

エストロゲンは、破骨細胞のエストロゲン受容体 α を介した Fas Ligand 発現を誘導することによって骨量の減少を防いでいる。

河合 香代子

高齢化の進む現在、骨粗鬆症の国内患者数は自覚症状の無い者も含めると、総人口の約10%、一千万人を超えると考えられている。骨粗鬆症治療薬としては、破骨細胞を標的とし、骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤や、カルシウム製剤、ビタミンD製剤などが用いられている。特に、骨粗鬆症の大多数を占める閉経後骨粗鬆症の治療薬としては、従来、閉経後のエストロゲンの低下がその原因に深く関わることから、エストロゲン補充療法が用いられてきた。しかしエストロゲンの骨量維持に関する作用機構について、詳細は不明のままであった。これまでにエストロゲン受容体遺伝子欠損マウスが作製され、その解析が試みられたが、エストロゲン前駆体濃度が上昇するなどのホルモン異常が起こり、閉経後骨粗鬆症に見られるような骨量の減少は見られなかった。そこで、骨組織に特異的に存在する細胞、特に骨粗鬆症における骨量低下に重要な、骨吸収を担う細胞である破骨細胞特異的にエストロゲン受容体を欠損したマウスを作製しその解析を行った。

紹介論文

Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor α and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts.

Takashi Nakamura, *et al.* & Shigeaki Kato (University of Tokyo)
Cell, **130**, 811-823 (2007)

要旨

エストロゲンは骨の再吸収を減少させることで、骨粗鬆症における骨量減少を妨げる。しかし、その分子的な機構は知られていない。今回、雌マウスのエストロゲン依存的な骨維持における、破骨細胞のエストロゲン受容体 α (ER α) の重要な役割を報告する。分化した破骨細胞選択的にER α を欠損させると (ER α ^{ΔOe/ΔOe})、ER α ^{ΔOe/ΔOe}雌マウスは、閉経後の女性における骨粗鬆症の骨の表現系と同様の海綿骨の減少を示した。さらに、エストロゲンは、野生型マウスの海綿骨の破骨細胞においてのみ、アポトーシスを誘導すること、Fas Ligand(FasL)の発現を上昇させることが明らかとなった。ER α の発現は、培養破骨細胞へのタモキシフェン、エストロゲンによるアポトーシスの誘導にも必要であった。

これらの結果は、エストロゲンが Fas/FasL システムの誘導を介して成熟破骨細胞の寿命を制御するというモデルを支持し、それによってエストロゲンや SERMs (selective estrogen receptor modulator : 選択的エストロゲン受容体調整剤)の骨保護機能についても新たな知見をもたらす。

参考文献

- 1) A transgenic mouse line that retains Cre recombinase activity in mature oocytes irrespective of the cre transgene transmission. K. Sakai and J. Miyazaki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **237**, 318–324(1997)
- 2) Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta) on mouse reproductive phenotypes, Dupont, A. et al. and M. Mark, *Development*, **127**, 4277–4291(2000)