

令和 7 年 10 月 29 日
愛 媛 大 学

骨の成長を適切に調節する新たなメカニズムを解明 ～幼少期の栄養のバランスが身長に影響～

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門・大学院医学系研究科病態生理学講座の柳原裕太特定助教、今井祐記教授らの研究グループは、愛媛大学大学院医学系研究科整形外科学講座の高尾正樹教授、九州大学生体防御医学研究所の馬場健史教授らとの共同研究により、後天的な遺伝子発現制御を司る DNA メチル基転移酵素 (Dnmt1) が成長板軟骨細胞のエネルギー代謝の調節を介して骨の伸長を適切に制御していることを解明しました。

後天的な遺伝子発現制御機構は、生活習慣によって影響を受け、細胞の状態を変化させ、体の発育や疾患の発症等に関わってきます。しかしながら、Dnmt1 が、どのように細胞の機能を制御しているのか、定かではありませんでした。今回の研究では、成長板軟骨細胞に発現している Dnmt1 が、細胞内のエネルギー代謝を適切に調節することで、長管骨の長さを規定していることを明らかにしました。本研究は、遺伝的要因だけでなく、後天的な要因（栄養の種類等）により軟骨細胞の機能を制御して骨の長さを決定することを提示しており、骨の発育不良や変形性関節症などの予防・治療方法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、Nature Research が発行する「Nature Communications」の電子版に、令和7年11月4日（火）19時（日本時間）に公開されます。

