

## Section 9

### 骨・軟骨

骨は石灰化した結合組織で、細胞としては骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞などがあり、細胞外マトリックスは組織の大部分を占める無機成分のほかに、有機成分として線維（Ⅰ型コラーゲンが主体）および線維間基質（非コラーゲン性タンパク質やプロテオグリカンなど）が存在する。骨は支持組織としての重要な機能のほかに、カルシウムやリンの貯蔵所として体液の塩類濃度を調節する役割も果たしている。また、骨組織は破骨細胞と骨芽細胞の協同作用によるリモデリングによって、常に新しい組織に置換され続けている。

軟骨は血管と神経を欠く特殊な結合組織で、軟骨細胞のほか、有機成分としてⅡ型コラーゲンを主体とする線維およびプロテオグリカンやグリコサミノグリカンなどの線維間基質によって構成されている。軟骨組織はその線維の種類や量によって、硝子軟骨、弾性軟骨、線維軟骨に分けられる。軟骨組織は、細胞間基質のコロイド的性質によって固有の硬さと細胞の代謝が保たれている。胎生期の骨格の大部分は軟骨で占められているが、出生後次第に石灰化が進み骨組織に置換され、骨格における軟骨の占める割合は減少し、その局在も限定される。

緻密骨の断面  
ハバース管と呼ばれる層構造



# 骨・軟骨

## 骨・軟骨の構成成分

### 1 骨・軟骨の組成

骨を構成する成分は歯の象牙質やセメント質に類似し、組織の大部分を占める無機質と、細胞成分や細胞外マトリックス成分(線維と線維間基質)などの有機質からなる。軟骨は細胞成分と細胞外マトリックス成分からなる。

### 1 骨の無機成分

骨の無機成分の主体はCaとPであるが、そのほかCO<sub>2</sub>、MgやNa、Clなどの多種の微量元素を含んでいる(184ページ参照)。

骨や歯の無機質の基本構造はヒドロキシアパタイト結晶であり、結晶の大きさはエナメル質では大きく、骨と象牙質ではそれよりも小さい(188ページ参照)。しかし、骨のアパタイト結晶は非常に大きな表面積を持ち、また、周囲の溶媒中のイオンとの交換が盛んであったり、結晶中に格子欠陥が存在することから、その組成は一定でない。

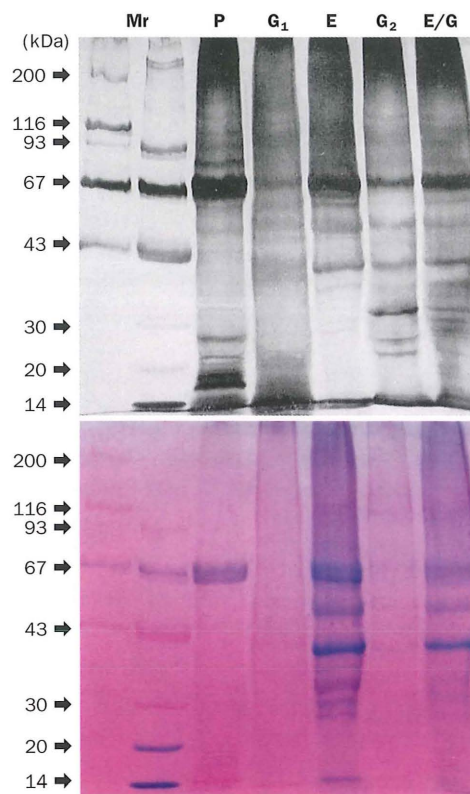
### 2 骨の有機成分

骨の有機成分(細胞外マトリックス成分)は主に骨芽細胞によって産生される。その主体となるのはタンパク質と多糖体であり、骨の形成に重要な役割を演じている。**構成タンパク質はⅠ型コラーゲンが大部分を占め**、線維間にはグリコサミノグリカンや低分子量のプロテオグリカン(デコリンやビグリカン)が存在している。

そのほかの非線維成分として、血清由来のタンパク質や骨Glaタンパク質(オステオカルシン)、マトリックスGlaタンパク質、オステオネクチン、骨シアロタンパク質、オステオポンチンなどの骨タンパク質が存在する。(これらの成分の構造や機能については186～187ページを参照)

### 3 軟骨の有機成分

軟骨の有機成分は主に軟骨細胞によって産生される。その主体となるのは、線維成分としてのⅡ型コラーゲンと、線維間を埋めるグリコサミノグリカンやプロテオグリカンである。軟骨に存在するプロテオグリカンは、骨や象牙質のものとは異なり、分子量がきわめて大きい。すなわち、分子量約20万のコアタンパク質に約100本のコンドロイチン硫酸鎖(1本の分子量は約2万)と約50本のケラタン硫酸鎖(1本の分子量は約5000)がコアタンパク質のセリン残基を介して結合し、またコアタンパク質の末端にはヒアルロン酸が結合した分子量約250万の基本単位が数多く集合し、**分子量約3500万の巨大な凝集体**を形成している(結合組織の項161ページを参照)。



#### 骨タンパク質の電気泳動による分離パターン

グアニジン塩酸、EDTA、グアニジン塩酸を用いて3段階に分けてウサギの歯槽骨から抽出した骨タンパク質。写真上は泳動後のゲルの銀染色像、写真下はStains-all染色像。ミネラルに結合した骨タンパク質の大部分はEDTA抽出画分(E)にみられ、負電荷性物質であるためにStains-allで青色に染まる。一方、コラーゲン線維や細胞表面に結合したタンパク質は2回目のグアニジン塩酸によって抽出される画分(G<sub>2</sub>)にみられ、Stains-allではピンク色に染まる。P:リン酸塩緩衝液による抽出画分、G<sub>1</sub>:グアニジン塩酸抽出画分(1回目)、E:EDTA抽出画分、G<sub>2</sub>:グアニジン塩酸抽出画分(2回目)、E/G:グアニジン塩酸で抽出後、EDTA/グアニジン塩酸溶液で抽出した画分。

