



2013年5月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

感覚神経が骨の健康維持に重要

～ 感覚神経を標的にした新たな骨粗鬆症治療薬の開発に期待～

慶應義塾大学医学部腎臓・内分泌・代謝内科の研究グループ（竹田秀 医学部特任准教授、伊藤裕 教授ら）は同医学部生理学教室、東京医科歯科大学、埼玉医科大学、米国シンシナティ小児病院の研究グループと共同で骨の感覚神経が骨量の維持に重要な働きをしていることを解明しました。これまで骨と感覚神経の関係についての研究はほとんど行われていませんでした。本研究グループは骨に数多くの感覚神経（注1）が侵入していること、また、この骨内の感覚神経が骨代謝（注2）を調節し、骨粗鬆症の発症や骨の再生に関わっていることを世界で初めて明らかにしました。今後は骨の感覚神経を標的とした新たな骨粗鬆症治療薬開発への応用が期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature」オンライン版に2013年5月5日（英国時間）に掲載されます。本研究は、最先端・次世代研究開発支援プログラム(NEXT Program)、科学研究費補助金、グローバルCOEプログラムなどの助成によって行われました。

1. 研究の背景

骨の健康は骨を作る細胞（骨芽細胞）による骨形成と骨を吸収する細胞（破骨細胞）による骨破壊のバランス（骨代謝）を保つことによって維持されています。骨粗鬆症は「骨の強度の低下によって、骨折のリスクが高くなる骨の障害」のことで、近年の高齢化社会の急速な進展にもなって、我が国における骨粗鬆症患者は1,300万人にも達することが予測されています。特に75歳以上の女性のうち2人に1人は骨粗鬆症であるといわれています。また、骨粗鬆症の進行による骨折は、寝たきりの原因となり、QOL（生活の質）を低下させ、死亡率を高めることがわかっています。骨粗鬆症に対する有効な治療薬の開発には骨代謝のメカニズムを様々な視点から研究し、骨の健康維持メカニズムを解明することが不可欠になっています。

骨代謝はホルモンなどにより、調節されていることが昔から知られています。また、最近では神経によっても骨代謝が調節を受けることが明らかにされつつあります。しかし、そのメカニズムについては、未解明な部分が多く残されています。

2. 主な研究の概要

本研究グループは神経再生において注目されているセマフォリン 3A (注 3) に着目し、研究を行いました。まず、神経においてセマフォリン 3A を欠落したマウス (神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウス) の骨組織を調べたところ、骨の細胞自体には異常がないにもかかわらず、骨密度が低下した骨粗鬆症様の病態を呈していることがわかりました (図 1)。さらに解析を進めると、正常のマウスでは骨に数多くの感覚神経が侵入しているが、神経においてセマフォリン 3A を欠落したマウス (神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウス) ではその侵入が低下しており、そのために骨粗鬆症を発症したことが明らかとなりました (図 2)。

さらに、骨への感覚神経の侵入が低下したマウスでは、骨の障害に対する再生能力が大きく低下していることがわかりました (図 3)。

こうして、骨が出来るときに感覚神経系が骨に侵入してくることが、健康な骨の発達や、怪我の後の骨の再生、治癒に重要であることがわかりました。

これは骨に感覚神経が侵入し、骨代謝を調節するという、新しい骨代謝調節機構を証明した画期的な発見であると考えます (図 4)。

3. 今後の発展

現在、骨粗鬆症に用いられている治療薬は骨の破壊を抑える薬がほとんどであるため、骨の形成を促す薬の開発が求められています。本研究グループによって得られた知見から、骨に侵入していく感覚神経を増やすことで骨の再生を促す作用があることがわかりました。今後はこの成果を基にした新しい骨粗鬆症治療薬の開発につながることを期待されます。

4. 論文について

“Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations”

「セマフォリン 3A は感覚神経支配を介して骨量を制御する」

Toru Fukuda, Shu Takeda, Ren Xu, Hiroki Ochi, Satoko Sunamura, Tsuyoshi Sato, Shinsuke Shibata, Yutaka Yoshida, Zirong Gu, Ayako Kimura, Chengshan Ma, Cheng Xu, Waka Bando, Koji Fujita, Kenichi Shinomiya, Takashi Hirai, Yoshinori Asou, Mitsuhiro Enomoto, Hideyuki Okano, Atsushi Okawa, Hiroshi Itoh

【参考図】

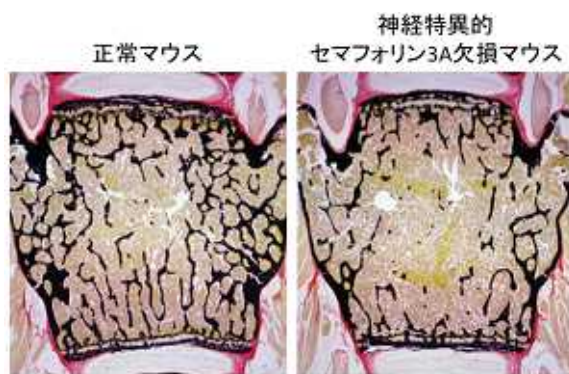


図 1 : 神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウスは骨量が低下し、骨粗鬆症様の病態を呈する。
脊椎の前額断の組織写真 黒い部分が石灰化した骨を表す。

