

京都府公立大学法人両大学連携・共同研究支援事業研究成果

事項	所属	職名	氏名
研究代表者	京都府立心身障害者福祉センター附属 リハビリテーション病院 京都府立医科大学 歯科口腔科学	歯科医長/ 講師（併任）	足立 哲也
研究組織の 体制	京都府立大学 無機材料化学研究室	講師	斧田 宏明
研究の名称	ラマン分光法による疾患特異的iPS細胞より作製した骨組織の解析と創薬応用		
研究の キーワード	ラマン分光法 低ホスファターゼ症 骨形成不全症		
研究の概要	<p>低ホスファターゼ症（Hypophosphatasia: HPP）や骨形成不全症（Osteogenesis Imperfecta: OI）は骨脆弱性による易骨折性などの症状を呈する先天性骨系統疾患である。OIはI型コラーゲンの形成不全、HPPは組織非特異型アルカリホスファターゼ（TNALP）の活性低下が原因とされているが、これらの疾患における石灰化プロセスやハイドロキシアパタイト（HAp）の結晶化度、コラーゲンの立体配向については詳しく理解されていない。</p> <p>アメリカ国立衛生研究所（NIH）は2001年に、骨の強度は骨密度が7割と骨質が3割で決まると報告している。骨密度とは骨の主成分であるハイドロキシアパタイト（HAp）の空間密度であり、骨質とはHApの結晶化度およびコラーゲンの立体配向から規定される尺度である。これまでにう蝕（むし歯）や骨粗しょう症などの硬組織疾患において、重症度と骨質との間に因果関係があることが示唆されている。従来の研究でカルシウム沈着量や骨関連遺伝子の発現の調査は行われてきたが、骨質そのものの違いについて詳しく議論されてこなかった。従来の解析法は細胞と骨基質の構造を破壊してしまうものがほとんどであり、先天性骨疾患の病態を理解するためには、骨質をありのままの状態で解析できる手段が求められている。</p> <p>こうした理由から、非破壊かつ非接触で物質の結晶構造を解析できるラマン分光法に着目した。ラマン分光法を用いて疾患患者由来iPS細胞より分化誘導させた骨芽細胞の骨質（HAp結晶化度およびコラーゲン配向性）を解析する。また、これまでに有効性が示されている薬剤治療やゲノム編集が骨質にどのような影響を与えているのかを明らかにし、骨量のみならず骨質を改善する新規治療法を模索する。</p> <p>本研究は、これまで未解明な部分の多かった先天性骨疾患の骨質に着目したものであり、骨質の状態を解明することで病態解明や新規治療法の確立に資するものと考えられる。</p>		

	 <p>図. 健全乳歯と比較し、HPP乳歯は歯根の生理的吸収は認められない。HPP大腿骨は正常大腿骨と比較すると短縮骨密度も低い。</p>
<p>研究の背景</p>	<p>本研究では、OIおよびHPPの細胞・骨組織の骨質のラマン解析を行うことで、骨系統疾患に特異的なバイオマーカーを探索する。さらに疾患患者から採取したiPS細胞を分化誘導させた骨芽細胞のHAp結晶構造およびコラーゲンの立体構造をラマン分光法によって解析する。これらを健常者から採取したものと比較するほか、薬剤治療を行ったものとの比較も行い、骨質にどのような影響を与えるか評価する。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>本研究では、OIおよびHPPの細胞・骨組織における骨質のラマン解析を行うことで、骨系統疾患に特異的なバイオマーカーを見出した。</p> <p>本研究により、骨系統疾患に特徴的なバイオマーカーをラマンでモニタリングし、薬剤が骨質にどのような影響を与えるか確認することができれば、骨系統疾患の新たな治療薬の開発につながる事が期待できる。本事業のデータは、知財になり得るため、現段階では研究成果の公開は慎重に行う。</p>
<p>地域への研究成果の還元状況</p>	<p>本研究によって先天性骨系統疾患の病態を解明できれば新規治療法の確立につながり、ゆくゆくは京都府民の健康増進に寄与すると考えられる。</p>
<p>研究成果が両大学連携にもたらす意義</p>	<p>本研究は医学や生物学のみでは解決できなかった課題に工学の技術を交えることで解決しようとする試みである。ラマン分光法を含め分光学的手法は近年医学や生命科学分野での応用が進んでおり、医学系と工学系の連携研究の実例を示すことになる。</p>
<p>研究発表</p>	<p>国際学術雑誌(2023年12月ごろ)、国内外学会(第45回日本バイオマテリアル学会大会 2023年11月ごろ)で成果報告を行う予定である。</p>