

# 骨代謝の調節機構

Regulatory mechanism of bone metabolism

竹田 秀

Shu TAKEDA

## 要 旨

胎児から成人に至るまで、骨では絶え間なく骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が繰り返される。骨芽細胞は間葉系幹細胞に由来し、Runx2をはじめとする転写因子やBMP2, Wntなどの液性因子により、巧妙にその分化が調節されている。また、破骨細胞は単球、マクロファージ系の細胞に由来する骨貪食能を有する多核の巨細胞であり、NFAT1cに代表される転写因子や、RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)などのサイトカインの作用により分化が調節されている。古くから、生体では骨形成と骨吸収のバランスが一定に保たれていること(骨代謝のカップリング)が知られているが、その分子機構は不明であった。最近、成熟破骨細胞が分泌する液性因子がいくつか同定され、骨代謝のカップリングを担う分子として注目されている。また近年、従来の液性因子に加えて、臓器間のネットワークを介して、神経系や血管系が骨芽細胞の分化や骨形成に重要な働きをすることが明らかとなり、新たな骨代謝調節機構として注目されている。

## 骨芽細胞とは

骨量は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスが保たれることで一定に維持される。骨芽細胞は、間葉系幹細胞を起源とする20~30  $\mu$ m程度の細胞で、I型コラーゲンのほか、オステオカルシン(osteocalcin : OC), オステオポンチン, 骨シアロ蛋白などの非コラーゲン性蛋白, デコリンなどのプロテオグリカンなどの骨基質蛋白を合成、分泌するとともに、石灰化を司り、骨形成にお

いて中心的な役割を果たす。

生体内で間葉系幹細胞は、骨膜直下の細長い線維芽細胞様の細胞として存在するが、次第に骨表面へと移動するとともに分化を遂げ、骨表面に一列に並んで接着した立方体様の骨芽細胞へと形質を変える。

発生時、四肢、体幹などの生体の大半の骨は、胎生期に間葉系細胞が凝集し、一度、軟骨が作られ、これが次に骨組織で置き換えられる内軟骨性骨化により形成される。一方、頭蓋冠、上顎骨、鎖骨などでは、間葉系細胞が凝集した後、直接、骨芽細胞が形成される膜性骨化により骨が形成される<sup>1)</sup>。これらの2種の経路によって形成された骨芽細胞はきわめて類似した細胞であると考えられている。

成体における骨芽細胞の起源には不明な点が多い。骨髄内に、間葉系幹細胞様の細胞が存在し、培養条件により脂肪細胞、骨芽細胞、軟骨細胞などに分化し、さらに、皮下に移植することで異所性に骨を形成することが示されている。また、最近では脂肪や筋肉にも間葉系幹細胞様細胞が存在することが報告されているが、骨形成における生理的な意義は明らかでない。

骨芽細胞の多くは、骨形成の後、アポトーシスにより死滅するが、一部は、自らの産生した石灰化基質に埋もれ、骨細胞へと終末分化を遂げる。骨細胞は、骨に存在する最も数の多い細胞で、骨1 mm<sup>3</sup>当たり25,000個を数える。骨細胞は長い突起を伸ばし、隣接する骨小腔同士が連結した骨細管を形成する。従来から、こうして形成された骨細管を通して栄養分やさまざまなシグナルが伝達されるものと考えられていたが、その詳細は不明であった。近年、骨細胞がさまざまな液性因子を分泌して、全身の代謝の恒常性にかかわることが明らかとなった。なかでも、骨細胞の分泌するFGF23は腎臓の近位尿細管に作用し、リンの再吸収を調節し、生体のリン代謝において中心的な役割を果たし

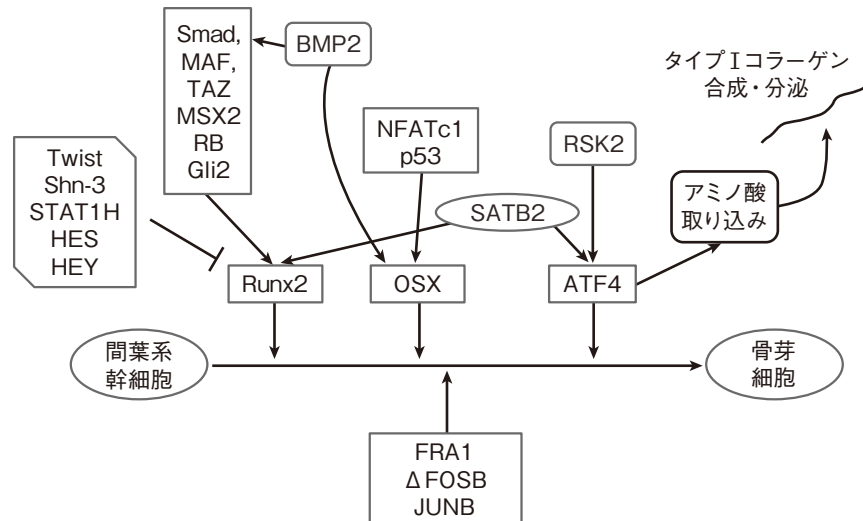


図 1 骨芽細胞分化調節機構

ている(本誌別稿参照)。また、骨細胞は骨形成抑制因子 Sclerostin や破骨細胞分化促進因子 RANKL を分泌し、骨代謝の恒常性維持においても必要な役割を担っているものと考えられる(下記参照)。

