骨格筋特異的Akt1/2ノックアウトマウスにおける固体老化の促進

(植木先生ご提供: Sasako T, Umehara T, Soeda K, Kaneko K, Suzuki M, Kobayashi N, Okazaki Y, Tamura-Nakano M, Chiba T, Accili D, Kahn CR, Noda T, Asahara H, Yamauchi T, Kadowaki T, & Ueki. K. Deletion of skeletal muscle Akt1/2 causes osteosarcopenia and reduces lifespan in mice. *Nat Commun.* 2022;13: 5655. より引用改変)

コンドリアの形態そのものは完全には正常になっていないので、mTORC1の pathwayも重要だろうと思います。

最近では、筋肉は少ないけれども体重が重いサルコペニア肥満も問題になっています。そこで、骨格筋特異的Aktノックアウトマウスに高脂肪食を食べさせるとコントロールと同じように太りサルコペニア肥満になります。通常食で飼うとこのノックアウトマウスは、いわゆるフレイルのようになって衰弱死しますが、高脂肪食を食べさせて肥満にすると大部分はがんで死ぬようになりますが、やはり寿命は短いのです (図5)。

通常食ではがん死が増えなかったのに肥満にするとがんでどんどん死ぬようになりますから、がんがでやすいわけではなくて、一旦がんができると増殖のスピードが速くなるのではないかと考え、今度は通常食のノックアウトマウスの皮下にメラノーマの細胞を植え付けたところ、確かに増殖スピードが有意に速くなりました (図5)。不健康な骨格筋ががんの増殖因子を出しているのか、健康な骨格筋が抑制因子を出しているのかよくわかりませんが、がん耐性にも筋肉は重要

ではないかと考えています。

骨量の低下も同時に起きることから、オステオサルコペニアを論文のタイトルに入れました。筋肉量が少なくなると骨にかかる張力が少なくなるので骨量が少なくなると私は習いましたが、Aktノックアウトマウスでは筋肉量が減る前から骨量は少なくなっていて、骨芽細胞の活性が弱くなっていることがわかりました。ですから、健康な骨格筋は骨芽細胞を活性化させるような何らかの因子を出しているだろうと考えて、それを何とか採りたいと思っています。このように、筋肉がいろいろな因子を出していて、いろいろな組織とコミュニケーションを取って生体恒常性を維持しているのではないかと考えています。

ヒトではサルコペニアがあると認知症も進むといわれています。それは単に動き回れなくなるので周囲とのコミュニケーションが落ちるからかもしれませんが、何らかの因子を出していてアルツハイマー病を抑制しているということがあればすごく面白いのではないかと考えています。肥満もそうですがサルコペニアも動脈硬化性疾患の独立したリスクファク

ターであることもわかっているのも、もしかすると動脈硬化を促進する因子を老化した筋肉が出しているかもしれないと考えていて、それを採りに行くようなことを今度ぜひ手がけたいと思っています。

また高齢者の要介護の原因となる骨折では、1型糖尿病の患者さんでは骨量が減少して骨折が増えることはよく知られていますが、2型糖尿病の場合には、体重が増えた人が多いこともあって骨量が必ずしも減っていないにもかかわらず、骨折は明らかに2倍ぐらい多いことがわかっています。それは骨質という形で説明されていますが、なぜそうなるのか誰もまだうまく説明できていないように思われますので、専門の先生方に教えていただけると嬉しいなと思って今日は参りました。

浅原 ありがとうございます。先生ご自身から誠に詳細かつ丁寧な説明をいただいて感謝です。Ruvkun先生のデータに先生が新しく着眼されたところにとっても感銘を受けました。また、今回の先生のAktの論文は、本当の意味で糖尿病の研究と我々の領域である運動器疾患あるいは骨の領域が融合することになった記念す



べき論文であり、ゲームチェンジャーの役割を果たしたものであると思います。

Aktの下流でターゲットは何かというお話も思い出深くうかがいました。先生がいらっしゃった当時私もいたので、ハーバード境界で最もホットな話題の1つとなり、それも糖尿病だけでなく神経の領域先生も皆、Aktが何をリン酸化するか探し、ME GreenbergがFoxOを見つけたとき、皆シュンとしていたのを覚えています。その後、mTORCとか、いろいろなpathwayがある中で、ま

た植木先生の研究により、非常に見られている筋あるいは骨格のフェノタイプがFoxOの下流にあるのではないかといいた仮説もできるのでしょうか。

**植木** FoxOは1だけではなく、3, 4もあり、骨間筋では1と4がメインなので、今回の場合は、AktのノックアウトにFoxOの1と4のノックアウトを掛け合わせると、ほぼフェノタイプがレスキューされました。今我々は、若いマウス、高齢マウス、Aktのノックアウト、それからFoxO1/4ノックアウトで網羅的発現

解析とか、メタボローム解析で、何が違ってきていてどれが鍵分子なのか見つけようとしています。FoxO inhibitorはお金と時間がかかるのでほんの1ヵ月ぐらいいしか投与できませんでしたが、投与するとノックアウトマウスでも筋肉量の減少が部分的に抑制されたので、おそらく大部分がFoxOの下流にあるのではないかと考えて検索しています。

**浅原** ありがとうございます。

## 2. 運動器関連シンドロームの研究・治療について

**浅原** これまでにいただきました非常に貴重かつ興味深い情報、ご説明を踏まえて、次のテーマに移りたいと思います。疾患、発生・再生、あるいはエイジングでも結構ですが、それぞれ組織に焦点を当ててもう少しお話をうかがうことができたいと思います。

まず、齋藤先生にお話しいただいた軟骨は、運動器の中では変形性関節症に非常に関わるところであり、骨代謝学会においても今後さらに重要度を増してくるものと思います。齋藤先生は骨代謝と比べてまだまだ遅れている領域とおっしゃいましたが、その分、伸び代もあると思いますか、創薬という面でもまだまだチャレンジングなところにあると思います。今後の展開として、齋藤先生が主導となって実際にどのような布陣が敷けるのか、あるいはアプローチができるものかどうか。先ほどのお話では、化合物、抗体を使った治療も世界的に行われていて、専門ではない方もどんどん参入してトライアルが行われていますが、その関連の情報もご提供いただいてもよろしいでしょうか。

