骨代謝とインスリン様成長因子[†]

東 祐 輔

(帝京大学薬学部)

Key words: Bone metabolism; Bone remodeling; IGFs; IGFBPs

骨は生命にとって重要な二つの役割、すなわち身体の支持器官としての役割、およびミネラルのプールとしての役割を果たしている。それらの役割を果たすため、骨組織では複雑な調節のもとに活発な代謝が行われている。骨代謝の過程は大きく二つに区別することができる。一つは骨の成長を達成するための“モデリング”と呼ばれる過程であり、もう一つは一度造られた骨組織が壊され、そこに再び骨の形成が行われる“リモデリング”と呼ばれる過程である。ヒトでは成長期以降に骨格の成長が終結すると、全身の代謝状態に応じたりモデリングのみが行われるようになる。近年、骨粗鬆症をはじめとした代謝性骨疾患が社会的に高い関心を集め、その発症予防・治療法の確立が求められているが、それらの疾患群には常に何らかの形で骨リモデリングの異常が伴っている。本稿では、それら疾患群の発症に直接・間接に関わる骨リモデリングの機構と、その調節に重要と考えられるインスリン様成長因子の役割について概説したい。

1. 骨のリモデリングと、その調節

骨組織では常に組織の吸収（組織が破骨細胞と呼ばれる細胞により破壊されること）および形成（骨芽細胞と呼ばれる細胞により新たに骨組織が付加されていくこと）が繰り返されている。すなわち、①前破骨細胞の骨吸収予定域への遊走・破骨細胞の形成、②破骨細胞による骨の吸収、③骨芽細胞の付着・骨組織の形成、④骨芽細胞の不活性化・骨形成の終了(図)、という一連の過程が繰り返し営まれており、これを骨のリモデリングと呼ぶ。このリモデリングは個体レベルの

代謝変動に応じてさまざまに調節されている。まず、リモデリングは骨組織全体で一斉に行われているわけではなく、骨のどの部位でどの程度の頻度でリモデリングを行うのかが調節される（この調節の機序についてはほとんど明らかになっていない）。また、リモデリングにおける骨吸収・骨形成のバランス（骨の形成量が吸収量を上回ればその部位の組織量が増加し、下回れば組織量は減少することになる）の調節が行われる。この調節には副甲状腺ホルモン・活性化ビタミンD・カルシトニンといったカルシウム調節ホルモンをはじめ、性ホルモン・インスリン・グルココルチコイド・成長ホルモンといったさまざまな内分泌因子が作用することが知られている。また骨に対する加重といった物理的な刺激も影響することが知られている。これらの要因は直接骨組織中の細胞活性を調節したり、あるいは局所的な増殖因子・サイトカイン類の産生、およびその活性調節因子の産生を介して骨吸収・骨形成を調節している。

2. インスリン様成長因子と骨のリモデリング

骨のリモデリングは多数の細胞群の分化・活性調節が連鎖する複雑な過程であり、関与すると考えられる局所因子も多数にのぼる。そのなかでもインスリン様成長因子IおよびII（以下IGF-IおよびII、両者を併せて扱う際にはIGFs）が重要であると考えられる理由は以下のとおりである。①骨基質中に存在する局所因子の内、IGFsは最も多量に存在する。②IGFsは骨芽細胞により産生されるほか、破骨細胞がIGFsを産生するという報告もある。③IGFsのI型・II型受容体が骨芽細胞に発現しており、また破骨細胞にも発現しているという報告がある。④骨芽細胞はIGFs作用の調節に重要なIGF結合タンパク質（IGF binding protein; 以下IGFBP）を産生している。⑤IGFsは骨芽細胞の増殖・分化を促進する活性をもち、また破骨細胞の形成・骨吸収活性も促進することが示されている。

[†] Roles of IGF-System in Bone Metabolism
Yusuke HIGASHI (Department of Microbiology and Molecular Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University)

