

骨の老化と加齢性骨粗鬆症の形態学的解析

Bone Aging and Senile Osteoporosis: Morphological Analyses

東 華 岳^a, 久 保 金 弥^b
Kagaku Azuma and Kin-ya Kubo

^a産業医科大学医学部第1解剖学講座

^b名古屋女子大学家政学部食物栄養学科

要 旨 骨は常に破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のダイナミックなバランスのもとに正常骨量が維持されている。加齢に伴い骨吸収が骨形成を上回り、骨量が減少し、骨粗鬆症を引き起こす。本解説では、ヒトおよび実験動物における骨の老化と加齢性骨粗鬆症における形態学的変化について、我々のこれまでの研究成果などを含めて紹介する。ヒト椎骨、大腿骨および脛骨における海綿骨と皮質骨の三次元微細構造の加齢変化を解析し、加齢性骨粗鬆症のモデルマウスとしてのSAMP6 (senescence accelerated mouse prone 6) と正常マウスSAMR1との比較検討を行った。マウス椎骨、大腿骨と脛骨の骨密度と骨量の測定、骨を構成する諸細胞の構造解析および分子生物学的検討を行い、SAMP6マウスにおける低骨量の原因を考察し、転写因子PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) の発現亢進とsFRP4 (secreted frizzled-related protein 4) 遺伝子の高発現は、SAMP6マウスにおける骨量減少に関与する可能性を示唆する。

キーワード：骨粗鬆症, SAMP6, 骨リモデリング, マイクロCT, 骨細胞

1. はじめに

人口の急速な高齢化に伴い骨粗鬆症患者が増加しつつあり、現在日本の骨粗鬆症患者数は全人口のおよそ1割、1300万人にも達している。骨粗鬆症とそれに伴う骨折は高齢者の寝たきりとなる主要な原因であり、高齢者医療において深刻な社会問題になっている。近年、骨の老化と加齢性骨粗鬆症の発症における細胞・分子メカニズムが明らかになりつつある。骨の老化の分子機序を解明することは高齢者骨粗鬆症の治療への応用へと結びつくことが期待される。

骨粗鬆症とは、骨量の低下と骨質の劣化により骨強度が低下し、骨折しやすくなる疾患である。正常骨量は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成の動的バランスにより維持されている。破骨細胞の骨吸収機能の亢進、または骨芽細胞の骨形成機能の低下が低骨量を引き起こす。閉経後の骨粗鬆症においては骨吸収の亢進が大きな原因となっている。一方、高齢者の骨粗鬆症においては、骨吸収の亢進ばかりでなく骨芽細胞による骨形成能が老化により低下することが大きな問題となっている^{1,2)}。骨という硬い組織の形態学的研究は、一般の軟組織・細胞と異なり、その標本作製、解析機器も多様で方法論的には極めて困難な場合が多いが、近年の技術的進歩により、骨代謝研究の進展は目覚ましい。本解説で

は、X線CT、マイクロCT、各種顕微鏡を用いた形態学的解析法および分子生物学的手法により、実験動物マウスとヒトにおける骨の老化と加齢性骨粗鬆症について形態学的所見を中心に概説する。

2. ヒト骨の老化

ヒトをはじめ脊椎動物で出生後から個体の発育とともに骨が成長していく。骨の成長に伴う皮質骨と海綿骨の形態が常に変化している。これは骨のリモデリングである。成長後の骨のサイズの変化がみられない時期においても、古い骨組織が常に新しいものに置き換えられている。この現象が骨リモデリングである。成人では全骨格の3~5%が常に入れ替わっており、全ての骨が約5年で新しい骨に入れ替わる。一般に20歳代で最大骨量 (peak bone mass) に達し、その後しばらくの間は骨吸収と骨形成のバランスが保たれるが、40歳代頃から加齢とともに骨量が減少していく。

2.1 骨密度の加齢変化

精密検査のため撮像された高精細なX線CT画像を用いて椎骨を自動抽出し、ヒト骨密度測定用基準ファントムを使ってQCT法により第1胸椎から第5腰椎にかけて17個の椎体海綿骨の骨密度 (bone mineral density; BMD) の測定を行った^{3,4)}。10代から80代の椎体骨密度の計測結果をみると、全体として上位の胸椎から下位の腰椎にかけて徐々に骨密度が低下し、第3、4腰椎のBMDが最も低い値を示した。この傾向は、男女ともにすべての年齢カテゴリで見られた。第3腰椎の骨密度は第1胸椎より約30%低かった。椎骨のBMD

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
TEL: 093-691-7418; FAX: 093-691-8544
E-mail: kazuma@med.uoeh-u.ac.jp
2016年11月16日受付, 2017年1月19日受理

