平成 28 年 3 月 4 日

報道関係者各位

ラトックシステムエンジニアリング株式会社
国立大学法人 北海道大学
国立大学法人 東北大学
慶應義塾大学医学部

新たな骨カルシウム溶解メカニズムを発見
高感度三次元Ｘ線顕微鏡でカルシウムが骨内部から染み出している姿を世界で初めて観察

ラトックシステムエンジニアリング株式会社 南郷脩史代表取締役と、国立大学法人 北海道大学大学院歯学研究科 長谷川智香助教、国立大学法人 東北大学 多元物質科学研究所 百生敦教授、慶應義塾大学医学部 共同利用研究室（細胞組織学） 松尾光一教授らの研究グループは、開発した高感度三次元Ｘ線顕微鏡を活用し、新たな骨カルシウム溶解メカニズムを発見しました。

これまで、血液中のカルシウム濃度が低下すると破骨細胞が骨表面を溶かすことで、血液中にカルシウムを供給すると考えられていました。しかし、骨の中に無数に存在する骨細胞も骨細管を利用し、骨形状を破壊せずに骨内部からカルシウムを溶解して、血中に放出する働きを持っていることを明らかにしました（図１）。今回、骨細胞と骨細管のネットワークによるカルシウム溶解、蓄積作用が明らかになったことで、骨が減少する病気の新しい予防や治療方法につながることが期待されます。

この成果は、2015 年 12 月 17 日付けで雑誌 BONE にオンライン掲載されました。

研究の背景

骨細胞は長さ約 20μm の卵形をした細胞で、骨内で骨細管と呼ばれる数十本もの微細なトンネルをあらゆる方向に延ばし、互いにシグナルを伝達しています。骨細管は毛細血管、骨髄、骨表面ともつながり、骨折やひび割れなどの異常が起きると、骨細胞が破骨細胞という骨を食べる細胞を動かして、異常が生じた部位を削ります。続いて、骨を修復する役目を担う骨芽細胞が活動してその部位を元に戻していきます。

一方で、破骨細胞は、血液中のカルシウム濃度が低下した際に、濃度を一定に保つため、骨表面を溶かし、血液中にカルシウムを供給する役割も担っていると言われていました。しかし、破骨細胞が存在しないマウスを人工的に作成しても、そのマウスは生存し得ることが分かっており、破骨細胞の働き以外にカルシウム濃度維持を担う仕組みの存在が示唆されていました。

研究内容と成果

マウスの脛骨（けいこつ。すねの骨）を直径 0.3mm の棒状に加工し、X 線顕微鏡観察に有効な大型放射光施設 SPring-8（兵庫県佐用町）において、百生教授らが開発した高感度三次元 X 線顕微鏡で観察を実施しました。この顕微鏡は、微細なすだれ格子を２枚用いるタルボ干渉計と呼ばれる仕組みが使われており、X線の屈折を検出して画像を作ることができ、骨組織の微妙な密度変化を三次元的に可視化することができます。

この画像解析の結果、骨細胞から延びる骨細管の周りで、骨細管の直径（0.1～0.4μm）に比べて 10～30 倍の大きな範囲で骨のカルシウムが減少する様子を捉えました。骨細管に平行な断面を見ると、骨細管に沿ってカルシウム濃度が低下していました（図２矢印）。骨細管に直交する断面ではほとんどの骨細管（図３赤点）の周りで、骨細管に近いほどカルシウムが多く減少していることを確認しました（図３矢印）。

骨細胞は、毛細血管、骨表面と無数の骨細管を経由してつながっており、骨細管周囲で溶解されたカルシウムは毛細血管へ流れ出します。一方、血液中のカルシウムは骨細管をつたって、骨内に広がると考えられます。低カルシウムエリアができた後、骨内に広がったカルシウムは時間をかけて骨に蓄えられ、カルシウム濃度の回復が行われるものと考えられます（図１）。

