

<b>34 骨粗鬆症治療を目指したコンドロイチン硫酸の機能解析</b>	<b>北川 裕之</b>
-------------------------------------	--------------

**【目的】** 骨粗鬆症に代表される骨吸収性疾患は、骨リモデリングのバランスに異常が生じた疾患の一つで、破骨細胞による骨吸収が進み、骨芽細胞による骨形成が追いつかなくなることが主な原因である。その治療には、ビスホスホネート製剤を始めとする破骨細胞の働きを抑える薬剤が主に選択されているが、破骨細胞の機能抑制は、骨吸収に共役した骨形成にも悪影響を及ぼすことが知られている。したがって、骨粗鬆症のより有効な治療法を確立するためには、骨形成および骨吸収に関わる細胞分化過程の制御メカニズムを体系的に理解する必要がある。コンドロイチン硫酸鎖は、骨組織の主要な細胞外マトリックス成分であることから、骨芽細胞分化と破骨細胞分化を包括的に制御し、骨形成ならびに骨吸収の両イベントの仲介役として機能していることが十分期待される。そこで本研究では、破骨細胞分化過程におけるコンドロイチン硫酸鎖の役割と制御メカニズムの解析を試みた。

**【方法・結果】** 骨芽細胞非存在下での破骨細胞分化誘導系 (RAW264.7 および骨髄由来マクロファージ) を用いた解析から、コンドロイチン硫酸鎖の発現量が破骨細胞の分化の進行に伴い減少すること、この減少がコンドロイチン硫酸生合成酵素・分解酵素の機能発現とよく相関することを見出した。興味深いことに、コンドロイチン硫酸鎖の発現を減少させると、多核化を指標とした破骨細胞の形成が有意に亢進した。一方で、破骨細胞の分化は、骨芽細胞によって産生される特定のコンドロイチン硫酸サブタイプによって負に制御されることがわかった。これらのことから、破骨細胞の分化・成熟は、細胞自律的なコンドロイチン硫酸鎖の代謝調節と骨芽細胞より供給されるコンドロイチン硫酸サブタイプを介した細胞非自律的な抑制メカニズムのバランスによって成り立っていることが示唆された。

コンドロイチン硫酸 (CS) 鎖による破骨細胞分化・成熟過程の制御メカニズム

