骨が代謝を調節している !?

The bones of contention

ALLA KATSNELSON 2010年8月19日号 Vol. 466 (914-915)

骨格は、単に体を支える以上の役割を果たしているのかもしれない。

骨が代謝を調節する「器官」として浮上しており、

こつそししょう
骨粗鬆症だけでなく糖尿病との関連性もみえてきた。

Patricia Ducy は、1994 年に付き合いが始まったそのマウスを、最初はことのほか嫌っていた。これは骨関連タンパク質「オステオカルシン」を作らないように遺伝子を組み換えた初期の 1 系統で、飼育ケージは尿の悪臭を放っていた。しかも、Ducy がそのマウスを解剖すると、腹からは脂肪があふれ出した。「ひどいわ」と上司に報告したことを思い出す。「おしっこはしたい放題だし、もうイヤ！」

Ducy は当時、テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター（米国ヒューストン）のポスドクだった。上司であるジュニア・プロフェッサーの Gerard Karsenty は、リン酸カルシウムが骨の細胞に蓄積される経路の調節において、オステオカルシンが一役買っているという仮説の検証に取り組んでいた。悪臭を放つこの太ったマウスは、普通のマウスよりもやや太くて強い骨を作ったが、オステオカルシンが骨の石灰化に何らかの影響を及ぼしているとは思われず、その機能は謎に包まれたままだった。しかし、もともとはパリで内分泌医として訓練を受けていた Karsenty にとって、その不運なマウスの症状は見慣れたものだった。糖尿病に似ていたのだ。

糖尿病では、骨格とエネルギー代謝との直接的な関係に異常が発生する。おそらくオステオカルシンを作れないこのマウスにはそれが表れているのだろう、と Karsenty は考えた。Karsenty にとって、そのつながりは納得のいくものだった。生体内の骨の維持は、2 種類の細胞が織りなす極めて動的なプロセスだ。骨の組織を形成するのが骨芽細胞、破壊するのが破骨細胞。このエネルギー集約的な行ったり来たりの骨改変プロセスは、必然的に代謝と結びついているのではないかと Karsenty は考えた。拒食症などで食事を取れない成人は骨量が減少し、肥満の人は骨も牛のように太い。肥満によって骨粗鬆症を免れている女性もいるようだ。

この考え方は過激だった。骨とかかわりをもった研究者の多くは、骨格の役割は、体の支持と無機物質の交換に

限られると見なしており、ほかの臓器系と相互作用する可能性など考えたこともなかったからだ。しかし、現在は夫婦となってコロンビア大学（米国ニューヨーク）で共同研究を進める Karsenty と Ducy は、この 15 年間で研究の重心を徐々にその仮説の検証へと移してきた。この研究は臨床的な意味をもつ可能性がある。メイヨークリニック（米国ミネソタ州ロチェスター）の内分泌医である Sundeep Khosla は、「Gerard は長年、本当にクリエイティブな考え方で骨の研究を展開してきました」と話す。しかし、Karsenty に対する反論がないわけではなく、骨と代謝の関係はこじ付けだという批判もあった。また、骨の分野にはその考え方にまともに取り組む研究者がほとんどいなかったため、Khosla によれば、「別の実験室で確認されていないことが、問題にされたこともあります」という。

その状況が今、変わり始めている。2010 年 7 月に発表された研究¹で、ジョンズホプキンス大学（米国メリーランド州ボルティモア）で骨を研究するチームが、代謝で骨が果たす役割を支持する知見を偶然に得てしまったからだ。しかし、ばらばらの情報から全体を理解するのは、なお時間がかかっている。

ピースが見つからない

1990 年代後半、Karsenty はオステオカルシンをもたないマウスの研究をしばらく中断し、代謝に対する役割がよく知られている「レプチン」というタンパク質を使って自らの新しい仮説に没頭した。脂肪細胞から分泌されて食欲を抑制するレプチンの遺伝子は、既にクローン化されていて、そのころまでには、レプチン遺伝子をもたないマウス（ノックアウトマウス）が市販されていた。さらに Karsenty の好奇心をくすぐったのは、レプチンが硬い骨格をもった動物だけに存在するという事実で、レプチンが骨とともに進化したのではないかと考えられた。レプチンというホルモンには、エネルギー代謝と骨の消長とを結びつける