つきましては、下記のとおり記者説明会を実施しますので、ぜひ取材くださいますようお願いいたします。報道解禁日時は、令和7年11月4日（火）19時（日本時間）です。

記

日 時：令和 7 年 10 月 31 日（金）14:00～

※説明会終了後、希望者を対象としたラボの見学ツアーを計画しています

場 所：愛媛大学医学部 管理棟3階 大会議室（東温市志津川454）

会見者：愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門/

大学院医学系研究科病態生理学講座 教授 今井祐記
特定助教 柳原裕太

本件に関する問い合わせ先

愛媛大学先端研究院プロテオサイエンスセンター
病態生理解析部門 今井 祐記

Tel: 089-960-5925

Mail: y-imai@m.ehime-u.ac.jp

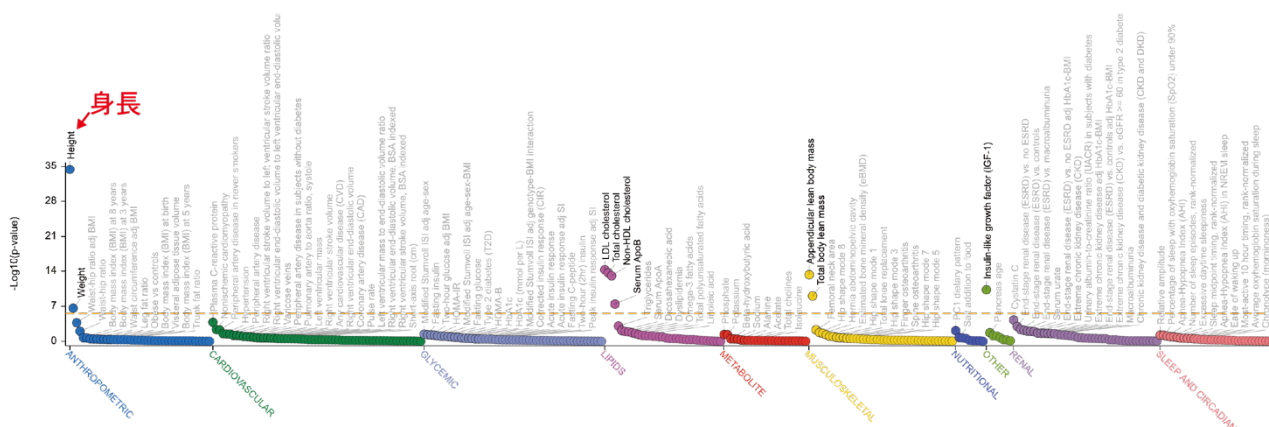
※送付資料5枚（本紙を含む）

【研究の背景と経緯】

軟骨細胞 (chondrocyte) は、骨や体の骨格ができるときに重要な役割を果たします。腕や脚など多くの骨は、「軟骨内骨化」という仕組みで作られます。軟骨内骨化は、軟骨細胞が集まり、骨のもとになる「軟骨の足場」を作る方法です。その後、軟骨細胞が成熟して、最終的に骨に置き換わることで、骨が成長します。細胞が様々な役割を果たすために成熟する過程には、「エピジェネティクス」という、DNA の配列を変えずに遺伝子の働きを調節する仕組みが関わります。その中で特に重要なのが「DNA メチル化 (注1)」という仕組みです。DNA メチル化は、遺伝子のスイッチをオフにして働きを抑える役割があります。DNA メチル化状態を正しく維持するためには、Dnmt1 (注2) という酵素が必要です。しかしながら、Dnmt1 が骨や軟骨でどのように働くかはこれまで不明でした。そこで、本研究では、Dnmt1 が骨の成長にどのような役割を担っているのか明らかにすることを目的としました。

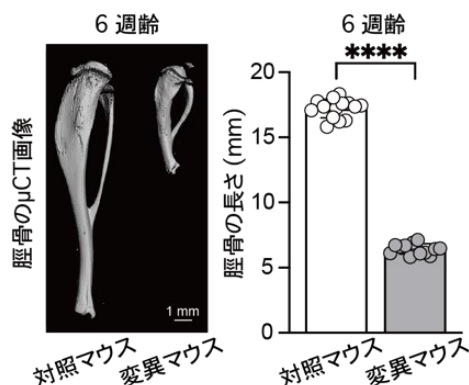
【研究の内容】

研究チームは、骨の発達における Dnmt1 の役割を調べるために、「MSK-KP」という筋骨格系データベースを使い、DNMT1 と人の特徴との関係を調べました。その結果、DNMT1 の遺伝子の変化は「身長」と特に強く関係していることがわかりました (図1)。



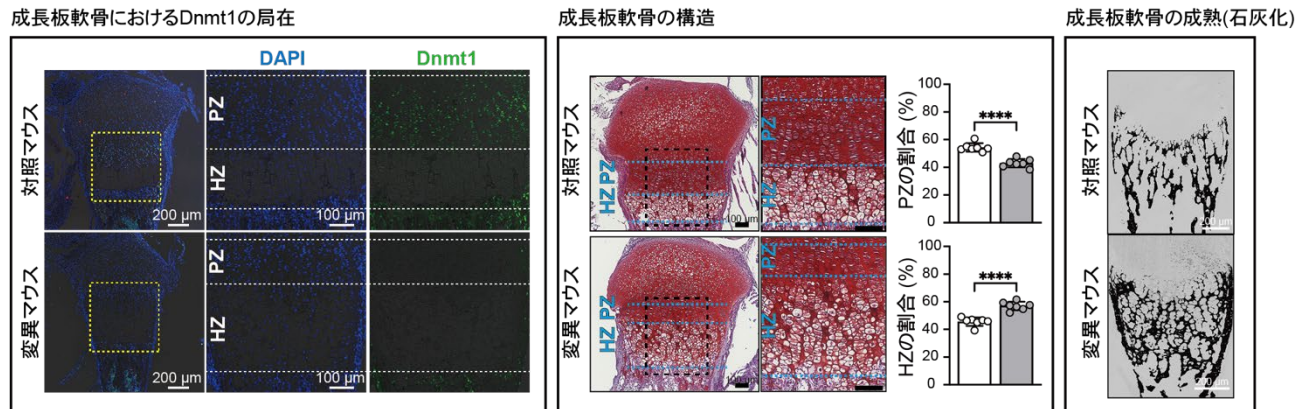
【図1】MSK-KP による、DNMT1 と人の特徴との関係

そこで、四肢の間葉系細胞 (軟骨細胞の前駆細胞) 特異的に、Dnmt1 を欠損させるマウス (変異マウス) を作出し、四肢の骨の長さを観察しました。その結果、対照マウスと比較して、変異マウスでは、脚の骨である脛骨の長さが半分以下に短縮しました (図2)。



