

最近のトピックス

「視床下部由来のシグナルを介する骨代謝制御」 "Hypothalamic regulation of bone metabolism"

新潟大学医歯学総合研究科

細胞機能制御学分野

川島 博行

Division of Cell Biology and Molecular Pharmacology

Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Hiroyuki Kawashima

骨組織には神経線維が豊富に分布しているにもかかわらず、いわゆるカルシウム調節ホルモンや性ホルモンに比べると、その骨代謝調節における意義については、ごく最近まで注目されて来なかった。本稿では、骨代謝における視床下部由来のホルモンと神経系を介する骨代謝調節について最近の知見を紹介する。

1) レプチンおよびニューロペプチドY

中枢性の骨代謝調節機構の存在が広く注目されるきっかけとなったのは、遺伝的肥満マウス、*ob/ob* マウスの骨密度が同腹の正常マウスよりも高い、という報告であろう¹⁾。この報告が驚きをもって迎えられたのは、繁殖能力がなく (hypogonadism)、かつ、高グルココルチコイド血症である、という通常低骨密度や骨粗鬆症の発症を来す条件を満たしているにもかかわらず、このマウスでは骨密度が高いという事実によるものである。この報告では、レプチンが中枢性に働いて骨量を減少すること、この効果は、骨芽細胞の数および機能を低下することにより発揮されていること、さらに、交感神経経路で骨芽細胞膜上の受容体を介する作用であること、神経伝達物質であるノルエピネフリン合成酵素である dopamine β -hydroxylase 欠損マウス (*Dbh*^{-/-}) ではレプチンの骨量低下効果は発現しないが、抗肥満効果は正常に発現すること、等が示された。同グループは

受容体欠損マウス (*Adrb* 2^{-/-}) を作成してさらに検討を進めた²⁾。その結果、*Adrb* 2^{-/-} では、体重や脂肪量は正常だが骨量は *ob/ob* マウスや ブロッカー投与マウスのそれよりも多いこと、さらに、*Dbh*^{-/-} の場合と同様に、中枢性にレプチンを慢性投与しても骨量は減少しないことが確認された²⁾。*Adrb* 2^{-/-} では骨芽細

胞数、機能ともに増加しているのに加えて、破骨細胞数が減少し、骨吸収が低下していることが示された。このような現象は、骨芽細胞の活性発現に必須でかつ骨芽細胞に特異的に発現している CREB ファミリータンパクである ATF 4 の活性化に続く *Rankl* の転写活性促進を介して惹起されることが明らかにされた²⁾。一方、レプチンの下流にある神経ペプチド CART を欠損しているマウス (*Cart*^{-/-}) では骨量が減少しており、破骨細胞数および骨吸収面の増加が確認されたが、骨芽細胞は正常であった。さらに、メラノコルチン 4 受容体欠損マウス (*Mc4r*^{-/-}) でも破骨細胞数は著明に減少し骨量が増加していること、骨芽細胞数は正常であることが確認された²³⁾。これらの事実から、レプチンは交感神経を介して骨芽細胞の分化や活性を促進することに加え骨芽細胞からの RANKL の分泌を亢進して破骨細胞の分化・活性を低下させるシグナルと視床下部で CART を増加することにより交感神経系とは異なる神経経路を介して RANKL の分泌を抑制し骨吸収を抑制する方向に働くというモデルが提唱されている²⁾。*Mc4r*^{-/-} では、*Cart* が過剰に発現しており、これが骨量増加の原因と考えられている⁴⁾。

一方、レプチン濃度が減少すると増加する神経ペプチド、ニューロペプチド Y (NPY) には 5 つの受容体サブタイプが知られているが、NPY 欠損マウスでは骨量は正常であるのに対し、NPY 2 受容体欠損マウス (*Npy2r*^{-/-}) では骨量の高いことが明らかにされている⁵⁾。

