



骨粗鬆症の生理と薬理 (1)

<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 11

感染対策の基礎知識

#263

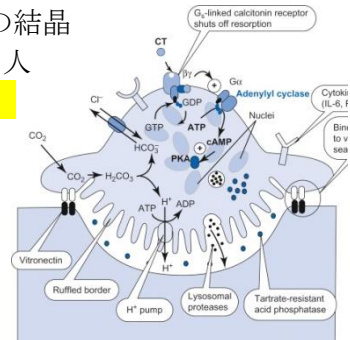
人体には約 206 の骨があり常にリモデリング（再構成）が行われている^{*1}。骨は人体の構造の強度メンバーであるとともにミネラルの貯蔵庫であり造血の主要な場でもある。骨粗鬆症には①破骨細胞抑制薬 ②骨形成促進薬が使用される。骨の再構成は破骨細胞（osteoclast）と骨芽細胞（osteoblast）の働きによる。両細胞はパラクリン（傍分泌）系で制御される。パラクリン系（paracrine system）は内分泌系（endocrine system）が情報伝達の分子を血流に乗せて制御するのに対し組織液を介して情報の伝達を行う。制御対象が自分と同じ細胞の時は autocrine system（自己分泌系）。【骨の構造】は有機物 25%、無機物 75%。有機物には骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、休止期骨芽細胞（bone lining cell）、骨髄間質細胞など。無機質はリン酸カルシウムの結晶でヒドロキシアパタイト **hydroxyapatite, $(\text{Ca})_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$** が含まれる。人体の Ca^{2+} の 99% が骨でそのほとんどはヒドロキシアパタイト。【破骨細胞】は 5~20 の核を持つ運動性の大型細胞で骨髄の単球マクロファージ系細胞が融合してできる。細胞質は酸性フォスファターゼを持つ。破骨細胞は骨表面でリング状に強固に結合、その環の内部に絨毛組織を伸ばす（右図）。絨毛先端から乳酸、炭酸、クエン酸が分泌され 2 型炭酸脱水酵素により H^+ を生成、 H^+ -ATPase により骨表面に汲み出されヒドロキシアパタイトが $(\text{Ca})_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} \rightarrow 5\text{Ca}^{2+} + 3\text{PO}_4^{3-} + \text{OH}^-$ と分解される。 H^+ が供給されるので化学平衡は右に進行、カテプシン K やコラゲナーゼなどの蛋白分解酵素（protease）が骨基質を分解して吸収窩ができる（右図）。【骨芽細胞】は楕円〜紡錘形の核小体を持つ細胞で、骨表面に並んで存在し類骨（osteoid）という非石灰化骨基質を形成し、類骨にカルシウムを沈着させて骨形成を行う。細胞質は好塩基性でアルカリフォスファターゼ活性を持つ。骨基質蛋白のオステオカルシン陽性が成熟骨芽細胞の判定条件。アンドロゲンは骨芽細胞の活動性を抑制、エストロゲンは活性化する。閉経後骨粗鬆症はエストロゲン減少による（但しホルモン補充療法（HRT）は発癌増加があり通常は勧められない^{*2}）。骨芽細胞と破骨細胞を中心とする細胞単位は**基本多細胞単位（basic multicellular unit; BMU）**と呼ばれサイトカインや応力などの化学的物理的要因で骨のリモデリングを行うユニットを形成する。RANK のリガンド（受容体結合物質 RANKL）とマクロファージコロニー刺激因子 **macrophage colony-stimulating factor; M-CSF** が破骨細胞の形成に必要。骨芽細胞前駆細胞と骨芽細胞で RANKL が合成され両細胞表面に発現する。破骨細胞前駆細胞の表面に RANK（受容体）が発現しており、RANKL が結合すると前駆細胞が成熟破骨細胞になり骨吸収が起きる。【RANK】は **Receptor activator of nuclear factor κ B** で NF- κ B を活性化する受容体。NF- κ B（エヌエフ・カップパー・ビー、核内因子 κ B、**nuclear factor- κ B**）は転写因子として働くタンパク質複合体。NF- κ B は 1986 年にデビッド・ボルティモア（逆転写酵素で 1975 年ノーベル賞）らにより発見された。初め免疫グロブリン κ 鎖遺伝子のエンハンサー領域に結合するタンパク質として発見され、B 細胞に特異的と考えられたが後、動物の殆ど全ての細胞に発現しているのが判明。NF- κ B はストレスやサイトカイン、紫外線等の刺激で活性化される。骨吸収開始後 3 週間で骨基質から遊離されるサイトカインや成長因子が骨芽細胞の増殖とアポトーシスの抑制を起し、骨芽細胞は吸収窩の破骨細胞と置き換わって、類骨からなる骨層板（lamella）で吸収窩を補填、その際アルカリフォスファターゼも分泌され骨石灰化を阻害するピロリン酸塩などのリン酸エステルも加水分解されて無機リン酸濃度が上昇、リン酸カルシウムの結晶化、骨基質の石灰化が進行する。

(破骨細胞)

Osteoclasts

(骨芽細胞)

Osteoblasts

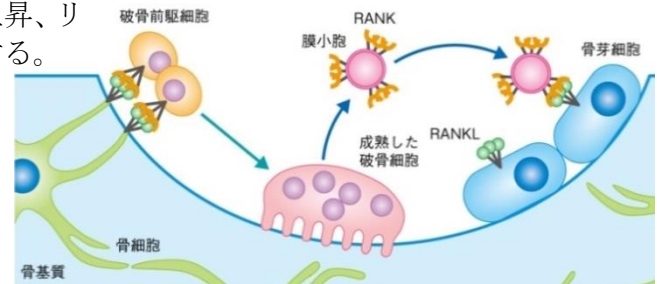


骨芽細胞

破骨細胞

吸収窩

骨細胞



^{*1}1 年で海綿骨の 25%、皮質骨は面積が小さいので 3% が置換される。

^{*2}2002 年の米政府支援大規模トライアルで HRT による血栓、発癌のリスク上昇は骨に対する潜在的利益を上回ると結論された。