

公募助成「腎不全病態研究助成」研究サマリー

研究名	PTH 以外の骨形成促進に関与する因子についての網羅的解析
所属機関	昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門
氏名	溝渕正英
<p>背景：重度の二次性副甲状腺機能亢進症症例では、著明な PTH 上昇を伴う高代謝回転骨を呈し、骨量は低下するが、副甲状腺摘出術（PTx）を施行すると、術後数ヶ月は骨形成が促進し、骨量の増加がみられる。この状態は hungry bone syndrome（HBS）と呼ばれるが、HBS でみられる骨形成促進は PTH 非依存性であり、骨形成促進の機序は不明である。</p> <p>マイクロ RNA（miRNA）は 20～24 塩基の小分子 RNA であり、遺伝子の転写後修飾を介して標的遺伝子の発現を制御する。この制御機序には標的 mRNA の内部切断と翻訳抑制がある。miRNA は様々な生体機能や病態に関与しており、骨形成や骨吸収への関与も示されている（Osteoporosis Int 28: 1191-1213, 2017）。また、様々な細胞から放出された miRNA は血中を介して応答細胞に到達し機能する。このことから血中 miRNA は病態の surrogate marker としてのみならず、組織内で病態自体に関与するとも考えられている。本研究では、HBS 時の骨形成の著明な促進に着目し、PTH 以外の骨形成促進に関与する因子として miRNA に焦点を絞り、網羅的に解析することを目的とした。</p> <p>方法：重度の二次性副甲状腺機能亢進症のために PTx を施行され、術後に顕著な HBS を呈した 3 例と、PTx 未施行の二次性副甲状腺機能亢進症の 3 例をコントロール症例として解析対象とした。PTx 施行症例は、術後に血中 Ca 濃度の低下、ALP の上昇が最も顕著であった時期が HBS の極期であると想定されたため、その時点の血清を採取し、miRNA を網羅的に解析した。また、ヒト間葉系幹細胞を用いて、PTx 前後で発現変化のあった miRNA により間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化の程度を検討した。</p> <p>結果と結論：血清から total RNA を抽出し、GeneChip miRNA 4.0Array により miRNA 発現を網羅的に解析した結果、PTx 後に has-miR-3613-3p と has-miR-4668-5p は発現が有意に上昇し、has-mir-7515 と has-mir-8075 は発現が有意に低下していた。コントロールとの比較では has-miR-3613-3p と has-miR-4668-5p は発現低下がみられた。一方、has-mir-7515 は発現低下、has-mir-8075 は発現に変化がなかった。PTx 前およびコントロールのいずれの比較でも発現が低下していた has-mir-7515 に焦点をあて、ヒト間葉系幹細胞に has-mir-7515 を導入し、骨芽細胞分化への影響を検討したが、分化への影響はみられなかった。これらの結果から本研究では、PTx 前後に発現が変化した血清中の miRNA で、骨芽細胞分化を直接修飾する miRNA は確認できなかった。</p> <p>これらの結果から本研究では、PTx 前後に発現が変化した血清中の miRNA で、骨芽細胞分化を直接修飾する miRNA は確認できなかった。</p>	