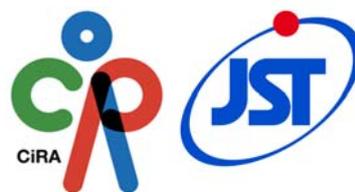


News Release



京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)
科学技術振興機構(JST)

植物由来成分であるプテロシン B は SIK3 を阻害し 変形性関節症の治療薬開発のリード化合物となる。

ポイント

- 変形性関節症^{注1}の治療ターゲットとして SIK3^{注2}というタンパク質を同定した
- SIK3 の働きを阻害する物質として食用植物に含まれているプテロシン B^{注3}を見出した
- プテロシン B が変形性関節症治療薬開発のヒント(リード化合物^{注4})となる

1. 要旨

箭原康人大学院生(やはら やすひと:京都大学 CiRA/富山大学)および妻木範行教授(つまき のりゆき:京都大学 CiRA)らの研究グループは、竹森洋プロジェクトリーダー(たけもり ひろし:医薬基盤・健康・栄養研究所)らと共同で、プテロシン B という物質が変形性関節症に効果があることを明らかにしました。

加齢とともに関節の軟骨は薄くなり、変形性関節症の患者数も増加します。妻木教授らの研究グループは薬剤誘導により *Sik3* 遺伝子を欠失するマウスを作製したところ、*Sik3* を欠失したマウスでは関節軟骨が厚くなり、変形性関節症の進行が抑えられました。さらに *Sik3* の阻害剤として食用植物由来の物質であるプテロシン B を同定しました。プテロシン B をマウスの関節に投与すると、変形性関節症の進行が抑えられました。以上の結果から変形性関節症の治療ターゲットとして SIK3 が有用であると考えられました。また、プテロシン B は変形性関節症の薬のリード化合物になりえると考えられます。

この研究成果は 2016 年 3 月 24 日 10 時(英国時間)に英国科学誌「Nature Communications」でオンライン公開されました。

2. 研究の背景

関節軟骨は骨の末端を覆い、関節がなめらかな動きをするために必要です。軟骨が変性すると変形性関節症となります。変形性関節症のリスク要因としては、加齢や関節への過剰な負荷、メタボリックシンドロームがあります。加齢によって関節軟骨が薄くなること、また加齢とともに変形性関節症の患者さんの数が増えることはよく知られていますが、軟骨が薄くなること変形性関節症の原因となるかどうかは不明でした。

これまでの研究で、変形性関節症の軟骨細胞は、通常の軟骨細胞に比べてより成熟した細胞(肥大軟骨細胞)の性質を持っていることがわかっていました。また、妻木教授らのグループは *Sik3* 遺伝子を欠失したマウスでは、軟骨細胞の成熟が抑制され、軟骨細胞が増えることを見いだしました。今回の研究では SIK3 と変形性関節症との関係に着目しました。

3. 研究結果

1. 変形性関節症には SIK3 が関与している

変形性関節症の患者さんの軟骨では、より症状が重症であるほど活性型の SIK3 が検出される細胞の数が多く、SIK3 の疾患への関与が考えられました。そして、薬剤により *Sik3* 遺伝子を欠失させたマウスの関節軟骨を観察したところ、軟骨層がより厚くなっていました (Fig. 1)。またマウスに変形性関節症が起こりやすくなる手術を行ったところ (半月板切離モデル)、*Sik3* 欠失マウスは *Sik3* 遺伝子を持つマウスと比較して変形性関節症になりにくいという結果となりました。

