

2026 年 8 月 19 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

骨細胞の転写後応答を制御する RNA 結合タンパク質を特定 —高血糖ストレスで HuR が遺伝子の働きを微調整する—

【発表のポイント】

- 高血糖状態（高糖環境^{（注 1）}）になると、RNA 結合タンパク質^{（注 2）}の働きによって、骨細胞^{（注 3）}における遺伝子の働きを後から微調整するシステム（転写後調節^{（注 4）}）が変化することを発見しました。
- RNA 結合タンパク質 HuR^{（注 5）}の働きを抑えると、mRNA^{（注 6）}の量と実際に作られるタンパク質の量の連動性を不一致にすることから、遺伝子発現における転写後調節の重要性が明らかになりました。
- 糖尿病に伴う骨合併症（骨折しやすくなる、など）の将来的な予防や、新しい治療戦略の構築につながることを期待されます。

【概要】

高血糖状態は、骨がもろくなり、骨折しやすくなることと関連しています。しかし、骨の中で最も数の多い細胞である骨細胞が高血糖状態によるストレスにどのように適応するのか、その分子メカニズムについては十分に解明されていませんでした。

東北大学大学院歯学研究科の Fan Ziqiu 助教、北浦英樹准教授、金高弘恭教授、および同大学学際科学フロンティア研究所の Aseel Marahleh 助教らの研究グループは、高血糖状態のストレスに対する骨細胞の応答を制御する鍵として、RNA 結合タンパク質の一種である HuR を特定しました。さらに、HuR が欠損することによって、選択的スプライシング^{（注 7）}、翻訳シグナル伝達^{（注 8）}、ミトコンドリア機能^{（注 9）}、そして TXNIP^{（注 10）}の mRNA とタンパク質の連動性（カップリング）が変化することも明らかにしました。

本研究は、高血糖状態に伴う骨の脆弱性への理解を深めることに貢献する成果です。また、今後は RNA 結合タンパク質や転写後調節を標的とした代謝性骨疾患の研究の基盤となることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 10 日に科学誌 iScience に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

骨細胞は骨の中で最も数の多い細胞であり、骨が健康的な状態を維持するためには不可欠です。高血糖状態は骨質を低下させる可能性があります。骨細胞が代謝ストレスにどのように応答するのか、その詳しい分子メカニズムについては十分に解明されていませんでした。

選択的スプライシングを含む転写後調節は、細胞がコピーした遺伝情報を後から調整し、必要なタンパク質の量や種類をコントロールすることを可能にします。しかし、高血糖状態によるストレス下において、骨細胞内でこのプロセスがどのようにコントロールされているかはこれまで明らかになっていませんでした。そこで本研究では、RNAの安定性、翻訳、およびスプライシングの制御因子であるRNA結合タンパク質HuRに着目し、高血糖状態に対する骨細胞の適応における役割を明らかにしました。