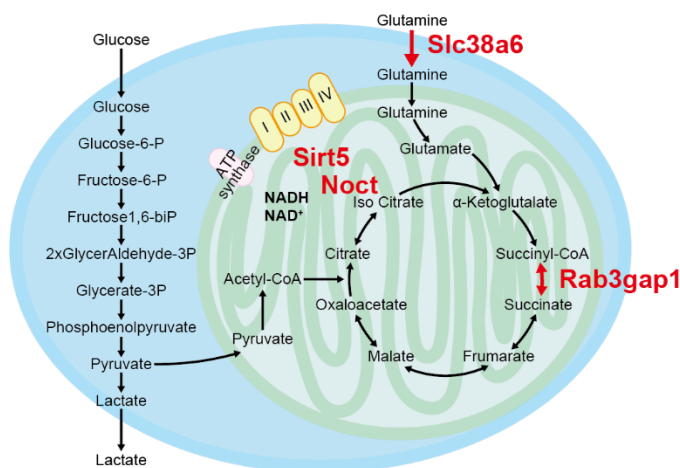
【図2】6 週齢マウスの脛骨の長さ

1 週齢のマウスの発達途中の脛骨を、より詳細に解析した結果、Dnmt1 は骨の伸長に重要な成長板軟骨（注 3）の増殖軟骨層（PZ）に存在していることが明らかになりました。さらに変異マウスでは PZ の割合が減少し、成熟した軟骨である肥大軟骨層（HZ）の割合が増加、さらに骨へと置き換わる過程である石灰化（注 4）の亢進が観察されました（図 3）。これらの結果は、変異マウスで軟骨細胞の成熟が促進していることを示しています。



【図3】成長板軟骨における Dnmt1 の局在と成長板軟骨の構造および成熟
（DAPI:細胞核、PZ:増殖軟骨層、HZ:肥大軟骨層）

この Dnmt1 が減少したことを起因とする成長板軟骨の異常および骨長の短縮の原因を究明するために、対照マウスと変異マウスの関節軟骨の RNA シーケンス（注 5）およびメチル化 DNA 領域シーケンス（注 6）を実施し、Dnmt1 が直接発現を制御している遺伝子の同定を試みしました。その結果、Dnmt1 は細胞内のエネルギー代謝に関わる遺伝子のスイッチングに関係していることが明らかとなりました（図 4）。

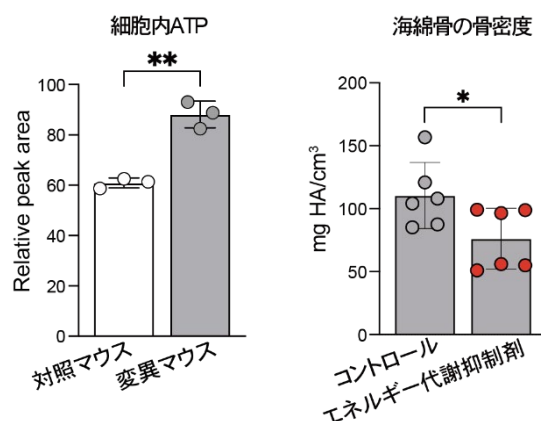


遺伝子発現量の倍率（対照マウス vs 変異マウス）

遺伝子名	培養細胞		生体組織
	成熟前	成熟後	
Noct	278倍	132倍	94倍
Slc38a6	221倍	87倍	62倍
Rab3gap1	114倍	81倍	21倍
Sirt5	107倍	79倍	494倍

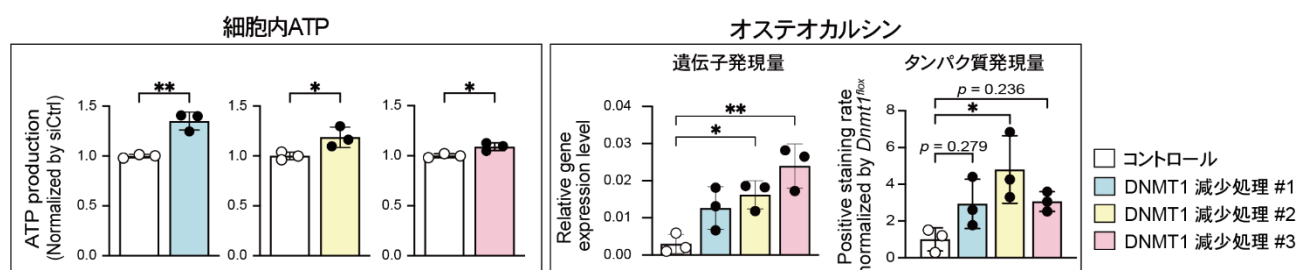
【図4】Dnmt1 によって直接発現を制御される遺伝子（赤字）と遺伝子発現量の比較