### ①OA・軟骨研究の現況・課題

**齋藤** 変形性関節症(OA)といわれると我々の世代はどうしても軟骨のことを考えますし、だからこそ私も軟骨に取り組んできました。この10年間程ではっ

きりしてきたのは、軟骨が削られ始める前にすでにいろいろなことが起きていることです。軟骨がすり減ると「OAだ」といわれますが、軟骨のすり減りがOAの源流というわけではないことが分かってきました。MRIの発達とコホートスタディの成果から、最近では、早期OAのトリガーは何か、最初に何が起きるのかといったことが話題になっています。例えば、半月板が外側に逸脱して本来あるべき位置よりも少し外にずれ始めることが指摘されています。半月板の逸脱の原因として、おそらくその前に靭帯が緩くなるのが関係するのではないかと我々は推論しています。特に女性の方は高齢になると関節が緩くなりますね。そこがOAの源流ではないかと私たちは考えてスタディを続けています。同じ考えの先生が結構いらっしゃると思います。つまり、結果として軟骨は駄目になりますが、始まりは靭帯や腱、結合組織だろうと思います。また基本的に軟骨には痛みを感じる神経がなく、ほとんどの痛みは滑膜もしくは軟骨の下にある軟骨下骨に由来するので、痛みをコントロールするためには骨への介入、滑膜への介入が必要になると思っています。そうして今、滑膜の研究が本当に盛んになっていますので、そこから新しいものが生まれるでしょう。

さらにいえば、関節疾患のかなりの部

分で免疫細胞マクロファージが悪さを仲介しているということが、リウマチの研究だけでなくOAの研究からもわかってきていますので、免疫学の素養のある人たちが参入してimmunomodulationによってOAを解決してくれるのではないのでしょうか。私の研究室にも東京大学大学院免疫学講座の高柳広先生の研究室の寄附講座から寺島明日香先生が来て指導してくれています。免疫学や、プロジェクトなど、基礎研究に詳しい方や、バイオインフォマティクスのスペシャリストの力を得ながら病態を解明しつつ、出口のところはまた別の方の力を得る、というようにせざるを得ないかなと思っています。

**浅原** ありがとうございます。軟骨が最終的なターゲットになり得るとしても、運動器としてもっと考えなければ治療に向かえないということですね。お名前の出た高柳先生、この座談会を企画された中島先生といった、骨免疫学を打ち立てられた先生方が日本を先導しておられますが、軟骨においても軟骨免疫学が必要ではないかという齋藤先生のご意見は、今後の研究の方向性として重要だと思いますし、齋藤先生がおっしゃるから非常に説得力があると思います。そしてすでに、実際に若手の先生方がそこに参入されているということでした。

## ②新しいOA治療薬誕生のための課題

**浅原** 植木先生はオステオサルコペニアまでみておられますが、軟骨あるいは腱も含めて運動器という観点からお考えを教えてくださいませんか。

**植木** 糖尿病の臨床医として、過体重でOAの人を大勢みています。OAがあると運動できなくなり肥満が進むという悪循環になるので、非常に大事な疾患であり、齋藤先生がおっしゃったような新しい薬が出てくると非常に良いなと思っています。ただ、予防的投与はなかなか難しいと思いますので、介入を始めるのはおそらく軟骨に障害が出てきてからということにならざるを得ないと思います。齋藤先生は、そのときの薬の効果に対する評価は非常に難しいと言われましたが、そのことは慢性腎臓病(CKD)の薬の場合とよく似ています。CKDから末期腎不全になるまでに非常に時間がかかるので、その効果を確認するために何十年もRCTを実施することは無理なので、効果判定として最近ではeGFRの低下のslopeを用いることが提唱されて、薬の効果を評価していいというように厚労省に認めてもらっています。軟骨のすり減り方をどうやって測るか私は詳しくないですが、2~3年見てそのスロープが緩やかになっていると効果があるとしなければ新しい薬が出てこないような気がします。

効果を見るための手段としては他のバイオマーカーでも何でもいいですし、炎症が減ったというものでいいかもしれませんが、PMDA(医薬品医療機器総合機構)はそれを認めてくれそうもないので、何かお考えがあったら教えてくださいなと思います。

**齋藤** ありがとうございます。現在、MRIは解像度が非常に向上し、軟骨の定量をある断面での厚さではなくてトータルのボリュームで計算できるソフトも出ていますし、年単位での軟骨の体積の変化などのデータも少しずつ出てきてい

ます。今後1~2年でどんどん臨床試験をすることができるようになるのではないかと思います。現に一部では評価として使われていると思いますが、課題もあります。後ほど話題になるかもしれませんが、現在では、脂肪由来の間葉系幹細胞を用いたOAの治療も安全性確保ベースで自費診療をできるようになっています。そうしてよくなると動き出します。アクティビティが上がると、「痛みがないわ」とおっしゃっている方の軟骨のすり減りが明らかに加速したというケースもあつたりするので、臨床試験ではその辺も問題になると予想されます。運動と付き合っていくこと、人生と向き合っていくことは本当に難しいと今感じています。

**浅原** ありがとうございます。植木先生からお話があったような肥満でメカニカルストレスによりOAが進行した患者さん、もう少し言えば、下肢の血行障害で切断に至る患者さんが整形外科に來られるというのが古典的なイメージとしてあります。齋藤先生、植木先生の研究成果をうかがうと、筋肉由来のようなもので軟骨に対するアナボリックな飛び道具が出ていないかと期待してしまいます。植木先生は今、筋と骨を注視しておられますが、いかがでしょうか。

**植木** 私は、軟骨特異的なインスリンシグナル伝達分子のノックアウトのデータについてはよく知らないのですが、作っていただけるのであれば非常に嬉しいですし、私の持っているものであればマウスを供給します。何かあると面白いなと思います。

**浅原** 筋肉から分泌されるものではマイオカインの研究がずいぶん進んでいますが、植木先生が見つけた作られたマウスからは、何か別の新しい成長因子が見つかってきそうに思います。いろいろな形で、よりグローバルに俯瞰的に見なければならぬと思います。

## ③腱・靭帯・線維軟骨の解析について

**浅原** 宿南先生、中道先生から、軟骨、

線維軟骨、関節、顎関節、椎間板も含めて、いかがでしょうか。

**宿南** 私たちは、腱・靭帯特異的に遺伝子を欠失するコンディショナルノックアウト(CKO)マウスや系譜解析に必要なCre recombinase(Cre)のドライバーマウスを複数作製しています。Scleraxis(Scx)のゲノム領域を使ったトランスジェンを使ってScxCreトランスジェニック(Tg)マウスを作製し、CreをScxの遺伝子座にノックイン(KI)して作製したScxCre KIマウスについても論文で報告しましたが<sup>22)</sup>、実をいえば、どれもベストと感じていないのです。細かい機能を明らかにしていく上で、足りない部分があります。プロモーターの強さとか、発現する部位の範囲とか、いろいろ問題があります。腱・靭帯特異的にCreを発現するドライバーマウスが欲しいということになると、私の研究室にマウスを使いたいという依頼が来るので提供していますが、CKOマウスを作ってみると、結構解釈が難しくなる場合もあります。Creのドライバーマウスの作製者としては、良い点と悪い点があることを把握して使い分けていますが、論文だけではうまく伝え切れていない部分もあります。腱・靭帯の場合は、ScxやMkxの発現領域でCreを発現するようなドライバーマウスを使えば良いかもしれないですが、線維軟骨に至っては、特異的にCreが発現するようなマウスもないので、機能解析をする道具はまだベストではないと感じながら、それでも、その中でどうすればうまく研究できるかなと考えながら進めています。

