

PCOSと診断している(表1).

PCOSの明らかな原因はいまだ不明であるが、図1のような発症機序が考えられている。従来より、PCOSにおいては視床下部でのドーパミン低下やGnRH増加により、下垂体からのLH分泌が過剰となり、高LH血症により卵巣での内茨膜細胞の増殖・機能亢進の結果、高アンドロゲン血症が起こるとされる。一方、PCOSはインスリン抵抗性をしばしば合併し、その病因として注目されるようになった²⁾。インスリン抵抗性による代償性高インスリン血症は、直接あるいは肝でのIGFBPやSHBGの低下を介して卵巣に作用し、高アンドロゲン血症をもたらす。高インスリン血症は卵巣茨膜細胞に存在するアンドロゲン合成の律速酵素であるcytochrome P450c17 α の活性を亢進させる結果、高アンドロゲン血症を起こす。Meirowら³⁾はPCOSをインスリン抵抗性の有無により2群に分類し、臨床的、内分泌学的所見が大きく異なることを報告している。インスリン抵抗性の有無で病態が異なり、治療への反応にも差が出るのではないかと推察される。

2. インスリン抵抗性改善薬によるPCOSの治療

PCOSの治療は、排卵障害、挙児希望、多毛などの主訴や年齢によって治療目標が異なってくる⁴⁾。挙児希望のない排卵障害の場合、黄体ホルモンやピルで消退出血を誘発する。挙児希望がある場合、薬物療法としてクロミフェンが第一選択であり、ほかにゴナドトロピン療法、GnRHパルス療法など、外科治療として腹腔鏡下電気焼灼術やレーザー蒸散術などが行われる。クロミフェンは単独では排卵や妊娠率がやや低く、ゴナドトロピンでは卵巣過剰刺激症候群が問題となる。

近年、PCOSの病態にインスリン抵抗性の関与が考えられることより、PCOSの原因療法としてインスリン抵抗性を改善させる薬剤による治療が試みられるようになった。メトホルミンなどのピグアナイド系薬剤による治療については他の総説⁵⁾などを参照していただき、ここで

はPPAR γ 受容体のアゴニストであるチアゾリジン誘導体の成績(表2)について述べる。

a. トログリタゾン

Dunaifら⁶⁾は1996年、チアゾリジン誘導体の一つであるトログリタゾンのPCOS症例での有効性を初めて報告した。25例の高度肥満(BMI=42.9)のPCOS患者に無作為に1日200mgまたは400mgのトログリタゾンを3カ月間投与したところ、BMIの変化を伴わず、空腹時および75gブドウ糖負荷後のインスリン値の減少、糖負荷に対するインスリン反応総量の減少とインスリン感受性の増加を認めた。非SHBG結合テストステロン、DHEA-S、エストラジオール、エストロン値の減少もみられた。ステップワイズ回帰解析において非SHBG結合テストステロンがブドウ糖負荷時のインスリン反応の低下と有意に相関していた。2人に排卵性月経が認められた。

Ehrmannら⁷⁾も1997年、13例の肥満と耐糖能障害を有するPCOS女性に400mg/日のトログリタゾンを3カ月間投与した成績を報告した。BMIや体脂肪分布に変化なく、糖代謝異常とホルモン異常の改善を認めた。

Mitwallyら⁸⁾はクロミフェン抵抗性のPCOS不妊例(18例)に対し、トログリタゾン単独あるいはクロミフェン併用の治療効果を検討した。全治療周期(66周期)中、67%に排卵と11%に妊娠を認め、18例中15例(83%)に排卵と7例(39%)に妊娠という結果を得ている。

2001年にはPCOS/Troglitazone Study Groupにより、410例の閉経前PCOS女性に、プラセボまたはトログリタゾン(1日当たり150mg, 300mg, 600mgの3つの用量)を無作為に44週間投与した多施設共同研究の成績が報告された⁹⁾。解析できた305例において、プラセボ群に比べてトログリタゾン300mg/日群と600mg/日群で排卵率は有意に高かった。試験期間中の妊娠は、プラセボ群3例、トログリタゾン群13例で、プラセボ群とトログリタゾン150mg/日群に比べて、トログリタゾン300mg/日群と600mg/日群で有意に高かった。また多毛の程度をあらわすFerriman-Gallway scoreは、トログリタゾ

表2 チアゾリジン誘導体によるPCOS治療の試み

報告	研究方法 (n)	平均BMI	使用用量(／日) (投与期間)	臨床効果				
				糖代謝 異常	ホルモン 異常	多毛	排卵 障害	妊娠
トログリタゾン								
Dunaif(1996)	R(25)	42.9	200/400 mg (12週)	+	+		+	
Ehrmann(1997)	O(13)	39.9	400 mg (12週)	+	+			
Mitwally(1999)	O(18)	36.3	400 mg+CC (1-5周期)				+	+
Hasegawa(1999)	O(13)	28.7	400 mg (12週)	+	+		+	
Azziz(2001)	RC(410)	35.3-37.9	0/150/300/600 mg (44週)	+	+	+	+	+
ピオグリタゾン								
Romualdi(2003)	O(18)	31.8	45 mg (6カ月)	+	+	+	+	
Glueck(2003)	O(13)	38.6	45 mg (10カ月)	+	+		+	
ロシグリタゾン								
Shobokski(2003)	R(50)	27.9	0/4 mg+CC (12週)	+	+		+	
Ghazeeri(2003)	RC(50)	35.5-38.5	4 mg+CC/P (12週)	+	+		+	+

R: randomized, O: observational, RC: randomized, placebo-controlled.

CC: clomiphene citrate, P: placebo.

+: 有効.

ン群で用量に関連して減少する傾向を示し、600 mg/日群ではプラセボ群と比べ有意の低下がみられた。糖代謝マーカーの改善とともに、トログリタゾン群で血中遊離テストステロンの低下とSHBGの増加が用量に関連して認められた。肝機能障害を含む副作用の発現率に各群間で差はなかった。

我が国でもHasegawaら¹⁰⁾が、インスリン抵抗性を示す13例のPCOS症例でのトログリタゾンの効果を検討している。トログリタゾン400 mg/日の12週間投与により、空腹時インスリン、LH、テストステロン値の低下と糖・脂質代謝の改善を認めた。治療前は、クロミフェンによる排卵率が34.9%であったが、トログリ

タゾン+クロミフェンにより72.7%に向上し、トログリタゾン単独でも42.3%であったという。クロミフェンに反応しないPCOS例ではインスリン抵抗性を示すことが多く、インスリン抵抗性を有する場合のチアゾリジン誘導体の有用性を述べている。

これらの結果はいずれも、トログリタゾンがPCOSのインスリン抵抗性とホルモン異常を是正し、排卵障害を改善する新しい治療薬として期待させるものであった。しかし、トログリタゾンは肝機能障害の副作用のため現在発売中止となっている。

b. ピオグリタゾン

別のチアゾリジン誘導体であるピオグリタゾ

ンのPCOS症例への投与成績が最近報告された。ピオグリタゾンは我が国では現在唯一使用可能なチアゾリジン誘導体の薬剤である。Romualdiら¹³⁾は、肥満PCOS症例18例にピオグリタゾン45mg/日を6カ月間投与し、高インスリン血症の有無で結果を比較している。インスリン分泌、インスリン感受性と内分泌学的異常(LH値、LH/FSH比、アンドロステジオン、17-ヒドロキシプロゲステロン)の改善は両群で認められたが、高インスリン血症群の方がより顕著であり、月経周期の回復率も高インスリン血症群(83%)の方が正常インスリン血症群(33%)に比べて高いことが報告された。