実際に、変異マウスの軟骨細胞内エネルギー代謝は亢進しており、エネルギー代謝を抑制すると、変異マウスで促進していた軟骨細胞の成熟を抑えることができました（図5）。



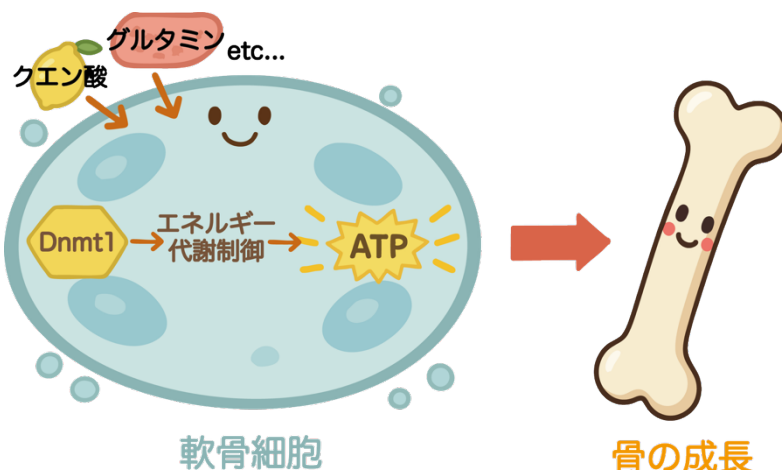
【図5】軟骨細胞内エネルギー量（左）とエネルギー代謝抑制剤を投与したマウスの骨密度（右）

最後に、この Dnmt1 によるエネルギー代謝制御機構がヒトの軟骨細胞においても働いているのか確認するために、手術で切除された軟骨組織から軟骨細胞を単離し、実験を行いました。ヒトの軟骨細胞の Dnmt1 を 3 パターンの実験的手法で減少させると、マウスと同様にエネルギー代謝が亢進し、軟骨細胞の成熟の指標（オステオカルシン）も増加しました（図 6）。



【図 6】ヒト軟骨細胞内エネルギー量（左）と軟骨細胞の成熟指標オステオカルシン量（右）

以上の結果から、Dnmt1 はエネルギー代謝を制御し、骨の成長を正常に促していることを解明しました（図 7）。今回の発見により、適切な栄養素の摂取やエネルギー代謝の制御が骨の発育不良や変形性関節症などの予防・治療方法の開発につながることを期待されます。



【図 7】本研究で解明された、Dnmt1 による骨の成長制御の概念図。

本イラストは AI (ChatGPT/DALL・E) により生成し、編集。

【論文情報】

掲載誌: Nature Communications

題名: Dnmt1 determines bone length by regulating energy metabolism of growth plate chondrocytes

(Dnmt1 は、成長板軟骨細胞におけるエネルギー代謝を調節することによって、骨長を規定する。)

著者: Yuta Yanagihara, Masatomo Takahashi, Yoshihiro Izumi, Tomofumi Kinoshita, Masaki Takao, Takeshi Bamba, Yuuki Imai

責任著者: 今井祐記

【用語説明】

注1: DNA メチル化

体を構成する細胞はすべて同じ DNA を持っていますが、どの遺伝子を使うかは細胞の種類によって異なります。DNA メチル化は、遺伝子の発現スイッチを「オフ」にする仕組みで、必要なときに必要な遺伝子だけが働くように調整しています。

注2: Dnmt1 (DNA methyltransferase 1)

DNA メチル化を行う酵素のひとつで、細胞分裂する際に、親細胞の DNA メチル化情報をコピーして分裂後の細胞に引き継ぎます。これによって、細胞の機能が正しく継承されます。

注3: 成長板軟骨

骨の端にある軟骨領域で、ここで軟骨細胞が増殖・成熟することで、骨が伸長します。

注4: 石灰化

体内でカルシウムやリン（骨の主要成分）が集積し、軟らかい組織が硬くなる現象です。成長板軟骨で、この石灰化が起こることで、骨が成長します。

注5: RNA シーケンス

次世代シーケンサーと呼ばれる塩基配列を読み解く機器を用いて、遺伝子（メッセンジャーRNA）の発現量を網羅的に解析する手法。

注6: メチル化 DNA 領域シーケンス

次世代シーケンサーと呼ばれる塩基配列を読み解く機器を用いて、メチル化されている DNA 領域を網羅的に解析する手法。