

## 骨粗鬆症研究と治療法の進歩

宮崎 剛<sup>1)</sup> 澤田 泰宏<sup>2)</sup>

**要約** 骨の構造的統合性と強度は骨吸収と骨形成のバランスによって維持されている。骨リモデリングは、メカニカルストレス・カルシウム調節ホルモン・性ホルモンを含む様々な因子により制御されている。骨リモデリングのバランスの破綻は、骨量の減少のみならず、骨質の劣化をもたらす。骨強度低下につながる。骨吸収がどのように開始され、骨吸収と骨形成のカップリング機構がどのように制御されているかについては、新たな知見が蓄積されてきている。生理的および病的な骨リモデリングのメカニズムの解明は、骨粗鬆症をはじめとする代謝性骨疾患に対する新たな治療法の開発に寄与するものと考えられる。

**Key words** : 骨リモデリング, 破骨細胞, 骨芽細胞, 骨細胞, メカニカルストレス

(日老医誌 2013; 50: 130-134)

### はじめに

骨は常に作られては壊されるという「骨リモデリング(骨改造現象)」を繰り返すことでその構造と機能を維持している。寝たきりや宇宙生活などによる力学的負荷の減少、加齢、カルシウム調節ホルモンや性ホルモンなどの生理的調節因子の変化、グルココルチコイドや炎症性サイトカインなどの病的因子の過剰状態などでは、骨吸収過程とその後に起こる骨形成過程との間のバランスが破綻するとともに構造的・材質的特性の劣化が進行し、骨強度が低下する。この骨リモデリングが開始される部位や頻度を制御する機序、および上記の様々な状態において骨リモデリングの異常がもたらされる機序などの解明は、骨粗鬆症をはじめとする代謝性骨疾患の病因・病態の解明や診断・治療法の開発に欠かせない、未だ重要な課題である。そこで本稿では、これらについての現状とこれからの展望について述べる。

### 骨粗鬆症の最新治療法

骨粗鬆症の病態は、骨吸収が骨形成に対して優位となり、骨量減少が進行することである。そして、その治療戦略は骨吸収と骨形成の間のアンバランスを改善するこ

とである。したがって、その治療戦略には、骨吸収を抑制する、あるいは骨形成を促進するという2つの方法がある。このうち骨吸収の抑制は、骨粗鬆症の進行を抑える防御的な治療方針であるが、確実な治療効果が得られるため、これまでに実用化された、あるいは開発途上にある骨粗鬆症治療薬の多くは骨吸収抑制薬として位置づけられるものが多い。

#### a. 骨吸収抑制剤

##### (1) ビスフォスフォネート

ビスフォスフォネート製剤は骨粗鬆症に対する標準的治療薬の1つと位置づけられている。アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロネートによる骨折抑制効果が大規模臨床試験で実証されており、これらビスフォスフォネート製剤の骨折抑制効果は十分なエビデンスに基づいて確立されたものと評価されている<sup>1)</sup>。海外では既にゾレドロネートやイバンドロネートの静注製剤が骨粗鬆症治療に用いられており、1カ月から1年に1回という投与間隔の長さや消化管に対する影響の軽減など、経口薬より優れた点が期待される。また、大腿骨近位部骨折後の患者に対するゾレドロネートの年1回静注治療の臨床試験では、3年間で死亡率の低下という成績が得られており<sup>2)</sup>、本薬剤の骨折予防効果のみならず、生命予後に関する影響についても大きな関心が持たれている。

##### (2) 選択的エストロゲン受容体モジュレーター

エストロゲン受容体に作用してエストロゲンに類似した骨吸収抑制効果を発揮する一群の薬剤を、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM) と称している。とくに骨粗

Recent advances in basic and clinical research of osteoporosis

1) Tsuyoshi Miyazaki : 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所老年病研究チーム運動器医学

2) Yasuhiro Sawada : 国立シンガポール大学メカノバイオロジー研究所

鬆症治療薬としてのSERMは、子宮や乳腺においてはエストロゲンと拮抗する作用を持ち、骨や脂質代謝に関してはエストロゲンと類似の作用を発揮するとされている。SERMとして最初に承認された骨粗鬆症治療薬はラロキシフェンであり、バゼドキシフェンがSERMとして2番目に採用されている。SERMは純粋なエストロゲン拮抗薬でもエストロゲン代替薬でもないことから、組織や効果によって、そのエストロゲン作用への影響の程度は多彩である。そのため、SERMにエストロゲンを上手く併用することにより、閉経後女性にとっての様々な健康問題に対して良い結果が得られる可能性が期待されている。