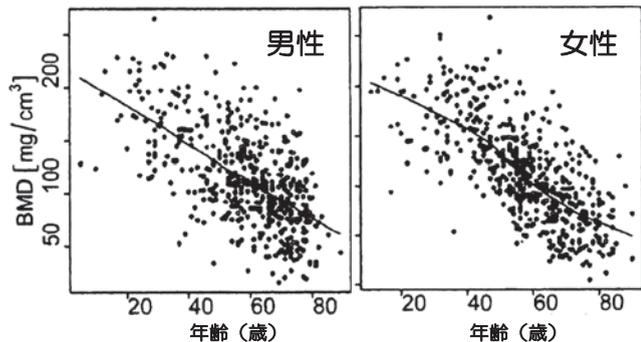


図1 ヒト椎体骨密度の加齢変化

男女ともに加齢に伴って骨密度が低下し、50歳代以降において男性より女性の骨密度が低い。文献4)より改変。

は、加齢に伴って男女ともに低下し、50歳代以降において男性より女性の方が低いことが分かった(図1)。

2.2 骨微細構造の加齢変化

高分解能X線CTおよびX線マイクロCTを用いて、腰椎椎体の前上方、前下方、後上方、後下方と中央部の5つの領域の骨三次元微細構造の定量解析を行った結果、椎体表層にある皮質骨構造の年齢差、性差、部位差はあまりみられなかった。椎体海綿骨の構造は骨梁の形状、連結と配列によって規定されている。健康成人の椎体において骨梁は密に縦横に走行するが、加齢に伴って椎体海綿骨中の荷重がかかる縦方向の骨梁よりも非荷重方向の横方向の骨梁が減少し、海綿骨の骨量(BV/TV)が低下した。椎体海綿骨の不均質性がみられ、とくに椎体の中央部と前上方の骨量が後方より低かった。これらの所見と椎体易骨折部位とに関連があるものと考えられる⁵⁾。

60歳代から90歳代にかけてのヒト腰椎の椎体、大腿骨頸部および脛骨近位部における骨の三次元微細構造の加齢変化をマイクロCTと走査型電子顕微鏡を用いて検討した。ヒト腰椎の椎体における海綿骨の骨量は、60歳代から90歳代にかけて約20%減少した。海綿骨の骨量は骨梁幅と骨梁数の変動により変化する。ヒト腰椎の椎体において、加齢による骨梁数の減少が観察されたが、骨梁幅の有意な変化は認められなかった。また、加齢による骨梁の形状がplate状からrod状に変化し、骨梁の方向性も異方性度が低下した⁵⁾。これらの変化はいずれも骨強度の低下と関連し、また各指標は相互に強い関連がみられた。大腿骨頸部と脛骨近位部の海綿骨において、加齢に伴って骨量、骨梁幅と骨梁数が有意に減少し、骨梁間の間隙が増大した。また骨梁の連結性が低下した^{6,7)}。男性に比べ、高齢女性の骨量低下が顕著であった(図2)。

海綿骨の表面では骨芽細胞による骨基質の新生と局所では破骨細胞による骨基質の吸収が常に行われている。加齢に伴う海綿骨の表面における骨リモデリング現象について走査型電子顕微鏡を用いて検討した^{5,7)}。高齢者海綿骨の表面の大部分は休止面を呈しているが、吸収面または形成面と吸収面とが隣接している部分もある程度認められた。吸収面は大小

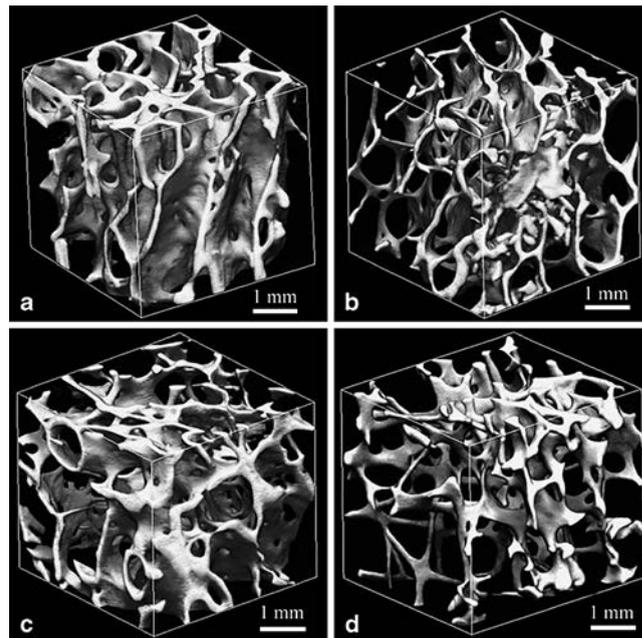


図2 ヒト大腿骨頸部海綿骨のマイクロCT画像

a: 62歳男性; b: 92歳男性; c: 62歳女性; d: 92歳女性。海綿骨の骨量は男性より高齢女性のほうが低い。Bar = 1 mm。文献6)より改変。