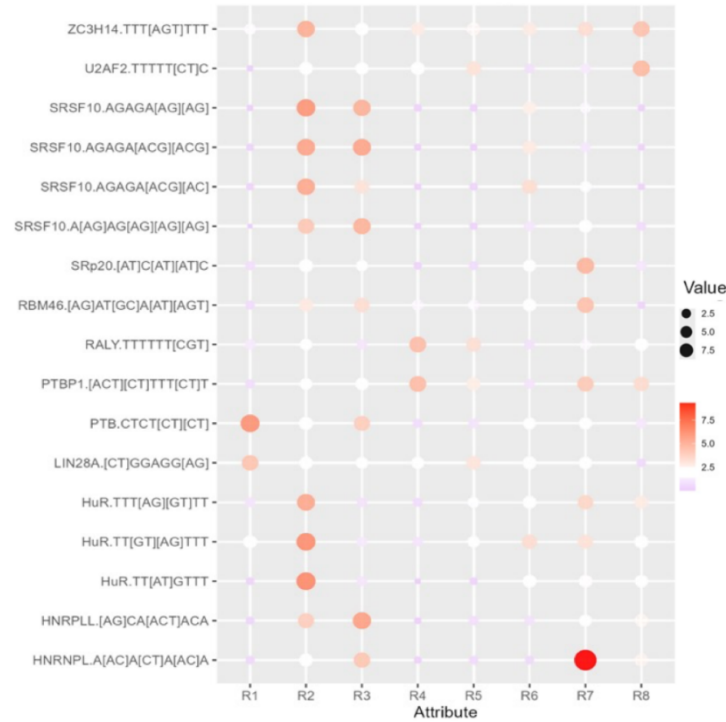
今回の取り組み

東北大学大学院歯学研究科 顎口腔矯正学分野の Fan Ziqiu 助教、北浦英樹准教授、金高弘恭教授、および同大学学際科学フロンティア研究所（歯学研究科 顎口腔矯正学分野兼任）の Aseel Marahleh 助教らの研究グループは、骨細胞が高血糖状態によるストレスにどのように適応するのかを調査しました。トランスクリプトーム^(注 11) 全域にわたるスプライシング解析と RNA 結合タンパク質のモチーフエンリッチメント解析^(注 12) を用いることで、同グループは骨細胞における選択的スプライシングの鍵となる有力な制御因子として HuR を特定しました（図 1）。さらに、HuR の欠損は翻訳関連のシグナル伝達経路を変化させることが示されました。加えて、HuR の働きを抑えると、ミトコンドリア機能を低下させ、TXNIP において mRNA の量と実際に作られるタンパク質の量が比例しないという運動性の不一致が起こることが明らかになりました（図 2）。

今後の展開

本研究は、高血糖状態によるストレスに対して骨細胞が適応しようとする際の鍵となる制御因子として、HuR の存在を明らかにしました。これらの知見は、代謝ストレスが転写後調節を介してどのように骨細胞に影響を与えるかについて、新たな洞察を与えるものです（図 3）。今後、RNA 結合タンパク質の研究をさらに進めることで、未だ解明されていない他の制御因子も特定され、高血糖状態における骨の脆弱性の新たな転写後メカニズムが明らかになることが期待されます。これは、糖尿病に伴う将来的な骨合併症の予防や新しい治療戦略の構築に貢献するものです。

上昇したSE型DSG周辺に濃縮されたRBPモチーフ



低下SE型DSG周辺に濃縮されたRBPモチーフ

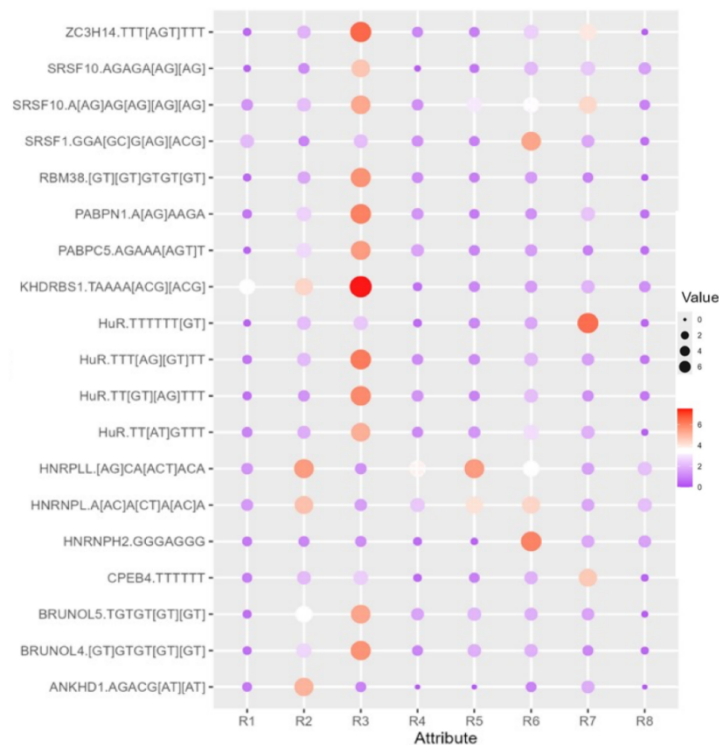
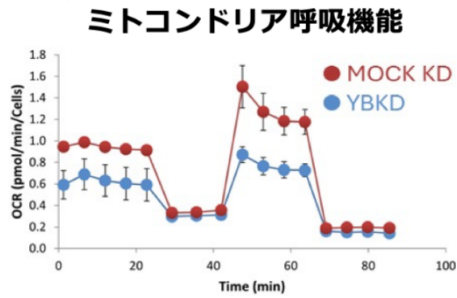
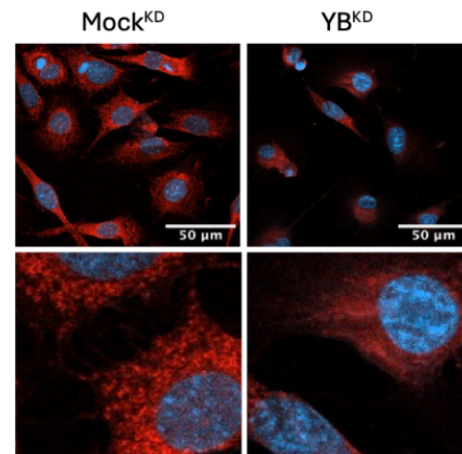
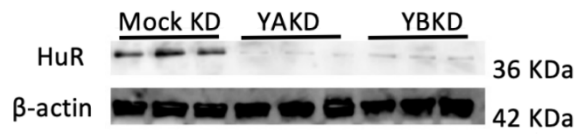