Glueckら¹²⁾は、メトホルミン+食事療法に反応しない肥満PCOS症例13例にピオグリタゾン45mg/日を10カ月間追加投与した成績を報告した。メトホルミン単独投与時期に比べ、糖代謝異常、ホルモン異常の改善に加え、排卵障害の改善を認め、ピオグリタゾン併用の効果を述べている。

c. ロシグリタゾン

ロシグリタゾンは我が国では未発売であるが、最近、海外での成績が報告された。Shobokshiら¹³⁾は、50例の肥満PCOS症例をクロミフェン単独群とクロミフェン+ロシグリタゾン(4mg/日)群に分け、3カ月間の投与成績を報告した。月経の周期化率はロシグリタゾン併用群が72%と、単独群(48%)より高かった。ロシグリタゾン併用群ではインスリン分泌の低下、LH値、LH/FSH比、遊離テストステロン値の

低下とIGF-1/IGFBP-3比の低下、IGFBP-3値の増加をより顕著に認め、卵巣でのIGF-1のbioavailabilityの低下によりインスリン抵抗性の改善がもたらされるためと推察している。

一方、Ghazeeriら¹⁴⁾はクロミフェン抵抗性のPCOS症例にロシグリタゾン(4mg/日)+偽薬あるいはロシグリタゾン+クロミフェン(各25例)の無作為比較試験を行った。排卵率は単独群33%、併用群77%で、妊娠はそれぞれ1例と2例であった。ロシグリタゾンは自発ならびにクロミフェン誘発の排卵促進に有効であると結論した。

ピオグリタゾンやロシグリタゾンに関しては、今後更に多数例でのランダム研究の検討が必要であろう。

おわりに

チアゾリジン誘導体によるPCOSの治療は、インスリン抵抗性を改善させて、ホルモン異常を是正し排卵を正常化させるという原因療法として大変注目される。クロミフェン抵抗例での使用やクロミフェンとの併用により排卵障害の治療成績の向上も期待される。インスリン抵抗性のあるPCOS例では、糖尿病や心・血管系リスクの予防の観点から、望ましい薬剤といえる。一方で、トログリタゾンは副作用のため現在発売が中止され、またピオグリタゾンやロシグリタゾンは妊婦での安全性が確立されておらず、副作用も含めて今後慎重なる検討が必要なることを強調したい。

■ 文 献

- 1) 杉本 修ほか：生殖・内分泌委員会報告[本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の診断基準設定に関する小委員会(平成2年度-平成4年度)検討結果報告]。日産婦誌 45: 1359-1367, 1993.
- 2) Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18: 774-800, 1997.
- 3) Meirrow D, et al: Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod* 10: 1951-1956, 1995.
- 4) 深谷孝夫：多嚢胞性卵巣症候群の取り扱い。日産婦誌 55: N302-N307, 2003.
- 5) Sattar N, et al: Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary syndrome. *Lancet* 351: 305-307, 1998.
- 6) Dunaif A, et al: The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3299-3306, 1996.

- 7) Ehrmann DA, et al: Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 2108–2116, 1997.
- 8) Mitwally MF, et al: High ovulatory rates with use of troglitazone in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **14**: 2700–2703, 1999.
- 9) Azziz R, et al: Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 1626–1632, 2001.
- 10) Hasegawa I, et al: Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **71**: 323–327, 1999.
- 11) Romualdi D, et al: Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* **18**: 1210–1218, 2003.
- 12) Glueck CJ, et al: Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* **18**: 1618–1625, 2003.
- 13) Shobokshi A, Shaarawy M : Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy. *J Soc Gynecol Investig* **10**: 99–104, 2003.
- 14) Ghazeeri G, et al: Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **79**: 562–566, 2003.

加齢による血管内皮機能の変化

大中佳三 高柳涼一

Change of endothelial function with aging

Keizo Ohnaka, Ryoichi Takayanagi

Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University

Abstract

Vascular endothelium plays important roles in vascular relaxing, anti-atherosclerotic, or anti-thrombotic effect through production of vasoactive substances such as nitric oxide. Accumulated evidences suggest that endothelial dysfunction is the initial step in the development of atherosclerosis. Recently, less invasive or non-invasive method such as venous occlusion plethysmography and measurement of flow-mediated dilatation has been developed to evaluate endothelial function. Several investigations using these methods showed that endothelial function is impaired with aging. The mechanism of endothelial dysfunction with aging remains to be fully elucidated, although oxidative stress may be involved in impairment of endothelial function.

Key words: endothelial function, aging, atherosclerosis, nitric oxide (NO), oxidative stress

はじめに

血管内皮は血管内腔のバリアとしての機能に加え、種々の生理活性物質を産生して血管内外の恒常性維持に重要な働きをしている。血管内皮機能は高血圧、高脂血症、糖尿病などの様々な動脈硬化の危険因子によって低下することが知られ、その機能低下は初期段階より動脈硬化症の発症・進展に深く関与する。

本稿では、血管内皮機能の評価法と加齢による変化について概説する。

1. 血管内皮機能とその評価法

血管の内腔を覆う一層の内皮細胞層によって構成される血管内皮は、内腔と血管壁の間のバリアとしての機能を担うとともに、種々の刺激に応じて様々な生理活性物質を産生・放出することによって、血管トーンスの調節作用、抗凝固作用、線溶作用、抗動脈硬化作用など血管内外の恒常性維持に重要な働きをしている。血管内皮細胞が産生するものには、エンドセリン、アンジオテンシン II, thromboxane A₂ (TXA₂) などの血管収縮性因子と、内皮由来血管弛緩因子 (EDRF) の本体とされる一酸化窒素 (nitric

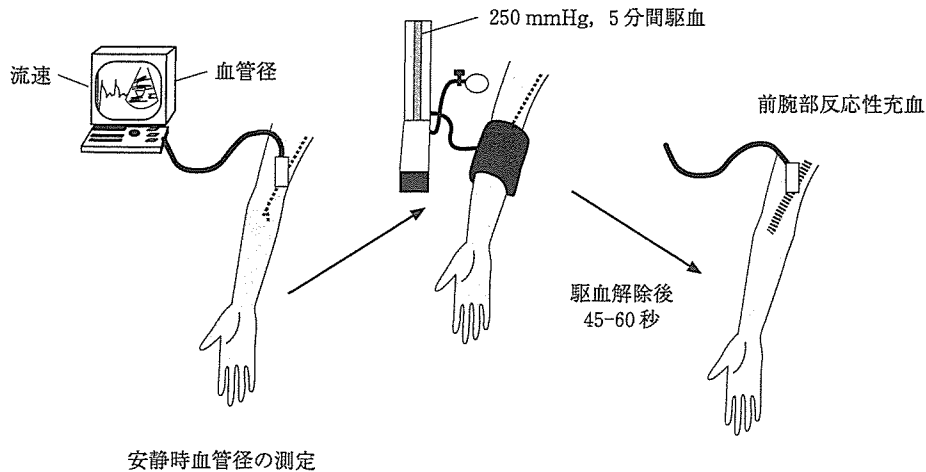


図1 超音波を用いた血流依存性血管拡張反応(FMD)の測定¹⁸⁾

oxide: NO)ないしその類縁化合物, プロスタグランジン₂(PGI₂), C型利尿ペプチド(CNP), アドレノメジュリン, 内皮由来過分極因子(EDHF)などの血管弛緩性因子があり, そのバランスによって血管トーンが調節されている。これらの因子は血管トーン調節のみならず, 種々の作用に関与するが, なかでも特にNOは血管内皮が有する血管弛緩作用, 抗動脈硬化作用, 抗血栓形成作用などに中心的役割を果たし, 動脈硬化症の発症・進展に極めて重要な役割を担うと考えられている。