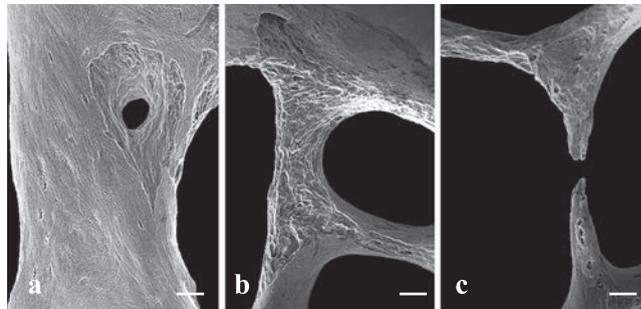


図3 ヒト脛骨近位部における海綿骨の走査型電子顕微鏡画像
a: 72歳女性; b: 88歳女性; c: 96歳女性。加齢とともに骨吸収窩が増加し、骨梁の連結性が悪くなった。Bar = 0.1 mm。文献7)より改変。

様々な多数の不定形の吸収窩からなっており、吸収によって断裂している骨梁が認められるところもあった。また、加齢に伴い吸収面の割合が増加し、男性より高齢女性で吸収面が数多く観察された(図3)。

大腿骨頸部における皮質骨の加齢変化について、マイクロCTと三次元画像解析ソフトウェアを用いて検討した。皮質骨では、幾何学的形状と皮質骨多孔率(cortical porosity)を骨強度の関連指標としてあげることができる。加齢により皮質骨の骨内膜側で骨吸収が起り、多孔率が増加する。さらに骨内膜側の骨吸収が進み、皮質骨が菲薄化し、骨強度が低下する。一方、骨膜側ではわずかであるが骨形成により骨の外径が拡大し、断面二次モーメントを増大させることによって骨量減少による骨強度の低下を代償している。

60歳代から90歳代にかけて大腿骨頸部における皮質骨多

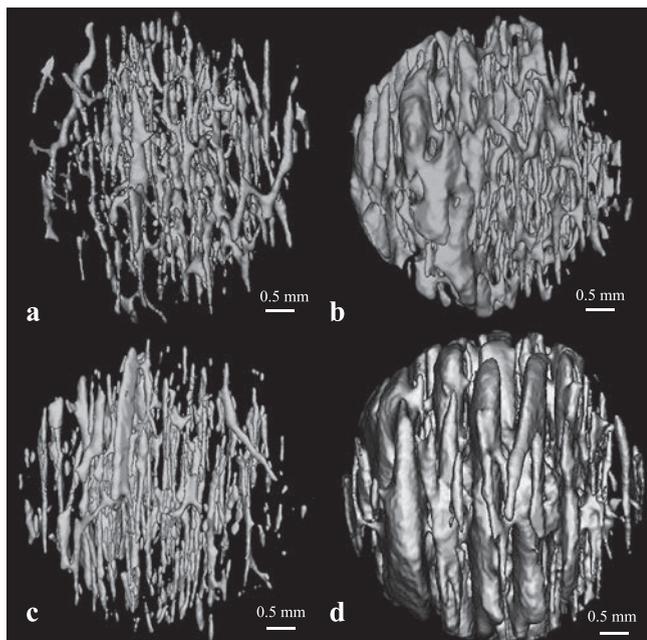


図4 ヒト大腿骨頸部皮質骨のマイクロCT画像
a: 62歳男性; b: 92歳男性; c: 62歳女性; d: 92歳女性. 加齢により皮質骨多孔率が増加し, 特に高齢女性の皮質骨多孔率が高い. Bar = 0.5 mm. 文献6)より改変.

孔率は2倍に増加した. 骨膜面よりも骨内膜面の皮質骨多孔率が高くなっていった. 加齢に伴って皮質骨の管腔直径は有意に増大したが, 単位面積あたりの管腔数に有意な変化はみられなかった. 男性に比べ, 高齢女性の皮質骨多孔率が特に高いことが分かった (図4).

3. 加齢性骨粗鬆症とそのモデル動物

骨粗鬆症とは, 骨量の減少と骨質の劣化により骨強度が低下し, 骨折しやすくなる骨格疾患である. 骨粗鬆症は, 多因子性疾患であり, 遺伝要因と生活習慣が発症に影響する. 女性では閉経後数年間に急速な骨の喪失が起こる. これは閉経後骨粗鬆症と呼ばれる. その後も骨の粗鬆化は進み, 女性だけでなく男性においても加齢に伴って, 骨折リスクは高まる. 加齢に伴い骨が脆弱化する状態を加齢性骨粗鬆症と呼ぶ. 加齢性骨粗鬆症の病因やその発症機序には不明な点が多いため, 実験動物モデルを用いる解析が必要となる.