## 転写因子による骨芽細胞分化調節

### 1. Runx2

骨芽細胞の分化は種々の転写因子により巧妙に制御されている(図1)。Runx2は骨芽細胞に特異的に発現する転写因子として同定され、骨に豊富に存在するOC、I型コラーゲン、オステオポンチンのプロモーター領域に核内で結合し、それらの転写を活性化する<sup>2)</sup>。また、Runx2欠損マウスは骨芽細胞を完全に欠失し、ヒトやマウスではRunx2のヘテロ変異により、頭蓋と鎖骨の異常を示す頭蓋鎖骨異形成症を発症することからも、Runx2は骨芽細胞の分化に必須の転写因子と考えられている。さらに、Runx2は成熟骨芽細胞の機能や軟骨細胞の肥大化にも重要な役割を果たす<sup>3)</sup>。

Smad, MAF, TAZ, MSX2, RB, Gli2などのさまざまな転写因子は、Runx2の機能を活性化したり、Runx2自身の発現を誘導することで骨形成を促進する。一方、Twistは主に間葉系細胞で発現するbHLH型の転写因子で、冠状縫合早期癒合、顔面の奇形を呈するSaethre-Chotzen症候群の原因遺伝子であるが、Runx2に直接結合し、その転写活性を抑制することで骨芽細胞分化を抑制する<sup>4)</sup>。また、アダプター蛋白質であるSchnurri-3はE3ユビキチンリガーゼWWP1と協調して、Runx2をユビキチン化し、分解するこ

とで、骨芽細胞分化を抑制する<sup>5)</sup>。さらに、STAT1, ZFP521, NotchシグナルにかかわるHESやHEYといった転写因子もRunx2の作用を抑制する。このように、数多くの転写因子がRunx2と協調的に骨芽細胞分の調節にかかわる(図1)。

### 2. ATF4

bZIP(basic leucine zipper)型の転写因子であるATF4は、OC遺伝子のプロモーター領域に結合し、Runx2とともにOCの転写を調節することで、骨芽細胞の分化と機能を促進する<sup>6)</sup>。また、ATF4は骨芽細胞においてCREBに結合し、RANKLの転写を促進することで破骨細胞分化も促進する。実際に、ATF4欠損マウスは骨形成、骨吸収が低下した低回転型の骨粗鬆症と成長障害を示す。

ATF4はセリン/スレオニンキナーゼであるRSK2によりリン酸化を受け活性化される。RSK2は、骨量の減少と精神遅滞を示すCoffin-Lowry症候群の原因遺伝子として知られているが、興味深いことに、RSK2欠損マウスおよびATF4欠損マウスでは、Runx2やOsterixの発現量は野生型と同等であるにもかかわらず、骨形成の低下による骨量減少を示す<sup>6)</sup>。そのため、ATF4はこれらの転写因子より後の段階で骨芽細胞分化にかかわるものと考えられる(図1)。

一方、ATF4は細胞内へのアミノ酸の取り込みの促進にも関与している。RSK2欠損マウスおよびATF4欠損マウスから採取し培養した骨芽細胞では、I型コラーゲン遺伝子のmRNAの発現量には変化が認められないにもかかわらず、I型コラーゲンの蛋白合成量は有意に低下している。その培養液中にアミノ酸を添加することにより蛋白合成は改善したことから、ATF4は骨芽細胞内へのアミノ酸の取り込みを促進することでも、骨芽細胞の機能を調節していると考えられる。

えられる<sup>6)</sup>(図1)。また、核マトリックスの一部を形成する転写因子 SATB2 は、Hox 遺伝子の転写を抑制するとともに、RUNX2 および ATF4 と直接結合し、それらの活性を増強することで骨格の発生や骨芽細胞分化を調節する<sup>7)</sup>このように、ATF4 は Runx2 とともに骨形成に重要な役割を担っている。