### (3) 抗RANKL抗体

RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) は、破骨細胞前駆細胞に発現するRANKに結合してその活性化をもたらすことにより破骨細胞の形成を誘導する分子である。RANKLの中和抗体として開発されたDenosumabは、臨床試験において60~90歳の骨粗鬆症女性における椎体、非椎体および大腿骨近位部の骨折発症を抑制することが明らかにされている<sup>3)</sup>。これらの成績からDenosumabは欧州および米国で骨粗鬆症治療薬として承認を得ている。Denosumabは完全ヒト化抗体であり、6カ月に1回の皮下注射で治療効果が得られることから、治療継続率の向上が期待されている。一方、RANKLは、当初樹状細胞の活性化因子としてクローニングされたものであり<sup>4)</sup>、破骨細胞形成に特異的なものではなく、免疫系にも関与することは言うまでもない。今後、臨床現場で広く使用されることが予想されるので、潜在する感染症の重篤化などには十分な配慮が必要である。

### (4) カテプシンK阻害薬

カテプシンKは破骨細胞が分泌する主要なタンパク分解酵素の一種(システインプロテアーゼ)であり、骨基質中のI型コラーゲン分解に必須の酵素である。カテプシンK遺伝子に異常を持つ患者では骨吸収が不十分であり、大理石骨病がもたらされる。一方、カテプシンK阻害薬は骨吸収を阻害することにより骨量を増加させることが動物実験で明らかにされ、ヒトへの応用が検討されている。現在、カテプシンKに特異性の高いOdanacatibが骨粗鬆症治療薬として開発中である<sup>5)</sup>。カテプシンKは破骨細胞以外にも、免疫を活性化させる樹状細胞に発現しており、細胞内のTLR9 (Toll-like receptor 9) を介して炎症を活性化させることが明らかにされたことから<sup>6)</sup>、カテプシンK阻害薬は骨吸収抑制作用のみならず、抗炎症作用を発揮する可能性がある。

## b. 骨形成促進薬

### (1) テリパラチド

ヒト副甲状腺ホルモン(PTH)の活性領域であるN端側34個のアミノ酸からなるテリパラチド(teriparatide)は、現在診療に用いることのできる初めての骨形成促進薬である<sup>7)</sup>。テリパラチドは、骨吸収抑制による治療効果が不十分である場合や、診断時にすでに重症な骨粗鬆症と判断される場合などに積極的に用いることにより、大きな治療効果が期待できる。一方、投与期間の上限が定められていること、高価であることなどが問題点としてあげられる。現在、テリパラチドは毎日1回皮下注射に加え、週1回投与も可能となっている。テリパラチドは、従来の骨吸収抑制を主眼においた骨粗鬆症治療薬とは異なり、骨量と骨質を同時に改善する薬剤である。十分な臨床研究結果に基づいて決められて規則に従うことが大切である。

### (2) 抗スクレロスチン抗体

スクレロスチン(sclerostin)は、骨細胞から分泌され、Wntの骨芽細胞に対する作用を阻害する生理活性物質である。Wnt作用は骨形成の促進に重要な役割を果たしており、スクレロスチン作用の阻害によって骨形成が促進される。スクレロスチン機能を阻害する抗スクレロスチン抗体が開発され、そのヒトにおける骨形成促進効果を明らかにするための臨床研究が進められている<sup>8)</sup>。

## c. これから期待される治療法

### (1) セマフォリン3A

セマフォリン3A(Semaphorin 3A)は軸索伸長のガイダンス因子として知られるセマフォリンファミリーに属するタンパク質である。哺乳類ではクラス3セマフォリンからクラス7セマフォリンまで約20種が同定されており、その受容体であるニューロピリン(neuropilin)ファミリーおよびプレキシシン(plexin)ファミリーと複雑なリガンド-受容体の関係で結ばれている。セマフォリン3Aにはこれまで軸索伸長のほか免疫制御やがん細胞の増殖抑制など、さまざまな機能が報告されているが、最近、セマフォリン3Aが破骨細胞の分化抑制と骨芽細胞の分化促進とを同時に行うことで骨保護作用を示すことが明らかにされた。セマフォリン3Aノックアウトマウスおよび変異ニューロピリン1ノックインマウスのどちらも著明な骨量の低下を示し、さらに、セマフォリン3Aの投与の効果を検討したところ、破骨細胞の分化抑制および骨芽細胞の分化促進をとまなう顕著な骨量の増加作用をもつことが明らかになった<sup>9)</sup>。