3.1 骨粗鬆症モデル動物

骨粗鬆症モデル動物は, ヒトの骨粗鬆症発症に関与すると考えられる要因に基づいて開発され, 骨粗鬆症の病態理解ならびに治療薬の開発に大きく貢献している. これまでに最も汎用されてきたのは, 閉経後骨粗鬆症のモデル動物としての卵巣摘出による骨量減少モデル動物である. ラット, マウスだけでなく, 多くの動物種で卵巣摘出モデルが確立されている. 卵巣摘出モデルは, 閉経後骨粗鬆症の主因が閉経によるエストロゲン欠乏であることに基づいて考案された動物モデルである.

骨組織は, 運動や体重など力学的負荷が軽減したときに,

破骨細胞による骨吸収が亢進され, 骨量が減少する. この現象を利用したのは尾部懸垂モデルである. ラット, マウスの尾部を懸垂し, 後肢を浮上させ重力の負荷を軽減させる. この不動, 非荷重の動物モデルは, 宇宙などの微小重力環境, 寝たきりなどの長期臥床によってもたらさせる骨粗鬆症の病態解明に用いられている.

近年, 遺伝子操作技術を応用して骨吸収促進型骨量減少を誘発する動物モデルが開発された. 骨形成低下型モデルは, 原理的には動物の老化による骨代謝回転の低下を利用することで作製可能であるが, 有意な骨量減少を得るためには長期間を要することが難点である. 自然発症の老化促進モデルマウスとして知られている SAMP6 マウスは, 比較的短時間で骨代謝回転の低下と骨量減少が起こることから, 骨形成低下型モデルとして広く利用されている⁸⁾.

3.2 SAMP6 における低骨量

老化促進モデルマウス (senescence accelerated mouse: SAM) はアメリカのジャクソン研究所から導入された AKR/J マウスを先祖とし, 老化促進を特徴とする SAMP 系と正常老化を示す SAMR 系よりなる. SAMP 系マウスは, SAMR 系と比較して, 外観や行動から判定した老化の開始が早く, より急速かつ不可逆的に老化が進行していく. 50%生存日数は SAMR 系の 489 日に対し, SAMP 系マウスでは 291 日と約 40% 短縮する⁸⁾. SAMP 系マウスはヒトの高齢者でしばしば認められる加齢性骨粗鬆症, 変形性骨関節症, 老年性難聴, 加齢に伴う学習能・記憶能・情動障害などの病態が観察され, 老年性疾患の発症機構の研究や治療法の開発にモデルとして広く利用されている. そのなかでも, 1981 年竹田らにより開発された SAMP6 マウスは低ピーク骨量を示し, 加齢性骨粗鬆症を自然発症する近交系モデルマウスである^{8,9)}.

正常老化マウス SAMR1 に比べ, 1 カ月齢の若年 SAMP6 マウスでは顕著な変化はみられないが, 2 カ月齢から体重増加傾向を示し, 骨密度と骨量が減少しはじめ, 5 カ月齢になると, 大腿骨乾燥重量が低下し, 大腿骨乾燥重量あたりのカルシウムとリンが有意な低値を示した⁹⁾.

上位の頸椎から下位の腰椎にかけて脊椎の椎体の高さ, 断面積と体積は, SAMR1 と SAMP6 マウスともに上昇したが, 椎体海綿骨の骨量と骨密度は逆に頸椎から腰椎にかけて低下した¹⁰⁾. SAMP6 マウスの胸椎と腰椎の断面積が SAMR1 に比べ有意に減少し, 骨密度, 骨量, 骨梁幅, 骨梁数と骨量連結性が有意に低下した. SAMP6 マウスにおける椎体骨量の減少は上位の頸椎より下位の腰椎のほうが顕著であり, 同様の現象はヒトでも観察される.

腰椎の椎体, 大腿骨と脛骨における骨の三次元構造をマイクロCTで観察した結果, 椎体海綿骨の骨量減少がもっとも顕著である¹¹⁾. SAMR1 に比べ, SAMP6 マウスの椎体海綿骨の骨量は約 30% 低下した. また骨梁幅と骨梁数が減少し, 骨梁の連結性が低下した. 大腿骨遠位部と脛骨近位部海綿骨の骨量は 15 ~ 17% の中程度の減少を示した. 大腿骨と脛骨の中央骨幹部における骨髓腔が拡大したが, 皮質骨の骨密度