発現に関しては、シングルセル解析は技術的にどんどん進んでたくさん情報が出てくるとは思いますが、その情報を使って機能解析をする道具が追いついていないような気がします。Mkxの研究を続けてこられた浅原先生はその辺についてどのようにお考えですか。

**浅原** 植木先生、齋藤先生、中道先生のご研究も組織特異的な遺伝子改変マウス等の作製から始まっていると思います

ので、適切なCreを選ぶことの大切さをご承知と思います。腱においてはScxが一番メジャーですが、Mkxはまだ確かなエンハンサーが見つかっていませんのでCreをノックインする形になると思います。その場合、片側の遺伝子を潰してしまうとどうしてもヘテロの状態になりますので、できれば潰れないような形で後ろに入れてそれがクリーブされてCreが利くような形の開発が必要と考え、我々も作製しています。ベストの形に至るまでにまだもう少し時間がかかるかと思いますが、道具が揃ってきつつあることは確かであると思います。

**宿南** 私たちは生後のマウスで解析するために、ScxCre Tgマウスだけでなく、ScxCreERT2 Tgマウスも作っていますが、成長に伴って、Creの発現がだんだん落ちてきます。例えば、腱・靭帯の骨への付着部の近くではScxの発現はあまり高く保たれないのでそこでは使えません。ちなみに、まだ、論文発表はしていませんが、Tnmdのノックインマウスも作っています。ただ、TnmdはX染色体上の遺伝子なので<sup>23)</sup>、使いづらい部分もありますし、強さの点や特異性ももっとうまくコントロールできたらいいと思っています。

**浅原** ありがとうございます。この分野は、世界的に見て宿南先生やアメリカのSchweitzer博士のCreドライバーの作製によって大いに牽引していただいたと思っています。今後、宿南先生が注目されているところまで行き着くために、シングルセル解析だけではわからなかったところまでわかるような機能解析が求められているような気がします。

#### ④ 腱の変性の研究とは

**浅原** 中道先生は腱、軟骨も含めて、お考えはいかがでしょう。

**中道** 先ほど齋藤先生が話された、関節自体の変性はどこから来るのか、オリジンは何かということについては、私も齋藤先生と同意見で、腱・靭帯から来るのではないかと考えています。ただ、そ

ういう伏線基礎研究をするにあたり、何をもちょう変性とするかについてまだきちんと定義されていないのではないかと、分子生物学的な視点からあまり研究されていないのではないかとと思っています。1980年代頃のスタディを見ますと、バイオメカニカルには高齢者の腱も若年者の腱もあまり変わらないというデータがあったりしつつも、実際にそれを組織学的に見ると実は高齢者の腱にはタイプIIIコラーゲンが増えてきているといった特徴があります。まずはそのところをきちんと押さえて、何をもちょう変性とするかきちんと定義することが基礎研究では大事ではないかと思っています。

**浅原** ありがとうございます。

#### ⑤ 組織研究におけるデータベース構築の現状について

**浅原** 以前、日本結合組織学会に呼んでいただいたときに、結合組織とは何ぞやということを変更して勉強させていただきました。腱・靭帯の立ち位置について「何にも属さない不活性な組織」と書かれています。その程度の認識でしかないということは、まだまだ伸びしろがあることでもあると感じます。こうした研究を支える上で現在、ヒトゲノム情報の解析や、そこからもう一歩進んで組織ごとのトランスクリプトーム解析が進んでいます。最近も免疫あるいはリウマチの分野で、東京大学の藤尾圭志先生を中心として多くの世界的成果が日本からも出ています。そうした研究のベースになるものとして幾つかデータベースも構築されています。例えば、Human Cell Atlas(HCA)において、先生方が注視されている組織についてはどの程度デポジットされているのでしょうか。

植木先生の分野で、例えば膝臓ですとかなり詳細にデポジットされているものなのでしょうか。

**植木** 膝臓の場合、膝臓移植のような1型糖尿病に対する移植医療が盛んなのでストックはありますが、この分野ではエスニシティの差がかなりあることが

分かっているのですが、HCAがどの人種を対象にしているかが、疾患を考える上でかなり重要です。糖尿病の場合は特にその点が重要です。太りにくくインスリンの分泌が低いのがアジア人の特徴ですから、果たしてちゃんと集められているかどうか。日本人の場合、脳死ドナーは非常に少ないですし、膝臓の提供は亡くなった方からなので結構難しいのです。我々が本当に知りたいデータがどの程度集積されているかどうか。まだまだ難しいのではないかなと思います。

**浅原** ありがとうございます。

齋藤先生、筋肉そして運動器全体のデータ集積についてお考えを聞かせていただけますでしょうか。

**齋藤** ありがとうございます。ヒトに関するデータについては、外科的な切除サンプルから解析したデータは結構充実してきているように思っています。関節の関連では軟骨や滑膜のデータは非常にいろいろ出てきていると思います。ただ、どうしても疾患のものですから、正常を知りたいときには苦慮します。当然、正常サンプルは切れませんし、切る機会もなかなかありません。最近、新生児から取った組織を解析した論文を見ましたが、実際にどの程度正常だったかというデータはありません。これから皆が共有できるような、各年代での健常者のデータみたいなものがシェアできると思います。

中道先生がおっしゃっていた靭帯の研究が遅れていることに関してですが、なかなか靭帯を切れないことがあります。人工関節では軟骨とか骨とか滑膜を取れますが、靭帯は人工関節にした後に残さなければいけないので絶対に取れません。なかなか切れない組織についてはデータが増えないので、どうしても研究から取り残されるのかなと思います。

**浅原** ありがとうございます。非常に重要なご意見ばかりいただきました。

植木先生からは、ヒトのデータベースにおいては人種間の差異が重要ですが、アジア人あるいは特に日本人向けのデー

タはまだ不十分ではないかというご意見でした。

齋藤先生からは、手術サンプルや検体からのデータはどうしても病気の例になり、日本では本当の意味で正常のデータが取りづらい状況にあることを指摘していただいたと思います。現在、特にGWASとSNP, sQTL, R/qtl, そうした遺伝子発現組織ごとの遺伝子発現とSNPの関係が非常に注目されて疾患とのつながりが強固に見出されている中、私たちが今興味を持っている運動器においてもより詳細な、充実した、正確なデータが欲しいところです。