血管内皮機能の評価法には, 血管弛緩薬に対する血管径の変化や血流の変化をみる方法と, エンドセリン, von Willebrand 因子, PAI-1などの内皮マーカーを測定する方法がある。しかし上述のように, その重要性より主にNOを介した血管弛緩機能を評価するものが, 血管内皮機能評価法の中心となっている。血管径の変化や血流の変化をみるには従来, カテーテルを用いて血管造影を行い, アセチルコリンなどの薬物投与に対する血管拡張反応をみる侵襲的方法が行われてきた。

近年, より侵襲性の少ない血管内皮機能評価法が開発されてきている。1992年 Celermajer¹⁾は, 上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(flow-mediated dilatation: FMD)を超音波装置にて測定することにより, 血管内皮機能を非

侵襲的に測定する方法を開発した。安静時の血管径を測定後, マンシュートにて5分間駆血し, 駆血解除後の上腕部血流増加による血管径の増加率を%FMDとして計測するものである(図1)。駆血解除後の血流増加により生ずるズリ応力(shear stress)に反応して内皮よりNOが放出され, 血管が拡張することを利用したもので, 内皮機能が低下した状態では%FMDは低下することになる。

一方, 静脈プレチスモグラフィを用いて前腕血流(forearm blood flow: FBF)を測定し, 上腕動脈からの薬物注入への血管拡張反応をみることにより血管内皮機能を評価する方法も Taddei²⁾, Gerhard³⁾などにより報告されている。注入薬物に対するFBFの変化の傾き(slope)をもって評価するが, この方法ではアセチルコリンおよびsodium nitroprussideの注入により内皮依存性血管拡張反応と内皮非依存性血管拡張反応の両方を評価できる。

2. 加齢による血管内皮機能の変化

Celermajer⁴⁾は, 明らかな動脈硬化を有さない238人の男女において超音波装置を用いてFMDを測定し, 加齢に伴い血管内皮機能が低下することを報告した。男性では40歳以降に血管内皮機能が低下し始めるのに対し, 女性では50歳まで低下を認めないものの, それ以降

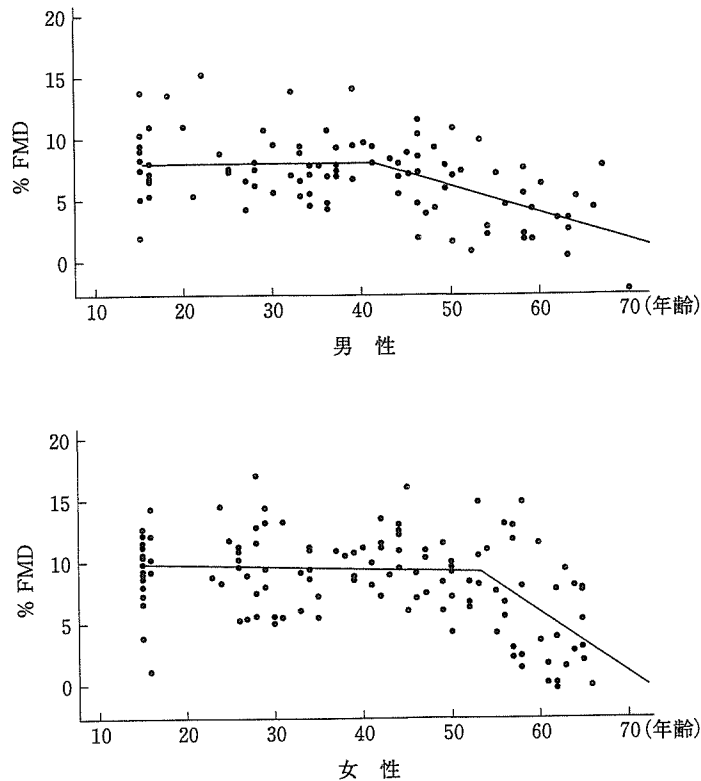


図2 加齢による血管内皮機能の変化⁴⁾
血流依存性血管拡張反応(FMD).

の低下は女性の方が急速であった(図2)。この差は閉経に伴うエストロゲンの変動の影響と考えられている。日本人を対象とした検討においても、加齢に伴うFMDの低下についてはほぼ同様の結果が示されている⁵⁾。

Taddeiら³⁾は、プレチスモグラフィを用いた検討により、加齢に伴い血管内皮機能が低下することを報告している。高脂血症、糖尿病、虚血性心臓病などの異常を有さない正常血圧者および高血圧者を対象に、プレチスモグラフィによる内皮機能の評価を行った。アセチルコリンに対する内皮依存性血管拡張反応は、正常血圧者、高血圧者とも加齢に伴って低下を認め、高血圧者ではより低下しているが、sodium nitroprussideに対する内皮非依存性血管拡張反応は年齢によりあまり変化しないという。Gerhardら³⁾も19-69歳までの健常人119人を対象に静脈閉塞プレチスモグラフィを用いて、血管拡張

反応を検討した。内皮依存性血管拡張反応の低下は健常人においても30歳代より既に認められ(図3)、単変量解析にて年齢、総コレステロール、LDL-Cが抽出され、多変量解析では年齢のみが血管拡張反応低下の有意な因子と報告した。

Framingham研究の参加者2,883人を対象とした最近の大規模研究⁶⁾でも、FMDで評価した内皮機能が加齢に伴い低下し、性別、収縮期高血圧、BMIなどと並んで、加齢が他の動脈硬化危険因子と独立したFMDの規定因子の一つであることが示されている。

加齢に伴い血管内皮機能が低下する機序については現在のところ明らかではない。加齢に伴いNO産生が低下するメカニズムについて、培養血管内皮細胞を用いた検討では、細胞老化に伴って内皮型NO合成酵素(eNOS)のmRNAや蛋白発現が減少しNO産生が低下するという

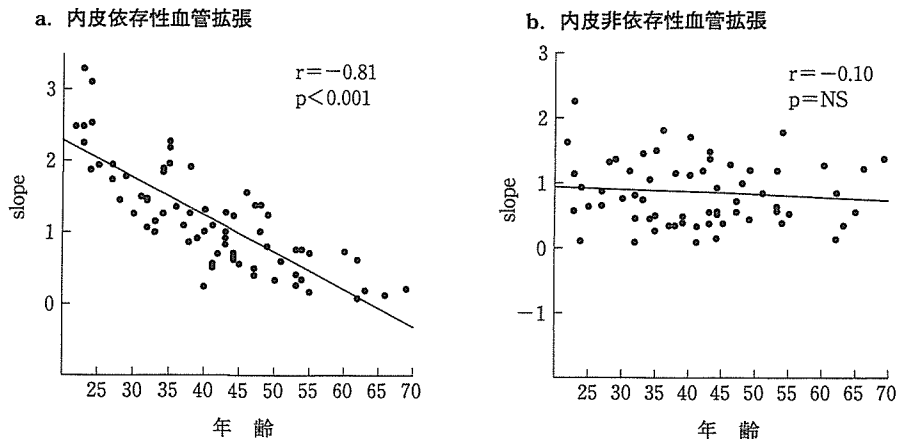


図3 健康者における加齢による血管内皮機能の変化⁹⁾
プレチスモグラフィによる検討。

報告⁷⁾, eNOSを活性化するAktも低下しているという報告⁹⁾がある。一方, ラットでの検討では, 老齢ラットでは若年ラットに比べeNOSのmRNAは減少しているという報告⁹⁾や, eNOS蛋白は増加しているが, 活性は低下しているとする報告¹⁰⁾があり, 一定していない。van der Looら¹¹⁾は雄性ラットにて詳細な検討を行い, 老齢ラットの大動脈リング標本で内皮依存性血管拡張反応やNO遊離量が低下する一方, ホモジネートのeNOS蛋白や活性はむしろ増加しており, その解離の機序としてNOと同時に活性酸素であるsuperoxide(O²⁻)の産生が増加し, 両者によるperoxynitrite(ONOO⁻)の生成が関与することを報告している。酸化ストレスによる活性酸素種の増加の関与は, ヒトにおける高齢者での内皮機能障害が酸化ストレスの指標と相関し, 抗酸化剤であるビタミンC投与で改善されるという報告¹²⁾とも一致する。