### 3. OSX

OSX は骨芽細胞分化を促進するサイトカインの BMP2 により誘導される転写因子である。OSX 欠損マウスは、Runx2 の発現がほぼ正常であるにもかかわらず、骨芽細胞を完全に欠損する<sup>8)</sup>。一方、Runx2 欠損マウスでは OSX の発現がほとんど見られない。したがって、OSX は Runx2 の下流に位置するものと考えられる(図1)。また、他の転写因子と同様に、OSX も NFAT1c や p53 といった転写因子と協調的に骨芽細胞分化を調節する(図1)。

OSX は発生時の骨芽細胞分化作用に加え、出生後の骨芽細胞や骨細胞の機能にも重要な作用を果たす。最近、マウス新生児期の OSX 陽性細胞が間葉系幹細胞へと分化転換することで多能性を獲得し、成体における脂肪細胞、軟骨細胞などのさまざまな細胞へと再分化しうることが明らかとなった<sup>9)</sup>。

### 4. AP1 ファミリー

AP1 ファミリーに属する転写因子も骨芽細胞分化において重要な作用を担う。FOSB のアイソフォームである  $\Delta$ FOSB、また、FRA1 の過剰発現マウスはいずれも骨形成の亢進による骨量の増加を示す(図1)。一方、FRA1 あるいは JUNB 欠損マウスは骨形成の低下を示す。しかしながら、AP1 ファミリー転写因子による骨芽細胞分化調節の分子機構はいまだに不明な点が多い。

### 5. PPAR $\gamma$

老化に伴い、骨髄中の間葉系幹細胞が骨芽細胞よりも脂肪細胞へと分化がシフトし、骨髄中の脂肪が増加する。PPAR $\gamma$  は脂肪細胞分化のマスター遺伝子であり、PPAR $\gamma$  の過剰発現では骨芽細胞分化が抑制され脂肪細胞分化が促進する<sup>10)</sup>。一方 PPAR $\gamma$  ヘテロ欠損マウスでは、骨髄内の骨芽細胞数の増加、脂肪細胞数の減少が認められ、骨形成亢進に伴い骨量が増加することが報告されており<sup>11)</sup>、生体での PPAR $\gamma$  発現量が脂肪細胞と骨芽細胞の分化に重要であると考えられる。転写因子 Maf は、Runx2 と協調的に骨芽細胞分化を促進するが、Maf 遺伝子欠損マウスでは、骨芽細胞分化の抑制と同時に、PPAR $\gamma$  の発現増加により、脂肪細胞への分化が亢進している<sup>12)</sup>。Maf の発現は加齢に伴い骨髄間葉系幹細胞で低下することから、加齢に伴い骨髄に

おいて骨芽細胞分化が低下し脂肪細胞分化が亢進する一因が、Maf 発現の変動である可能性も考えられている。

## 液性因子による骨芽細胞分化調節

### 1. BMP

BMP は TGF- $\beta$  スーパーファミリーに属し、さまざまな生理作用を発揮する。なかでも、BMP2 や BMP4 は強い骨形成作用を示す。BMP2、4 は骨芽細胞に存在する BMP I 型受容体に受容体に結合し、II 型受容体とヘテロダイマーを形成する。すると、転写因子 Smad1、5 あるいは 8 がリン酸化され、Smad4 との結合による複合体形成が促進される。こうして形成された Smad 複合体は核内に移行し、骨芽細胞で発現する種々の遺伝子の転写を転写因子 Runx2 と協調的に促進する(図1)。さらに BMP2 は骨芽細胞分化に必須の転写因子 Osterix の発現を誘導し、複合的に骨芽細胞分化を促進する<sup>3)</sup>。間葉系幹細胞特異的に BMP2 を欠損したマウスでは骨折治癒が遅延することからも、骨芽細胞分化における BMP の重要性が裏付けられる。

### 2. Wnt

Wnt は発生や癌化に重要な蛋白であり、Wnt3a をはじめとする古典的 Wnt と Wnt5a などの非古典的 Wnt に分類される。骨において、古典的 Wnt は Wnt 受容体の Frizzled および Wnt 共受容体である LRP5 に結合し、glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 $\beta$ ) を抑制し、ユビキチン化/プロテオソーム経路による転写因子  $\beta$ -カテニンの分解を阻害する<sup>13)</sup>。その結果、活性化された  $\beta$ カテニンは核へと移行し、間葉系細胞から骨芽細胞への分化を促進する。ヒトでは LRP5 遺伝子の不活性型、活性型の遺伝子変異により、それぞれ骨粗鬆症、偽神経腫腫症候群(OPPG)あるいは骨量増多症を発症し、LRP5 欠損マウスでは骨形成や骨量が減少する。また、古典的 Wnt 経路のアンタゴニストとして Dkk や sFRP が同定され骨代謝における作用が明らかとなるなど、古典的 Wnt-LRP5 の骨形成における重要性が注目されている。骨細胞が分泌する Sclerostin は Wnt シグナルを抑制することで骨形成を低下させる(図2)。Sclerostin は van Buchem 病など、骨量の増加、骨硬化を特徴とする疾患の原因遺伝子として同定された SOST がコードする蛋白質であるが、興味深いことに、骨形成促進薬として使用される 1-34 副甲状腺ホルモン(PTH)をマウスに投与すると Sclerostin の発現が低下する<sup>14)</sup>。また、メカニカルストレスに呼応して骨形成は活性化するが、この際も同様に骨細胞における Sclerostin の発現が低下する。さらに、SOST ノック