宿南先生、中道先生のお考えはいかが

でしょうか。

**宿南** 歯科領域でも、GWASによるアプローチはあるかと思いますが、まだ、大きな成果が上がっていないと思います。私は、10年前の2013年に歯学部に戻りましたが、もうとくに明らかにされているだろうと思っていた下顎前突症などについても、原因がはっきりわかっていないことを知って、理化学研究所の池川志郎先生と共同研究を始めました。いろいろ試行錯誤して、GWASもアプローチとしては必要になってくるかもしれません。

**浅原** ありがとうございます。池川先生のようなトップランナーと組んでも

一筋縄ではいかないこともあるんですね。

**宿南** 結果が出れば、また、お話しさせていただきたいと思います。

**中道** さきほどお話ししたPIEZOは西アフリカ系の人種の方に特定のものでしたが、その発見から刺激を受けて、日本人にもそういったものがないか見ていくのは面白いだろうと発想し、PIEZOに限らず、広くレセプターを対象としてGWAS解析を行い、運動能力とつながるようなところを見ていくことを1つのプロジェクトに決めました。現在、順天堂大学の先生方とも相談しながら進捗しているところです。

**浅原** ありがとうございます。

### 3. 運動器研究におけるホットピックスより

**浅原** 2022年にも運動器研究のホットピックスがいくつかありました。いくつか振り返りたいと思います。まず齋藤先生、Runx2とRunx3とOAについて論じた論文<sup>24)</sup>のご紹介をお願いします。

#### ①善玉としてのRunx2

**齋藤** ありがとうございます。これはメインストリームの最近の潮流というよりも、一昔前の研究から続いている、軟骨への発現を制御する転写因子の研究です。Runxファミリーの3つ、Runx1, Runx2, Runx3の中にはOAにとって良いものと悪いものがあって、悪いRunx2といえども、実は本来の役割としては良い作用もする大事なものだよという内容です。私は、十余年前に発表したHIF-2Aの論文<sup>25)</sup>もそうですが、従来から「軟骨とか組織を変性させるよくない遺伝子だ」みたいに論文を作ってきました。骨格を司る中心的な転写因子であるRunx2は、ヘテロにするとOAがある程度抑制されるとする論文を数グループが出し、我々も出したことがあります。すると、「OAが減る」「OAが抑えられる」「この遺伝子はよくない遺伝子だ」とするわけですが、良くない遺伝子とは何だろうと、ずっと引っかかっ

ていました。生体に不利益な作用だけを持っている遺伝子はないと思うので、間違ったところに間違った場面で発現している(misexpression)とか、発現の量が多過ぎるということだろうなど。Runx2は軟骨から骨に変えていく軟骨内骨化の最後を担うというニュアンスがあり、軟骨の足場を分解して骨の足場に変えていくところを一部担っていて、それがOAを促進してしまうわけです。Runx2を軟骨でヘテロノックアウトするとこの作用が適度に抑制されるので、OA進行は抑制されます。一方、Runx2を完全にノックアウトすると、OAは反対に促進してしまいます。炎症条件下でSox9が減っていく状況でのみ、Runx2はII型コラーゲン、アグリカンといった基質の遺伝子の転写を肩代わりするニュアンスがあって、現に炎症環境ではRunx2はこれらの遺伝子のエンハンサーにちゃんと駆けつけていることをChIP-seq(クロマチン免疫沈降シーケンス)でも示すことができました。正当に評価してあげるといわけではないですが、誤解されているようなところに正しく光を当て直すことができましたのではないかなと思っています。別の研究でRunx1とRunx3は軟骨にとって非常に良い善玉であることがい

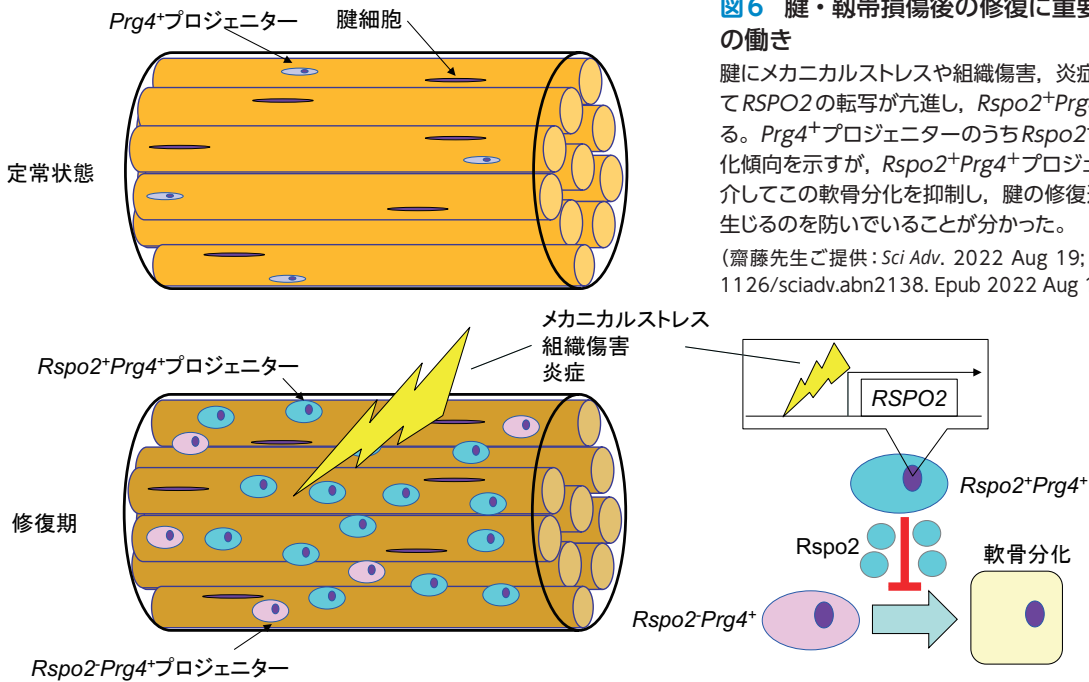
ろいろなデータから透けて見えていたので、今回、Runx1については別の論文にして、Runx2とRunx3をセットにしました。

**浅原** ありがとうございます。本当に要らない遺伝子というものはないのであって、context-dependentであることをgeneticで証明されました。植木先生の20年にわたる研究成果にも通ずるものがあるように思いました。

#### ②RSPO2を分泌するプロジェニター細胞の発見

**浅原** 昨年の先生方の大きな仕事では、池川志郎先生(理化学研究所)を中心としたSNP解析が起点になっていたかと思っています。今日のトピックスの1つであります腱・靭帯における再生についても皆様から情報を頂ければと思います。まず、齋藤先生の業績であります、RSPO2を分泌するプロジェニター細胞の発見<sup>26)</sup>についてご紹介いただければと思います。