3. 血管内皮機能低下に対する治療

HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン), アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE), アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)などの薬剤, 閉経後女性へのホルモン(エストロゲン)補充療法, 運動療法などには内皮機能の改善作用が報告されている。スタチンは内皮細胞のNOS発現を

増加させるとともに, Akt活性化を介してNOS活性を上昇させる^{13,14)}。ACEやARBはアンジオテンシンIIの作用の抑制に加えて, 前者ではブラジキニン増加によるNOSの活性化, 後者ではアンジオテンシンIIの上昇によるAT₂受容体活性化を介してNOS活性化をもたらすとされる。またエストロゲンはPI3K/Aktを介してNOSを活性化させる¹⁵⁾。運動が血管内皮機能を改善する機序としてはshear stressの関与¹⁶⁾が想定されている。

おわりに

血管内皮機能は, 加齢とともに比較的若い年代より低下を認めるが, そのスクリーニングは現時点では簡単とはいえない。非侵襲的とされるFMDの測定も, 現在の方法では検査者間・検査施設間において再現性が低いことや検査に時間がかかることが問題とされる。FMD測定の自動化システムの開発や, フィンガーチッププローブを用いて指尖での反応性充血を測定する末梢動脈充血反応断層計測法も最近報告¹⁷⁾されている。簡便で再現性のよい測定方法, あるいは鋭敏な血液マーカーの開発により血管内皮機能を評価でき, 動脈硬化症の早期診断・予防がより可能になることを期待したい。

■ 文 献

- 1) Celermajer DS, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* **340**: 1111-1115, 1992.
- 2) Taddei S, et al: Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* **91**: 1981-1987, 1995.
- 3) Gerhard M, et al: Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* **27**: 849-853, 1996.
- 4) Celermajer DS, et al: Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* **24**: 471-476, 1994.
- 5) 宮本宣友ほか: 加齢と内皮機能. *Modern Physician* **24**: 1705-1707, 2004.
- 6) Benjamin EJ, et al: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* **109**: 613-619, 2004.
- 7) Matsushita H, et al: eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: Preservation by hTERT immortalization. *Circ Res* **89**: 793-798, 2001.
- 8) Hoffmann J, et al: Aging enhances the sensitivity of endothelial cells toward apoptotic stimuli: important role of nitric oxide. *Circ Res* **89**: 709-715, 2001.
- 9) Challah M, et al: Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rats. *Am J Physiol* **273**: H1941-H1948, 1997.
- 10) Cernadas MR, et al: Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circ Res* **83**: 279-286, 1998.
- 11) van der Loo B, et al: Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* **192**: 1731-1744, 2000.
- 12) 久木山清貴: 加齢による血管内皮機能障害の機序に関する研究. *日老医誌* **38**: 491-493, 2001.
- 13) Laufs U, et al: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* **97**: 1129-1135, 1998.
- 14) Kureishi Y, et al: The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* **6**: 1004-1010, 2000.
- 15) Simoncini T, et al: Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* **407**: 538-541, 2000.
- 16) 東 幸仁ほか: 循環器疾患危険因子としての加齢, 喫煙, 肥満, 運動強度と酸化ストレス, 血管内皮機能障害. *血圧* **11**: 963-969, 2004.
- 17) Bonetti PO, et al: Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* **44**: 2137-2141, 2004.
- 18) Hashimoto M, et al: New methods to evaluate endothelial function: Non-invasive method of evaluating endothelial function in humans. *J Pharmacol Sci* **93**: 405-408, 2003.

ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム

Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis

特集

大中 佳三
OHNAKA Keizo高柳 涼一*
TAKAYANAGI Ryoichi

骨粗鬆症の診療 Up Date

Key words ステロイド性骨粗鬆症 グルココルチコイド 骨形成抑制 Wnt シグナル

ステロイド(グルココルチコイド; GC)は強力な抗炎症, 免疫抑制, 抗腫瘍などの作用を有し, 自己免疫疾患, 喘息, 悪性腫瘍などさまざまな疾患の治療に不可欠の薬剤である. 一方で長期間の GC 使用は重篤な副作用を引き起こす. 長期間の GC 投与によって誘発されるステロイド性骨粗鬆症もその一つであり, 続発性骨粗鬆症の原因として最も頻度が高い. ここでは, ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズムについて, 最近の知見を交えて概説する.

I. ステロイド性骨粗鬆症の病態生理^{1)~3)}

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序として, GC の骨組織に対する直接作用と, Ca 代謝やホルモン分泌の変化を介した間接的な作用が考えられている. ステロイド性骨粗鬆症の発症要因としては GC の骨組織に対する直接作用が最も注目されており, とくに骨形成への影響が重要と考えられている. 二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量の GC 投与時に認められる. また, GC が性腺刺激ホルモンなどの分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する(図 1).

II. GC の骨に対する直接作用

生理量の GC は骨芽細胞の分化・増殖に必要であり, コラーゲン合成, DNA 合成を促進する. 一方, 過剰量の GC はインスリン様成長因子(Insulin-like growth factor; IGF)や Transforming growth factor- β (TGF- β) などの増殖因子の産生抑制, コラゲナーゼなどの蛋白分解酵素の産生増加, DNA 合成の低下, I 型コラーゲンやオステオカルシンの産生の低下を引き起こし, また骨芽細胞のアポトーシスを誘導する. GC は骨芽細胞分化に必須の転写因子である Cbfa1 (Rnux2) の発現を抑制する⁴⁾とともに, 間葉系細胞を骨芽細胞ではなく脂肪細胞へ分化させる PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ を上昇させる. これらの結果, 前駆体細胞から骨芽細胞への分化・増殖が抑制され, 骨芽細胞や骨細胞の絶対数

