

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	骨ネットワーク医学の分子基盤の解明と臨床応用
研究機関・部局・職名	慶應義塾大学・医学部・特任准教授
氏名	竹田 秀

【研究目的】

高齢化社会を迎えた我が国において、骨粗鬆症をはじめとした運動器疾患の患者数は飛躍的に増大している。世界保健機関（WHO）は BONE AND JOINT DECADE 2000-2010 を提唱し、運動器疾患の克服を目指した研究を推進してきた。また、医療経済的にも骨関連疾患は最も伸び率の高い領域の一つであり、その病態解明と効果的な治療法の創出は急務である。こうした背景のもと、骨形成、骨吸収の分子機構の解明は骨粗鬆症の病態の理解に直結し、また骨粗鬆症の治療という臨床的側面から考えても大きな意義を持つ。最近、「心腎連関」や「脂肪血管連関」などの名称に示されるように、臓器、組織間の機能連関、相互作用による新たな代謝調節機構が注目を集めている。このことは、臓器志向型の研究が一定の成果をあげた一方、単一臓器に注目した研究手法の限界を反映するものであり、多細胞生物である生体を全体として理解し、臓器間ネットワークに着目した研究を推進することにより、未知の高次調節機能を見出しうることを強く示唆している。骨代謝領域もその例外ではなく、報告者のグループは、食欲を抑制する脂肪組織由来ホルモンであるレプチンが、脳、交感神経系を介して骨形成や（竹田ら Cell 2000, Cell 2002）、骨吸収を調節すること（竹田ら PNAS 2004, Nature 2005）、さらに、食欲調節ペプチド、ニューロメジンU（NMU）が脳に作用して骨形成を抑制すること（竹田ら Nat Med 2007）などを世界に先駆けて見出し、骨が骨外臓器により代謝調節を受けることを提唱するに至った。

本研究では、骨組織を中心に、脳、糖代謝、エネルギー代謝、消化管などとの多臓器間の代謝コミュニケーションをネットワークとして捉え（ネットワーク医学）、臓器横断的な視点からその統合的理解を目指した。

具体的には、1) 骨から脳へのフィードバックシグナルの解明、2) 消化管による骨代謝調節機構の解明、3) 骨・ビタミンによるエネルギー代謝調節の分子機構の解明の3点を計画した。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>当初の研究目的について、十分な進捗状況である。</p> <p>本研究では1) 骨から脳へのフィードバックシグナルの解明 2) 消化管による骨代謝調節機構の解明 3) 骨・ビタミンによるエネルギー代謝調節の分子機構の解明を目的としている。すなわち、骨を中心とした脳、脂肪組織、消化管などの様々な臓器が互いに代謝を調節する“骨ネットワーク”に着目した検討である。1)、2)、3)の各課題について、十分な研究成果がえられている。特に、感覚神経系による骨代謝制御の重要性を明確に示したこと、ビタミン E が破骨細胞融合の制御を介した骨量の規定因子の一つであることを明らかにしたことは大きな成果である。研究成果はトップジャーナルに発表されており、メディアにも取り上げられている。</p> <p>研究のマネジメントも適切に行われている。</p> <p>LS110 廃止理由 (科学研究費助成事業 基盤研究(A)の採択)</p>

② 目的の達成状況
<p>・ 所期の目的が (<input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p>
<p>課題とした1)、2)、3) について、所期の目的は達成されている。</p>

③ 研究の成果
<p>・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/> ある ・ <input type="checkbox"/> ない)</p>
<p>・ ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/> 創出された ・ <input type="checkbox"/> 創出されなかった)</p>
<p>・ 当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/> ある ・ <input checked="" type="checkbox"/> ない)</p>
<p>骨から脳へのフィードバックシグナルの解明 2) 消化管による骨代謝調節機構の解明 3) 骨・ビタミンによるエネルギー代謝調節の分子機構の解明 が課題であるが、1) では骨形成時に、感覚神経が骨に侵入してくることが重要であることを示した。2) ではグレリンの骨代謝調節作用は、骨芽細胞を介すること明らかとした。3) ではビタミン E が破骨細胞融合の制御を介した骨量の規定因子の一つであることを明らかにした。</p> <p>感覚神経による骨代謝制御に関する研究は、ブレークスルーともいえるべき成果であろう。</p>

④ 研究成果の効果
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>我が国が直面している超高齢者社会では、骨粗しょう症などの QOL を著しく損なう疾患に対応する必要性が極めて高い。本研究の成果は整形領域だけでなく消化器、栄養代謝などの多くの分野に貢献することが期待される。今回の結果は創薬へつながり、かつ国民の栄養管理などに大きな示唆を与える。</p>

⑤ 研究実施マネジメントの状況
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)
<p>適切に行われている。</p> <p>研究体制は十分であり、経費の執行も適切である。研究成果はトップジャーナルに多数報告されている。多くのメディアにも取り上げられ、一般市民に向けての発信もなされている。</p>