骨形成は骨吸収とカップリング機構によりバランスが

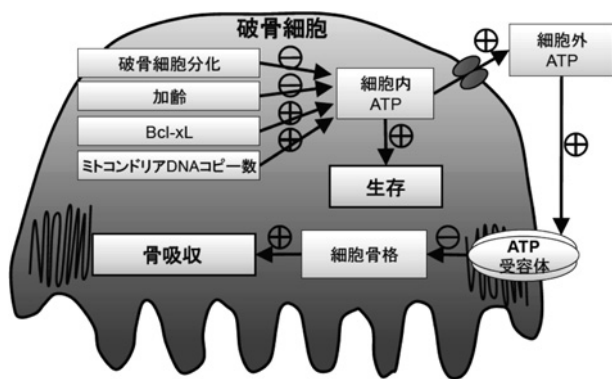


図1 加齢によるミトコンドリアDNAコピー数減少が骨吸収上昇へとつながるメカニズム

保たれている。現在、骨粗鬆症の治療薬として骨吸収の抑制剤が主に使用されているが、この場合、カップリング機構により骨形成も同時に抑制されてしまうことがありその治療効果が損なわれてしまう。頻度は低いですが、ビスフォスフォネート長期投与時に生じる非定型的大腿骨骨折がこれにあたる。このような観点から、骨吸収と骨形成の双方をバランスよく制御し骨量を回復させる薬剤および治療法の開発が望まれていた。セマフォリン3Aは、破骨細胞の分化抑制と骨芽細胞の分化促進とを同時に行うことで骨保護作用を示す物質として、今後の臨床応用が期待される。

## 骨吸収制御の最近の知見

### a. 骨細胞による破骨細胞機能制御

骨細胞は、骨を構成する細胞の約90%を占め、骨に埋め込まれた状態で存在する細胞で、神経細胞様の突起により網目状のネットワークを形成することで、骨内の骨細胞同士だけではなく、骨表面にいる破骨細胞や骨芽細胞とも密接に連結している。この特殊な環境状態からメカニカルストレスの感受や細胞間シグナルへの応答に関わり、骨リモデリングを制御する“指令細胞”の可能性が想定されていた。しかし、骨という特殊な硬組織に埋め込まれたこの細胞の単離は難しく、その機能はいまだ十分に理解されていなかった。破骨細胞を分化させるためには、破骨細胞分化因子(RANKL)が必須である。しかし、骨組織内でRANKLを発現し破骨細胞を育て、骨を新しく作りかえる指令に関しては、骨芽細胞などがこれまで主役を担っていると考えられていた。ところが、骨や骨髄に含まれる細胞集団の中で、骨芽細胞よりも骨細胞がRANKLをより高いレベルで発現し、破骨細胞を形成する能力に優れていることが明らかにされた<sup>10)</sup>。現在、骨細胞はさまざまな骨疾患の標的細胞として注目

されており、今後、さらなる骨制御因子の同定や新たな治療法の確立につながる可能性がある。

### b. 加齢・ミトコンドリア機能と骨吸収

加齢性疾患である骨粗鬆症の患者の多くで、血清あるいは尿中の骨吸収マーカーの上昇が報告されていることから、加齢と破骨細胞機能亢進になんらかの関係があるのではないかと予想されていた。また、ミトコンドリアDNA(mtDNA)の欠失/重複、点変異(質的変化)や量の減少(量的変化)が加齢とともに蓄積してくることが、多くの組織で指摘されている。そこで、高齢マウス由来の破骨細胞の骨吸収機能とmtDNAコピー数を若年マウス由来の破骨細胞と比較したところ、加齢に伴いmtDNAの低下・細胞内ATP量の低下を認めた。さらに、加齢と骨吸収機能が正の相関関係を持っていることを明らかにした。元来、破骨細胞は自発的アポトーシスによって死滅していくにもかかわらず、骨吸収という多大なエネルギーを必要とする仕事を行うという矛盾した特性を持つ不思議な細胞であるが、1)破骨細胞は分化するに伴い、細胞内ATP量が減少すること、2)破骨細胞にBcl-xLを過剰発現させて細胞内ATP量を増加させると、その生存は促進されるものの骨吸収機能は低下すること、3)ATP産生に重要な役割を果たすTfam(ミトコンドリア転写因子A)を破骨細胞特異的にノックアウトするとミトコンドリアDNA(mtDNA)コピー数低下・細胞内ATP量低下にもかかわらず、骨吸収機能が上昇すること、4)細胞内ATPの上昇により細胞外ATP量も増加し、この細胞外ATPが骨吸収に抑制的に働くこと、5)細胞外ATPは破骨細胞の細胞骨格を乱すことにより骨吸収機能を阻害することが、分かってきた<sup>11)</sup>。これらの結果より、加齢によるミトコンドリア機能低下(mtDNAコピー数低下)から、破骨細胞の細胞内ATP量の低下を介して、骨吸収機能上昇につながるメカニズムが、骨粗鬆症の発症に関与している可能性が示唆される(図1)。