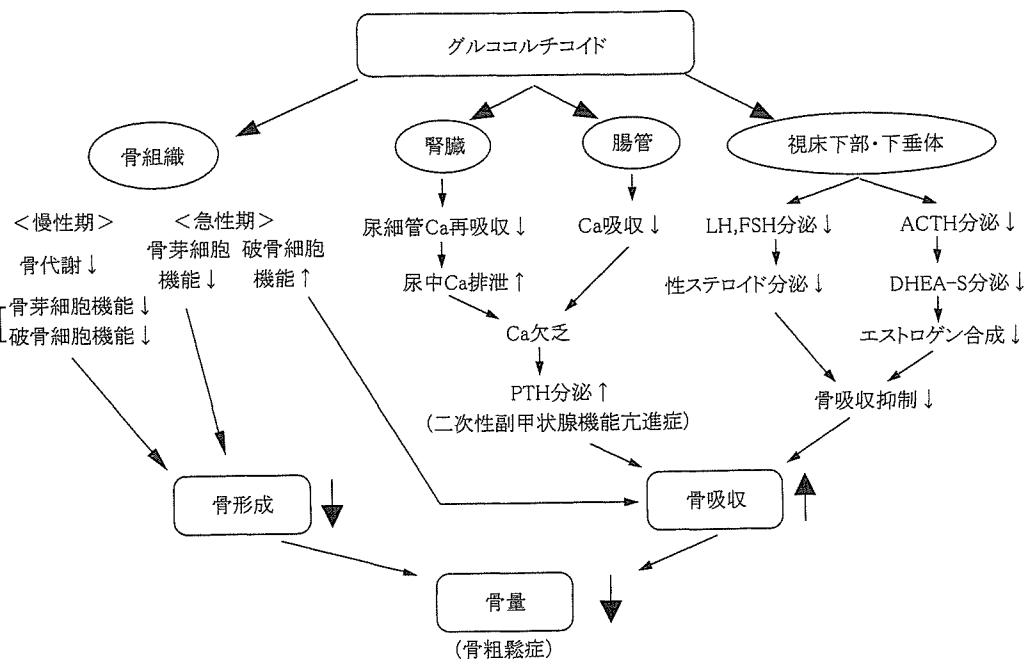


図1 グルココルチコイド投与による骨量減少の発症機序

ステロイド性骨粗鬆症の発症要因としては、グルココルチコイド(GC)の骨に対する直接作用が最も重要と考えられている。GC投与初期は骨形成抑制と骨吸収亢進のため、急激に骨量が減少する。慢性期は骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨量は緩やかに減少する。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のGC投与時に認められる。また、GCが下垂体からのLH、FSH、ACTH分泌を抑制して性ステロイドの分泌を抑制することも骨粗鬆症発症に関与する。

が減少し、骨形成が低下すると考えられている(図2)。

一方、生理量のGCは破骨細胞の分化を促進するが、過剰量では分化を抑制する。また過剰量のGCは成熟した破骨細胞に対しては骨吸収作用を促進する。この機序として、GCが骨芽細胞に作用して破骨細胞分化因子であるRANKL(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)の発現を増強するとともに、破骨細胞分化抑制因子osteoprotegerin(OPG)の産生を抑制することによって、破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促進することが報告されている⁵⁾。

ヒトのステロイド性骨粗鬆症では、GC投与初期の3~6カ月は急激に骨量が減少し、その後は緩やかな減少に移行する2相性を示す。最近、Weinsteinら⁶⁾によりこの骨量減少の2相性を説明する骨代謝の変化がマウスモデルで明らかにされた。マウスにGCを投与すると、急性期(6~10

日)には急激に骨密度が減少し、慢性期(約1ヵ月)では骨量減少は緩やかとなる。急性期の骨組織では、骨芽細胞数は著しく減少し、骨芽細胞のアポトーシスが亢進していた。一方、破骨細胞数は増加しており、破骨細胞数/骨芽細胞数の比は骨密度低下の割合と良く相関していた。すなわち、ステロイド投与初期は骨形成の急激な低下に加え、骨吸収の亢進により急激な骨量低下が起こることが示唆された⁶⁾。この破骨細胞数の増加はすでに存在していた破骨細胞の寿命をGCが延長することによるもので、破骨細胞の前駆細胞数はGCにより減少していることが示された。マウスモデルの慢性期の骨組織では、骨芽細胞数の減少とともに破骨細胞数も減少していた。すなわち、慢性期では骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨代謝全体が低下するため、緩やかな骨量の低下をきたすことが示唆された⁷⁾。

このような骨代謝全体の抑制がヒトでもステロ

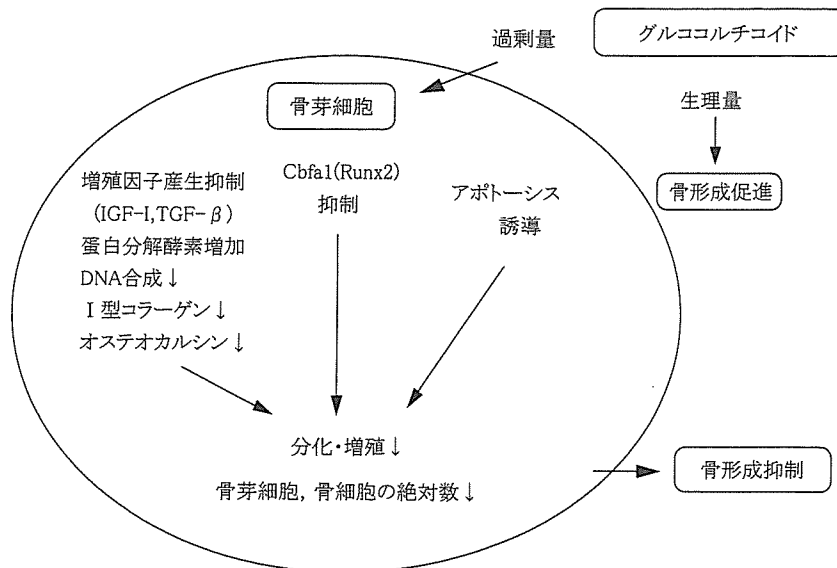


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する作用
 生理量のグルココルチコイド(GC)は骨芽細胞の分化・増殖に重要であるが、過剰量のGCは増殖因子の産生抑制、蛋白分解酵素の産生増加、DNA合成低下、I型コラーゲンやオステオカルシンの産生低下、骨芽細胞のアポトーシス誘導、転写因子Cbfa1(Runx2)の発現抑制などにより、前駆体細胞から骨芽細胞への分化・増殖を抑制し、骨芽細胞や骨細胞の絶対数が減少する結果、骨形成が低下する。

イド投与の慢性期に起こっていることを示す例として、ヒト組織の生検像とCushing症候群術後の骨代謝マーカの検討の報告がある。20~30代で15~25mg/日のプレドニゾロンを3~6年投与されたヒトの骨組織では30%の骨芽細胞がアポトーシスに陥っていることが示された⁷⁾。またCushing症候群患者で術後の骨密度の経過を観察したところ、術後6ヵ月迄はほとんど変化を認めなかったが、6ヵ月以後約1年半の間に急激に骨量が増加、以後緩やかに増加して回復していくことが示された。骨代謝マーカは骨形成、骨吸収ともに術後3ヵ月以内に急激に正常域を越えて上昇し、以後緩やかに減少し正常化した⁸⁾。これらの現象は、GC過剰が慢性的に持続した状態では骨形成、骨吸収ともに強く抑制されており、急にステロイド過剰が解除されたために骨代謝全体のリバウンドが起こったものと推測される。GCの投与量や期間により破骨細胞機能が変動することが原因と推定されるが、これまでの報告では、破骨細胞の骨吸収に対するGCの影響は一定の見解

が得られていない。しかし、少なくともGC投与時はGC投与の慢性期でも骨形成が骨吸収を下回っており、これを反映して、海綿骨では穿孔部の増加よりも骨梁の菲薄化がより顕著であることが示されている。これが骨吸収抑制剤のビスホスホネートがステロイド性骨粗鬆症に有効である理由と考えられる。

III. Ca代謝への影響

GCは十二指腸および上部空腸でのCa吸収を低下させる。Ca吸収抑制を引き起こすGCの投与量については一定しないが、一般にGCの大量投与時には多くの例で腸管Ca吸収の低下を認めている。吸収抑制の機構として、小腸陰窩細胞数の減少などGCの腸管に対する直接作用と、 1α -水酸化酵素の最大反応速度の低下など、ビタミンD₃代謝の変化を介した直接的作用が考えられている。またGCは腎尿細管に直接作用してCa再吸収を抑制し、尿中へのCa排泄を増加させる。こ

のようにGCの腸管と腎臓への作用によりCa欠乏が生じ、PTHの分泌が亢進し(二次性副甲状腺機能亢進症)、増加したPTHが骨吸収を促進する(図1)。しかしながら、ステロイド性骨粗鬆症患者の血中PTHは上昇していないこと、GCによる腎でのCa再吸収の抑制は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する(プレドニゾン換算で7.5~10mg/日)よりもかなり大量(30~35mg/日)のGCが必要であることなどより、二次性副甲状腺機能亢進症がステロイド性骨粗鬆症の主因とする考え方は否定的である。