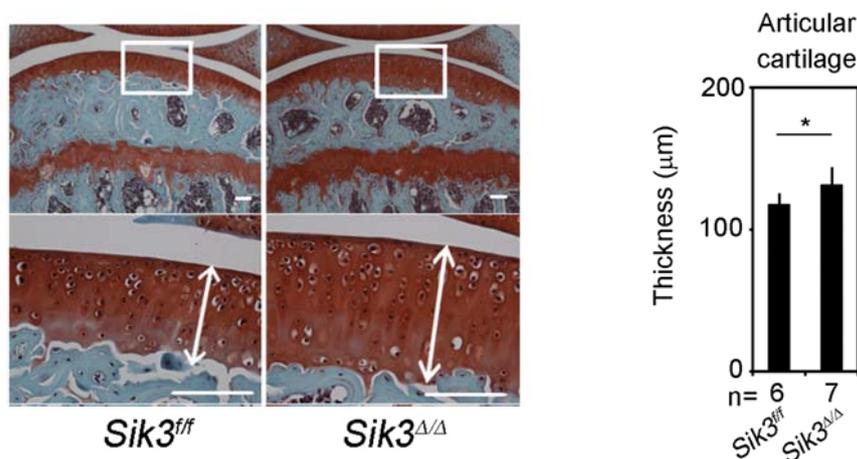


Fig. 1 軟骨の厚さの比較

Sik3^{ff}: *Sik3* を持つマウス *Sik3^{Δ/Δ}*: *Sik3* 欠失マウス Articular cartilage: 関節軟骨

赤く染まった部分が軟骨細胞の部分。右側のグラフは数値化したもの。

t-test * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ スケールバー: 100 μm

2. プテロシン B が変形性関節症を緩和する

Sik3 のシグナル伝達系を抑制する化合物をスクリーニングし、今回調べた植物成分由来の化合物ライブラリーの中で、プテロシン B が *Sik3* の活性を抑制することを明らかにしました。そこで、変形性関節症モデルのマウスの関節にプテロシン B を注入すると、変形性関節症の症状をおさえました (Fig. 2)。

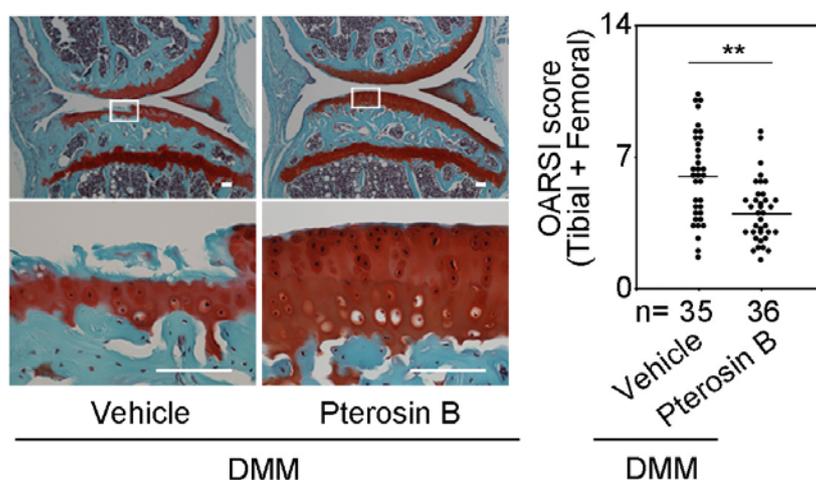


Fig. 2 半月板切離モデルでの抑制効果

Vehicle: コントロール Pterostein B: プテロシン B 投与 DMM: 半月板切離

OARSI score: 変形性関節症の重症度を表す指標 数値が高いほど症状が重い

Mann-Whitney test. ** $P < 0.01$, スケールバー: 100 μm

3. プテロシン B はヒト軟骨細胞の肥大化も抑える

ヒト健常者の iPS 細胞から軟骨を作製し、軟骨細胞が肥大化する環境でプテロシン B を加えて 4 週間培養しました。するとプテロシン B は軟骨細胞が肥大化するのを抑制しました (Fig. 3)。

