

AL07 骨組織を中心とした多臓器間ネットワークによる生理機能調節機構 A Pivotal Role of Skeletal Tissues in the Regulation Mechanisms for Physiological Functions Mediated by Multiple Organ Networks

檜井 栄一 (Eiichi HINOI)

金沢大学医薬保健研究域薬学系

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University)

骨組織では骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収が絶えず繰り返される、いわゆる骨リモデリングが営まれており、骨の形態や機能が維持されている。このバランスが一旦破綻すると、骨大理石症や骨粗鬆症などの種々の骨代謝性疾患が引き起こされる。従来、骨組織を構成する骨芽細胞や破骨細胞は、骨の質および量を維持する機能を主に担っていると考えられてきたが、近年骨組織は、ミネラルの恒常性維持に加え、様々な新規機能を有する多くの証拠が世界中の複数の独立した研究機関から報告されている。

そこで我々は組織特異的な遺伝子改変マウスを作成し、その遺伝学的な手法と分子生物学および薬理学的な手法を組み合わせることにより、骨組織を中心とした多臓器間クロストークによる生理機能調節機構の解明を試みることにした。その結果、骨組織から分泌されるタンパク質であるオステオカルシンが、膵臓や脂肪細胞に作用し、インスリン分泌やアディポネクチン分泌を制御していることを明らかにし、骨組織が糖代謝や脂質代謝を内分泌作用により調節する可能性を世界に先駆けて提唱した。さらに我々は、脂肪細胞から分泌されるレプチンが、中枢神経系に作用し、交感神経系を介して骨組織に発現するオステオカルシンの活性を調節し、膵臓からのインスリン分泌を制御していることもあわせて明らかにした。

我々が明らかとしたこのような事実は、糖脂質代謝に関して、骨組織と脂肪組織が従来考えられていた以上により緊密に関係していることを示すものである。さらに、脂肪組織—中枢神経系—骨組織—膵臓という多臓器間のクロストークの存在は、脂肪細胞による糖脂質代謝の重要な部分を骨組織が担っていることを示すものであり、糖脂質代謝という脊椎動物にとっての主要な生理機能の調節機構に、骨組織を含む多臓器間のクロストークが不可欠であることを示している。我々が明らかとした一連の研究成果は、脊椎動物におこるすべての生理機能の調節機構には、従来考えられてきた以上に複雑に多臓器間クロストークが関与している可能性を示唆しており、骨代謝研究領域あるいは糖脂質代謝研究領域のみならず、他の研究領域においてもその生理機能調節機構を考える点において多大な影響をもたらすものと考えられる。