IV. 性ホルモンへの影響

過剰量のGCは、下垂体より黄体化ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の抑制を介してエストロゲン、テストステロンの分泌を抑制する。また下垂体より副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を抑制し、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、デヒドロエピア

ンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)の分泌を抑制する。DHEA-Sは末梢組織でエストロゲンに変換されるので、閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。これらのホルモン分泌の変化は、骨粗鬆症を進展させる(図1)。

V. GCによる骨形成抑制の新しい分子機構 —Wntシグナルの抑制—

Wntは元々翅のないシヨウジョウバエの変異体の原因遺伝子(*wingless*)として発見されたものの哺乳類ホモログである。*wingless*は乳がんウイルスが誘導する遺伝子*int-1*と相同性が高いことが判り、*wingless+int-1*からWntと呼称されるようになった。

現在、Wntとその下流のシグナル系は胎生期の発生・分化と形態形成のみならず、癌化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常などの病態形成に關与する重要なシグナル伝達系であることが判明している⁹⁾。Wntは分泌性の糖蛋白でその受容体

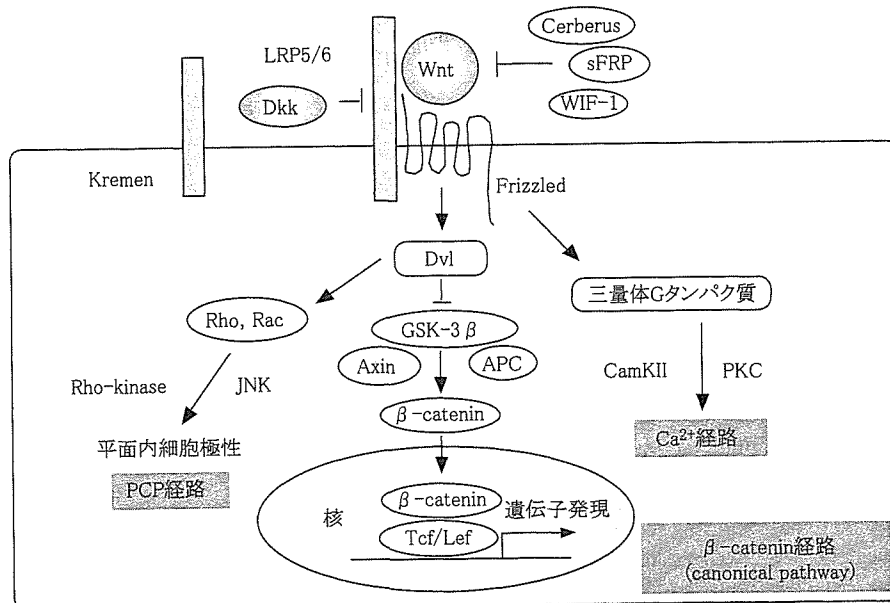


図3 Wntシグナル伝達経路

Wntのシグナル伝達経路には、 β -catenin、転写因子Tcf/Lefを介したcanonical(標準的)経路、Rhoなどの低分子G蛋白を介するPCP経路、3量体G蛋白を介した Ca^{2+} 経路があるが、骨形成促進作用は主に標準的経路を介すると考えられている。Wntシグナルを抑制する分泌性因子としてDkk(dickkopf)、sFRP(secreted frizzled-related protein)、Cerberus、WIF(Wnt inhibitory factor)-1などが存在する。

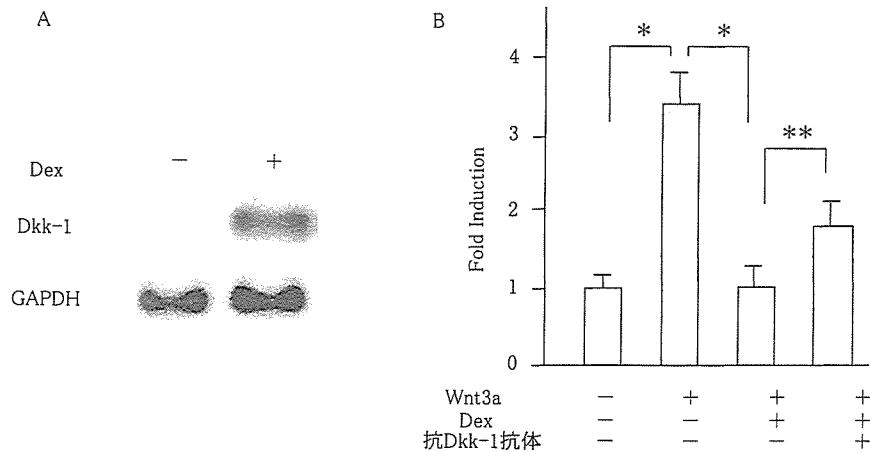


図4 培養ヒト骨芽細胞での Dexamethasone (Dex) による Dkk-1 の発現促進と canonical Wnt signal の抑制(文献13, 14より改変引用)
 A. 培養ヒト骨芽細胞において Dex (10^{-8} M) は Wnt のアンタゴニストである Dkk-1 (dickkopf-1) の発現を著しく増加させた。
 B. 培養ヒト骨芽細胞において Dex (10^{-8} M) は Wnt3a による β -catenin, Tcf/Lef 応答性転写活性の亢進を完全に抑制した。抗 Dkk-1 抗体の添加は Dex による転写抑制を部分的に回復させた (*P < 0.01, **P < 0.05)。

と細胞内シグナル伝達系は複数の分子より構成されている(図3)。Wnt は7回膜貫通型の Frizzled 受容体と co-receptor である LRP5/6 (LDL receptor-related protein 5/6) に結合し細胞内へシグナルを伝達する。このシグナルは GSK-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β) を阻害することにより細胞内 β -カテニンの分解を抑制し、核内に β -カテニンが移行して転写因子 Tcf/Lef と結合し、種々の下流遺伝子の発現を促進する。Wnt シグナル伝達系にはこの canonical (標準的) 経路以外に、Rho などの低分子 G 蛋白を介した PCP (planar-cell-polarity) 経路と、3量体 G 蛋白を介した Ca²⁺ 経路が存在する。

Wnt シグナルが骨形成に重要であることは、易骨折性を呈する osteoporosis-pseudoglioma 症候群 (OPPG) の原因が LRP5 遺伝子の loss of function 変異であったこと¹⁰⁾、LRP5 のノックアウトマウスで osteoporosis と易骨折性が出現したこと¹¹⁾、LRP5 遺伝子の gain of function 変異では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈する High bone mass を発症すること¹²⁾ などから明らかになった。Wnt シグナルによる骨形成は、骨の発

生・分化に重要な転写因子 Cbfa1 (Runx2) の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であることも明らかになった¹¹⁾。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制する GC がこの Wnt シグナル系に影響を及ぼす可能性が想定された。

実際、ヒトの初代培養骨芽細胞において、臨床的に常用される量の GC が Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制すること、この抑制には、LRP5 に結合して LRP5 の機能を抑制する Dkk-1 (dickkopf-1) の転写レベルでの著明な上昇と、細胞内の GSK-3 β までの経路の抑制によることをわれわれは見出した¹³⁾¹⁴⁾(図4)。さらに、GC による別の Wnt アンタゴニストである sFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) の増加¹⁵⁾ や、nongenomic な経路を介した GSK-3 β への作用¹⁶⁾ も報告されている(図5)。Wnt シグナル系の抑制はステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性があり、Wnt シグナル系はステロイド性骨粗鬆症の新しい治療標的として興味を持たれる。