骨細管に沿って骨カルシウムが溶かされる現象は、条件の異なる複数のマウス骨試料を撮影した結果、次の特徴を持っていました。

① 週齢に関係なく起きていました。
② 破骨細胞が存在しないマウスでも起きていました。すなわち、破骨細胞の助けなしに骨細胞が、骨細管周りのカルシウムを溶かしました。
③ 授乳期のマウスの試料でも、多くカルシウム溶解を示した結果が得られました。
④ 血中カルシウム濃度が低下した時に出るホルモン（PTH）をマウスに人工的に与えると、PTH を与えないマウスより骨細管の周りのカルシウム濃度が低下しました。

以上より、骨細胞と骨細管のネットワークによるカルシウム溶解、蓄積作用は、骨形状の破壊を伴わないと考えられます。

今後の展開

多くの骨減少症治療薬は破骨細胞の骨破壊作用を抑える働きをしています。しかし、骨が生まれ変わる作用が抑制されると古い骨が残ってしまうため、骨をもろくしてしまうという副作用がありました。今回の成果によって、破骨細胞による骨破壊を伴う作用と、骨細胞による骨破壊を伴わない作用の両者をコントロールすることで、副作用を伴わない治療方法の開発が期待できます。

参考図

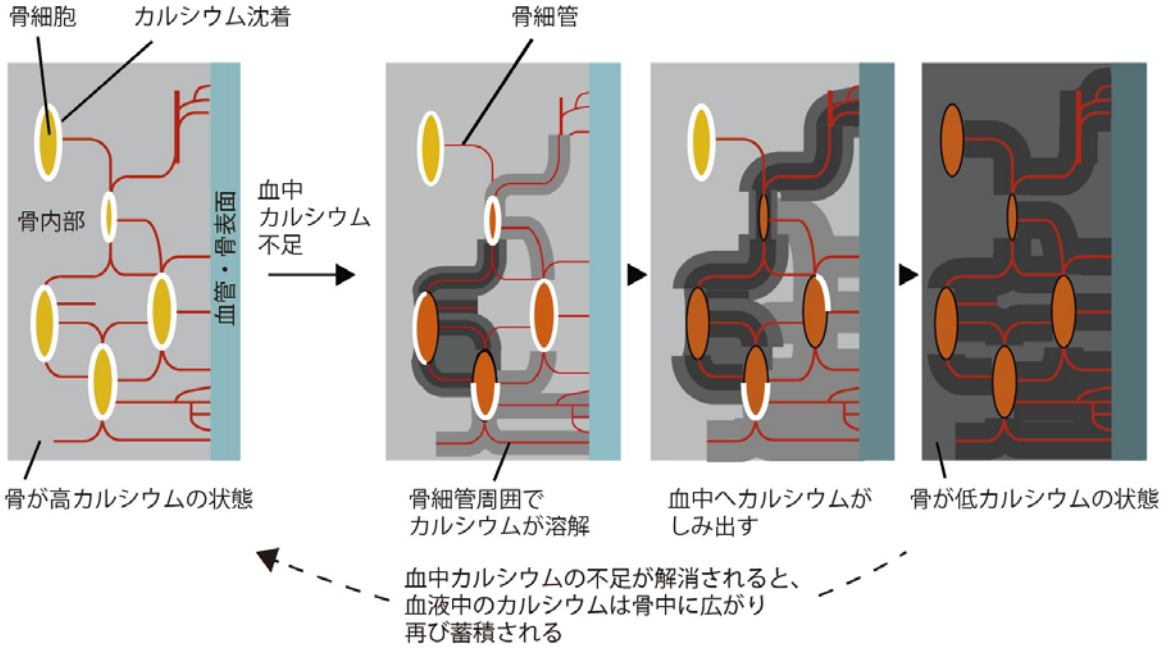

図１　骨細胞から伸びる骨細管周囲におけるカルシウム溶解

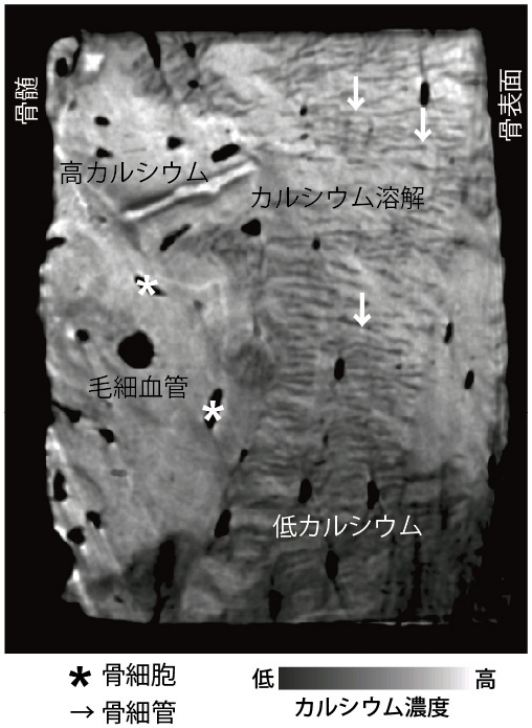

図２　高感度三次元 X 線顕微鏡による４週齢マウスの脛骨

骨細胞から伸びる無数の骨細管は毛細血管、骨表面とつながる（矢印）。
骨細管に沿ってカルシウムが溶解（矢印）。

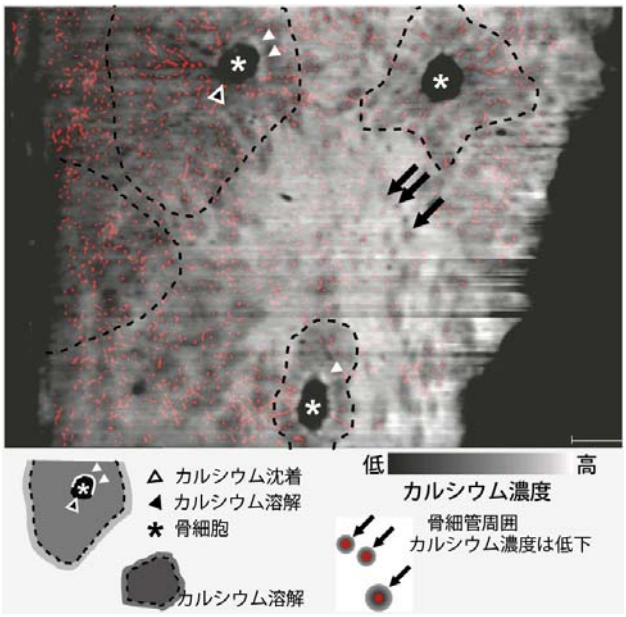

図３　骨細管に直交する断面画像

ほとんどの骨細管（赤い点）の周りでカルシウムは溶けていた。骨細胞周囲のカルシウム沈着（白矢頭）は低カルシウム側では消失（黒矢頭）。