# 骨・軟骨

## 骨・軟骨の構成成分

## 2 骨・軟骨を構成する細胞

骨には細胞成分として骨芽細胞、骨細胞および破骨細胞が存在し、軟骨には軟骨細胞が存在する。骨芽細胞と軟骨細胞はそれぞれ骨と軟骨の形成に関与し、破骨細胞は骨の吸収に関与する。これらの細胞の増殖や分化は、種々の成長因子やサイトカインによって制御されている。

## 1 骨芽細胞 osteoblast

骨芽細胞は線維成分をはじめ種々の細胞外マトリックス成分を合成・分泌し、骨の形成に関与する。骨芽細胞によって最初にできる未石灰化骨を類骨といい、コラーゲン線維、プロテオグリカンに富んでいる。骨芽細胞は、類骨層を介して骨組織の表面に単層に配列し（この時期の骨芽細胞を lining cell という）、動物種や年齢、代謝活性およびホルモンの影響によりその大きさや形態が変化する。また骨芽細胞は破骨細胞の分化誘導にも重要な役割を果たしている。

### 骨芽細胞の生化学的な特徴

- ◆ 細胞は球形、立方形あるいは円錐形で、敷石状に配列している。（休止期では線維芽細胞様すなわち紡錘状を呈している）
- ◆ 石灰化物形成能を有する。
- ◆ 高いアルカリホスファターゼ（ALPase）活性を有する。  
→ ALPaseは石灰化開始時期に局所のリン酸濃度を押し上げ、ATPやピロリン酸などの石灰化阻害物質を除去する。
- ◆ 高いI型コラーゲン合成能を有する。  
→ 線維間の隙間（hole zone）から最初にアパタイト結晶の析出が起こる。
- ◆ 副甲状腺ホルモン、活性型ビタミンD、エストロゲンなどに対する受容体を持つ。
- ◆ オステオカルシンやオステオポンチンなどの非コラーゲン性タンパク質の合成能が高い。  
→ オステオカルシンは骨に特異なタンパク質である。
- ◆ TGF- $\beta$ 、BMPなどのサイトカイン産生能を有する。

### 軟骨と骨の細胞の起源

骨と軟骨の細胞はいずれも未分化間葉系細胞から分化する。多分化能を持ったこの細胞は、まず骨原性と血液原性の間葉系細胞に分かれる。骨原性の細胞からは軟骨細胞、骨芽細胞、骨細胞が分化する。血液原性の細胞からはCFU-S（血液幹細胞）、CFU-M（単球/マクロファージの前駆細胞）を経て前駆破骨細胞が分化し、それが融合して破骨細胞になる。

（鈴木不二男：代謝 19(9)：222, 1982, 改変）

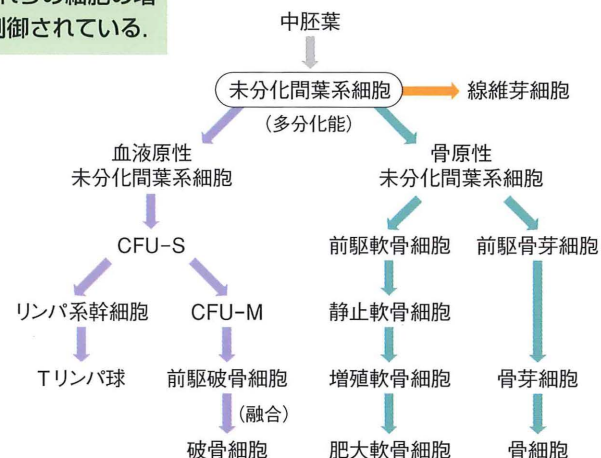
### MEMO

### TGF- $\beta$ （トランスフォーミング成長因子 $\beta$ ）

TGFには $\alpha$ と $\beta$ の2種類があり、TGF- $\beta$ にはさらに5種類のサブタイプ（ $\beta_1 \sim \beta_5$ ）が存在する。骨基質中にはTGF- $\beta_1 \sim \beta_3$ がいずれも不活性型として蓄積され、骨吸収の際に破骨細胞が放出する酸によって活性化される。骨芽細胞の増殖およびコラーゲン合成を促進し、破骨細胞に対しては抑制的に作用する。

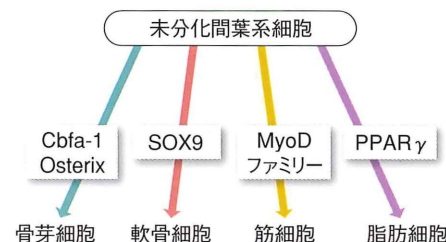
### BMP（骨形成タンパク質）

現在までに8種類（BMP-1～8）が確認され、BMP-1を除く他のすべてはTGF- $\beta$ スーパーファミリーに属し、2量体を形成して作用を発現する。未分化間葉系細胞を活性化することによって軟骨性骨化を促す。骨芽細胞によって合成・分泌され、骨基質中に蓄積されている。骨吸収に伴って骨基質中から遊離し、骨芽細胞への分化を促して骨形成を促進させる。