「分子のかけ橋」としての役割もあるはずだ、と Karsenty は考えた。

レプチンをもたないマウスが届いた 1998 年後半、その骨密度が通常のマウスよりも高いことが X 線で明らかになった。Karsenty の研究チームは、そのときにはベイラー医科大学（米国ヒューストン）に移っていて、1999 年には新たなボスドクとして内分泌医の竹田秀^{たけだしゅう}が加わった。竹田は当初、その考え方が実を結ぶとは考えていなかったというが、その知見は Karsenty の展望を支持していた。ノックアウトマウスは通常のマウスよりも骨量が 40～50 パーセント多く、レプチンが骨の成長を妨げていると考えられたのだ。しかし、レプチンが骨の細胞に直接シグナルを伝えているとは思われなかった。それでも研究チームは、レプチンを脳に注入するとノックアウトマウスの骨が正常化することを明らかにした²。

それからの 10 年間は、レプチンとオステオカルシン、それに骨をつなぐシグナル伝達経路の詳細を解明し（「骨に迫る」を参照）、さまざまな遺伝子をノックアウトすることによって全体像を組み立てることに費やされた。

恒常性プロセスの多くは脳が調節しており、これもその例に漏れなかった。レプチンは、神経伝達物質セロトニンの脳幹での合成を阻害することによって、骨の成長にブレーキをかける役割を果たす。これは骨の形成を抑制することになるが、それを調節するのは、体の無意識的な機能の多くを制御する神経経路である交感神経系だ³。

しかし、内分泌系はフィードバックループの形で作用する。そこで、脂肪細胞から放出されるホルモンが骨の代謝に作用するならば、骨もエネルギー代謝を調節しているはずだ、と研究チームは考えた。そして、研究チームはオステオカルシンをもたないマウスに再び目を向け、それがグルコース不耐性とインスリン抵抗性を持ち、インスリンを作る β 細胞が通常よりも少ないことを明らかにした。まさに糖尿病だったのだ。こうし

て Karsenty は、活性化されたオステオカルシンがエネルギー調節ホルモンとして作用すると結論付けた⁴。

ジョンズホプキンス大学の骨生物学者である Thomas Clemens がこの研究に着手したとき、このような考え方はまだあまり注目されていなかった。2006 年、インスリンによるグルコース制御がうまくいかない糖尿病患者が骨粗鬆症にかかりやすいかどうかを巡る医学文献の対立に、彼の大学院生の Keertik Fulzele が興味をもった。Fulzele は、骨芽細胞だけインスリン受容体をノックアウトすることを思い付いた。「何とかして思いとどまらせようとしたのですよ」と Clemens は振り返る。ろくな結果は出ないと考えていたからだ。しかし、Fulzele はあきらめようとしなかった。

オステオカルシンやレプチンのノックアウトマウスと同様、インスリン受容体をノックアウトしたマウスも肥満体でインスリン抵抗性をもっていたが、このノックアウトマウスは、骨量が少ないという点が異なっていた。それは不可解だった、と Fulzele は振り返る。「それについて 6～8 か月も議論して、あらゆる検討を行いました」。ちょうどそのころ、Karsenty の研究チームによる

骨に迫る

骨変化には、骨芽細胞による骨の形成と、破骨細胞による骨の破壊がある。この動的でエネルギー集約的なプロセスは、さまざまな形で代謝と相互作用していると考えられる。

2007年の論文⁴が発表され、ClemensにもFulzeleにも夜明けが訪れた。骨と代謝がつながったのだ。

偶然にも、Karsentyらもこれと全く同じノックアウトマウスを作っていて、同じような筋書きを描いていた。食べることでインスリンの放出が促進され、骨改変が活性化される。骨芽細胞による骨の形成はオステオカルシンの産生量を増加させ、破骨細胞による骨の吸収（分解）はそのホルモンを活性化させて骨から血流中に放出する。すると、オステオカルシンは膵臓のβ細胞に作用してインスリンの産生を促進し、体内のグルコース取り込み量が増加する。この両者の研究成果^{1,5}は、*Cell*の7月号で同時に発表された。

KarsentyとClemensは、よく知られているインスリン経路とは別の時間的枠組みで、この骨の経路がグルコース吸収を促進する可能性を示唆している。インスリン経路では、グルコース値の急上昇がインスリンを短時間で放出させる。この直接的な経路はグルコースの取り込みに関して迅速に応答する仕組みになっていると考えられるが、一方、骨の経路は長期的な平衡を取り仕切っている可能性がある。メイン医学センター研究所（米国スカーバラ）で骨粗鬆症を研究するClifford Rosenは、骨芽細胞がインスリン受容体をもたないマウスで得られた知見^{1,5}について、「まさに骨改変系へのフィードバックの一部としてインスリンを含むループを完結させるものです」と語る。

