



骨粗鬆症の発症に関わる分子機構を解明

東京大学分子細胞生物学研究所教授 加藤 茂明

【研究の背景】

長寿の先進諸国では、骨粗鬆症による骨減少とそれに伴う骨折が寝たきりに至るため、社会的に大きな問題となっています。中でも閉経期後の女性ホルモン欠乏は、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量が顕著に減少します。そのため、閉経は主たる骨粗鬆症の要因とされており、実際、高齢女性に対する女性ホルモン剤による治療が成果を上げています。

女性ホルモンは、このように骨吸収を抑制し、骨を防御すると考えられてきましたが、その分子機構については不明であり、治療法や薬剤開発の大きな障害でした。

【研究の成果】

女性ホルモンの骨防御の分子機構を解明するために、核内女性ホルモン受容体の遺伝子を破骨細胞でのみ破壊するマウス(破骨細胞では女性ホルモンが働かない。)を新たに作り出しました。

骨吸収は破骨細胞が担いますが、その正常な機能や適正な細胞数の維持は、正常な骨代謝には必須です。破骨細胞は巨大な運動性に富んだ細胞で、骨表面に局在し絶えず骨組織を吸収しており、この細胞の数が、骨吸収の指標となります。

今回作成したマウスでは破骨細胞の数が顕著に増加し、かつ女性骨粗鬆症患者と同様の骨量の減少や骨吸収の促進が観察されました。また、破骨細胞の寿命が延びていることがわかりました。従来、女性ホルモンの作用は、破骨細胞の形成を抑制すると考えられてきましたが、破骨細胞の形成や機能には影響を与えませんでした。

これらの研究結果から、女性ホルモンは破骨細胞の細胞死を誘導することで、骨吸収を抑制することを明らかにすることができました(Cell 9月7日号)。

【今後の展望】

今回の成果により、閉経期以降の女性骨粗鬆症発症の分子機構が解明され、女性ホルモンの骨防御の作用点や標的細胞がわかりました。現在、骨粗鬆症治療薬が臨床的に使われていますが、今後、新たなより良い女性ホルモン剤の開発が可能となり、また、治療への大きな足がかりとなったと考えています。

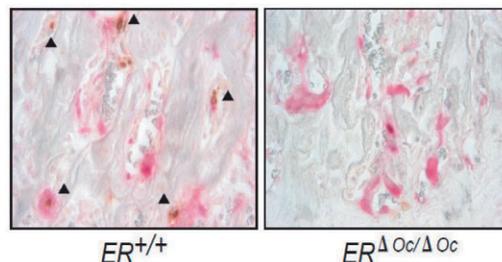


図1 E2投与後骨組織標本TRAP/TUNEL二重染色。ER $\alpha^{+/+}$ ではTRAP陽性破骨細胞にTUNEL陽性(細胞死)の核(矢頭)を認める(左)が、ER $\alpha^{\Delta Oc/\Delta Oc}$ では認めない(右)。(E2は女性ホルモンの一種)

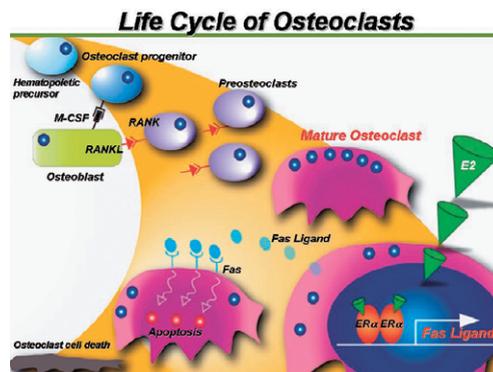


図2 成熟破骨細胞(Mature Osteoclast)の寿命は、女性ホルモンによって誘導される細胞死誘導因子(Fas Ligand)によって規定されている。女性ホルモン欠乏下では破骨細胞が延命されるため、結果として余剰の破骨細胞により骨吸収が亢進し、骨量が減少する。

【交付した科研費】

平成16-18年度 基盤研究(A)「染色体構造を調節する新規核内複合体群の検索及び機能解析」