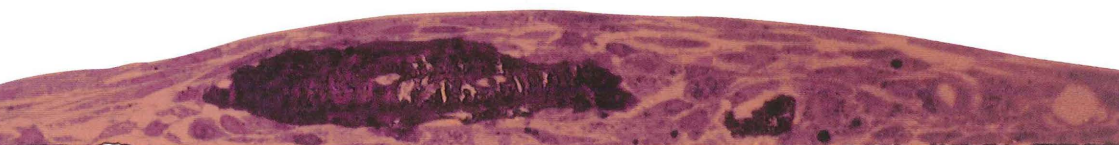


### 間葉系細胞の分化の決定に重要な転写調節因子

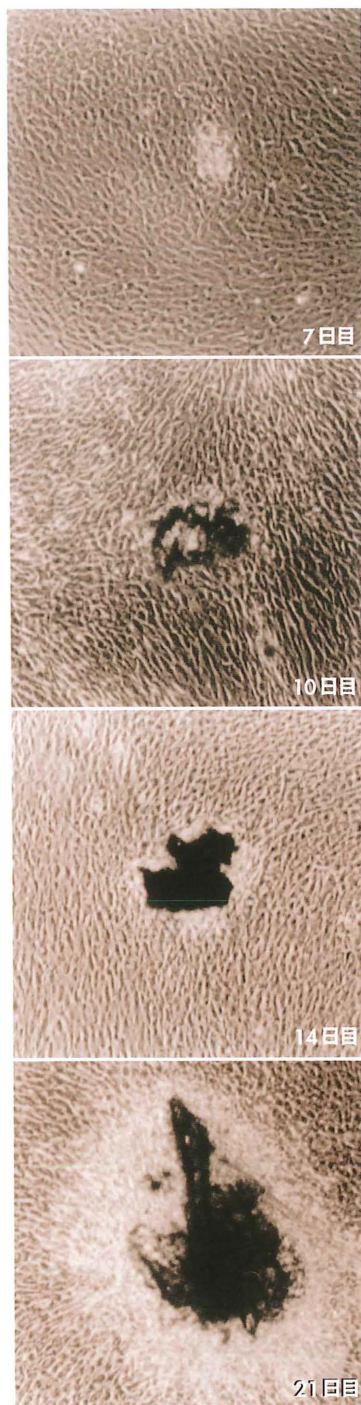
未分化間葉系細胞の分化の振り分けは、それぞれの組織に特異的な転写因子によって制御されている。



ウサギ歯槽骨由来細胞が形成した石灰化物 縦断面、中央の黒く染色された石灰化物の周囲を骨芽細胞様細胞が取り囲んでいる。







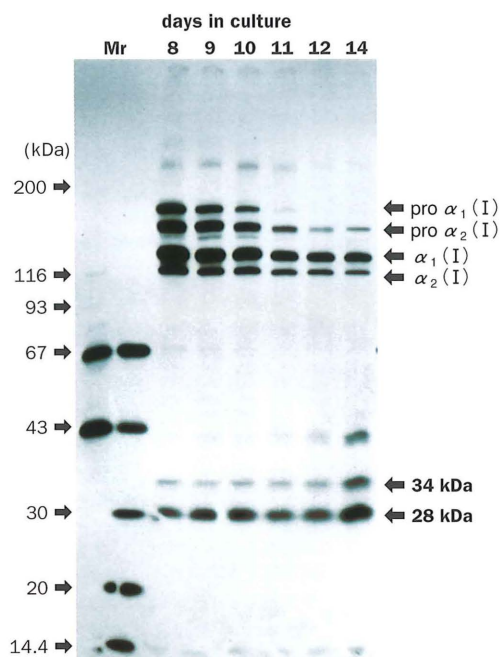
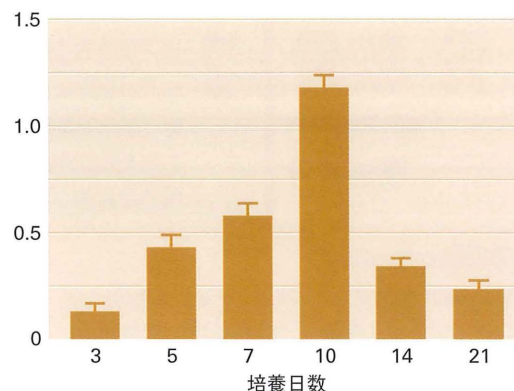
### ⑤ ウサギ歯槽骨由来細胞の石灰化物形成過程

培養7日目には細胞の小さな塊 (nodule) が観察され、10日目にはアリザリン赤に薄く染色された石灰化 nodule となる (石灰化の開始時期)。石灰化 nodule は14日目、21日目にはさらに成長する。

### ⑥ 同時期のアルカリホスファターゼ活性値の変動

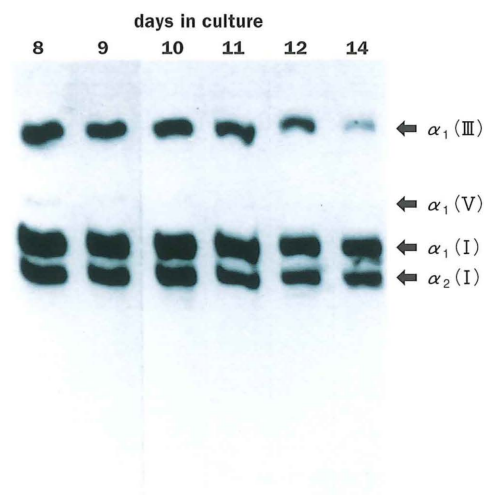
左図に示した石灰化の開始時期と考えられる培養10日目に最大活性値に達し、以後急激に低下する。この結果から、アルカリホスファターゼは石灰化初期に深く関与していることが推察される。

ALPase活性値 (mU/細胞数  $10^4$  個)



### ⑦ 石灰化物形成に伴うプロコラーゲンからコラーゲンへのプロセスの変動

I型プロコラーゲンの  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  鎖からコラーゲン分子へのプロセスは、左図に示した石灰化の開始時期と考えられる培養10日目から11日目にかけて急激に速くなる。34 kDa および 28 kDa は、それぞれ I 型プロコラーゲンの C 末端 (分子量 3万 4000) および N 末端プロペプチド (分子量 2万 8000) である。



### ⑧ 石灰化物形成に伴うコラーゲン型の変動

骨組織中には I 型コラーゲンしか存在しないが、ウサギ歯槽骨由来の骨芽細胞様細胞は *in vitro* で I 型コラーゲンのほか III 型コラーゲンや V 型コラーゲンを少量産生する。しかし、培養日数に伴う石灰化物の成長に従って、III 型や V 型コラーゲンの占める割合は次第に減少する。