また、カプサイシン投与により知覚神経ニューロンを傷害すると体重および筋肉量、運動機能には変化が認められないが、坐骨神経中のサブスタンス P や CGRP などペプチド性の神経伝達物質の含量が低下し、破骨細胞の増加、骨芽細胞の活性および骨形成の減少が顕著になり、やがて骨量の減少を来す⁶⁾。CGRP 欠損マウス (*Cgrp*^{-/-}) では骨形成が減少し骨萎縮が生じることとも一致する⁷⁾。これに対して、カルシトニン (CT) と CGRP の両方を欠損したマウス (*Calca*^{-/-}) では、骨量は増加し、卵巣摘除 (OVX) 後もその骨量は維持される⁸⁾。従って、*Cgrp*^{-/-} の結果も考慮すると CT 欠損により骨量の増加することがわかる。

2) TSH

レプチンとは異なり神経系を介する作用ではないが、下垂体から分泌されるホルモンである TSH が直接骨

芽細胞や破骨細胞の受容体を介して作用することが報告された⁹⁾。TSH 受容体欠損マウス (*Tshr*^{-/-}) では、重篤な骨量の減少と点在性の骨硬化像が認められた。*Tshr*^{+/-} マウスも同様のフェノタイプを示し、この場合には甲状腺機能は正常に保たれることが確認されている。TSH の骨作用のメカニズムについては次のことが明らかにされている。すなわち、TSH は、LANKL および TNF の刺激にตอบสนองして起こる JNK および NF κ B のシグナル伝達を抑制することにより、破骨細胞の形成および生存を抑制する一方で、骨芽細胞の分化も抑制すること、後者の作用は Runx2 や osterix とは独立に Wnt および VEGF のシグナル伝達を抑制することに依るものであることが示された⁹⁾。甲状腺機能亢進症患者で認められる骨量減少は、甲状腺ホルモン (T) によるフィードバック阻害により血中 TSH レベルが減少するためであるという解釈が成立するかも知れない。同様に視床下部・下垂体から分泌されるホルモンの中に骨に直接作用するものが存在する可能性は否定できない。

3) 新しい治療法への応用は可能か?

これまで知られている骨粗鬆症の治療薬としては、いわゆるカルシウム調節ホルモン、エストロゲンおよび SERMs あるいはビスフォスフォネート製剤が知られている。ここで紹介した新しい骨代謝調節因子の中で神経系を介したシグナル伝達系が医療への応用に関して特に興味深い。

上記 1) で述べたように、レプチンの交感神経を介する作用の特徴のひとつは、性腺や副腎の機能の程度にかかわらず発現することにある。このことは、いわゆる閉経後骨粗鬆症やステロイド投与による続発性骨粗鬆症の治療を考える上で重要な示唆を与えてくれる。実際、*Adrb* 2^{-/-} マウスでは、OVX 後も骨量は維持される²⁾、

ブロッカーを投与することにより OVX による骨量減少は抑制されるのである¹⁾。また、英国における大規模臨床試験の解析 (遡及試験) により、ブロッカー服用中の患者では骨折頻度が明らかに低いことが確認されている¹⁰⁾。骨粗鬆症患者においても、ブロッカーの投与は骨密度を高め骨折頻度の上昇を来たすことが報告されている¹¹⁾。さらに、尾部懸垂ラットを用いた実験では、加重負荷を除去することにより惹起される骨量低下が、

ブロッカーにより抑制されることから、メカニカルストレスの骨組織への伝達において交感神経系の役割が示唆されている¹²⁾。このように、視床下部からの神経伝達を介するこのような骨代謝制御機構は、いわゆる骨代謝調節ホルモンや末梢組織から分泌されるホルモンによる骨代謝制御とは独立の調節機構として働いていると考えられ^{2,13)}、今後の研究の進展により、さらに新しい制御機構が明らかにされるとともに、その応用の可能性が