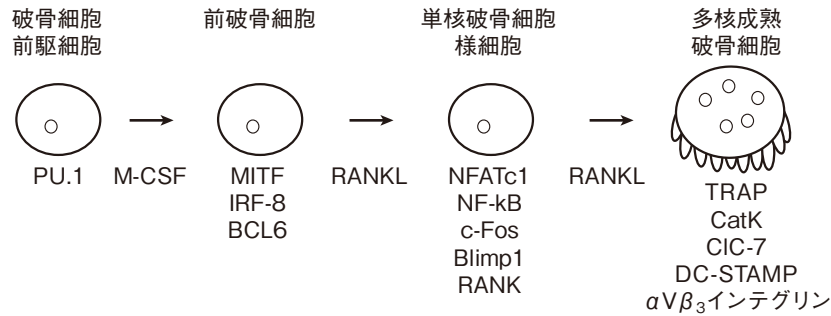


図 2 破骨細胞分化調節機構

クアウトマウスにおいては、通常認められる荷重の低下による骨量低下が生じないことから、荷重の低下による骨量の低下は Sclerostin の発現亢進によるものと考えられている。最近では、抗 Sclerostin 中和抗体の投与で骨量が著明に増加することが示されており、新しい強力な骨形成促進薬として臨床試験が行われている<sup>15,16)</sup>。

### 3. Notch

Notch シグナルは細胞間の情報伝達を担う経路の一つである。隣接する細胞表面に発現する Delta や Jagged といったリガンドにノッチ受容体が結合し、ノッチシグナルが活性化されると、ノッチ受容体の細胞内ドメイン(NICD)は切断され、核へと移行する。この切断の際に、 $\gamma$ セクレターゼがプレセニン1(PS1)や2(PS2)と協調的に作用することが知られている。核へと移行した NICD は、標的となる転写因子 HES や HEY を活性化する。引き続いて、HES や HEY は Runx2 の転写活性を抑制する(図1)。

ノッチシグナルが抑制された PS1, 2 二重欠損マウスやノッチ受容体欠損マウスでは、骨形成が亢進し、骨量が増加する<sup>17)</sup>。また、これらのマウスでは間葉系幹細胞の減少を伴うことから、ノッチシグナルは間葉系幹細胞から骨芽細胞への初期の分化において重要な機能を担っているものと考えられる<sup>17)</sup>。ヒトにおいても、ノッチ受容体の点突然変異により骨形成の異常が惹起されることが示されている。

## 破骨細胞と RANKL

破骨細胞とは、単球・マクロファージ系の破骨細胞前駆細胞がケモカインや他の因子によって骨表面に誘引され分化、融合し、骨を吸収する機能を獲得した多核の巨細胞である。破骨細胞の分化や機能が欠失すると、びまん性の骨硬化病変を特徴とする大理石骨病を、逆にその分化や機能が過剰になると、骨破壊が促進され骨粗鬆症を発症する<sup>16)</sup>。

破骨細胞の分化には M-CSF(macrophage colony-stimulat-

ing factor)と RANKL の2つのサイトカインが重要な役割を果たしている<sup>16)</sup>(図2)。

M-CSF は骨芽細胞や間質細胞によって産生され、破骨細胞前駆細胞に発現する M-CSF 受容体に作用し、growth factor receptor-bound protein 2(Grb-2)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)や phosphoinositide 3-kinase(PI3K)/Akt シグナルを活性化し、破骨前駆細胞や破骨細胞の増殖や分化、生存などを調節する。また、M-CSF 受容体の発現は、転写因子 PU.1 によって誘導され、M-CSF や PU.1 の変異マウスはいずれも破骨細胞が欠損した大理石骨病を呈する<sup>18)</sup>。