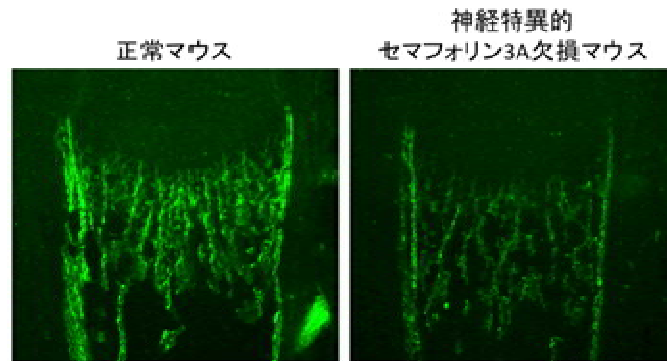


図 2：神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウスでは感覚神経の骨への侵入が低下している。
脛骨断面の蛍光組織写真 緑の蛍光部分が感覚神経を表す。

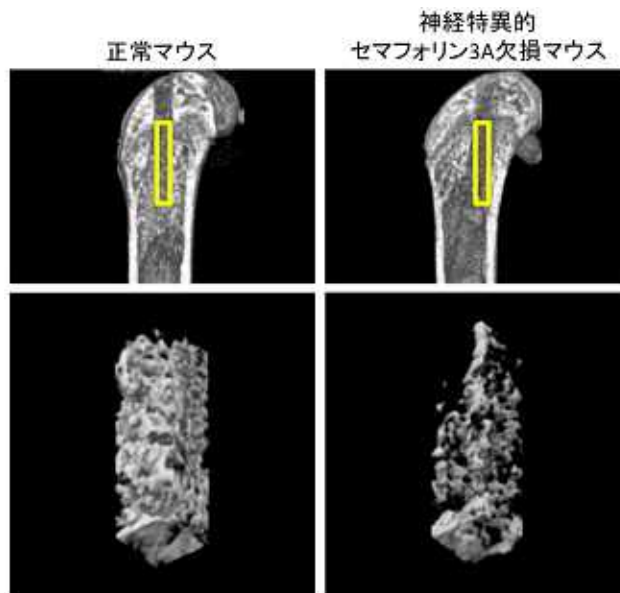


図 3：神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウスでは骨再生能力が低下している。
写真上：マウスの大腿骨にワイヤーで穴をあけ、1 週後に再生した骨（黄棒）をマイクロCTを用いて解析を行った。
写真下は黄棒部分の拡大図。神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウスでは再生した骨が少ない。

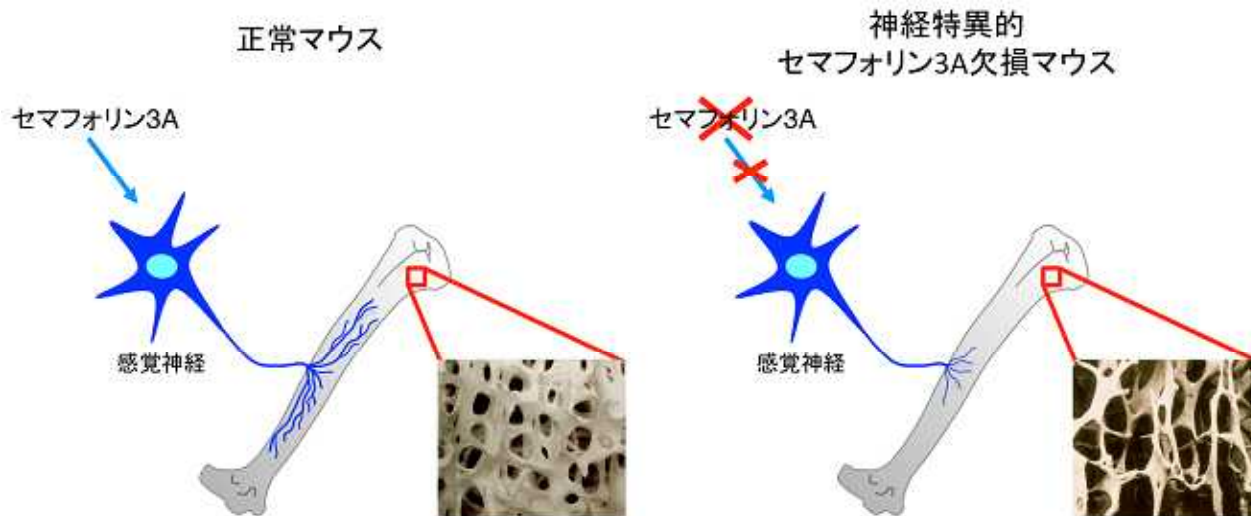


図 4：骨へ侵入している感覚神経が骨代謝を調節する。
 左：正常マウスでは感覚神経が骨に侵入し、骨が健康に発達する。
 右：一方、神経特異的セマフォリン 3A 欠損マウスでは感覚神経の骨への侵入が低下し、骨粗鬆症様の病態を呈する。

【用語解説】

注 1：感覚神経

体や内臓の感覚（痛覚、温覚、冷覚等）の信号を伝える神経。

注 2：骨代謝

古い骨を壊して破壊し（骨吸収）その場所に新しい骨を作る（骨形成）ことにより、血清中のカルシウムの値を調節すると共に骨の強度を保つこと。

注 3：セマフォリン 3A

神経突起の伸長を制御する因子。胎児期での神経回路を作る過程に関係しているほか、免疫系の調節にも関係していることがわかっている。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌・代謝内科学教室

竹田 秀(たけだ しゅう) 特任准教授

TEL : 03-5363-3796 FAX : 03-3359-2745

Email : shu-tky@umin.ac.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学

信濃町キャンパス総務課:富田

〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>