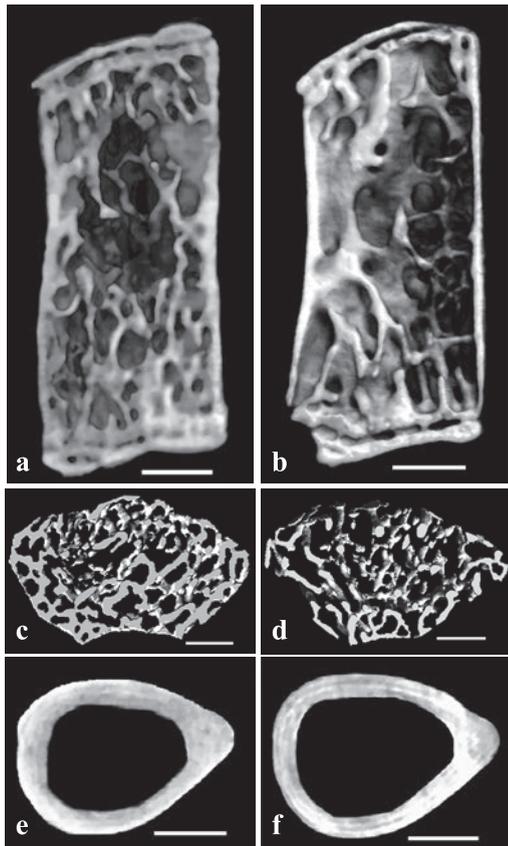


図5 SAMR1 と SAMP6 マウスにおける腰椎の椎体、大腿骨遠位部と中央骨幹部のマイクロ CT 画像
SAMR1 に比べ、SAMP6 マウス椎体海綿骨の骨量が著しく減少し、大腿骨遠位部海綿骨の骨量が中程度の減少を示した。中央骨幹部の骨髓腔が拡大したが、皮質骨の骨量に有意な変化はみられなかった。a, c, e: SAMR1; b, d, f: SAMP6. Bar = 0.5 mm. 文献 11) より改変。

に有意な変化はみられなかった (図 5)。

大腿骨中央骨幹部における骨内膜面を走査型電子顕微鏡により検討した結果、SAMR1 に比較し、SAMP6 マウスの骨形成面は有意に減少し、骨形成面と吸収面との割合も低下した (図 6)。

大腿骨遠位部海綿骨におけるカルセインの二重染色画像では、SAMR1 より SAMP6 マウスの骨形成率が有意に低下した (図 7)。

3.3 SAMP6 における骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞の変化

破骨細胞は単球系血液細胞から分化・成熟する多核巨細胞である。破骨細胞のマーカーである酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase; TRAP) 染色を行い SAMR1 と SAMP6 マウスにおける破骨細胞の数と形態を観察した。SAMR1 と SAMP6 マウスにおける破骨細胞の数はほぼ同じで、破骨細胞の形態学的変化は見られなかった⁹⁾。一方、骨芽細胞は、1 カ月齢では SAMR1 と SAMP6 マウスとの間に有意差は認められなかった。2 カ月齢では SAMP6 マウスの骨芽細胞数が減少傾向を示し、5 カ月齢では SAMP6 マウスの骨芽細胞数が有意に低値を示した。また、SAMP6

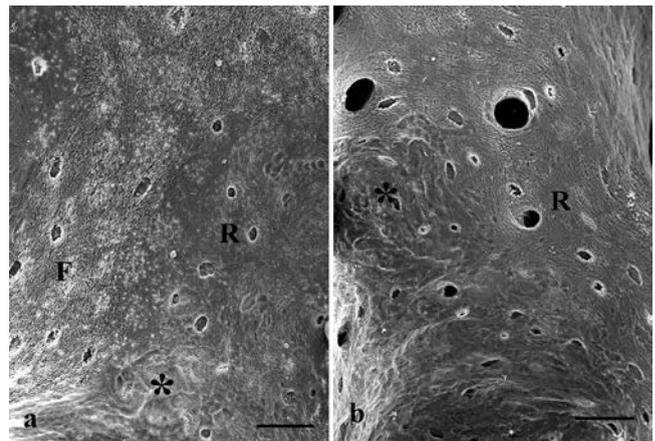


図6 SAMR1 と SAMP6 マウスにおける大腿骨中央骨幹部の骨内膜面の走査型電子顕微鏡画像
a: 5 カ月齢 SAMR1 マウス; b: 5 カ月齢 SAMP6 マウス。SAMP6 マウスでは骨形成面 (F) が減少し、骨形成面と吸収面 (*) の割合も低下した。R: 休止面。Bar = 50 μ m. 文献 9) より改変。

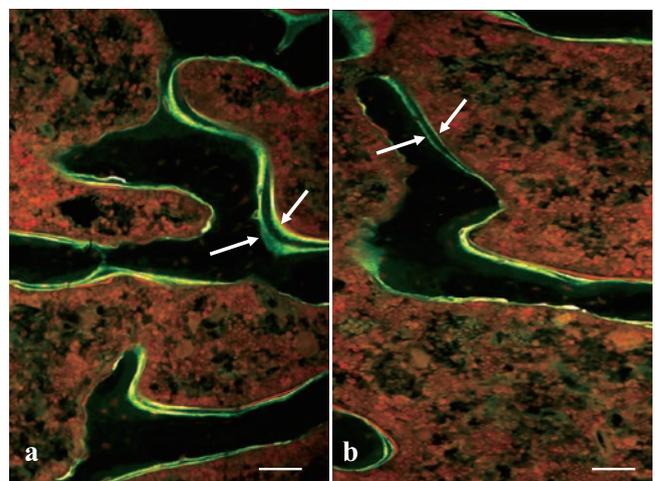


図7 SAMR1 と SAMP6 マウスにおけるカルセイン二重染色画像
a: 5 カ月齢 SAMR1 マウス; b: 5 カ月齢 SAMP6 マウス。SAMR1 に比べ、SAMP6 マウスでは二重標識線 (矢印) の間隔が狭く、骨形成率が低下した。Bar = 50 μ m。