図 1. スプライシングが起きた遺伝子の RNA 結合タンパク質モチーフ濃縮解析による、選択的スプライシングの候補制御因子としての HuR を特定。

ミトコンドリア機能障害



HuRノックダウンによるTXNIP mRNA-タンパク質発現の乖離

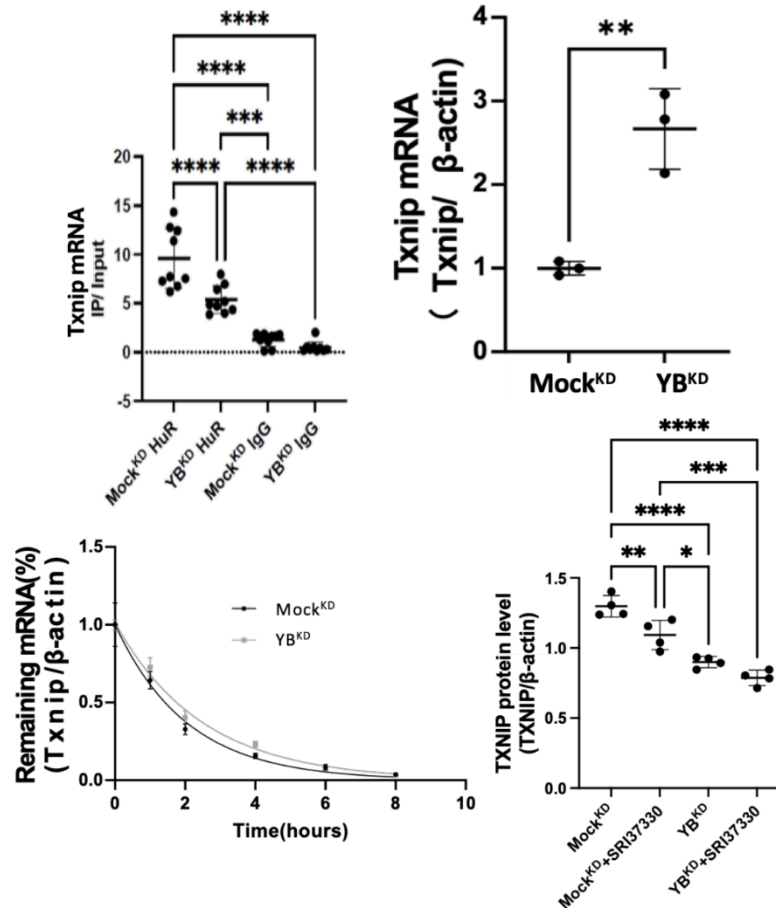


図 2. HuR の働きを抑えるノックダウンにより、ミトコンドリア機能を低下させるとともに、TXNIP の mRNA 発現量とタンパク質産生量の連動性が不一致になる。結果として mRNA 量を増加させ、タンパク質量を減少させる。