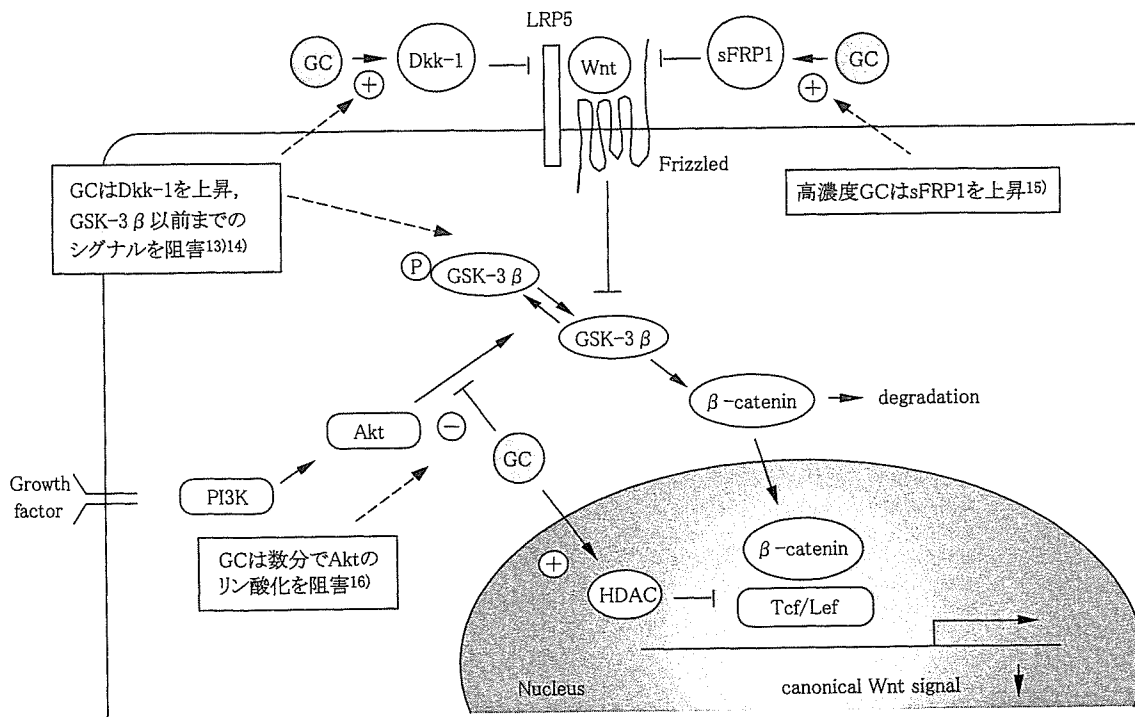


図5 グルココルチコイドのWntシグナルへの影響

グルココルチコイドは骨芽細胞においてWntシグナルのアンタゴニストであるDkk-1やsFRP1の上昇や、WntシグナルによるGSK-3β活性の抑制を阻害することによりcanonical Wnt signalを抑制する。

おわりに

現在なおGC以上に強力な抗炎症、免疫抑制、抗腫瘍などの作用をもつ薬剤はなく、GCは臨床

上必須の薬剤である。GC投与の副作用であるステロイド性骨粗鬆症の予防は重要な課題の一つであり、ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構をさらに明らかにするとともに、骨形成抑制に拮抗する骨形成促進薬の開発が今後重要と考えられる。

文献

- 1) 高柳涼一, 大中佳三, 河手久弥: ステロイド骨粗鬆症の病態と治療指針. CLINICAL CALCIUM 13: 134-140, 2003.
- 2) 大中佳三, 高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症発症の分子機構. Osteoporosis Jpn 12: 317-320, 2004.
- 3) 高柳涼一, 大中佳三: ステロイド性骨粗鬆症. ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編. 松本俊夫(監修). pp64-77, メジカルレビュー社, 東京, 2005.
- 4) Chang DJ, Ji C, Kim KK, et al: Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBFa1 on bone cells by glucocorticoid. J Biol Chem 273: 4892-4896, 1998.
- 5) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al: Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 140: 4382-4389, 1999.
- 6) Weinstein RS, Chen J, Powers CC, et al: Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. J Clin Invest 109: 1041-1048, 2002.
- 7) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apop-

- tosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 102 : 274-282, 1998.
- 8) Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al : Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 2859-2865, 1995.
 - 9) 中村 勉, 秋山 徹 : Wnt シグナルネットワークの多彩な生理機能. *生化学* 77 : 5-19, 2005.
 - 10) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107 : 513-523, 2001.
 - 11) Kato M, Patel MS, Lévassieur R, et al : Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 157 : 303-314, 2002.
 - 12) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346 : 1513-1521, 2002.
 - 13) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al : Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 318 : 259-264, 2004.
 - 14) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al : Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 329 : 177-181, 2005.
 - 15) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al : Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* 146 : 2415-2423, 2005.
 - 16) Smith E, Frenkel B : Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem* 280 : 2388-2394, 2005.

特 論

BMP 関連薬剤の開発

Development of BMP-related drugs

河手久弥 大中佳三 高柳涼一

Key words : 骨形成, スタチン, Rho-kinase, 骨粗鬆症

はじめに

BMP (bone morphogenetic protein) は、骨形成誘導能を有する蛋白質として同定されて以来、その臨床応用に関する研究が盛んに進められてきた。しかしながら、その効果は骨折部位の再生など局所的な治療に限定されていた。ところが最近、高脂血症の治療薬として広く用いられているスタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) が、BMP-2 の発現を特異的に増加させて骨形成を促進することが報告されて注目を集めている。このような BMP の発現を促進する薬剤は、骨形成が低下しているタイプの骨粗鬆症に対する治療薬の候補として、今後その臨床応用が期待される。

1. BMP とスタチン

a. スタチンによる BMP-2 の発現促進効果

BMP は異所性に骨形成を誘導する分泌性の蛋白質で、骨形成促進薬としての臨床応用へ向けての研究が行われてきた。しかし、BMP の血中半減期が短いこと、骨組織への集積が少ないことなどから、その効果は局所的な治療に限定されていた。1999 年に Mundy らは、BMP-2 遺伝子のプロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだアッセイ系を用いて、

BMP-2 遺伝子の発現を増加させる物質のスクリーニングを行い、3 万種以上の天然・合成物質の中から、高脂血症治療薬として広く用いられているスタチンがその作用を有するを見いだした。実際にスタチンは、ヒト骨芽細胞株において BMP-2 の蛋白質産生を増加させ、マウス頭蓋冠の器官培養系においても新生骨の形成を促進した。更にラットの骨粗鬆症モデルにおいて、スタチンの経口投与による骨量増加を認めため、骨形成を促進する新規の骨粗鬆症治療薬としての可能性が示唆された¹⁾。

BMP-2 の阻害物質である Noggin がスタチンの骨形成作用を減弱させることや、変異型の BMP 受容体を発現するトランスジェニックマウスでスタチンの骨形成作用が認められないことなどから、スタチンの骨形成作用は BMP-2 を介すると考えられる²⁾。また、スタチンの中でも親水性スタチンであるプラバスタチンは BMP-2 の発現促進作用を示さず、脂溶性スタチンのみがこの作用を有することが示された³⁾。

b. スタチンの骨形成作用のメカニズム

スタチンはメバロン酸経路の律速酵素 HMG-CoA 還元酵素を阻害して、LDL-cholesterol 低下作用を発揮する。著者らは、ヒト骨芽細胞初代培養系において、スタチンによる BMP-2 および骨形成マーカーであるオステオカルシン

Hisaya Kawate, Keizo Ohnaka, Ryoichi Takayanagi: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University 九州大学大学院医学研究院 老年医学