一方、RANKL は破骨細胞分化のあらゆる段階を調節するサイトカインであり、破骨細胞分化を促進する副甲状腺ホルモン、活性型ビタミン D、インターロイキン 6(IL-6)などの骨吸収を促進するホルモン、サイトカインは、いずれも骨芽細胞などの間葉系細胞に作用し、RANKL の発現を誘導することでその作用を発揮する(図2)<sup>19)</sup>。RANKL は膜貫通ドメインを持ち、細胞の膜表面に発現するが、近年、骨芽細胞だけでなく骨細胞も RANKL を産生すること、骨細胞における RANKL の発現が消失すると、軽度ではあるものの骨大理石病を呈することが明らかとなり、生理的な RANKL 供給源として骨細胞の重要性が示された<sup>20)</sup>。

一方、関節リウマチなどの炎症性疾患では、炎症部位に集積した Th17 細胞が IL-17 を産生することで骨芽細胞上の RANKL 発現を誘導し、破骨細胞による骨破壊を促進する。特に、制御性 T 細胞に由来するが、炎症性サイトカインによって Foxp3 の発現を消失し、IL-17 陽性の Th17 細胞へと分化転換した exFoxp3 Th17 細胞が、高い RANKL 発現を示し、強力で破骨細胞を誘導することが示された<sup>21)</sup>。

また、前述の M-CSF は RANKL の受容体である RANK の発現を誘導する。近年、骨芽細胞から分泌される非古典的 Wnt リガンドである Wnt5a が、破骨細胞前駆細胞上の receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2(Ror2)受容体に結合して、RANK の発現を誘導することも明らかとなっ

た<sup>22)</sup>。

一方、骨芽細胞や間質細胞が産生する破骨細胞抑制因子である OPG (osteoprotegerin) は、RANK に構造が類似しているが、膜貫通ドメインを持たない分泌性蛋白である。OPG は RANKL の“おとり受容体”として RANK のシグナルを遮断し、骨吸収を抑制する。

RANKL あるいは RANK を欠損するマウスやヒトは、破骨細胞の欠損した骨大理石病を呈することから、破骨細胞形成における RANKL-RANK 経路の種を越えた重要性が裏付けられる。さらに、RANKL は破骨細胞の骨吸収活性やアポトーシスにも重要な作用を果たす。

### 破骨細胞分化の分子機構

RANKL は、破骨前駆細胞上の RANK と結合し、破骨細胞分化の必須の転写因子 NF- $\kappa$ B, c-Fos, nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) などの発現を誘導する (図 2)。なかでも、破骨細胞特異的 NFATc1 欠損マウスが重篤な大理石骨病を呈することから、NFATc1 は破骨細胞分化に最も重要と考えられる<sup>19)</sup>。また、ATF4, CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ), c-Fos や c-Maf など、さまざまな転写因子が NFATc1 の活性を誘導、あるいは NFATc1 と協調的に、破骨細胞分化を促進する。また、NF- $\kappa$ B を構成する p50 と p52 の二重欠損マウスは破骨細胞形成不全による顕著な大理石骨病を呈することから、両者も破骨細胞分化に必須の転写因子であると考えられる<sup>19)</sup>。

一方、interferon regulatory factor-8 (IRF-8), MafB や Bcl6 などの転写因子は、破骨細胞で高発現する NFATc1, OSCAR, カテプシン K などの遺伝子の発現を抑制し、破骨細胞分化を阻害する。興味深いことに、RANKL によって誘導される転写因子 B lymphocyte-induced maturation protein 1 (Blimp1) は破骨細胞抑制因子である IRF-8, MafB や Bcl6 の発現を抑制し、破骨細胞分化を促進する (図 2)<sup>23)</sup>。

破骨細胞分化がさらに進むと、単核の破骨細胞は融合して多核の巨細胞となり、骨吸収能が増加する。この融合の過程には Dendritic cell-specific transmembrane protein (DC-STAMP) や osteoclast stimulatory transmembrane protein (OC-STAMP), ATPase, H<sup>+</sup> transporting, lysosomal V0 subunit D2 などが重要である (図 2)<sup>24,25)</sup>。

また、近年、ビタミン E が p38 を介して転写因子 MITF を活性化し、DC-STAMP の発現を誘導することで破骨細胞の融合を促進し、骨量低下を惹起することが明らかとなった。そのため、サプリメントで摂取される量のビタミン E

が骨粗鬆症の発症につながる可能性も考えられている<sup>26)</sup>。

### 破骨細胞による骨吸収

こうして形成された成熟破骨細胞は  $\alpha$ V $\beta$ <sub>3</sub> インテグリンを用いて骨表面に接着する。そして、接着により、Src 依存性シグナル伝達経路が活性化され、アクチンリングや波状縁の形成が促進される。引き続き、形成された吸収窩にカテプシン K などの蛋白質分解酵素や H<sup>+</sup> イオンが分泌され骨吸収が始まる。その際、pleckstrin homology domain containing family M member 1 (Plekhm1), sorting nexin 10 (Snx10) などが、蛋白質分解酵素などを含有した小胞の輸送に重要であり、これらの遺伝子変異により、常染色体劣性の大理石骨病を発症する。