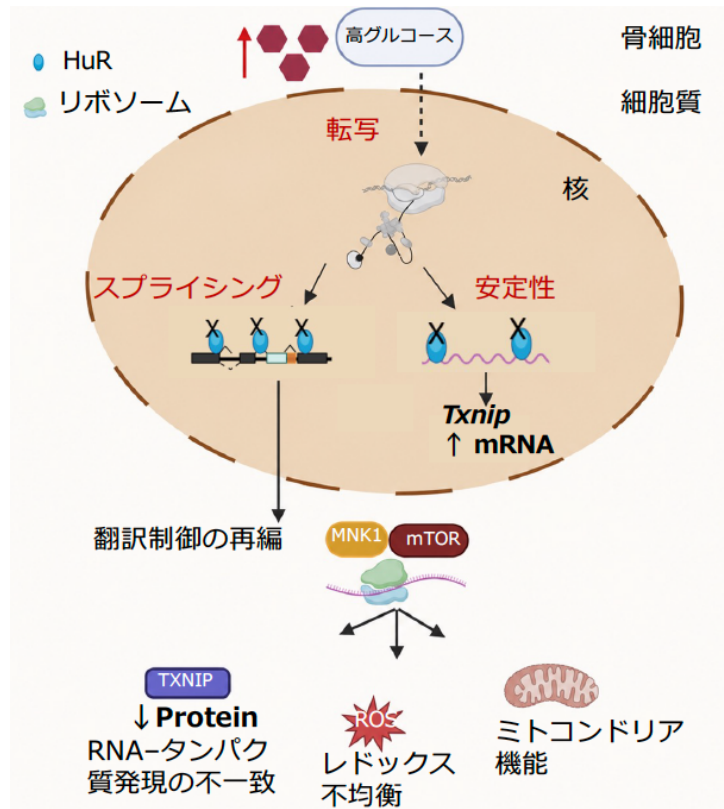


図 3. 高血糖ストレスに対する骨細胞の適応において HuR が果たす役割。

【謝辞】

本研究は、FRIS 創造的学際領域展開プログラム、日本学術振興会（JSPS）科学研究費 若手研究（JP25K20447）、科学技術振興機構（JST）次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2114）の助成により実施されました。

【用語説明】

注1. 高糖環境：グルコース（糖）濃度を上昇させた細胞培養条件のこと。

糖尿病に伴うような高血糖環境の諸相をモデル化するために用いられる。

注2. RNA 結合タンパク質（RNA-binding protein（RBP））：RNA（DNA の遺伝情報を読み取り、アミノ酸を重合させてタンパク質を合成するための仲介者として働く核酸）に結合するタンパク質。結合した RNA がどのように加工（プロセッシング）され、安定化され、あるいはタンパク質へと翻訳されるかを調節する。

注3. 骨細胞（こつさいぼう）：骨の中で最も豊富に存在する細胞種。骨の内部に埋没しており、周囲の環境変化の感知や、骨の恒常性（ホメオスタシス）の維持において重要な役割を果たしている。

- 注4. 転写後調節：DNA から mRNA を作ることを転写といい、この転写が終わった後に作られた mRNA を分解しにくくしたり、翻訳（タンパク質を作る工程）の効率を変えたりして、最終的なタンパク質の量をコントロールする仕組みのこと。
- 注5. HuR（Human antigen R）：RNA の安定性、翻訳、およびスプライシングの調節に関与する RNA 結合タンパク質。
- 注6. mRNA：DNA の遺伝情報を部分的にコピーし、タンパク質合成の場（リボソーム）へ伝える役割を持つ情報伝達物質。
- 注7. 選択的スプライシング：RNA の異なる部分（領域）同士が繋ぎ合わされる仕組みのことであり、これにより 1 つの遺伝子から複数の RNA バリエント（多様な RNA の型）を産生することが可能になる。
- 注8. 翻訳シグナル伝達：mRNA からタンパク質を作る（翻訳する）効率やタイミングをコントロールするための情報伝達ルート。
- 注9. ミトコンドリア機能：細胞の中で、生命活動に必要なエネルギーを作り出す働き。
- 注10. TXNIP（Thioredoxin-interacting protein（チオレドキシン結合タンパク質））：主要なグルコース（糖）センサーであり、細胞内のレドックス（酸化還元）調節や代謝ストレス応答に関与している。
- 注11. トランスクリプトーム：細胞の中で、その瞬間に稼働しているすべての mRNA の全体像。
- 注12. モチーフエンリッチメント解析：DNA や RNA の配列の中に共通して見つかる特徴的な配列のパターンを、統計的に探し出す分析手法。

【論文情報】

タイトル：Transcriptome-wide splicing analysis reveals HuR-regulated post-transcriptional programs in osteocytes

著者：Ziqiu Fan, Aseel Marahleh*, Hideki Kitaura, Jiayi Ren, Abdulrahman Mousa, Fumitoshi Ohori, Kuniyasu Niizuma, Sherif Rashad, Hiroyasu Kanetaka

*責任著者：東北大学学際科学フロンティア研究所、東北大学大学院歯学研究科 顎口腔矯正学分野 助教 Aseel Marahleh

掲載誌：iScience

DOI：10.1016/j.isci.2026.116529

URL：https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(26)01904-8

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学学際科学フロンティア研究所

東北大学大学院歯学研究科 顎口腔矯正学分野

助教 Aseel Marahleh

TEL: 022-795-5757

Email: aseel.mahmoud.suleiman.marahleh.e6@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院歯学研究科

広報室

TEL: 022-717-8260

Email: den-koho@grp.tohoku.ac.jp

東北大学学際科学フロンティア研究所

企画部 広報担当

Email: fris-pr@grp.tohoku.ac.jp