図 骨のリモデリング模式図

そこで以下では、骨リモデリングの各局面における IGFs の作用およびその役割について紹介したい。

(1) 骨吸収と IGFs IGF-I は破骨細胞の形成およびその活性を促進することが示されている。Slootweg ら⁽¹⁾ また Mochizuki ら⁽²⁾ は IGF-I が破骨細胞の形成を促進することを示した。さらに破骨細胞形成後も細胞当たりの骨吸収活性を IGF-I が促進することが報じられている⁽²⁾。破骨細胞に IGFs の受容体が発現しているか否かについては知見の蓄積が少ないが、ヒト骨組織で I 型受容体の発現が観察されており⁽⁴⁾、IGFs が直接破骨細胞に作用する可能性、また骨芽細胞を介して間接的に作用する可能性⁽³⁾の両方が考えられている。これらの知見より、骨芽細胞など周囲の細胞が分泌した IGFs によって*1 破骨細胞の形成が促され、骨吸収の開始が促進されることが考えられる。また破骨細胞の形成後についても、骨吸収活性が IGFs により促進され、吸収量が増大することが考えられる。

(2) 骨吸収～骨形成のカップリングと IGFs それまで骨吸収が行われていた部位にどのような機構で骨芽細胞が進出し、骨形成を行うようになるのか、詳細は不明な点が多く残されているが、IGFs はここでも重要な役割を担っている可能性が指摘されている。す

なわち、骨基質中には IGFs をはじめとした増殖因子が埋め込まれているが、骨吸収の際にそれらが掘り出され、その後の骨形成開始を促すという機構が想定されている（このように骨吸収後に骨形成を連鎖させる因子を“カップリングファクター”と呼んでいる）。IGFs 自身は骨基質に対して親和性をもたないが、IGFBP の一つである IGFBP-5 はヒドロキシアパタイトに対して高い親和性を持ち、IGFs は IGFBP-5 と結合して骨基質中に存在すると考えられている^{(5)*2}。ところが、破骨細胞の骨吸収面は強固な細胞接着によって周囲から隔離されており、掘り出された因子がどのようにして周囲に出てくるのか不明であった。最近、骨吸収で生じた I 型コラーゲン分解産物が、トランスサイトーシスにより“排出”されることが示された（図；文献(7,8)参照）。IGFs をはじめとする骨基質中の増殖因子も、同様の機構で“排出”され、近傍で作用することが予想される。また、破骨細胞自身が IGFs を産生する可能性があり⁽⁴⁾、paracrine 様式で骨芽細胞の増殖・分化を促進することも考えられる。

(3) 骨形成と IGFs IGFs が骨芽細胞の増殖・分化を促進することに関しては、IGF-I が骨芽細胞の分裂およびコラーゲン合成を促進する⁽⁹⁾、オステオカルシンの合成を促進する⁽¹⁰⁾、アルカリ性ホスファターゼ

*1 破骨細胞自身が IGFs を発現しているという報告もあり、autocrine/paracrine 様式で IGFs が作用する可能性もある⁽⁴⁾。

*2 しかし IGFBP-5 以外の IGFBP も骨組織で発現しており⁽⁶⁾、それらの骨組織における量および IGFs 結合量の比率に関しては明らかでない。

活性を上昇させる⁽¹¹⁾など、数多くの知見の蓄積がある。このとき、骨芽細胞自身が IGFs を産生することから、auto/paracrine 様式による増殖・分化の制御が考えられる。骨芽細胞による IGFs の産生は種々のホルモン・増殖因子で制御されることが報告されており、これを表 1 にまとめた。さらに力学的負荷による骨形成の促進に IGF-I が関与するという報告がある。すなわち、骨に力学的負荷を与えると、骨膜の細胞（おそらく骨芽細胞）や骨細胞に IGF-I mRNA が増加し、引き続いて I 型コラーゲン・オステオカルシンの mRNA が増加することが報告されている^(12, 13)。このように、ホルモン・増殖因子および力学的負荷の骨形成に対する作用には、骨芽細胞による IGFs 産生を介した機構が存在するものと考えられる。