期待される。

また、カルシウム調節ホルモンのひとつである CT についても従来知られていなかった役割が示唆される。すなわち、レプチンシグナルの場合と同様に、CT 欠損マウスにおける高骨密度も OVX の影響を受けないことが注目される⁸⁾。ただし、このモデル動物では、CT および CGRP の両方が欠損しており、単に CGRP 欠損マウスのフェノタイプを差し引くのみで説明できるかどうかは今後の検討が必要である。若い研究者のこの領域への積極的な参入を期待したい。

参 考 文 献

- 1) Takeda, S., Elfteriou, F., Lévassieur, R., Liu, X., Zhao, L., Parker, K.L., Armstrong, D., Ducy, P. and Karsenty, G.: Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111: 305-317, 2002.
- 2) Elfteriou, F., Ahn, J.D., Takeda, S., Starbuck, M., Yang, X., Liu, X., Kondo, H., Richards, W.G., Bannan, T.W., Noda, M., Clement, K., Vaisse, C. and Karsenty, G.: Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 434: 514-520, 2005.
- 3) Farooqi, I.S., Yeo, G.S., Keogh, J.M., Aminian, S., Jebb, S.A., Butler, G., Cheetham, T. and O'Rahilly, S.: Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J. Clin. Invest.* 106: 271-279, 2000.
- 4) Cart overexpression is the only identifiable cause of high bone mass in MC 4R deficiency. Ahn, J.D., Dubern, B., Lubrano-Berthelier, C., Clement, K. and Karsenty, G.: *Endocrinology*: April 13, 2006 as doi: 10.1210/en.2006-0281.
- 5) Badlock, P.A., Sainsbury, A., Couzens, M., Enriquez, D.F., Thomas, G.P., Gardiner, E.M. and Hdzog, H.: Hypothalamic Y 2 receptors regulate bone formation. *J. Clin. Invest.* 109: 915-924, 2002.
- 6) Offley, S.C., Guo, T.-Z., Wei, T., Clark J.D., Vogel, H., Lindsey, D.P., Jacobs, C.R., Yao, W., Lane N.F. and Kingsry, W.S.: Capsaicin-sensitive sensory neurons contribute to the maintenance of trabecular bone integrity. *J. Bone Miner. Res.* 30: 257-267, 2005.
- 7) Schinke, T., Liese, S., Priemel, M., Haberland, M., Schilling, A.S., Lehnen, P.C., Bricharski, D., Rueger, J.M., Gagel, R.F., Emerson, R.B. and Amling, M.: *J. Bone Miner. Res.* 19: 2049-2056, 2004.

- 8) Hoff, A.O., Catala-Lehnen, P., Thomas, P.M., Priemel, M., Rueger, J.M., Nasonkin, I., Bradley, A., Hughes, M.R., Ordonez, N., Core, G.J., Amling, M. and Gagel, R.F.: Increased bone mass is unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene.
- 9) Abe, E., Mariani, R.C., Yu, W., Wu, X.-B., Ando, T., Li, Y., Iqbal, J., Elderly, L., Rajendren, G., Blair, H.C., Davies, T.F. and Mone Zaidi: TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 115: 151-162, 2003.
- 10) Schlienger, R.C., Kraenzlin, M.F., Jick, S.S. and Meier, C.R.: Use of β -blockers and risk of fractures. *JAMA* 292: 1326-1332, 2004.
- 11) Pasco, J.A., Henry M.J., Sanders, K.M., Kotovicz, M.A., Seeman, E. and Nicholson, G.C.: Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 19: 19-24, 2004.
- 12) Levasseur, R., Sabatier, J.-P., Potrel-Burgot, C., Lecoq B., Creveuil, C. and Marcelli, C.: Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. *Joint Bone Spine* 70: 515-519, 2003.
- 13) Zaidi, M.: Neural surveillance of skeletal homeostasis. *Cell Metab.* 1: 219-221, 2005.