

29【E】1005

骨粗鬆症治療薬の薬理学的基盤:PTHとビスホスホネート

Pharmacological basis of anti-osteoporosis: PTH and bisphosphonates

○小井田 雅夫¹, 福山 亮¹, 出雲 信夫², 福島 徹³, 中牟田 弘道¹(¹摂南大・薬・薬理学,²第一薬大・薬理学,³山之内製薬)

市販の多様な骨粗鬆症治療薬のうち作用機構既知のものは少ない。強力な骨形成促進効果が周知の PTH (1-34) と、強力な骨折防止効果が証明されたビスホスホネート (BPs) を中心に、臨床で有用な薬物に共通した作用機構の存在について考察する。PTH (1-34) の作用点は骨芽細胞 (OB) の Gs と Gq 共役型の PTH/PTHrP 受容体 (PTH-R) である。培養 OB 系を用いた実験で、Gs/cAMP/PKA 経路への入力は OB の分化・成熟を抑制し、Gq/PLC 経路への入力は促進するが、骨量増加効果に至る機構は不明であったが、Gs/cAMP/Epac 経路への入力 OB 分化・成熟を促進し、PKA 経路と拮抗関係にあることが判明した。PTH は BMP2 などの存在下に OB の増殖・分化・成熟を促進し、アポトーシス防止作用も含めた OB 系の寿命延長作用によって、骨量増加に至ると考えられる。N 不含 BP は OC 障害性の代謝産物として、N 含有 BP はメバロン酸合成経路の阻害を介する small GTPases のプレニル化阻害薬という作用仮説が提唱された。一方、受容体不祥ながら、全ての BPs が Mek/Erk 系の活性化を介し、骨細胞を含めた OB 系細胞の寿命延長を介して作用することが提唱された。BPs の骨量維持効果に関する SAR は後者の作業仮説を支持している。エストロゲンの主作用点として細胞膜受容体 ER-alpha が浮上した。この受容体経由の骨量増加シグナルの一部も、PTH や BPs と同じく、Mek-Erk 経路に入力するので、臨床で有効な薬物の作用機構に、共通した骨量維持シグナリング経路の存在が示唆される。