## 2 骨細胞 osteocyte

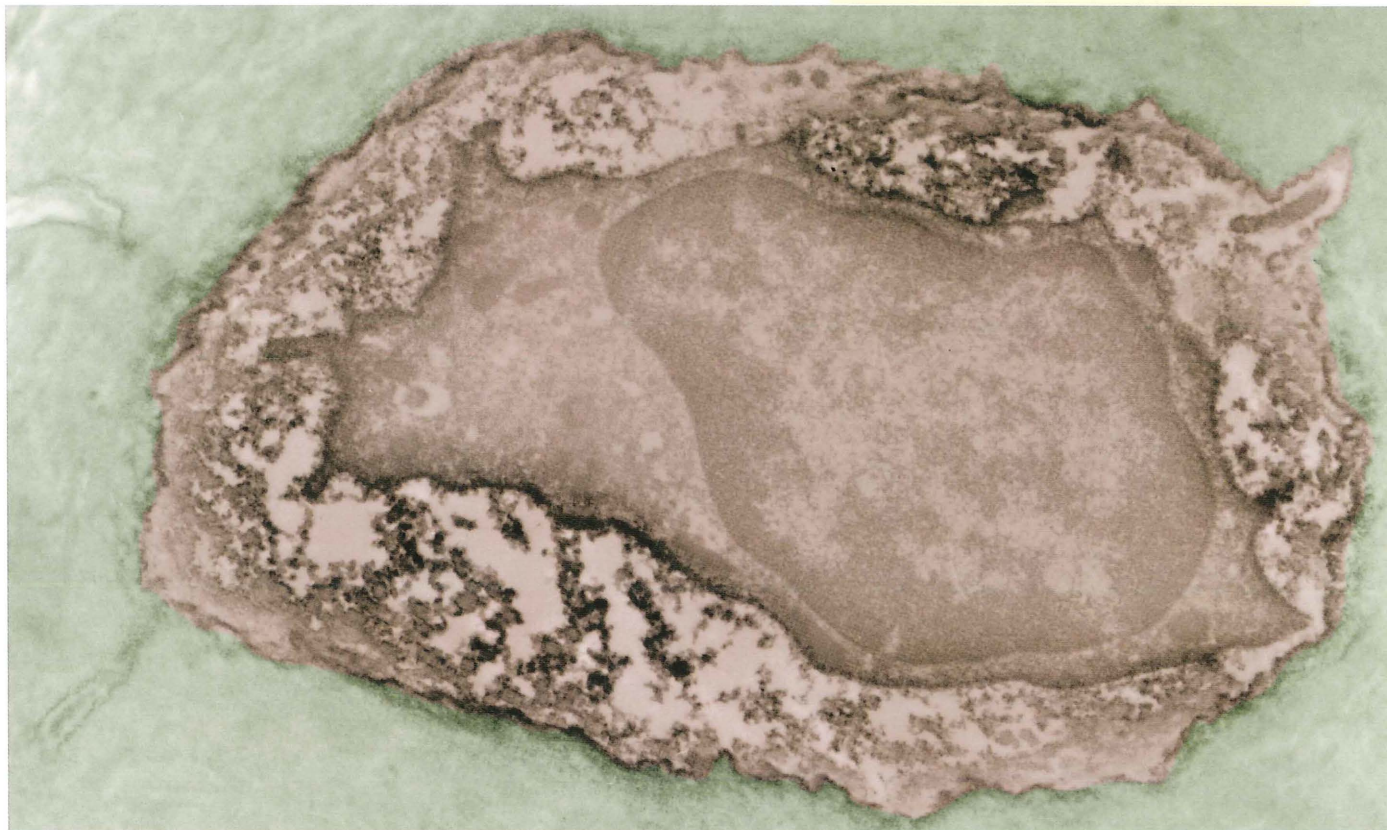
骨芽細胞は、自ら分泌した骨基質中に埋め込まれて骨細胞になる。骨細胞はその形態的な特徴から形成型骨細胞、吸収型骨細胞、変性骨細胞の3種類に分けられる。形成型骨細胞は幼若骨細胞とも呼ばれ、骨形成の活発な骨表面に近接して局在し、分泌細胞としての形態的特徴を示す。吸収型骨細胞は成熟骨細胞に相当し、リソソーム(水解小体)やゴルジ体がよく発達し、明瞭な境界線で囲まれた骨小腔は幼若骨細胞に比べて大きい。変性骨細胞は吸収型骨細胞よりさらに深部の骨基質中に局在し、核濃縮など細胞変性像を示すことが多い。

骨細胞に共通した形態的特徴の1つとして、多数の細胞突起がある。これらの突起は隣接する骨細胞や骨芽細胞と互いに結合し、骨細管の中軸をなしている。骨細胞の突起を介した細胞間の連絡構造は、骨表面にある骨芽細胞に達した種々の情報を、骨の深部に位置する骨細胞まで伝達するのに役立っている。

### 骨細胞の電子顕微鏡写真

ラット長骨の切片をコンドロイチナーゼABCで消化後、コンドロイチン4硫酸/デルマタン硫酸の切株を認識する2B6抗体による染色像。骨細胞の細胞表面、骨小腔のコラーゲン線維、骨小腔壁に強い免疫反応がみられる。

(Takagi, et al.: J. Histochem. Cytochem. 39; 41-50, 1991)