Karsentyは「Clemensが付いてきてくれたことがカギだったと思います」と話す。「新しいことはことさらに細かく検討されるものですが、それに対処するのにいちばん大事なことは、別の人が同じ結果を出すかどうかなのです」。

骨格とグルコース代謝とのつながりの重要性は、理論的な枠組みにとどまらない。Rosenによれば、そのモデルには「臨床的に重大な意味」があるという。短期的に最も待たれるのは、オステオカルシ

ンを使ってインスリン分泌を促進させ、糖尿病を治療することだそうだ。2007年後半、Karsentyはそれをめざしてエスクブラック社を立ち上げた。本社は米国マサチューセッツ州ケンブリッジに置き、オステオカルシンと骨成長、インスリン感受性、それに体重増加の関係を利用しようとしている。

骨身を惜しまず

治療への期待がかかるなか、まだ解明されていない問題がある。「当事者でなければ、私も疑いの目を向けていたでしょう」とClemensはいう。Karsentyの研究チームはレプチンのループをまだ完結させておらず、骨がレプチンレベルを調節する仕組みの解明もこれからだ。そしてこれまでのところ、ともにオステオカルシンの受容体を発見できていない。両チームとも、β細胞によるインスリン産生の活性化をオステオカルシンが促進する仕組みを調べている最中だ。

しかし、最も重要な問題は、マウスを使ったこの研究がどれだけヒトの生理を反映しているのか、という点だ。ハーバード大学歯学大学院（米国マサチューセッツ州ボストン）の骨生物学者であるRoland Baronは、「私見として、Karsentyは大筋で正しいと思いますが、ヒトの調節経路では重要な要素でないのかもしれない」と語る。「(Karsentyが)自分の知見を誇張しすぎることも問題です。それで不快な思いをしている人はたくさんいるのです」。Karsentyは、自分の考え方が批判を集めることは織り込み済みだと語る。「批判する人には何もいません。実験室に戻って実験を積み重ね、それをくじいてやるだけです」。

彼の研究は有用な知識を増やすものだ、とRosenは語る。「たとえ半分が誤りだったとしても、この研究領域に対する貢献は決して小さなものではありません」。しかし、Rosenによれば、Karsentyの理論には、ビスホスホネート類や、6月に欧米で承認された新しい抗体薬プロリア（デノスマブ）など、骨

吸収を予防するための骨粗鬆症治療薬を投与された女性でグルコース値に大きな変化が認められていない、という泣きどころもあるという。これについてRosenは、インスリンとグルコースに対する骨からのいかなる制御もヒトでは重要でないということかもしれない、と話す。Karsentyは、その種の薬剤がオステオカルシンレベルとインスリン分泌を抑制する結果としてグルコース値が上昇するものの、代謝のバランスを大きく動かすほど作用が強力でないために変化の幅が小さいのだ、と主張する。また、ここ数年の研究が、血中オステオカルシンレベルとインスリン感受性との関連をヒトで明らかにしている⁶ことも指摘する。

Khoslaによれば、つながりを支持しているとしても、そうした観察結果は概して、もともとインスリン抵抗性があった骨改変が活発でない過体重や肥満の症例で得られたものだという。「では、それには因果関係があるのでしょうか、それとも無関係のものが同時に起こったということなのでしょうか」。

骨粗鬆症薬の試験で臨床データは得られているが、ヒトでオステオカルシンと肥満や糖尿病との関係を調べる前向き研究を進めなければ、確かなことをいえるようにはならない。Karsentyは、そうしたデータを収集するために臨床研究者との共同研究に乗り出している。

Clemensはいう。「この問題はすぐに白黒をつける必要があります。基礎的な文献には多くの観察結果がありますが、臨床現場を左右するためのものではないので、繰り返されていません。しかし、現に存在する患者のことを考えれば、これは重要な問題であり、ほったらかしにはできません」。

（翻訳：小林盛方）

Alla Katsnelson はニューヨークから *Nature* に寄稿している。

1. Fulzele, K. *et al. Cell* **142**, 309–319 (2010).
2. Ducey, P. *et al. Cell* **100**, 197–207 (2000).
3. Yadav, V. K. *et al. Cell* **138**, 976–989 (2009).
4. Lee, N. K. *et al. Cell* **130**, 456–469 (2007).
5. Ferron, M. *et al. Cell* **142**, 296–308 (2010).
6. Strapazzon, G., De Toni, L. & Foresta, C. *Osteoporos. Int.* doi:10.1007/s00198-010-1322-2 (2010).