また、IGFs による骨芽細胞の制御には、受容体や IGFBP の発現も大きく関与する。IGF 受容体の発現

制御に関してはまだ知見が少ないが、培養骨芽細胞でエストロゲンにより I 型受容体の発現が上昇する⁽¹⁴⁾、活性化ビタミン D により I 型受容体の発現が上昇する⁽¹⁵⁾などの報告がある。II 型受容体の発現制御についてはほとんど知見がない。IGFBP については、現在知られる 7 種類の結合タンパク質のうち、IGFBP-1~6 の発現が報告されている^(16, 17)。その産生はやはり種々のホルモン・増殖因子で制御され（表 2）、IGFs の作用を修飾することによって骨リモデリングの制御に関与することが考えられる。IGFBP に関して現在までに報告されている IGFs 作用への影響を表 2 にまとめたが、この生理的な意義については不明な点が多い。このほか IGFBP を特異的に分解する酵素活性が報告され、注目を集めている⁽¹⁸⁾。すなわち IGFs が結合タンパク質と結合して生理的に不活性な状態であるときに、分解酵素が結合タンパク質を分解して IGFs を

表 1 骨芽細胞による IGFs 産生に影響する因子

IGFs 産生を…	促進	処理条件により	抑制
		促進・抑制の両報告のあるもの	
	成長ホルモン エストロゲン プロゲステロン TGF- β IL-1 PGE ₂	PTH 活性化 vitamin D	グルココルチコイド bFGF PDGF

表 2 骨芽細胞における IGFBP 産生に影響する因子、および各 IGFBP の IGFs 作用に対する影響

	IGFBP の産生に影響する因子		IGFs の骨芽細胞に対する作用を…
	産生促進	産生抑制	
IGFBP-1	グルココルチコイド		影響なし
IGFBP-2	活性化 vitamin D PTH	インスリン グルココルチコイド	抑制
IGFBP-3	成長ホルモン エストロゲン PTH IGF-I	グルココルチコイド	促進
IGFBP-4	活性化 vitamin D PTH グルココルチコイド	IGF-I	抑制
IGFBP-5	PTH IGF-I	グルココルチコイド	促進

注) IGFBP-6 については骨芽細胞による産生の報告があるものの、産生調節および骨芽細胞に対する作用についてほとんど知見がないため割愛した。

free にし、作用を発現させるという機構が予想されている。また IGFBP-5 についてはそれ自身が骨芽細胞に作用するという報告もある⁽¹⁹⁾。

以上のような知見を総合すると、IGFs はリモデリングのさまざまな局面で非常に多岐にわたる作用を発揮するといえる。IGFs の産生・作用を制御する因子の数多さを考え合わせると、IGFs が種々のホルモン・増殖因子の second messenger として機能しており、発現のタイミングや共存する他の因子との相互作用によって、その多彩な作用が“使い分け”されているといえるのではないだろうか。

3. 代謝性骨疾患と IGFs

現在まで、IGFs そのものが原因となるような骨の疾患は知られていない。一方で、骨組織中の IGFs 発現に影響するようなホルモン・増殖因子に関して何らかの異常が存在すると、IGFs 産生への影響を介して骨リモデリングに異常をきたすことが想定される。例えば、グルココルチコイドの長期投与により骨量が著しく減少することが知られているが、このとき骨形成の活性は著しく低下している⁽²⁰⁾。その機序として、骨芽細胞による IGF-I 産生がグルココルチコイドで抑制されるという機構が考えられている⁽²¹⁾。また、閉経後骨粗鬆症のモデル動物である卵巣摘出ラットを用いた解析では、骨組織における IGF-I 遺伝子発現量が増加しており、閉経後に観察される骨リモデリング活性の急激な亢進（骨量減少の一因と考えられている）に IGF-I の産生亢進が関与している可能性が示されている⁽⁶⁾。

5. おわりに

骨はその性状から、生化学的また細胞生物学的な研究の対象として取り扱いがむずかしい器官であった。その中であって、早期に培養法が確立された骨芽細胞に関する知見が特に先行してきた観があった。しかし最近になって破骨細胞の分離培養法が確立され、また骨細胞の分離培養法が報告されるなど、骨代謝を担う他の重要な細胞群に関してもそうした解析が行える状況になってきた。IGFs が骨組織において非常に多様な生理作用をもつ可能性を述べてきたが、今後それぞれの細胞群における詳細な解析、および異なる細胞群間での相互作用の解析などを通して、IGFs 作用の“使い分け”をさらに明らかにしていけるものと期待される。また本稿では全く触れなかったが、IGFs は循環中