マウスの骨芽細胞では細胞の退行性変化を示すミトコンドリアの空胞化とミエリン様構造が確認された (図 8)⁹⁾。

骨細胞は骨を構成する細胞の 90 ~ 95% を占める骨組織中で最も多い細胞集団であり、骨基質中で互いに細胞突起を伸ばしギャップ結合を介し細胞間ネットワークを構築している。また、その細胞突起は骨表面へ伸張し、骨芽細胞や破骨細胞との細胞間コミュニケーションを可能にしているだけではなく、骨に加わる荷重のメカノセンサーとして働き、その近傍で骨リモデリングに関与していることが明らかになっている。骨細胞のメカノセンシングシステムは、細胞突起を介した骨細胞間のネットワークと骨小腔・骨細管系との相互作用によって行われていると考えられる¹²⁾。SAMR1 に比べ、SAMP6 マウスでは骨小腔サイズの変化は見られなかったが、

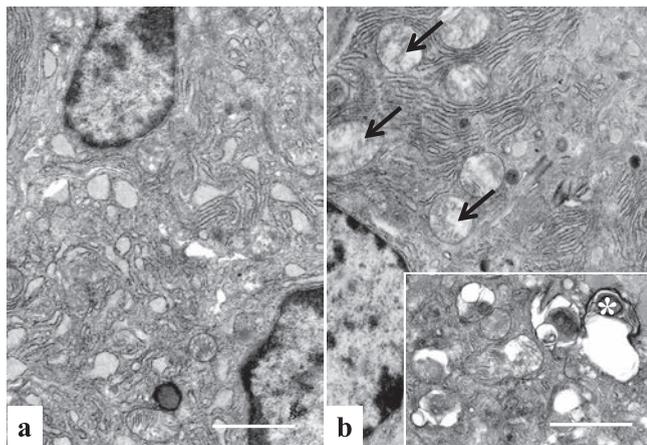


図8 SAMR1 と SAMP6 マウスにおける骨芽細胞の透過型電子顕微鏡画像
SAMR1 マウスでは発達良好な粗面小胞体とゴルジ装置が観察される(a)。SAMP6 マウスではミトコンドリアの空胞化(矢印)とミエリン様構造(米印)がよくみられる(b)。Bar = 2 μm. 文献9)より改変。

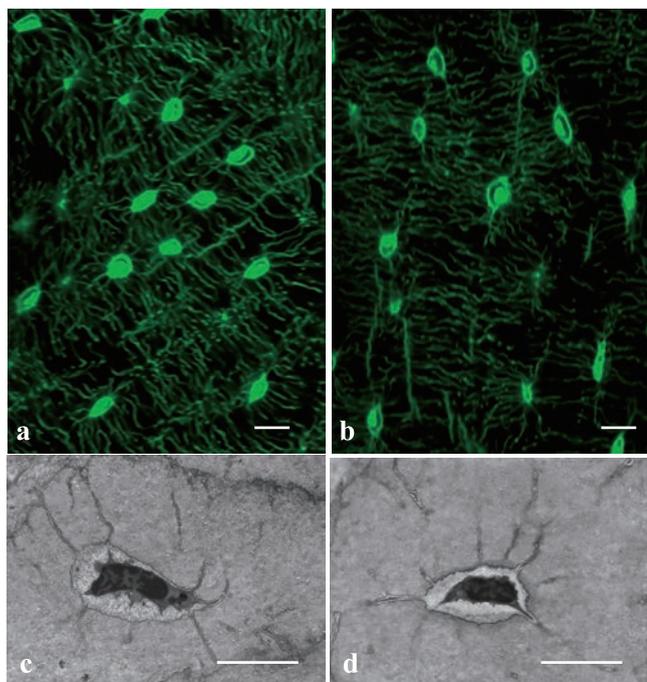


図9 SAMR1 と SAMP6 マウスにおける骨細胞の共焦点レーザー顕微鏡画像(FITC 標識:a, b)と透過型電子顕微鏡画像(c, d)
SAMR1 (a) に比べ、SAMP6 マウスにおける骨細胞数が減少した(b)。骨細胞体と骨細胞突起の微細構造に有意な変化は認められなかった。a, c: SAMR1; b, d: SAMP6. Bar = 10 μm. 文献12)より改変。

単位面積あたりの骨小腔数と骨細胞数が有意に減少し、骨細胞の退行性変化がよく観察された⁹⁾。骨細胞体と骨細胞突起の微細構造には有意な変化は認められなかった(図9)。以上の結果から、骨細胞と骨小腔数の減少が SAMP6 マウスの低骨量病態に関与している可能性があると考えられる。