**齋藤** ありがとうございます。RSPO2は、理研の池川志郎先生を中心として日本の幾つかの整形外科のグループが力を合わせてオールジャパンで後縦靭帯骨化症(OPLL)の原因遺伝子、疾患感受性候補遺伝子を見つけようというス



**図6 腱・靭帯損傷後の修復に重要なプロジェニター細胞の働き**

腱にメカニカルストレスや組織傷害、炎症が生じると、NF- $\kappa$ Bを介してRSPO2の転写が亢進し、 $Rspo2^+Prg4^+$ プロジェニターが出現する。 $Prg4^+$ プロジェニターのうち $Rspo2^-$ のプロジェニターは軟骨分化傾向を示すが、 $Rspo2^+Prg4^+$ プロジェニターはRSPO2の分泌を介してこの軟骨分化を抑制し、腱の修復過程で異所性軟骨内骨化が生じるのを防いでいることが分かった。

(齋藤先生ご提供: *Sci Adv.* 2022 Aug 19; 8(33): eabn2138. doi: 10.1126/sciadv.abn2138. Epub 2022 Aug 19. の成果を基に著者が作成)

タディの中から出てきたものです。有力な疾患感受性候補遺伝子の1つとして2014年にNature Geneticsより発表されました<sup>27)</sup>。RSPO2はWntシグナル活性化因子としてのサイトカインですので、いかにも骨を作ったりしそうだということで、そのときからコンソーシアムに入れていただいてRSPO2の研究を担当させていただきましたが、それとは完全に別個の研究として、先ほど少し触れたルブリシン (PRG4) の研究も進めてきました。ルブリシン (PRG4) は関節の表面、滑膜の表面、腱・靭帯の表面などに分泌されている、表面をぬるりとさせるプロテオグリカン的一种です。PRG4を発現する細胞はプロジェニターを持っています。2015年に、関節表層のルブリシン陽性細胞はプロジェニターであることが別のラボから発表になり<sup>28)</sup>、それ以来私はPRG4に興味を持ってきました。PRG4の研究についても、RSPO2に携わっていた院生の立花直寛先生に担当してもらいましたが、完全に別個のスタディで、PRG4をトラッキングできるマウスを使ってアキレス腱のPRG4の作用を見るという内容でした。そうするうち、「シングルセルをやるとPRG4陽性細胞の中で1つだけRSPO2を出すサ

ブセットが出てくる」と彼が言い出したのです。それは全然違うスタディだった2つが1つになった瞬間でした。彼はずっとRSPO2にも携わってくれていたので、RSPO2がプロジェニターを規定する遺伝子である、中胚葉系のプロジェニターの中で最も未分化なプロジェニターがRSPO2陽性PRG4陽性サブセットではないかということに気付いたわけです。以来、そのプロジェニター細胞を主役に立てたスタディとなりました。

振り返ってみますと、私はかつて靭帯のプロジェニター細胞といえば、後に靭帯に分化して靭帯をつくる前駆細胞のようなものと理解していたのですが、このプロジェニターはRSPO2分泌を介し、腱・靭帯損傷後の修復過程において本来出来てはならない軟骨や骨の発生を防ぐ指示を出すディレクターとしての細胞であって、自分自身は靭帯になる気配は特になさそうな感じなのです(図6)。場を仕切るような役割をしているプロジェニター細胞を見つけたかなと思っています。プロジェニター細胞の1つの役割として他のスタディでもそういうことは報告されてきています。現にヒューマンでもRSPO2の疾患感受性のSNPを持っている方はRSPO2の発現が減ります。

池川先生とも何回かディスカッションさせていただきましたが、どうやらプロジェニター細胞がRSPO2を十分に出不せないため、靭帯や腱の修復過程において間違っ軟骨を作ってしまった道を外れる細胞が増えてくる。その後、それらは骨になるので、適切な修復を誘導できなかった結果OPLLが出てくるのではないかな。こういった変化はとても緩やかで時間がかかるため、若い時期には発症しにくく、人生の最後の方に疾患として現れるのだろうと考えられます。この論文で証明できなかったことがまだ結構あるので今もスタディを続けています。

**浅原** ありがとうございます。この齋藤先生の論文は宿南先生が発表された論文<sup>29)</sup>ともども、2022年の二大論文ではないかと思っています。

### ③ iPS細胞から効率良く腱細胞を分化誘導する系を確立

**浅原** 宿南先生のご研究成果は再生医療にも使えるのではないかと期待も持っていますが、いかがでしょうか。

**宿南** 私たちは、自分達で確立したScxGFP Tgマウス胚の線維芽細胞から作ったiPS細胞を使って、腱細胞の分化誘導系を構築しました。私たちは、

Embryoid Bodyは使わず、培養皿上でステップワイズに分化誘導しています。まず、間葉系前駆細胞を誘導し、そこからTGF- $\beta$ 2を用いて腱細胞を分化させます。2019年の7月まで私の研究室においてScxGFP iPS細胞のプロジェクトを進めていた吉本由紀先生（現在東京医科歯科大学）が東京都健康長寿医療センターに移って、上住聡芳先生（現在九州大学生体防御医学研究所）と一緒に仕事を始めました。FACS解析の結果から、分化誘導の過程で不均一性が出てくることもわかったので、シングルセルRNA Seq解析をやってみようという話になって、2022年の3月に論文を発表しました<sup>30)</sup>。シングルセルRNA Seq解析でも、以前、私達が腱・靭帯と軟骨との連結部を形成する際に重要な細胞集団であるというこ

とを報告したScxとSox9の両方を発現する細胞について<sup>31)</sup>、情報が得られています。Scx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup>細胞は多分化能を持っていて、肩腱板の修復過程でも重要な役割を果たしています<sup>32)</sup>。腱細胞は、腱から分離してしまうとScxの発現も、成熟分化マーカーであるTnmdの発現も急激に下がってしまい、脱分化のような状態になります。多能性幹細胞から効率良く腱細胞を分化誘導できることがわかったので、再生医療に応用できればいいと思っています。

これから論文を発表しようとしているところですが、ScxTomato Tgマウスと、秋山治彦先生（岐阜大学）が作られたSox9EGFP KIマウスを交配すると、Scx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup>細胞の発現局在を非常に細かく解析することが出来ます。