掲載論文

[題名] “Osteocyte-directed bone demineralization along canaliculi”

（和訳）骨細胞は骨細管系を通し、骨中ミネラルを溶解する。

[著者名] Nobuhito Nango, Shogo Kubota, Tomoka Hasegawa, Wataru Yashiro, Atsushi Momose, Koichi Matsuo

[掲載誌] BONE 84 (2016) 279–288

問い合わせ先

【本発表資料のお問い合わせ先】

南郷　脩史（なんごう　のぶひと）

ラトックシステムエンジニアリング株式会社　代表取締役

〒112-0014　東京都文京区関口 1-24-8 東宝江戸川橋ビル

E-mail: nango@ratoc.co.jp

Tel:03-3268-8411

長谷川　智香（はせがわ　ともか）

北海道大学大学院　歯学研究科　口腔健康科学講座　硬組織発生生物学教室　助教

〒060-8586　札幌市北区北 13 条西 7 丁目

E-mail: hasegawa@den.hokudai.ac.jp

Tel:011-706-4226

百生　敦（ももせ　あつし）

東北大学　多元物質科学研究所　教授

〒980-8577　仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号

E-mail: momose@tagen.tohoku.ac.jp

Tel:022-217-5388

松尾　光一（まつお　こういち）

慶應義塾大学 医学部 共同利用研究室 細胞組織学研究室 教授

〒160-8582　東京都新宿区信濃町３５

E-mail: kmatsuo@keio.jp

Tel:03-5843-6203