## 骨粗鬆症とロコモ

生活習慣病とは、その背景に環境的要因があり、不適切な食事、運動不足、飲酒、喫煙などの悪い生活習慣から発症する疾患の総称である。この生活習慣病の代表として2型糖尿病、脂質異常症があり、これらに起因する動脈硬化症もしかりである。また近年、悪い生活習慣から肥満を生じ、特に内臓肥満を基盤として、様々な生活習慣病が複合して出現するメタボリックシンドロームが急増している。これらの疾患に共通した終末像は生命予後を脅かす心血管イベントである。本稿のテーマである

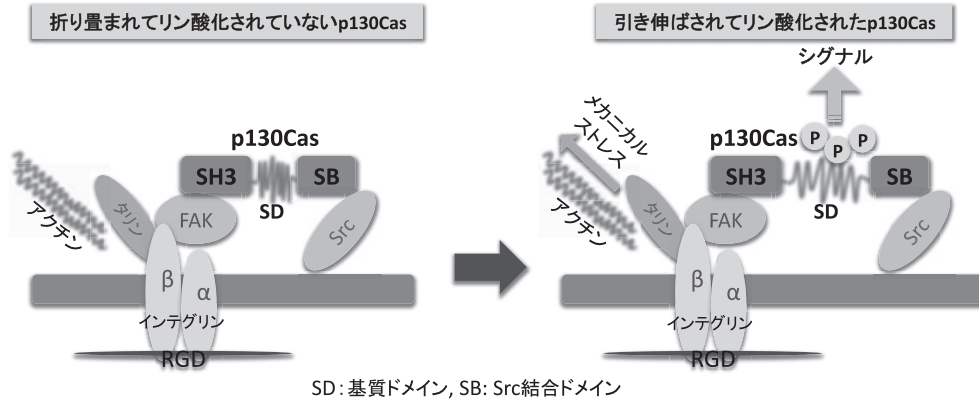


図2 p130Casによるメカノトランスダクション

骨粗鬆症も社会の高齢化により、我が国においてもその罹患者は1,000万人以上と推計されており、まさに common disease であるとともに、生活習慣に当てはまる疾患である。骨粗鬆症治療の目的は、ADL・QOLの低下を招き、介護や寝たきりの主要原因となる骨折の防止である。骨粗鬆症の予防には適切な食習慣と運動の励行が重要であり、これら生活習慣の改善により骨粗鬆症の罹患を予防し、骨折予防にもなる。

#### a. 骨とロコモ

日本は今、急速に高齢化が進み65歳以上の高齢者がすでに21%を超える超高齢社会を迎えている。運動器障害が50歳以降急増し、その内容は人の歩行が困難となる疾患が多い。運動器障害による要介護者も増加している。最近の研究では、変形性膝関節症、変形性腰椎症、骨粗鬆症のどれかが画像検査などで認められる人は、日本で4,700万人に達すると推定されている。これらのことは多くの人にとって骨や関節などの運動器の健康を保つことが困難になってきていることを意味している。超高齢社会における運動器の新しい課題である。この運動器の新しい課題に多くの人々が取り組むために、“ロコモティブシンドローム（運動器症候群、略してロコモ）”という新たな言葉が提案された<sup>12)</sup>。

運動器を構成する要素は、(1)固い骨格要素である骨、(2)屈曲性を与える関節と脊椎の椎間板、そして(3)骨格を動かす筋肉・神経系である。これらの要素が連携して働くことで、ヒトは姿勢を保つことができ、歩くことができるという運動器全体としての目的を達成することができる。骨の場合、加齢の影響を受け、障害が疾患にまで進んだ場合が、骨粗鬆症・骨粗鬆症関連骨折である。骨脆弱性骨折は、海綿骨が多く、転倒による衝撃を受けやすい部分に多い。特に脊椎、大腿骨近位部骨折で頻度が高く、これらはいずれもヒトの歩行を困難にするもの