ScxTomato;Sox9EGFPレポーターマウス胚を透明化して深部観察をすると、非常に興味深い3次元的な組織の観察も出来ます。硬組織に近い部分では、Scx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup>細胞から多くの腱細胞が分化します。靭帯細胞はほとんどScx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup>細胞由来ですが、その一方で、全くSox9を発現せずに分化する腱細胞もいます。そこがどう振り分けられているかについて今はまだわかっていないと思います。ScxとSox9が両方発現するといっても同じレベルで発現しているわけではなく、場所によっては発現の勾配があり、かなり不均一性があることはScxTomato;Sox9EGFPレポーターマウスを解析するとわかって来たので、これから報告したいと思っています。

浅原 ありがとうございます。

## 4. 質問コーナー

浅原 本日の最後は、質問コーナーで締められたらと思います。

糖尿病学会会長の植木先生のご研究成果は運動器と密接に関わっています。しかもゲームチェンジャーになるようなマウスを作製されました。そこでまず、植木先生に質問がございましたらお願いします。齋藤先生からいかがでしょうか。

### ①関節痛を抑制する回路の存否について

齋藤 筋肉に関していろいろな興味があるのうがいます。筋肉が放出するマイオカインには、関節痛を抑制するような目星が付いているものはあるのでしょうか。または、その逆のものはあるのでしょうか。例えば関節が悪くなってくると胚葉を介して筋肉が痩せるのかなどかつて思っていたのですが、最近ではよく、動かさなくなるはるか以前に別のメカニズムで萎縮が起きるのかというぐらい痛みが出てから萎縮が進むスピードが速いと感じることもあります。関節と筋肉のinteraction, 症状も含めて、何か話題になっているもの、あるいは可能性があ

りそうなものはございますか。

植木 私自身はそういう目で研究しているわけではないのですが、おそらくあるのではないかと思います。私のラボではいかにもありそうな神経ネットワークを介した制御について全くやっていませんが、痛みについて考えると骨格筋から中枢を介していろいろな臓器にフィードバックしている回路は絶対にあると思います。骨格筋と関節のinteractionの場合、マイオカインを介しているのか、あるいは神経ネットワークを介しているかはわかりませんが、必ずあると思います。研究している人はおそらくおられると思います。私は今、先ほど申し上げたように動脈硬化モデルですとかアルツハイマーモデルといろいろ掛け合わせていますが、もし関節やOAのモデルマウスみたいなのがあれば今回のマウスを掛け合わせてフェノタイプがどうなるのかということのをマーカーとして探ることができたら非常に面白いだろうと思います。

齋藤 ありがとうございます。

### ②骨格筋率と脂肪率のコントロールについて

浅原 宿南先生、いかがですか。

宿南 最近、私は、体重を落とすことに熱心に取り組んでいます。人間ドックに行くに気になることもいろいろあるので、昨年の秋から体重を落としてみました。家系的に骨粗鬆症は大丈夫のような気がしているのですが、サルコペニアが心配なので、骨格筋率を上げることを今年の目標にしています。サルコペニア肥満は本当に怖いと思っています。それで、いつも気になるのが、体重が落ちても、骨格筋と体脂肪の比率があまり変わらないことです。食べ物を摂取する量を少なくすれば体重は減りますが、あまり比率はコントロールできないのです。何となく感覚的にできると思うのは、運動をすれば骨格筋率が上がるというところですが、そこら辺のメカニズムも分からないのですが、とにかく、経験的にやっています。実際、骨格筋率と体脂肪率はどうのようにコントロールされているのでしょうか。

植木 難しい質問です。脂肪細胞は余

剰のエネルギーを脂肪として蓄えているということになります。蓄えられるためにはインスリンの作用が不可欠です。油を食べて脂肪が増えると思っている人が多いのですが、全然そんなことはなくて、炭水化物をたくさん食べてインスリンがたくさん出ている状態が一番脂肪の付きやすい状態です。皮下脂肪は悪い脂肪ではないのでいいのですが、日本人は皮下脂肪蓄積のキャパシティが非常に少なく、内臓脂肪や直接肝臓や筋肉に貯ってしまうという傾向があります。残念ながらその理由はよくわかりません。炭水化物を食べ過ぎるとそうなるので、先生が体重を減らす必要があるとは思いますが、異所性の脂肪蓄積を防いで筋肉量を保つには、なるべくタンパク質を中心としたおかずをたくさん食べる必要があると思います。

運動すると筋肉が付きますが、それには運動で一回筋肉を壊して satellite cell を活性化させることが必要で、その後タンパク質を食べると筋肉がよく付くことも知られています。アミノ酸を取り込むためにもインスリンは必要なので、しっかりインスリンを分泌させるためには一定量の炭水化物を取る必要がありますが、その量はなるべく少なめに、おかずをたくさん食べるようにする。有酸素運動は筋肉量にはあまり関係ないので筋トレのようなレジスタンス運動をする。それから、おかず、特にタンパク質を多めに摂取するのが、宿南先生がおっしゃるような理想的な体組成をつくるためにはいいのではないかと思います。

**宿南** 運動の後にそういう食事をするといういいことですか？ 運動前だと効果はないのでしょうか。

**植木** 運動後の方が、筋肉が壊れて再生が盛んな時期にタンパク質が入るのでいいといわれています。とはいえ、時間のご都合があるでしょうから、どこかでちゃんと運動すればいいかと思います。

**宿南** なるほど。やはり体を動かすことは骨格筋率を上げるためには必要なのですね。

**植木** スクワットみたいな運動が一番いいわけですが、それはジムなどに行かないと難しいので、患者さんには散歩の時に、階段を上ったり坂道を上ったりするとレジスタンス運動の要素が入るのでどうですかと申し上げています。

**宿南** ありがとうございます。

**浅原** 聞き入ってしまいました。テレビで放映していただくと喜ばれるお話ですね。ありがとうございます。

### ③運動・食事と腱の再生・増殖について

**浅原** 中道先生、いかがですか。

**中道** 細かいところの質問になりますが、私もマイオカインにとっても興味があり、すぐ隣にある腱には作用しないのかなといつも思っています。作用しているとすれば、先生も言われたように、神経系を介したようなものかもしれません。また、単純に考えると、もし2つの組織間で血流のような直接的な interaction があれば作用する可能性は一段と高まるのではないかと考えています。しかしそうした交換、例えば筋肉からパラテノンの中を介して毛細管のところで interaction があるといった情報についてあまりよく知りません。もし先生がご存じであれば、教えていただきたいと思っています。

**植木** 私は全くわかりませんが、上田泰己先生（東京大学/理化学研究所）が手がけているように透明化をしてみるとわかるかもしれません。ものすごく面白いと思います。

逆に中道先生にお聞きします。エスニシティの問題以外に私が一番興味を抱いているのは運動と食事です。例えば腱の再生が起きたり、増殖が起きたり、強くなるといったことが起きたら、先生がおっしゃったようなマイオカインでも神経でもどちらでもいいですが、そういうものも役に立っているような気がします。それは実際にあるものでしょうか。