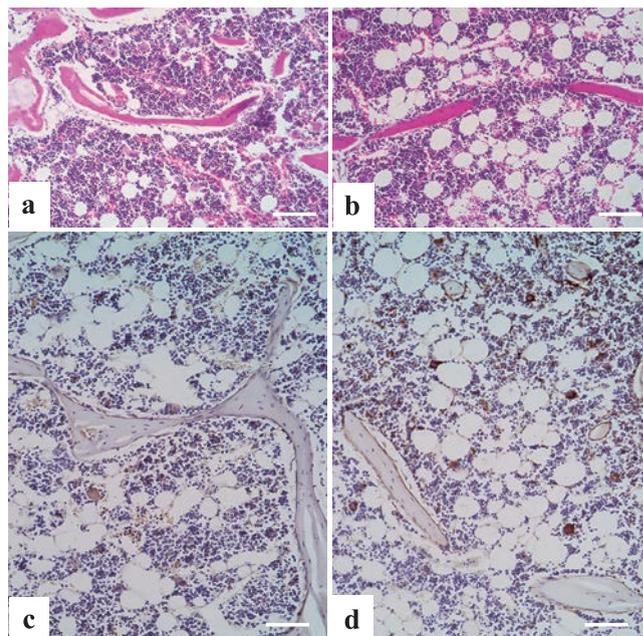


図10 SAMR1 と SAMP6 マウスにおける骨髄の顕微鏡画像
SAMR1 (a, c) に比べ、SAMP6 の骨髄脂肪が有意に増加した(b)。PPAR γ 陽性骨髄細胞が多く観察された(d)。Bar = 100 μm.

3.4 SAMP6 における間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化
骨芽細胞は骨髄の間葉系幹細胞から分化する骨形成細胞である。間葉系幹細胞は、骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞などへの分化能を持つ細胞である。間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化決定には転写因子 Runx2 (runt-related transcription factor 2) が必須である¹³⁾。転写因子 Osterix は Runx2 の下流で働き、骨芽細胞前駆細胞から未熟骨芽細胞への分化を促進する。このように Runx2 と Osterix によって骨芽細胞への初期分化が進み、同時に脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞などへの分化能が失われる。

骨髄間葉系幹細胞の分化方向性を決定付ける遺伝子である転写因子 PPAR γ (ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 γ ; peroxisome proliferator-activated receptor γ) が脂肪細胞分化において重要であることが知られている¹⁴⁾。PPAR γ は骨髄間葉系幹細胞から脂肪細胞への分化を促進するとともに、骨芽細胞への分化抑制機能も有している。PPAR γ の活性化は Runx2 を含む骨芽細胞分化マーカー遺伝子群の mRNA 発現を抑制し、PPAR γ 遺伝子ヘテロ欠損マウスは骨量増加を示した¹⁵⁾。

マウス大腿骨の骨髄を顕微鏡で観察すると、SAMP6 マウスの骨髄脂肪が SAMR1 に比べ有意に増加している所見が得られた(図10)。また、抗 PPAR γ 抗体を用いた骨髄の免疫染色像では、PPAR γ 陽性骨髄細胞が SAMP6 で有意に高い値を示した(図10)。これらのことから、骨髄間葉系細胞から脂肪細胞への分化促進と骨芽細胞への分化抑制を介した骨芽細胞の骨形成機能の低下によって、SAMP6 マウスにおける海綿骨の骨量低下が惹起される可能性が考えられる。

3.5 SAMP6の遺伝子解析

骨粗鬆症は遺伝的素因と外部環境要因、食生活・運動などの生活習慣要因や加齢などの総合的な作用の結果で発症する多因子疾患である。いままでの一塩基置換遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) の探索やゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) により、骨粗鬆症の発症に関する SNP が網羅的に明らかになりつつある¹⁶⁾。LRP5 (low density lipoprotein receptor related protein 5) をはじめとする Wnt シグナル伝達因子が骨粗鬆症の成因に大きく関与している。最近の GWAS により sFRP4 (secreted frizzled-related protein 4) 遺伝子近傍での SNP が骨密度と関連することが報告された¹⁷⁾。sFRP4 は第 13 染色体上の遺伝子であり、分泌型 Wnt シグナリングに対するデコイレセプターとして働く。sFRP4 は Wnt リガンドと結合し、古典的および非古典的 Wnt-β-カテニン経路を阻害し、骨芽細胞の増殖を抑え、骨形成を抑制している¹⁸⁾。

