

## 群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 8 年 5 月 27 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 広島大学病院  
職 名 助教  
研究代表者 吉本 哲也

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: )

1. 共同研究課題名	核内ユビキチンリガーゼ PDLIM2 を介した骨細胞老化機構の解明研究		
2. 共同研究目的	<p>加齢に伴う慢性炎症は「Inflammaging」と称され、老化研究の重要なテーマの一つとされている。近年、加齢による骨量の減少に、Inflammaging が関与している可能性が指摘されており、特に老化した骨細胞がその中心的な役割を果たしていることが示唆されている。しかし、骨細胞の加齢性変容のメカニズムや、老化骨細胞が骨代謝異常を含む加齢性疾患にどのように寄与しているかについては、未解明な点が多く残されている。</p> <p>申請者らは、核内ユビキチンリガーゼである PDLIM2 が、慢性炎症である骨代謝異常の進行に重要であることを見出している(Yoshimoto, <i>Nat Commun</i>, 2022)。一方で、PDLIM2 が骨細胞の老化や骨代謝異常にどのように関与しているかについては、Pdim2 floxed マウスが存在しないため検証が進んでいない。本研究では、共同研究を通じて Pdim2 floxed マウスを新たに作製し、Cre-loxP システムを用いて骨細胞特異的に PDLIM2 を欠失させるマウスを構築する。これを用いて、PDLIM2 が骨細胞老化に及ぼす影響を分子レベルで解析し、その病態生理学的役割を解明することを目的とする。</p> <p>これにより、骨代謝異常を含む加齢性疾患に対する介入策を開発し、健康寿命の延伸に貢献することが期待される。</p>		
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日		
4. 共同研究組織			
氏 名	所属等	職名等	役割分担
(研究代表者) 吉本 哲也	口腔先端治療開発学	助教	研究の総括
(分担研究者) 鈴木 将之	口腔先端治療開発学	大学院生	動物実験に係る解析

5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース分野	氏名	畑田 出穂
-----------------------------	-----	-------------	----	-------

次の6, 7, 8の項目は, 枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号: )

#### 6. 共同研究計画

本研究は、加齢性の骨量減少の基盤となる骨細胞老化機構を解明することを目的とし、核内ユビキチンリガーゼ PDLIM2 の役割に着目した分子メカニズムの解明を行う。これを達成するために、まず、共同研究担当教員が、Pdlim2 global KO マウス、また Pdlim2 遺伝子に floxed (loxP 挿入) したマウス (Pdlim2 floxed マウス) を新たに作製する。次に、この Pdlim2 floxed マウスと骨細胞特異的な Cre ドライバーマウスを交配することにより、骨細胞特異的に Pdlim2 を欠失させたマウス (骨細胞特異的 Pdlim2 欠失マウス) を構築する。これらのマウスを用いることで、全身的な PDLIM2 の骨代謝に及ぼす影響、また骨細胞における PDLIM2 の機能を精密に調べることが可能になる。本研究では、加齢性の炎症性骨破壊疾患である歯周炎を標的疾患とし、構築したこれらのマウスを用い、骨組織の表現型を経時的に解析することとした。具体的には、絹糸結紮誘導性の歯周炎モデルを適用し、骨量や骨質の変化を評価するための画像解析や遺伝子レベルの変化を実施した。これにより、PDLIM2 が加齢性の骨破壊疾患に与える影響を明らかにし、加齢性骨代謝異常のメカニズムを解明することを目指した。

#### 7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

上記にあるように、共同研究により新規の遺伝子改変マウスが作製された。データベースに deposit されている RNA-seq データの再解析により、歯周炎患者の歯肉組織では、健常対照群と比較して PDLIM2 の発現が有意に低下していることが明らかとなった。さらに、PDLIM2 global KO マウスを用いた結紮誘導性歯周炎モデルでは、CEJ-ABC 距離の有意な増加、および micro-CT 解析による骨量減少が認められた。また、TRAP 染色により破骨細胞数の増加が確認され、qPCR 解析では破骨細胞関連遺伝子および Rankl の発現上昇が認められた。これらの結果は、PDLIM2 欠損が RANKL 発現を促進し、その結果、破骨細胞形成と歯槽骨吸収を増強することを示唆している。次に我々は、骨細胞特異的 Pdlim2 欠失マウスを用い、同様の解析を行った。すると、KO マウスで見られたように、cKO マウスにおいても micro-CT 解析による骨量減少、また、破骨細胞数の増加、破骨細胞関連遺伝子および Rankl の発現上昇が認められた。この結果から、骨細胞 Pdlim2 が歯周炎の骨破壊に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに、16S rRNA FISH 染色および qPCR 解析により、KO マウスの歯周組織では細菌量が有意に増加していることが明らかとなり、PDLIM2 が歯周組織における細菌クリアランスにも関与している可能性が示唆された。一方、このような細菌量の増加は cKO マウスでは認められなかった。以上の結果から、PDLIM2 は、骨細胞/骨芽細胞における RANKL 発現制御を介して歯周炎の病態形成に重要な役割を果たすとともに、歯周組織内での細菌排除にも寄与していることが示唆された。

#### 8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: [kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp](mailto:kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第 68 回春季日本歯周病学会学術大会, 20250524, Nuclear ubiquitin ligase PDLIM2 deficiency exacerbates periodontitis

広島大学歯学会総会学術大会, 20250614, PDLIM2 Deficiency Exacerbates Periodontitis via Enhanced RANKL Expression and Impaired Bacterial Clearance

- ④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)
- ・ マウス作製の進捗、また genotyping についての情報交換