また、H<sup>+</sup> イオンは Cl<sup>-</sup> イオンとともに、V 型 ATPase や chloride channel protein-7 (ClC-7)/osteopetrosis associated transmembrane protein 1 (Ostm1) の働きによって波状縁から分泌され、骨を脱灰する。現在、判明しているヒト大理石骨病の原因の多くは、V 型 ATPase のサブユニットをコードする遺伝子 TCIRG1 と ClC-7 をコードする CLCN7 の変異によることが知られている<sup>27)</sup>。

### 骨吸収、骨形成のカップリング

従来から破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成は関連すること (カップリング) が知られていた。transforming growth factor- $\beta$ <sub>1</sub> (TGF- $\beta$ <sub>1</sub>) は間葉系前駆細胞を骨吸収部位に誘引し、insulin-like growth factor-1 (IGF-1) は骨芽細胞分化を誘導し、いずれも骨形成を促進することが知られているが、破骨細胞による骨吸収の過程で、骨に埋め込まれた TGF- $\beta$ <sub>1</sub> や IGF-1 などはコラーゲンとともに放出される。そのため、この一連の過程がカップリングに重要であると考えられてきた。

最近、カテプシン K 欠損マウスや破骨細胞特異的カテプシン K 欠損マウスでは骨吸収が低下している一方で、骨形成の抑制が認められないこと、すなわち、骨代謝のカップリングが障害されていることが報告された。興味深いことに、カテプシン K を欠損する破骨細胞では骨形成を促進するサイトカインである sphingosine-1-phosphate (S1P) の発現が増加している<sup>28)</sup>。また、破骨細胞は S1P 以外にもセマフォリン 4D<sup>29)</sup>, Cthrc1<sup>30)</sup> や C3q などの液性因子を分泌し、骨芽細胞分化を調節するといった報告が相次ぎ、従来からの骨基質に蓄積された因子に加え、破骨細胞が分泌する液

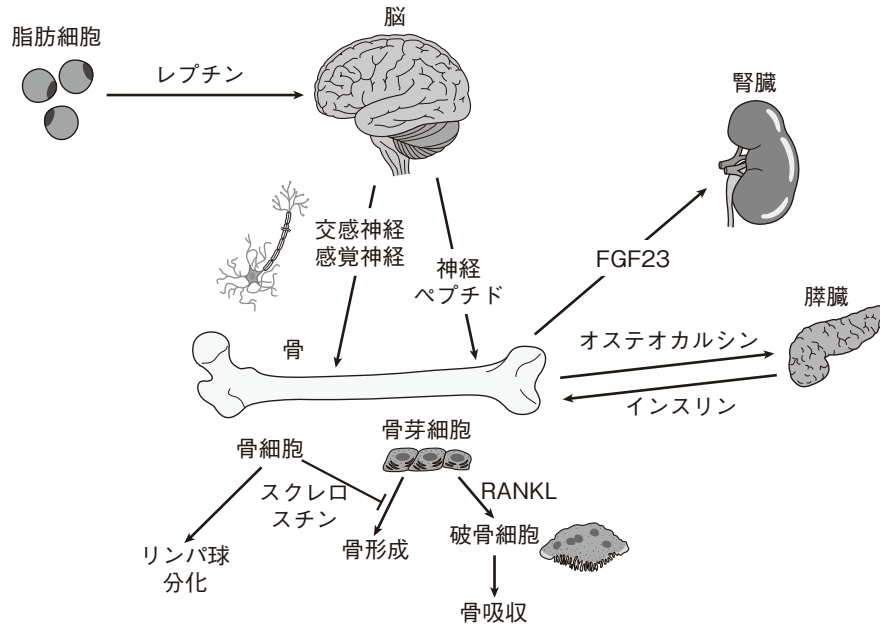


図 3 臓器相関による骨代謝調節

性因子による骨代謝のカップリング機構が次第に解明されている。

### 臓器連関による代謝調節

近年、臓器が他の臓器の代謝調節にかかわることが明らかとされたが、骨においては神経系と骨の関係が注目されている。交感神経は骨芽細胞の近傍に分布しており、また、骨芽細胞は交感神経 $\beta 2$ 受容体(Adrb2)を発現する<sup>31)</sup>。カテコラミンの作用が遮断されたドーパミン $\beta$ 水酸化酵素(DBH)欠損マウス、Adrb2欠損マウス、および交感神経 $\beta$ 遮断薬(プロプラノロール)を投与したマウスでは、骨形成、骨量がともに増加しているため、交感神経系は骨形成の抑制因子と考えられている<sup>32)</sup>(図3)。また、Adrb2欠損マウスでは骨形成の亢進に加え骨吸収の低下も認められ、骨芽細胞培養液中に $\beta$ 刺激薬を添加すると骨芽細胞でのRANKL産生が増加し、破骨細胞の分化、骨吸収が促進されることから、交感神経系は骨吸収の調節因子とも考えられている(図3)。

