

2022 年 6 月 8 日(水)

Circular RNA circStag1 promotes bone regeneration by interacting with HuR

Chen G, Long C, Wang S, Wang Z, Chen X, Tang W, He X, Bao Z, Tan B, Zhao J, Xie Y, Li Z, Yang D, Xiao G, Peng S.

Bone Res 10(1):32, 2022 doi: 10.1038/s41413-022-00208-x

環状 RNA の circStag1 は、HuR と相互作用することにより骨の再生を促進する

閉経後骨粗鬆症は、骨粗鬆症の主な要因の一つであり、骨折を起こすと要介護や寝たきりになることも多くあり、大きな社会的問題になっている。現在、閉経後骨粗鬆症の治療薬として、ビスホスホネート製剤の投与が行われているが、ビスホスホネート製剤の長期投与は骨壊死などの副作用を起こすことが知られているため、新たな治療法の確立が急がれる。

近年、環状RNA (circRNA) がRNA結合タンパクと相互作用し、疾患の発症予防に寄与する事例が報告されている。そこで、本論文は、閉経後骨粗鬆症患者の骨組織においてdownregulateされるcircRNAを同定し、同定したcircRNAをアデノ随伴ウイルスベクターで遺伝子導入することで、骨形成を促進できるかどうか検証することとした。

RNAシーケンスにより、卵巣摘出ラット(閉経後骨粗鬆症モデルラット)および閉経後骨粗鬆症患者において、circStag1が共通してdownregulateされていることが判明した。このcircStag1は、HuRタンパクを細胞質に蓄積することにより、Wntシグナル経路を促進することが判明した。次に、このcircStag1を発現するように構築したアデノ随伴ウイルスベクターを使用し、遺伝子導入した結果、*in vitro*および*in vivo*共に骨形成促進傾向が確認された。

このことから、circStag1は、HuRタンパク質を細胞質に蓄積することで、Wntシグナル経路の活性を上昇させ、その結果、骨形成を促進することがわかり、したがって、circStag1の過剰発現は、閉経後骨粗鬆症患者の新たな治療戦略の一つとなりうることが判明した。

今後、circStag1を骨特異的に補充するため、骨特異的な発現を可能にする手法を検討し、副作用等の防止を検討する、また、破骨細胞へのcircStag1の役割に関して、さらに研究を行っていく方針である。

論文紹介者: 東京歯科大学薬理学講座講師 高橋 有希