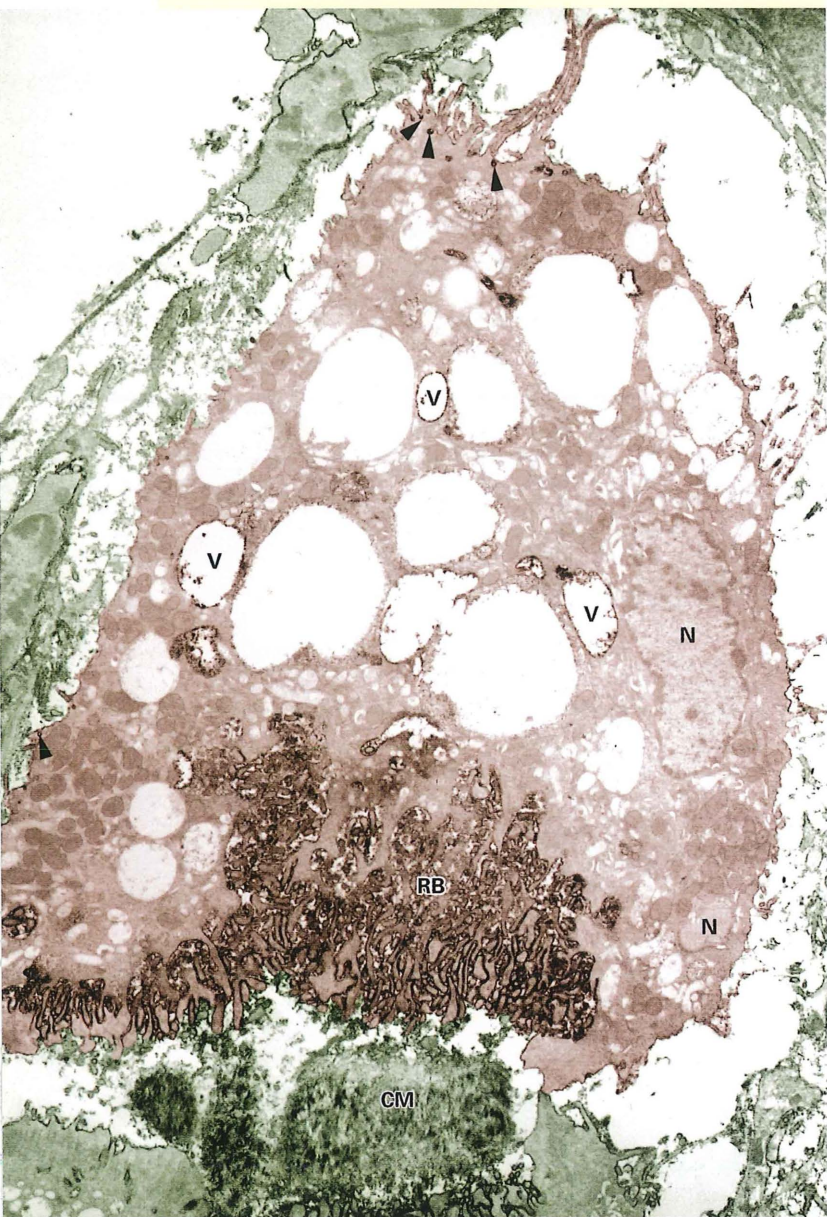




### 破骨細胞の電子顕微鏡写真

ラット長骨の切片のレクチン(PNA:糖鎖の $\beta$ -D-ガラクトースと結合)染色像。波状縁(RB)とその周辺部に強い反応がみられる。細胞質は多数の空胞(V)で満たされている。核(N)は不規則な外形を呈し、クロマチンは辺縁に局限している。CM:石灰化した骨マトリックス、矢印:リソソーム。

(Takagi, et al.: J. Histochem. Cytochem. 36: 95-101, 1988)

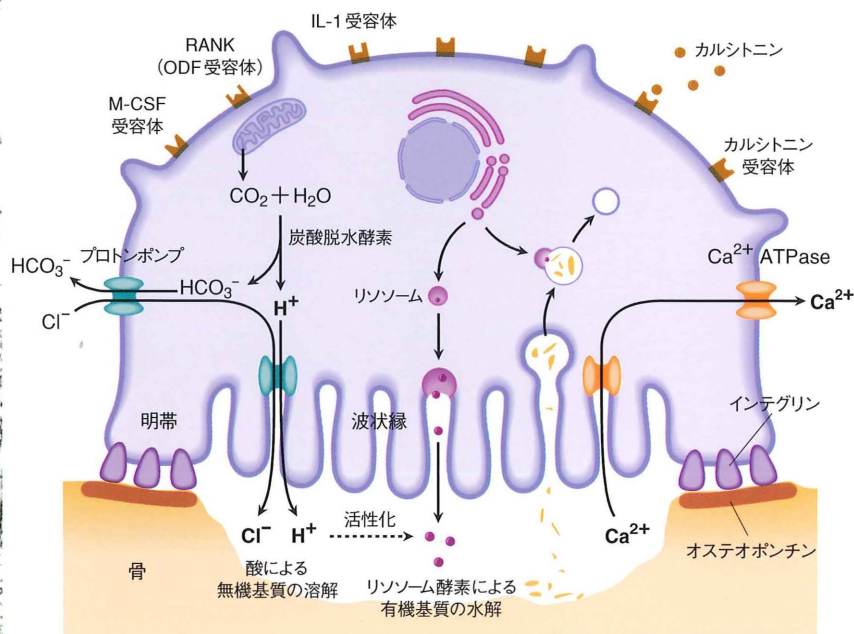


## 3 破骨細胞 osteoclast

破骨細胞は骨吸収能を有する多核巨細胞で、骨のリモデリングにおいても重要な役割を果たしている。破骨細胞は明帯と呼ばれる部分で骨梁表面に接着し、明帯に囲まれた骨の表面に波状縁(ruffled border)を形成する。その細胞質は、高い酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ活性とプロトン( $H^+$ )産生に関与する炭酸脱水酵素(Ⅱ型)活性を持つ。骨吸収の際には、波状縁から多量のタンパク質分解酵素や酸を放出する。また、破骨細胞の細胞表面にはカルシトニン受容体があり、その結合によって波状縁は消失し骨吸収作用は低下する。

### 破骨細胞の生化学的な特徴

- ◆ 骨吸収能を有する。
- ◆ カルシトニンに対する受容体を持つ。
- ◆ 高い酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRAP)活性を有する。  
→ TRAP活性はカルシトニンの結合によって低下する。
- ◆ プロトン( $H^+$ )産生に関与する炭酸脱水酵素Ⅱ型活性が高い。
- ◆ 破骨細胞活性化因子(OAF)によって活性化される。
- ◆ オステオポンチン合成能を有する。