一方、副交感神経系は交感神経系と拮抗することで、中枢神経系を通じて骨形成を促進すると同時に、破骨細胞に直接作用し、骨吸収を抑制する。また、神経反発因子として知られるSema3Aを神経特異的に欠損したマウスでは、感覚神経系の骨への投射が低下し、そのために骨形成が低下することから、感覚神経系の骨における重要性も明らか

とされた<sup>33)</sup>(図3)。

また、骨芽細胞が分泌するホルモンの全身の代謝恒常性における意義も明らかにされている。OCは、骨芽細胞で産生・分泌される非コラーゲン性蛋白質であり、ビタミンK依存的に3つのグルタミン残基が $\gamma$ -カルボキシル化を受ける。 $\gamma$ -カルボキシル化はハイドロキシアパタイトとの結合に重要であり、 $\gamma$ -カルボキシル化されたOCのみが骨に沈着するが、OC欠損マウスでは明らかな石灰化異常は認められず、OCの骨代謝における生理的意義に関しては不明であった。しかし近年、OC欠損マウスの骨組織以外での興味深い表現型が相次いで報告された。

OC欠損マウスは、野生型マウスと比較して体重が重く、さらには、膵臓 $\beta$ 細胞の減少およびインスリン分泌低下、アディポネクチンの血中濃度低下によるインスリン抵抗性の増加などが認められ、肥満と血糖値の上昇を示す。また、培養液中へのOCの添加により、膵臓 $\beta$ 細胞株の増殖とインスリン分泌が増加し、脂肪細胞ではアディポネクチンの発現が亢進する。さらに、肥満糖尿病モデルマウスにOCを投与すると、インスリン分泌およびインスリン感受性が亢進し、血糖値が低下するとともに脂肪量が減少する。したがって、OCは、膵臓 $\beta$ 細胞と脂肪細胞に作用し、インスリン合成分泌やアディポネクチン分泌を促進することで、糖・エネルギー代謝を改善するホルモンとしての働きがあることが明らかとなった。