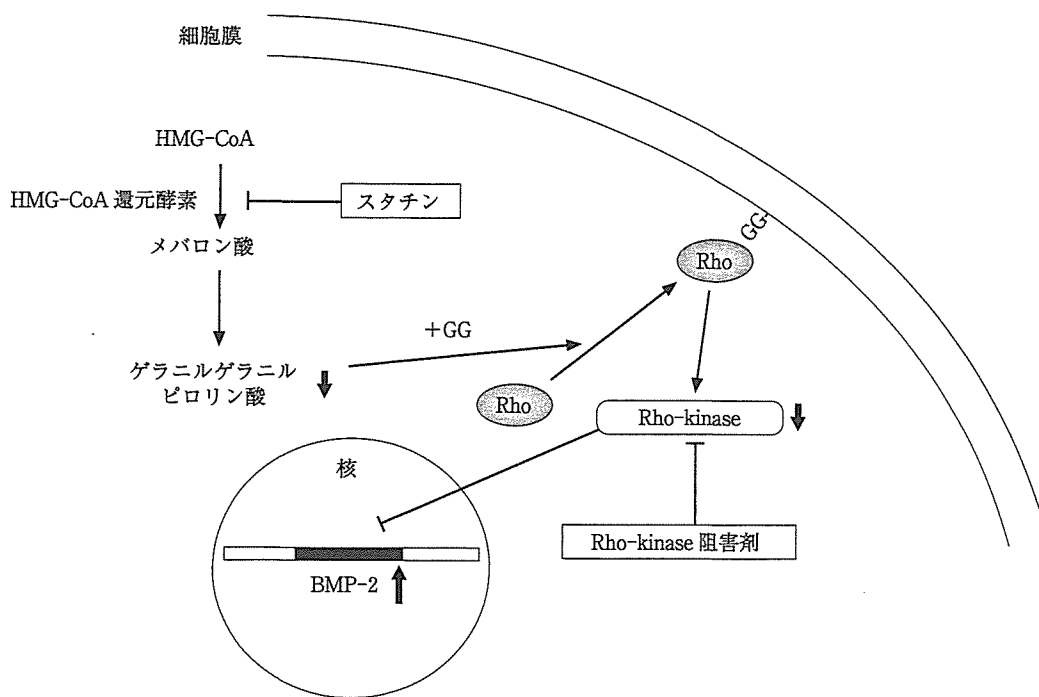


図1 骨芽細胞でのスタチンによる BMP-2 の発現調節(仮説)
 Rho/Rho-kinase 系は BMP-2 の発現を抑制的に調節し、スタチンはこれを阻害して BMP-2 の発現を増加させる。

の発現増加が、メバロン酸経路の下流にあるメバロン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸(GGPP)の添加によって抑制されるため、スタチンによるメバロン酸経路の阻害が骨芽細胞分化促進に重要であることを確認した⁴⁾(図1)。

骨粗鬆症の標準的な治療薬であるビスホスフォネートは、骨組織に特異的に沈着して、破骨細胞をアポトーシスに陥らせることにより、骨吸収を強力に抑制する。ビスホスフォネートはスタチンと同様にメバロン酸経路の FPP(ファルネシルピロリン酸)合成酵素を阻害することによって、FPPやGGPPなどのイソプレノイド産生を阻害し、small G蛋白質の活性化を抑制して、破骨細胞機能を抑制していると考えられている。実際にスタチンにも骨吸収抑制効果があることが示されており、スタチンは骨形成促進と骨吸収抑制の両方の作用をもつと考えられる^{1,5)}。

2. スタチンの骨折予防に関する大規模臨床試験

スタチンの骨量増加作用が報告されて以来、臨床研究におけるスタチンの骨量増加および骨折予防効果に関する報告が相ついで。3-4年間の比較的大きな prospective cohort study の中から、スタチン投与例を抽出した解析結果では、5件中4件でスタチンによる骨折リスクの低下を認めた^{2,5)}。しかし、約8,000例を対象としたWHI研究では、スタチンによる骨折リスクの低下は検出できなかった⁶⁾(表1)。X線検査で新規椎体骨折の発生を調べた2つの研究では、いずれもスタチンによる椎体骨折予防効果を認めた^{2,7)}。骨形成作用を伴わないプラバスタチンの場合、骨折予防効果を認めなかった。スタチンによる骨量増加作用に関しても評価が分かれているが、スタチンによる椎体骨折リスクの低下を認めた試験においても、椎体の骨量増加は

表1 スタチンと骨折に関する観察研究(3-4年間の Prospective Cohort Study)
(文献²⁾より改変)

疫学研究名	抽出対象	スタチン 使用者数	骨折相対リスク(95%信頼区間)		
			大腿骨	非脊椎骨	脊椎骨
SOF (The Study of Osteoporotic Fractures)	女性 8,422 人 (65 歳以上)	324 人	0.19 (0.03-1.38)	0.76 (0.50-1.16)	
FIT (The Fracture Intervention Trial)	女性 6,459 人 (55-80 歳)	284 人	0.53 (0.07-3.82)	0.95 (0.59-1.52)	0.60 (0.26-1.39)
HERS (The Heart and Estrogen/ Progesterin Replacements Study)	女性 3,763 人 (49-79 歳)	1,001 人	0.62 (0.16-2.35)	0.92 (0.64-1.32)	
Rotterdam	男性 3,105 人 女性 4,878 人 (55 歳以上)	508 人	0.31 (0.04-2.26)	0.37 (0.12-1.17)	0.57 ⁿ⁾ (0.34-0.96)
WHI-OS (Women's Health Initiative Observation Study)	女性 93,724 人 (50-79 歳)	7,847 人	0.98 (0.73-1.62)	1.00 (0.68-1.08)	

伴っておらず、骨量増加と骨折率低下が対応しない可能性がある⁷⁾。スタチンの骨折抑制効果に関しては、多数例の無作為割付前向き臨床試験による検証が必要である。

多くのスタチンは、経口投与すると95%以上は肝臓で不活性化されるので、骨組織にはほとんど移行しないものと推察される。肝代謝を受けずに骨組織へ移行するスタチンを用いた骨量や骨折に対する効果をみる臨床試験に興味もたれる。

3. Rho-kinase 阻害剤

著者らはスタチンの骨形成促進作用を解析していく中で、この効果はスタチンがGGPP合成経路を阻害することにより、small G蛋白質の一つであるRhoの活性化を阻害し、その下流のRho-kinaseを抑制する結果であることを見いだした。Rho/Rho-kinase系は骨形成に対して抑制的に働いていると考えられ、実際にRho-kinase阻害剤であるhydroxyfasudilをヒト骨芽細胞に添加すると、スタチンと同等のBMP-2およびオステオカルシンのmRNAレベルの上

昇が観察された⁴⁾(図1)。吉川らもRho-kinase阻害剤であるY-27632が、BMP-2によるマウスの異所性骨形成を促進することを報告している⁸⁾。更に興味深いことに、著者らの検討ではヒト骨芽細胞において、糖質コルチコイドであるデキサメタゾン添加によりオステオカルシンの発現が低下したが、hydroxyfasudilを同時添加すると、その発現の回復が認められた。グルココルチコイドの骨芽細胞への直接作用による骨形成抑制が、ステロイド性骨粗鬆症の主要な発症機序と考えられており、同症を含めた骨形成低下を認める骨粗鬆症に対して、骨形成を促進する薬剤としてのRho-kinase阻害剤の可能性が示唆された⁴⁾。hydroxyfasudilはfasudilの代謝活性体であるが、fasudilは既にクモ膜下出血後の脳血管攣縮予防の治療薬として臨床応用されている。

4. プロテアソーム阻害剤

Mundyらのグループは、ユビキチン-プロテアソーム経路の特異的阻害剤にも、BMP-2の発現と骨形成を促進する作用があることを明ら