**中道** 我々が今、マウスのレベルで見ている実験では、例えばPIEZO1の恒常

活性マウスに運動をさせると、もともと太かった腱がさらに太くなるというフェノタイプが見えます。おそらく、そうした機械的な刺激が筋肉の収縮の変化を介して何らかの形で腱へのシグナルを強くさせた結果、腱が太くなるという関係性はあると思います。

**植木** 腱が太くなったときに筋肉は増えていかないのですか。

**中道** 私のモデルでは筋肉が少し減っているのです。少し負荷が強過ぎたのか、筋重量は減るのですが腱は太くなるというアンバランスな結果が出ていますので、モデルとしてどうだったかなと今考えているところです。

**植木** 栄養を奪い合っていると、血流の問題でいえば骨格筋の血流がむしろ減少するような可能性もあるということですか。

**中道** 腱の代謝が盛んになった結果、筋肉の代謝は減るというようなエネルギーの取り合いという可能性は確かにあるかもしれないですね。

**植木** あまりそういうことを考えたことがなかったのですがとても興味深そうかがいました。マウスモデルでも患者さんでもぜひ見たいと思います。

**浅原** ありがとうございます。中道先生が発表した論文に示されていますが、トランスクリプトームワイドに腱を見ていても筋の遺伝子群の発現が一括して下がっているという傾向が見えていますので、何らかの相反的な動きがあるかとも、腱主体でもいい方向性があるかなと思われれます。その辺で、想像を超えるようなことが起きているような気がします。

### ④患者さんに適した治療について

**浅原** 植木先生から質問がございましたらお願いします。

**植木** ありがとうございます。今日の中程で話題になりましたが、様々な疾患に対してゲノムという遺伝的なバックグラウンドがあって、糖尿病も含めてポリジェニックリスクスコアみたいなも

のも計算されるようになってきていますが、その使い方は差別の問題も含めて非常に難しいと思います。ヒトが、特に現代人が曝される環境は変えようがないのに、ゲノムだけをわかっていても本当に病気から逃れられるのかどうかよくわからないからです。

ただ、変えられるファクターがいくつかあって、そのゲノミクスのバックグラウンドを持っている人が何か疾患にかかったとき、pharmacogenomics (ゲノム薬理学) のように、こういう薬が効きやすいであるとか、あるいは変えられる要因としては、もしかしたら例えばメタゲノム (metagenom) が違うと、それが出しているものが胆汁酸なのか、いろいろな代謝産物なのかはわかりませんが有り得るのではないかと思います。今、肝臓では

腸管との連携がたくさんいわれていますが、腸管との連携が筋肉とか腱とか骨などに影響を及ぼしている研究というのはどのぐらいなされているのか、それともなされていないのか、あるいは可能性があるのかどうかをぜひ先生方からうかがいたいと思っています。

**浅原** 齋藤先生にお答えいただけるとありがたいです。いかがでしょうか。

**齋藤** そうならないといけないと思いますが、運動器疾患の研究はまだそのステージに至っていないかと思っています。至っていない理由としては、研究の遅れもありますが、個人差が大きいこともあります。特に関節疾患は非常に個人差が大きく、多因子ですが、今でも「OA」と一括りになっています。その中にどうい

ただ始まったばかりだと思います。今後、そうした分類が進み、各カテゴリーの患者さんがどういうメカニズムで重症化していくかが分かってくると、植木先生がおっしゃったように、それぞれの患者さんに適した治療や、その基盤となるサイエンスも一歩先に進んでいくのではないかと思います。ちょっと周回遅れかなと、自戒の念を込めて今思います。

**浅原** ありがとうございます。植木先生のご質問と齋藤先生のご返答から、我々が向かうべき先、そして今のリミテーションが見えたと思います。本日は大変勉強させていただきました。ありがとうございます。

時間になりましたので、終了とさせていただきます。先生方、ありがとうございました。(了)

## 参考文献

1. Yazici Y, et al. Lorecivivint, a Novel Intraarticular CDC-like Kinase 2 and Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A Inhibitor and Wnt Pathway Modulator for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase II Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(10): 1694-1706. doi: 10.1002/art.41315.
2. Eckstein F, et al. Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(8): 1062-1069. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219181.
3. Kaji DA, Montero AM, Patel R, Huang AH. Transcriptional profiling of mESC-derived tendon and fibrocartilage cell fate switch. *Nat Commun.* 2021; 12: 4208. doi:10.1038/s41467-021-24535-5.
4. Schwartz AG, Long F, Thomopoulos S. Enthesis fibrocartilage cells originate from a population of Hedgehog-responsive cells modulated by the loading environment. *Development.* 2015; 142: 196-206. doi:10.1242/dev.112714.
5. Kawamoto T, Kawamoto K. Preparation of Thin Frozen Sections from Nonfixed and Undecalcified Hard Tissues Using Kawamoto's Film Method (2020). *Methods Mol Biol.* 2021; 2230: 259-81. doi:10.1007/978-1-0716-1028-2\_15.
6. Ito Y, Toriuchi N, Yoshitaka T, Ueno-Kudoh H, Sato T, Yokoyama S, Nishida K, Akimoto T, Takahashi M, Miyaki S, Asahara H. The Mohawk homeobox gene is a critical regulator of tendon differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 10538-10542.
7. Murchison ND, Price BA, Conner DA, et al. Regulation of tendon differentiation by scleraxis distinguishes force-transmitting tendons from muscle-anchoring tendons. *Development.* 2007; 134: 2697-708.
8. Nakamichi R, Ito Y, Inui M, et al. Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs. *Nat Commun.* 2016; 7: 12503.
9. Ma A, Cahalan S, LaMonte G, Grubaugh ND, Zeng W, Murthy SM, Paytas E, Gamini R, Lukacs V, Whitwam T, Loud M, Lohia R, Berry L, Khan SM, Janse CJ, Bandell M, Schmedt C, Wengelnik K, Su AI, Honore E, Winzeler EA, Andersen KG, Patapoutian A. Common PIEZO1 allele in African populations causes RBC dehydration and attenuates plasmodium infection. *Cell.* 2018; 173(2): 443-455.e12. 443-455.e12.
10. Nakamichi R., Ma S, Nonoyama T, Chiba T, Kurimoto R, Ohzono H, Olmer M, Shukunami C, Fuku N, Wang G, Morrison E, Pitsiladis Y, Ozaki T, D'Lima D, Lotz M, Patapoutian A, Asahara H. The mechanosensitive ion channel PIEZO1 is expressed in tendons and regulates physical performance. *Science Translational Medicine.* 2022; 14(647): eabj5557.
11. Passini FS, Jaeger PK, Saab AS, Hanlon S, Chittim NA, Arlt MJ, Ferrari KD, Haenni D, Caprara S, Bollhalder M, Niederöst B, Horvath AN, Götschi T, Ma S, Passini-Tall B, Fucntese SF, Blache U, Silván U, Weber B, Silbernagel KG, Snedeker JG. Shear-stress sensing by PIEZO1 regulates tendon stiffness in rodents and influences jumping performance in humans. *Nat Biomed Eng.* 2021; 5(12): 1457-1471.
12. Hirata Y, Nomura K, Kato D, Tachibana Y, Niikura T, Uchiyama K, Hosooka T, Fukui T, Oe K, Kuroda R, Hara Y, Adachi T, Shibasaki K, Wake H, Ogawa W. A Piezo1/KLF15/IL-6 axis mediates immobilization-induced muscle atrophy. *J Clin Invest.* 2022; 132: 1-13