また、最近ではOCが精巣Leidig細胞におけるテストス

テロン分泌を促進することや、中枢神経系の機能を調節することなどが相次いで報告され、OCの「ホルモン」としての意義が注目されている。

こうして、骨は従来から知られていた重力に抵抗するための臓器としての枠を越え、他の臓器とホルモンや神経のネットワークを形成し、個体全体の恒常性にかかわる重要な臓器であると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev Cell* 2002 ; 2 : 389-406.
- Long F. Building strong bones : molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012 ; 13 : 27-38.
- Nishimura R, Hata K, Matsubara T, Wakabayashi M, Yoneda T. Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors. *J Biochem* 2012 ; 151 : 247-254.
- Bialek P, Kern B, Yang X, Schrock M, Sosic D, Hong N, Wu H, Yu K, Ornitz DM, Olson EN, Justice MJ, Karsenty G. A twist code determines the onset of osteoblast differentiation. *Dev Cell* 2004 ; 6 : 423-435.
- Jones DC, Wein MN, Oukka M, Hofstaetter JG, Glimcher MJ, Glimcher LH. Regulation of adult bone mass by the zinc finger adapter protein schnurri-3. *Science* 2006 ; 312 : 1223-1227.
- Yang X, Matsuda K, Bialek P, Jacquot S, Masuoka HC, Schinke T, Li L, Brancorsini S, Sassone-Corsi P, Townes TM, Hanauer A, Karsenty G. ATF4 is a substrate of RSK2 and an essential regulator of osteoblast biology ; implication for Coffin-Lowry Syndrome. *Cell* 2004 ; 117 : 387-398.
- Dobrev G, Chahrour M, Dautzenberg M, Chirivella L, Kanzler B, Farinas I, Karsenty G, Grosschedl R. SATB2 is a multifunctional determinant of craniofacial patterning and osteoblast differentiation. *Cell* 2006 ; 125 : 971-986.
- Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, de Crombrughe B. The novel zinc finger-containing transcription factor osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. *Cell* 2002 ; 108 : 17-29.
- Mizoguchi T, Pinho S, Ahmed J, Kunisaki Y, Hanoun M, Mendelson A, Ono N, Kronenberg HM, Frenette PS. Osterix marks distinct waves of primitive and definitive stromal progenitors during bone marrow development. *Dev Cell* 2014 ; 29 : 340-349.
- Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, Kajkenova O, Lipschitz DA, Manolagas SC, Jilka RL. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by *PPARgamma2*. *J Cell Biochem* 1999 ; 74 : 357-371.
- Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. *PPARgamma* insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 846-855.
- Nishikawa K, Nakashima T, Takeda S, Isogai M, Hamada M, Kimura A, Kodama T, Yamaguchi A, Owen MJ, Takahashi S, Takayanagi H. *Maf* promotes osteoblast differentiation in mice by mediating the age-related switch in mesenchymal cell differentiation. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 3455-3465.
- Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease : from human mutations to treatments. *Nat Med* 2013 ; 19 : 179-192.
- Keller H, Kneissel M. *SOST* is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005 ; 37 : 148-158.
- McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, Langdahl BL, Reginster JY, Zanchetta JR, Wasserman SM, Katz L, Maddox J, Yang YC, Libanati C, Bone HG. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 412-420.
- Nakashima T, Takayanagi H. New regulation mechanisms of osteoclast differentiation. *Ann NY Acad Sci* 2011 ; 1240 : E13-E18.
- Hilton MJ, Tu X, Wu X, Bai S, Zhao H, Kobayashi T, Kronenberg HM, Teitelbaum SL, Ross FP, Kopan R, Long F. Notch signaling maintains bone marrow mesenchymal progenitors by suppressing osteoblast differentiation. *Nat Med* 2008 ; 14 : 306-314.
- Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003 ; 4 : 638-649.
- Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2012 ; 23 : 582-590.
- O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013 ; 54 : 258-263.
- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H. Pathogenic conversion of *Foxp3*+T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med* 2014 ; 20 : 62-68.
- Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, Uehara S, Ishihara A, Mizoguchi T, Kikuchi Y, Takada I, Kato S, Kani S, Nishita M, Marumo K, Martin TJ, Minami Y, Takahashi N. *Wnt5a-Ror2* signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med* 2012 ; 18 : 405-412.
- Miyauchi Y, Ninomiya K, Miyamoto H, Sakamoto A, Iwasaki R, Hoshi H, Miyamoto K, Hao W, Yoshida S, Morioka H, Chiba K, Kato S, Tokuhisa T, Saitou M, Toyama Y, Suda T, Miyamoto T. The *Blimp1-Bcl6* axis is critical to regulate osteoclast differentiation and bone homeostasis. *J Exp Med* 2010 ; 207 : 751-762.
- Yagi M, Miyamoto T, Sawatani Y, Iwamoto K, Hosogane N, Fujita N, Morita K, Ninomiya K, Suzuki T, Miyamoto K, Oike Y, Takeya M, Toyama Y, Suda T. *DC-STAMP* is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 345-251.
- Lee SH, Rho J, Jeong D, Sul JY, Kim T, Kim N, Kang JS, Miyamoto T, Suda T, Lee SK, Pignolo RJ, Koczon-Jaremko B,

- Lorenzo J, Choi Y. v-ATPase V0 subunit d2-deficient mice exhibit impaired osteoclast fusion and increased bone formation. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1403-1409.
26. Fujita K., Iwasaki M, Ochi H, Fukuda T, Ma C, Miyamoto T, Takitani K, Negishi-Koga T, Sunamura S, Kodama T, Takayanagi H, Tamai H, Kato S, Arai H, Shinomiya K, Itoh H, Okawa A, Takeda S. Vitamin E decreases bone mass by stimulating osteoclast fusion. *Nat Med* 2012 ; 18 : 589-594.
27. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis : genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol* 2013 ; 9 : 522-536.
28. Lotinun S, Kiviranta R, Matsubara T, Alzate JA, Neff L, Lüth A, Koskivirta I, Kleuser B, Vacher J, Vuorio E, Horne WC, Baron R. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 666-681.
29. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, Takayanagi H. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. *Nat Med* 2011 ; 17 : 1473-1480.
30. Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park KA, Aburatani H, Kato S, Ito M, Ikeda K. Osteoclast-secreted CTHRC1 in the coupling of bone resorption to formation. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 3914-3924.
31. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002 ; 111 : 305-317.
32. Takeda S, Karsenty G. Molecular bases of the sympathetic regulation of bone mass. *Bone* 2008 ; 42 : 837-240.
33. Fukuda T, Takeda S, Xu R, Ochi H, Sunamura S, Sato T, Shibata S, Yoshida Y, Gu Z, Kimura A, Ma C, Xu C, Bando W, Fujita K, Shinomiya K, Hirai T, Asou Y, Enomoto M, Okano H, Okawa A, Itoh H. Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations. *Nature* 2013 ; 497 : 490-493.