### 破骨細胞の機能

リソソーム酵素により有機質を水解し、 $H^+$ により無機質を溶解する。

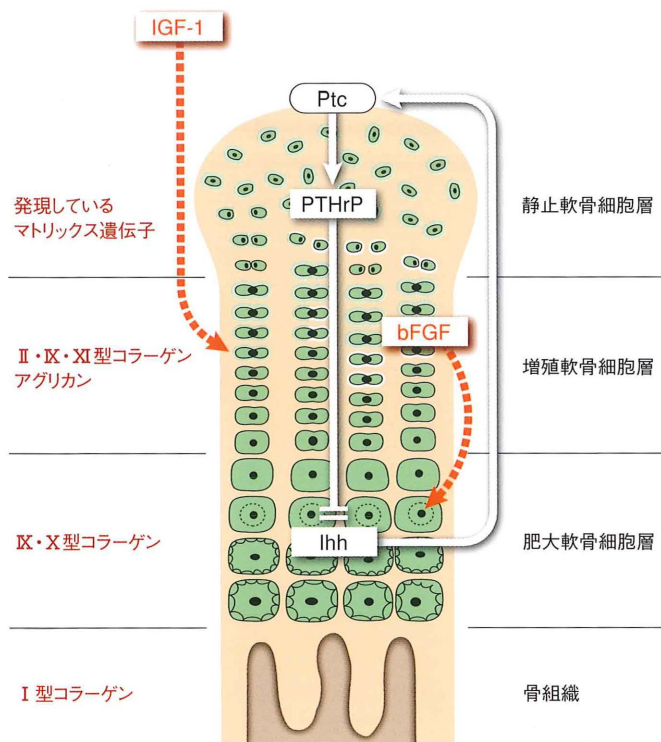


## 4 軟骨細胞 chondrocyte

軟骨を構成する細胞外マトリックス成分は、いずれも軟骨細胞によって合成・分泌される。軟骨細胞は、骨原性未分化間葉系細胞の分化によって生じた細胞であるが、骨芽細胞とは違った分化の道筋をたどり、静止軟骨細胞→増殖軟骨細胞→肥大軟骨細胞の順に分化する。

### 軟骨細胞の生化学的な特徴

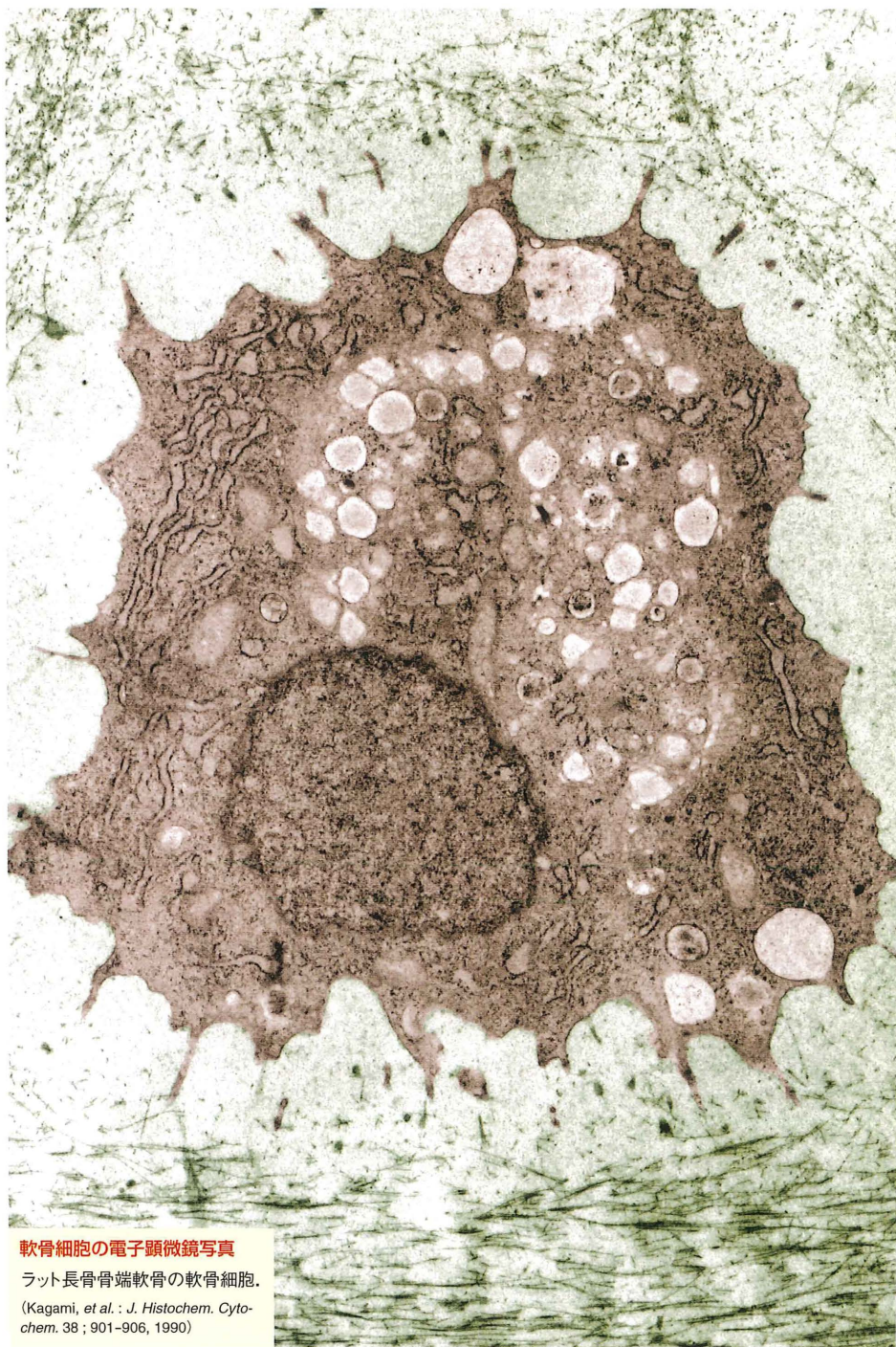
- ◆ 高いⅡ型コラーゲン合成能を有する。
- ◆ プロテオグリカンやグリコサミノグリカンの合成能が高い。



### ④ 軟骨細胞の分化を調節する因子

軟骨細胞の増殖や分化は、成長ホルモンの刺激を受けた肝臓から分泌されるIGF-1(ソマトメジンC)や、軟骨細胞自身が産生する塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)、あるいはBMPなども関与する。