である。脊椎圧迫骨折は、脊柱変形をきたし、背部痛、身長低下、健康感の喪失などADL、QOLに及ぼす影響が大きい。骨折片により神経麻痺を起こすことがある。脊柱変形による姿勢の異常は体幹のバランスを障害し、転倒のリスクとなる。活発な日常生活活動が大腿骨近位部骨折の予防に効果的であり、背筋の強化運動が椎体骨折に対する予防効果があるという報告がある。運動はまた転倒予防という点からも骨折の防止効果が期待される。

#### b. メカニカルストレスと運動

ロコモティブシンドロームでは、運動器に対して「メカニカルストレス（力学的刺激）が適切に働いていない」ために引き起こされると考えられる。メカニカルストレスとは、生体内の細胞や組織に負荷される物理的、力学的な刺激である。広い意味では、生体外からの力学的負荷だけではなく、細胞の形態変化や移動に伴って生じる内因性の刺激も含む。すべての形態変化、移動は力学的な基盤を持っており、細胞が自発的に力を生み出さなければ、形態の変化、細胞移動は起こり得ない。従って、ほとんどの生命現象は力学的基盤を持つと考えられる。生体レベルでは、重力という「メカニカルストレス」を受けることのできない宇宙飛行士が、骨粗鬆症になってしまうことが知られている。ビスフォスフォネート製剤がその予防に使われている。宇宙の長期滞在では、骨だけでなく、筋力も低下する。予防は、筋力トレーニングの励行だが、宇宙空間では毎日2～3時間行っても、20～30%も筋肉量が低下するといわれている。つまり、運動器（の器官や組織）がメカニカルストレスの作用に対してきちんと応答していることが必要であり、最近、このことが細胞レベルでも明らかになってきた。力学的刺激を細胞内で変換し、伝達するものについては、多くの研究がなされているにも関わらず、その実体を明確に

示した例はほとんどない。現在、その1つと明らかにされているのは、細胞接着斑を構成する p130Cas である。Src ファミリーキナーゼの基質タンパク質で、そのノックアウトマウスは心筋形成の異常により胎性致死となる。非リン酸化 p130Cas では中央部の基質結合領域 (SD: substrate domain) は折りたたまれた構造をとっており、細胞が物理的な力を受けた時、p130Cas 分子も N 末端と C 末端に力を受けて引き延ばされ、C 末に結合した Src ファミリーチロシンキナーゼにより SD 領域がリン酸化され、シグナルを伝達するというものである (図 2)<sup>13)</sup>。メカニカルストレスの研究は、ロコモティブシンドロームの科学的基盤の確立だけでなく、スポーツ科学における効果的なりハビリテーションへの応用、臨床での診断や治療、幹細胞からの特定組織の構築などを目指した再生など、幅広い領域で応用可能であり、融合的な共同研究を行う、絶好の領域の1つであると考えられる。

### おわりに

近年臓器連関が種々の領域で注目され、骨代謝領域においても骨・血管相関、すなわち骨粗鬆症と動脈硬化、そしてその原因となる糖尿病、高血圧、慢性腎臓病には密接な関連があることが明らかとなってきた。そしてこれらを結びつける因子やシグナルの研究が急速に進展してきている。またエネルギー代謝と骨代謝には両方向の関連が存在し、骨は標的臓器のみならずホルモン産生臓器としても機能し、多臓器を調節しうる可能性が明らかとなってきた。さらに高齢者に多くみられるサルコペニアは重大な骨折危険因子であり、この観点からも骨・筋肉相関も注目に値する。今後は臓器連関の観点からの骨粗鬆症臨床医学研究の進展が期待される。

### 文 献

- 1) Watts NB, Diab DL: Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1555-1565.
- 2) Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
- 3) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
- 4) Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al: A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-179.
- 5) Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, et al: Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 937-947.
- 6) Asagiri M, Hirai T, Kunigami T, Kamano S, Gober HJ, Okamoto K, et al: Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 2008; 319: 624-627.
- 7) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.
- 8) Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E: Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19-26.
- 9) Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, Takayanagi H: Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature* 2012; 485: 69-74.
- 10) Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-Hora M, Feng JQ, et al: Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011; 17: 1231-1234.
- 11) Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, et al: Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem* 2012; 287: 37808-37823.
- 12) Nakamura K: A "super-aged" society and the "locomotive syndrome". *J Orthop Sci* 2008; 13: 1-2.
- 13) Sawada Y, Tamada M, Dubin-Thaler BJ, Cherniavskaya O, Sakai R, Tanaka S, et al: Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas. *Cell* 2006; 127: 1015-1026.