加齢性骨粗鬆症のモデル動物である SAMP6 マウスの遺伝子解析が行われ、sFRP4 は SAMP6 マウスの骨組織において高発現を示すことがわかった。細胞外分泌蛋白である Sfrp ファミリーは Wnt リガンドと結合し、デコイレセプターとして働くことで細胞内 Wnt シグナリングを抑制していると考えられる。このため sFRP4 遺伝子の Wnt シグナリングを介した骨粗鬆症への関与が注目されている¹⁹⁾。2016 年パイル病の原因に sFRP4 欠損と報告された²⁰⁾。皮質骨の菲薄化や四肢変形、骨折を特徴とする遺伝性疾患であるパイル病の患者 4 人を対象に、骨構造の変化の原因となるメカニズムが遺伝学的に検討され、パイル病は sFRP4 遺伝子欠損に起因すること、皮質骨の適切な厚みと安定性を得るには sFRP4 が調整する Wnt シグナリングと骨形成タンパク質 (bone morphogenetic protein; BMP) のシグナル伝達の交差調節が重要であることが示された。

4. 終わりに

ヒトおよび実験動物における骨の老化と加齢性骨粗鬆症の形態学的変化を中心に概説した。近年、急速な展開をみせた骨代謝領域の研究において、骨芽細胞や破骨細胞の分化と機能発現メカニズムは分子レベルで明らかにされ、これまで謎であった骨細胞の構造と機能についての知見も急速に蓄積されつつある。骨の機能を明らかにするためには、単に骨の細胞を研究するのみならず、組織としての骨、器官としての骨を総合的に捉える必要がある。例えば、血管・神経など組織における基本構造の特徴とそれらの骨代謝に対する役割などを含め、より総合的な研究を展開する必要がある。技術的ブレークスルーとともに、蛍光イメージングによる計測やライブイメージング、ナノ CT など他の解析システムとのマルチ

モーダルな統合解析や生物医学的手法、数理生物学的アプローチと合わせた統合的解析への展開も重要であろう。

骨代謝の加齢変化について研究の躍進は加齢性骨粗鬆症の臨床の進歩と並走するように発展してきた。高齢者の骨粗鬆症および骨粗鬆症に起因する脆弱性骨折の患者数増加が社会的な問題となり、骨粗鬆症治療薬開発への期待やニーズも高まっている。最近の骨代謝研究の進歩により骨リモデリング機構における分子標的が多数明らかとなり、それを利用した創薬開発が進みつつある。これら新薬の実用化および臨床成績の蓄積により、加齢性骨粗鬆症の新たなパラダイムシフトを引き起こす可能性がある。

文 献

- 1) Rachner, T.D., Khosla, S. and Hofbauer, L.C.: *Lancet*, 377, 1276–1287 (2011)
- 2) Chen, H. and Kubo, K.Y.: *World J. Orthop.*, 5, 486–495 (2014)
- 3) Hayashi, T., Chen, H., Miyamoto, K., et al.: *J. Bone Miner. Metab.*, 29, 174–185 (2011)
- 4) Chen, H., Zhou, X., Fujita, H., et al.: *Int. J. Endocrinol.*, 2013, 213234 (2013)
- 5) Chen, H., Shoumura, S., Emura, S., et al.: *Osteoporos. Int.*, 19, 1473–1483 (2008)
- 6) Chen, H., Zhou, X., Shoumura, S., et al.: *Osteoporos. Int.*, 21, 627–636 (2010)
- 7) Chen, H., Washimi, Y., Kubo, K.Y., et al.: *Histol. Histopathol.*, 26, 563–570 (2011)
- 8) Takeda, T., Hosokawa, M., Takeshita, S., et al.: *Mech. Ageing Dev.*, 17, 183–194 (1981)
- 9) Chen, H., Shoumura, S. and Emura, S.: *Histol. Histopathol.*, 19, 677–685 (2004)
- 10) Chen, H. and Kubo, K.Y.: *Exp. Gerontol.*, 47, 317–322 (2012)
- 11) Chen, H., Zhou, X., Emura, S., et al.: *Exp. Gerontol.*, 44, 792–798 (2009)
- 12) Chen, H., Senda, T. and Kubo, K.Y.: *Med. Mol. Morphol.*, 48, 61–68 (2015)
- 13) Komori, T., Yagi, H., Nomura, S., et al.: *Cell*, 89, 755–764 (1997)
- 14) Takeda, I., Kouzmenko, A.P. and Kato, S.: *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5, 442–447 (2009)
- 15) Akune, T., Ohba, S., Kamekura, S., et al.: *J. Clin. Invest.*, 113, 846–855 (2004)
- 16) Karasik, D., Rivadeneira, F. and Johnson, M.L.: *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12, 323–334 (2016)
- 17) Cho, Y.S., Go, M.J., Kim, Y.J., et al.: *Nat. Genet.*, 41, 527–534 (2009)
- 18) Haraguchi, R., Kitazawa, R., Mori, K., et al.: *Sci. Rep.*, 6, 25198 (2016)
- 19) Nakanishi, R., Shimizu, M., Mori, M., et al.: *J. Bone Miner. Res.*, 21, 1713–1721 (2006)
- 20) Simsek Kiper, P.O., Saito, H., Gori, F., et al.: *N. Engl. J. Med.*, 374, 2553–2562 (2016)