一方、肥大軟骨細胞が産生するIndian hedgehog(Ihh)は、その受容体Patched(Ptc)を発現している軟骨膜の細胞に作用し、関節軟骨膜における副甲状腺ホルモン関連ペプチド(PTHrP)の産生を促す。PTHrPは、Ihhを発現する直前の肥大軟骨細胞の増殖を抑制する。



軟骨細胞の電子顕微鏡写真

ラット長骨骨端軟骨の軟骨細胞。

(Kagami, et al. : J. Histochem. Cytochem. 38 ; 901-906, 1990)



# 骨・軟骨

## 骨形成と骨吸収

### 3 骨の形成

骨形成には、直接骨形成を行う「膜性骨化」と、まず軟骨が作られそれが骨に置換する「軟骨性骨化」の2つの仕組みがある。骨基質の石灰化は、歯の象牙質やセメント質と同様に、基質小胞性石灰化とコラーゲン性石灰化の2段階で行われる。

#### 1 膜性骨化(直接骨化)

膜性骨化では、結合組織性の骨膜に含まれる未分化の間葉系細胞が骨芽細胞に直接分化して骨形成が行われる。骨芽細胞は、I型コラーゲンと少量の非コラーゲン性タンパク質を合成・分泌して類骨を形成する。さらに、基質小胞の助けを借りてカルシウムとリン酸を濃縮し、類骨に石灰沈着をもたらす。骨芽細胞の一部は、石灰沈着した骨梁の中に埋め込まれて骨細胞となる。膜性骨化は、頭蓋骨のような表皮に近い扁平な骨の形成時にみられる。

#### 2 軟骨性骨化(間接骨化)

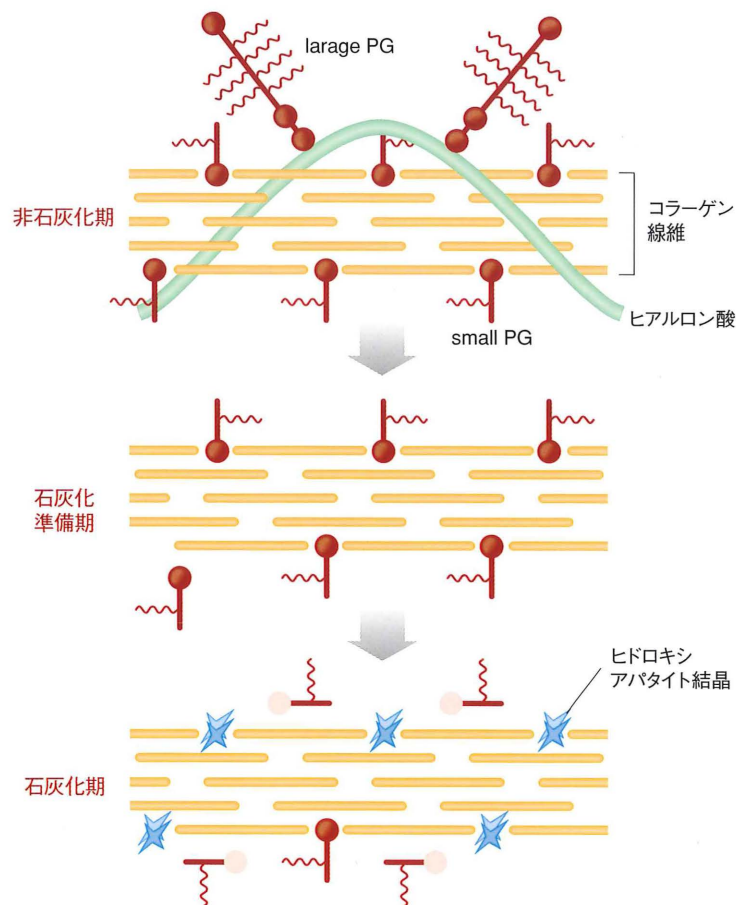
軟骨性骨化では、まず軟骨が先に作られ、それが骨に置換される。軟骨性骨化は、四肢の長骨を中心に内骨格で広範囲に認められる。肥大軟骨細胞によって形成された軟骨マトリックスに多数の基質小胞が出現し、石灰化が始まる。ただし、軟骨マトリックスには多量のプロテオグリカンが存在するため、石灰化はごく軽度にしかならない。この頃、幼若な血管と未熟な間葉系細胞が骨化中心に向かって侵入し、間葉系細胞の一部は骨芽細胞に分化して骨形成が促進される。

#### 3 骨基質の石灰化

骨基質の石灰化は、まず基質小胞性の石灰化が起こり、次いでコラーゲン性の石灰化が起こると考えられている。

**① 基質小胞性石灰化** 骨芽細胞由来の基質小胞内に血中CaおよびPが蓄積・濃縮されてヒドロキシアパタイト結晶が形成される。基質小胞は、間葉性の硬組織の石灰化開始に重要な役割を果たしており、エナメル質の石灰化ではみられない。

**② コラーゲン性石灰化** 基質小胞内で成長した結晶が膜外に出て、コラーゲン分子の隙間(hole zone)と結合して結晶核となり、骨基質の石灰化が開始される。コラーゲン分子の隙間には、デコリンのような分子量の小さいプロテオグリカンが結合しており、骨基質の石灰化はプロテオグリカン量の増減によっても影響を受ける。



#### 骨基質の石灰化の過程

非石灰化期では、コラーゲン線維の周囲に分子量の大きいプロテオグリカン(large PG)の付いたヒアルロン酸(HA)が結合し、またコラーゲン分子の隙間には分子量の小さいプロテオグリカン(small PG)が結合している。石灰化準備期になるとlarge PGやHAが消失する。石灰化期では、コラーゲン分子の隙間にヒドロキシアパタイト結晶がsmall PGと置換して結合する。

(竹内靖博ほか:日本骨代謝学会雑誌 7(1); 12, 改変)