13. Sasako T, Umehara T, Soeda K, Kaneko K, Suzuki M, Kobayashi N, Okazaki Y, Tamura-Nakano M, Chiba T, Accili D, Kahn CR, Noda T, Asahara H, Yamauchi T, Kadowaki T, & Ueki K. Deletion of skeletal muscle Akt1/2 causes osteosarcopenia and reduces lifespan in mice. *Nat Commun.* 2022; 13: 5655.
14. Kimura KD, Tissenbaum, Liu Y, Ruvkun G. daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science.* 1997; 277: 942-946.
15. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ., Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science.* 2000; 289: 2122-2125.
16. Ueki K, Okada T, Hu J, Liew CW, Assmann A, Dahlgren GM, Peters JL, Shackman JG, Zhang M, Artner I, Satin L S, Stein R, Holzenberger M, Kennedy RT, Kahn C R, Kulkarni RN. Total insulin and IGF-I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes. *Nat Genet.* 2006; 38: 583-588.
17. Bruning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Horsch D, Accili D, Goodyear L J, Kahn CR. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell.* 1998; 2: 559-569.
18. Hayashi T, Hirshman MF, Kurth E J, Winder WW, Goodyear L J. Evidence for 5' AMP-activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glucose transport. *Diabetes.* 1998; 47: 1369-1373.
19. Hirata Y, Nomura K, Senga Y, Okada Y, Kobayashi K, Okamoto S, Minokoshi Y, Imamura M, Takeda S, Hosooka T, Ogawa W. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis. *JCI Insight.* 2019; 4.
20. Sugimoto K, Tabara Y, Ikegami H, Takata Y, Kamide K, Ikezoe T, Kiyoshige E, Makutani Y, Onuma H, Gondo Y, Ikebe K, Ichihashi N, Tsuboyama T, Matsuda F, Kohara K, Kabayama M, Fukuda M, Katsuya T, Osawa H, Hiromine Y, Rakugi H. Hyperglycemia in non-obese patients with type 2 diabetes is associated with low muscle mass: The Multicenter Study for Clarifying Evidence for Sarcopenia in Patients with Diabetes Mellitus. *J Diabetes Investig.* 2019; 10(6): 1471-1479.
21. Demontis F, Perrimon N. FOXO/4E-BP signaling in *Drosophila* muscles regulates organism-wide proteostasis during aging. *Cell.* 2010; 143: 813-825.
22. Yoshimoto Y, Takimoto A, Watanabe H, Hiraki Y, Kondoh G, Shukunami C. Scleraxis is required for maturation of tissue domains for proper integration of the musculoskeletal system. *Sci Rep.* 2017; 7: 45010. doi:10.1038/srep45010.
23. Shukunami C, Takimoto A, Nishizaki Y, Yoshimoto Y, Tanaka S, Miura S, Watanabe H, Sakuma T, Yamamoto T, Kondoh G, Hiraki Y. Scleraxis is a transcriptional activator that regulates the expression of Tenomodulin, a marker of mature tenocytes and ligamentocytes. *Sci Rep.* 2018; 8: 3155. doi:10.1038/s41598-018-21194-3.
24. Saito T, et al. Runx2 and Runx3 differentially regulate articular chondrocytes during surgically induced osteoarthritis development. *Nat Commun.* 2022; 13(1): 6187. doi: 10.1038/s41467-022-33744-5.
25. Saito T, et al. Transcriptional regulation of endochondral ossification by HIF-2α during skeletal growth and osteoarthritis development. *Nat Med.* 2010; 16(6): 678-86. doi: 10.1038/nm.2146.
26. Saito T, et al. RSPO2 defines a distinct undifferentiated progenitor in the tendon/ligament and suppresses ectopic ossification. *Sci Adv.* 2022; 8(33): eabn2138. doi: 10.1126/sciadv.abn2138.
27. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet.* 2014; 46(9): 1012-6. doi: 10.1038/ng.3045.
28. Kozhemyakina E, et al. Identification of a Prg4-expressing articular cartilage progenitor cell population in mice. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1261-73. doi: 10.1002/art.39030.
29. Shukunami C, Saito T, et al. Tenogenic Induction From Induced Pluripotent Stem Cells Unveils The trajectory Towards Tenocyte Differentiation. *Front Cell Dev Biol.* 2022; 10: 780038. doi: 10.3389/fcell.2022.780038.
30. Yoshimoto Y, Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Tanaka K, Yu X, Kurosawa T, Yambe S, Maehara K, Ohkawa Y, Sotomaru Y, Shukunami C. Tenogenic Induction From Induced Pluripotent Stem Cells Unveils the Trajectory Towards Tenocyte Differentiation. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10: 780038. doi:10.3389/fcell.2022.780038.
31. Sugimoto Y, Takimoto A, Akiyama H, Kist R, Scherer G, Nakamura T, Hiraki Y, Shukunami C. Scx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup> progenitors contribute to the establishment of the junction between cartilage and tendon/ligament. *Development.* 2013; 140: 2280-8. doi:10.1242/dev.096354.
32. Ideo K, Tokunaga T, Shukunami C, Takimoto A, Yoshimoto Y, Yonemitsu R, Karasugi T, Mizuta H, Hiraki Y, Miyamoto T. Role of Scx<sup>+</sup>/Sox9<sup>+</sup> cells as potential progenitor cells for postnatal supraspinatus enthesis formation and healing after injury in mice. *PLoS One.* 2020; 15: e0242286. doi:10.1371/journal.pone.0242286.

#### 骨・軟骨・筋科学 Update 2023年春号 (第4号)

発行日：2023年3月20日

発行：JSBMR 一般社団法人 日本骨代謝学会 The Japanese Society for Bone and Mineral Research

制作：国際医学出版株式会社