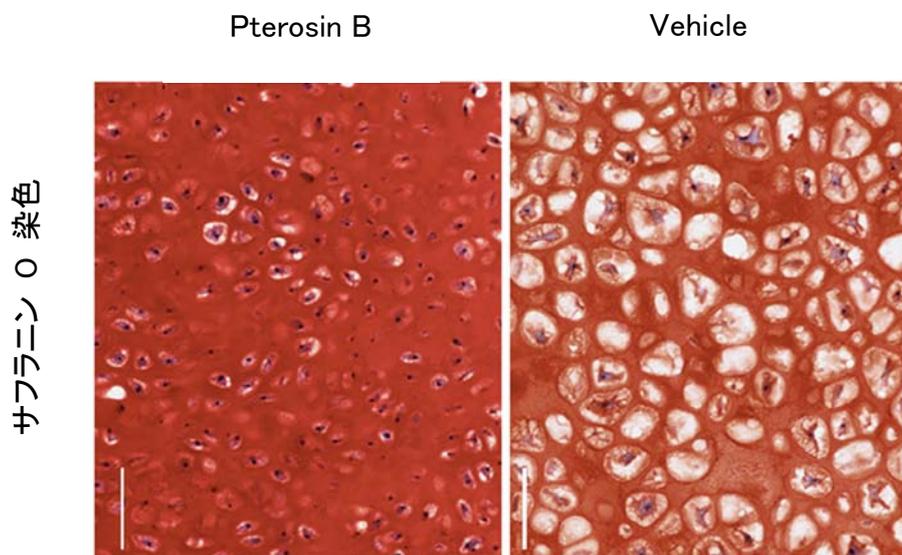


Fig. 3 ヒト iPS 細胞由来の軟骨細胞へのプテロシンの効果

Pterostatin B: プテロシン B 添加

Vehicle: プテロシン B なし

サフラニン O: 軟骨を赤く染める試薬

スケールバー: 100 μ m

4. まとめ

今回の研究結果から、*Sik3* 遺伝子の欠失やプテロシン B により *Sik3* シグナルを抑制すると、マウスにおいて軟骨細胞の成熟を抑制し、軟骨層がより厚くなること、また、マウスが変形性関節症になるのを抑えることがわかりました。これらの結果から、*SIK3* は変形性関節症の治療ターゲットとなりうることが明らかになりました。また、プテロシン B は変形性関節症の治療薬のリード化合物となることが期待されます。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“Pterostatin B prevents chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis in mice by inhibiting *Sik3*”

○ ジャーナル名

Nature Communications

○ 著者

Yasuhito Yahara^{1,2}, Hiroshi Takemori³, Minoru Okada¹, Azuma Kosai¹, Akihiro Yamashita¹, Tomohito Kobayashi¹, Kaori Fujita¹, Yumi Itoh³, Masahiro Nakamura¹, Hiroyuki Fuchino⁴, Nobuo Kawahara⁴, Naoshi Fukui⁵, Akira Watanabe¹, Tomoatsu Kimura² and Noriyuki Tsumaki¹

○ 著者の所属機関

1. 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
2. 富山大学医学部
3. 医薬基盤・健康・栄養研究所 代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト
4. 医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター
5. 東京大学大学院生命科学研究科

6. 本研究への支援

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- 科学技術振興機構 CREST (研究期間:平成 21 年 10 月～平成 26 年 3 月)
- 日本学術振興会 科研費 基盤研究 A (研究期間:平成 27 年 4 月～平成 30 年 3 月(予定))
- AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点(拠点 B) (研究期間:平成 25 年 4 月～平成 35 年 3 月(予定))

7. 用語説明

注 1) 変形性関節症

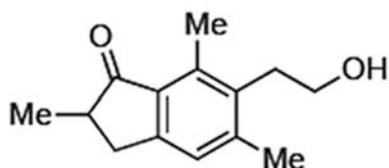
膝や足の付け根、肘、肩などの関節に痛みや腫れが現れる病気。年齢が高くなるほど多く、男性よりも女性の患者さんが多い。膝の変形性関節症の方だけでも日本では 2400 万人以上いるとも推定される。

注 2) SIK3、Sik3

塩誘導性キナーゼ (Salt Inducible Kinase) の一種。タンパク質をリン酸化して細胞内の情報伝達に関与するタンパク質およびそのタンパク質をコードする遺伝子のこと。ここではマウスのタンパク質・遺伝子を “Sik3” と表記し、“Sik3” と同じ機能をすると考えられるヒトのタンパク質・遺伝子を “SIK3” と表記していません。

注 3) プテロシン B

ワラビに含まれ発がん物質として知られるプタキロサイドが、アク抜き過程でアルカリに晒された結果、生じるものがプテロシン B。プテロシン B は安定な物質で発がん性はない。



注 4) リード化合物

薬を開発する上で出発点となる化合物のこと。多くの場合はこのままでは薬とはならず、この化合物の形を変更することでより良い(効果が強い、副作用が少ない、壊れにくいなど)化合物を探し、改良が加えられる。