

未来医療を拓く

閉経後のエストロゲン欠乏と骨粗鬆症のメカニズムを解明

大学院医歯学総合研究科 分子情報伝達学分野 中島友紀 教授

Research Worker Number 32

骨

は、破骨細胞によって少しずつ溶ける骨吸収と、骨芽細胞によって新しく作られる骨形成を繰り返して、常に新しく生まれ変わっている。この過程は骨リモデリングと呼ばれる。

そのバランスが崩れ、骨吸収のスピードに骨形成が追いつかなくなり、骨密度が低下した状態が骨粗鬆症だ。骨粗鬆症になって骨の強度が低下し、大腿骨頸部や椎骨を骨折したことをきっかけに寝たきりになる高齢者も少なくない。そこから認知機能やQOL(生活の質)の低下を招くことにもなる。

骨粗鬆症は特に女性に多く、閉経により女性ホルモンの一種であるエストロゲンの分泌が低下すると、骨密度が急激に下がる。それはエストロゲンが骨吸収の働きを抑制する一方で骨芽細胞を活性化するからなのだが、その具体的なメカニズムについて

では不明なままだった。

骨形成を促すSema3Aとエストロゲンの関係

この仕組みを解明したのが、大学院医歯学総合研究科の中島友紀教授。最初の転機となったのは、破骨細胞を抑制して骨芽細胞を活性化するSema3A(セマフォリン・スリーエー)という可溶性のタンパク質の発見だった。中島教授は次のように語る。

「2012年のSema3Aの発見以降、世界中がその制御機構を解き明かそうとしてきました。それから7年経って、私たちはSema3Aがエストロゲンにより制御されている仕組みを明らかにしたのです。その作用はヒトでも同様で、エストロゲンが低下した閉経後女性はSema3Aの血中量が閉経前女性に比べて有意に低いことが分かりました」

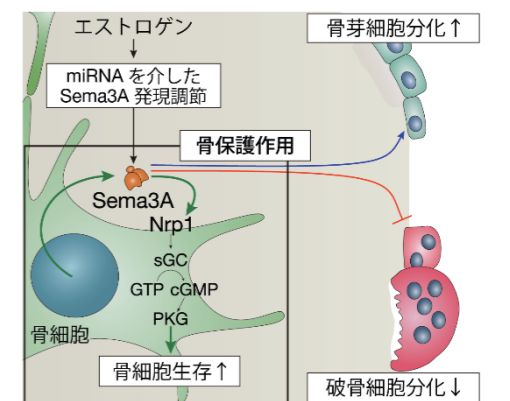
加齢によっても

Sema3Aが低下する

さらに、Sema3Aはエストロゲンだけでなく、加齢によっても低下することが分かった。骨芽細胞と骨細胞という2種類の細胞でそれぞれ特異的に現れるSema3Aが欠損した高齢マウスの骨を解析したところ、骨細胞に特異的なSema3A欠損マウスが骨の減少が顕著だったことも大きな発見である。

骨細胞は、骨を構成する細胞の90%を占める細胞で、骨細胞同士で連携して力学的刺激やホルモンを応答。破骨細胞や骨芽細胞の司令塔的な役割を果たす。「骨細胞は骨の大部分を占めているながら、破骨細胞や骨芽細胞に比べて扱いが難しく、長らくミステリアスな存在でした。しかし、私たちは2011年に世界で初めて骨細胞を取り出すことに成功しています。それが

骨細胞のSema3Aを介した自己制御ループによる骨保護作用



中島教授は、Sema3A遺伝子が欠損したマウスの卵巣を摘出して閉経後骨粗鬆症モデルとなるマウスを作製。Sema3Aが欠損していないマウスにエストロゲンを投与するとSema3Aが増えて骨量も増えるが、Sema3A遺伝子が欠損したマウスにエストロゲンを投与してもSema3Aは増えず、骨粗鬆症の症状も改善しなかった。これにより、エストロゲンの影響を受ける骨量維持に関して、Sema3Aが重要な役割を果たすことが明らかになった。

世界の骨代謝学研究を先導 この成果を契機にさらに進展

この研究成果からは、Sema3Aを使った骨粗鬆症の新たな治療戦略や早期診断マーカーなどへの臨床応用が考えられる。最近では、硬いものを噛むことでどのよう顎の骨形成が促進されるかを、分子レベルで解明。さらに現在は、顎の骨が強く

なった場合の脳機能への影響を明らかにしようとしている。「以前は骨に特異的な遺伝子改変マウスを作ること難しかったのですが、近年それらが一気に可能になり、骨研究は軟組織臓器と同様の研究領域に発展しつつあります」

中島教授らの骨代謝学研究は世界を先導する意義を持つ。これから骨疾患の研究が一層進展することが期待されている。B

なかしま・ともき
長崎大学大学院医歯学総合研究科修士(薬学博士)。トロント大学オンタリオ癌研究所、IMBA研究所研究員、EUマリーキュリー財団国際特別研究員などを経て、2006年より東京医科歯科大学医歯学総合研究科勤務。2016年より現職。ERATOプロジェクトグループリーダー、さきがけ研究代表者、AMED-CREST研究開発代表者なども兼任。専門分野は、骨代謝学、骨生物学。



「骨細胞は、今まさに研究が開花こうとしているところです」と中島教授は語る。