にも高濃度で存在しており、末梢で作用するものと考えられている。実際、IGFs を皮下あるいは血中に投与すると骨代謝に対しても作用する⁽²²⁾。また、前述のように骨基質中には IGF-I、-II 共に埋め込まれているが、それらの量比は循環血中に存在する IGF-I、-II の量比と近いことが知られており⁽²³⁾、これは骨基質中に循環血中の IGFs が移行する可能性を示すものである。循環血中に存在する IGFs がどのように骨組織に作用し、骨組織で局所的に産生される IGFs との役割の違いはどこにあるのかについては全く明らかでなく、今後の大きな課題であろう。

- (1) M. C. Sloodweg, W. W. Most, E. van Beek, L. P. C. Schot, S. E. Papapoulos, and C. Lowik: *J. Endocrinol.*, **132**, 433-438 (1992).
- (2) H. Mochizuki, Y. Hakeda, N. Wakatsuki, N. Usui, S. Akashi, T. Sato, K. Tanaka, and M. Kamegawa: *Endocrinology*, **131**, 1075-1080 (1992).
- (3) P. A. Hill, J. J. Reynolds, and M. C. Meikle: *Endocrinology*, **136**, 124-131 (1995).
- (4) J. Middleton, N. Arnott, S. Walsh, and J. Beresford: *Bone*, **16**, 287-293 (1995).
- (5) C. Bautista, D. J. Baylink, and S. Mohan: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **176**, 756-763 (1991).
- (6) Y. Higashi, A. Takenaka, S. I. Takahashi, and T. Noguchi: *Br. J. Nutr.*, **75**, 811-823 (1996).
- (7) S. A. Nesbitt and M. A. Horton: *Science*, **276**, 266-269 (1997).
- (8) J. Salo, P. Lehenkari, M. Mulari, K. Metsikko, and H. K. Vaananen: *Science*, **276**, 270-273 (1997).
- (9) T. L. McCarthy, M. Centrella, and E. Canalis: *Endocrinology*, **124**, 301-309 (1989).
- (10) E. Canalis and J. B. Lian: *Bone*, **9**, 243-246 (1988).
- (11) C. Schmid, T. Steiner, and E. R. Froesh: *FEBS Lett.*, **244**, 328-332 (1984).
- (12) D. M. Raab-Cullen, M. A. Thiede, D. N. Petersen, D. B. Kimmel, and R. R. Recker: *Calcif. Tissue Int.*, **55**, 473-478 (1994).
- (13) J. M. Lean, C. J. Jagger, T. J. Chambers, and J. W. Chow: *Am. J. Physiol.*, **268**, E318-E327 (1995).
- (14) T. K. Gray: *J. Steroid Biochem.*, **34**, 285-287 (1989).
- (15) H. Kurose, K. Yamaoka, S. Okada, S. Nakajima, and Y. Seino: *Endocrinology*, **126**, 2088-2094 (1990).
- (16) S. Mohan and D. J. Baylink: *J. Bone Miner. Res.*, **6**, S141 (1991).
- (17) R. Okazaki, B. L. Riggs, and C. A. Conover: *Endocrinology*, **134**, 126-132 (1994).
- (18) S. K. Durham, M. C. Kiefer, B. L. Riggs, and C. A. Conover: *J. Bone Miner. Res.*, **9**, 111-117 (1994).

- (19) D. L. Andress and R. S. Birnbaum: *J. Biol. Chem.*, **267**, 22467-22472 (1992).
 - (20) M. F. Prummel, W. M. Wiersinga, P. Lips, G. T. B. Sanders, and H. P. Sauerwein: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **72**, 382-386 (1991).
 - (21) A. M. Delany and E. Canalis: *Endocrinology*, **136**, 4776-4781 (1995).
 - (22) K. J. Ibbotson, C. M. Orcutt, S. M. D'Souza, C. L. Paddock, J. A. Arthur, M. L. Jankowsky, and R. W. Boyce: *J. Bone Miner. Res.*, **7**, 425-432 (1992).
 - (23) C. A. Frolik, L. F. Ellis, and D. C. Williams: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **151**, 1011-1018 (1988).
-