# 骨・軟骨

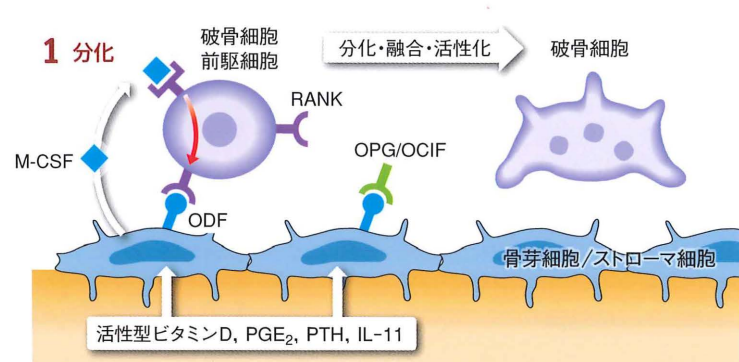
## 骨形成と骨吸収

### 4 骨の吸収

骨吸収において主たる役割を果たしているのは、血液幹細胞由来の破骨細胞である。破骨細胞はまず骨表面に接着したのち、タンパク質分解酵素や酸を放出して骨吸収を行う。破骨細胞による骨吸収は、種々のホルモンやサイトカインによって調節されている。

#### 1 破骨細胞の活性化調節機構

破骨細胞の分化の調節には、骨芽細胞が密接に関わっている。骨芽細胞が、副甲状腺ホルモン(PTH)、活性型ビタミンDあるいはプロスタグランジンなどの骨吸収促進因子の刺激を受けると、マクロファージコロニー刺激因子(macrophage colony stimulating factor; M-CSF)を合成・分泌すると同時に、細胞表面に破骨細胞分化因子(osteoclast differentiation factor; ODF)を発現する。M-CSF受容体をもつ破骨細胞前駆細胞にM-CSFが結合すると、細胞表面にODF受容体(RANK)を発現する。ODFとRANKが直接結合することで、前駆細胞から成熟破骨細胞への分化・融合と活性化が起こる。なお、骨芽細胞はODFのほかに、RANKと構造が酷似するdecoy(おとり)である破骨細胞分化抑制因子(osteoprotegerin; OPG / osteoclastogenesis inhibitory factor; OCIF)を分泌し、破骨細胞活性化の調節を行っている。



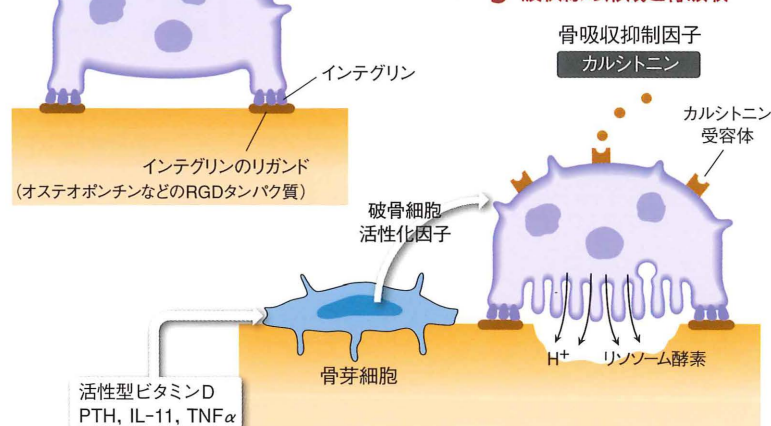
#### 2 破骨細胞による骨吸収

破骨細胞はまず、その細胞膜にある接着分子であるインテグリンが、骨マトリックスに存在するオステオポンチンなどのRGD(アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)配列をもつリガンドを認識して骨表面へ接着する。接着面(明帯)によって、周囲から閉鎖された微小環境が破骨細胞と骨表面の間に形成されると、その部位に波状縁が発達し、炭酸脱水酵素(Ⅱ型)によって作られたプロトン( $H^+$ )がプロトンポンプによって細胞外にくみ出される。微小環境内はpH 4程度の酸性条件が持続的に保たれ、骨ミネラルの溶解が始まる(ハウシブ窩の形成)。さらにカテプシンLなどのリソソーム酵素が分泌され、有機性の骨マトリックスが分解される。酸性条件下では、カテプシンLはコラーゲンも分解する。

#### 2 骨表面への接着



#### 3 波状縁の形成と骨吸収



#### 破骨細胞の分化と機能発現の仕組み

活性型ビタミンDは、単球/マクロファージ系の細胞の分化と融合を促進する一方、骨芽細胞に作用してマトリックス成分、補体成分、酵素などの合成を促す。これらの因子により破骨細胞への分化が促進される。分化した破骨細胞は、インテグリンにより細胞接着タンパク質を介して骨基質に接着して骨吸収を行う。骨吸収促進因子による破骨細胞の活性化は、骨芽細胞を介して起こる。一方、カルシトニンは破骨細胞に直接結合して機能を抑制する。

#### 骨吸収促進因子

活性型ビタミンD( $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ )  
副甲状腺ホルモン(PTH)  
PTH関連ペプチド(PTHrP)  
プロスタグランジン $E_2$ ( $PGE_2$ )  
インターロイキン(IL-1, IL-6, IL-11)

#### 骨吸収抑制因子

カルシトニン



# 骨・軟骨

## 骨形成と骨吸収

### 5 骨のリモデリング

ヒトの骨格は、生まれてから死ぬまで絶えずその一部は破骨細胞により吸収され、また骨芽細胞によって新しく形成されている。しかし、骨の肉眼的な形状は変わらず、その変化は光学顕微鏡的なレベルで起こる。

#### 骨のリモデリング bone remodeling

骨組織は、骨吸収と骨形成による動的な平衡状態を保ちながら、絶えず古い骨組織を新しく作り替えている。これを骨のリモデリングと呼ぶ。骨吸収と骨形成は連続して起こることから、骨吸収の際に骨芽細胞を活性化して骨形成を促進する因子（カップリングファクター）の存在も示唆されている。

#### リモデリングの過程

**1 休止期** 休止期にある骨は、lining cell と呼ばれる休止状態の骨芽細胞によって覆われている。

**2 活性化期** lining cell が副甲状腺ホルモン、活性化ビタミンDあるいはプロスタグランジンなどの骨吸収促進因子の刺激を受けると、破骨細胞分化因子（ODF）を発現し、ODF-RANK システム

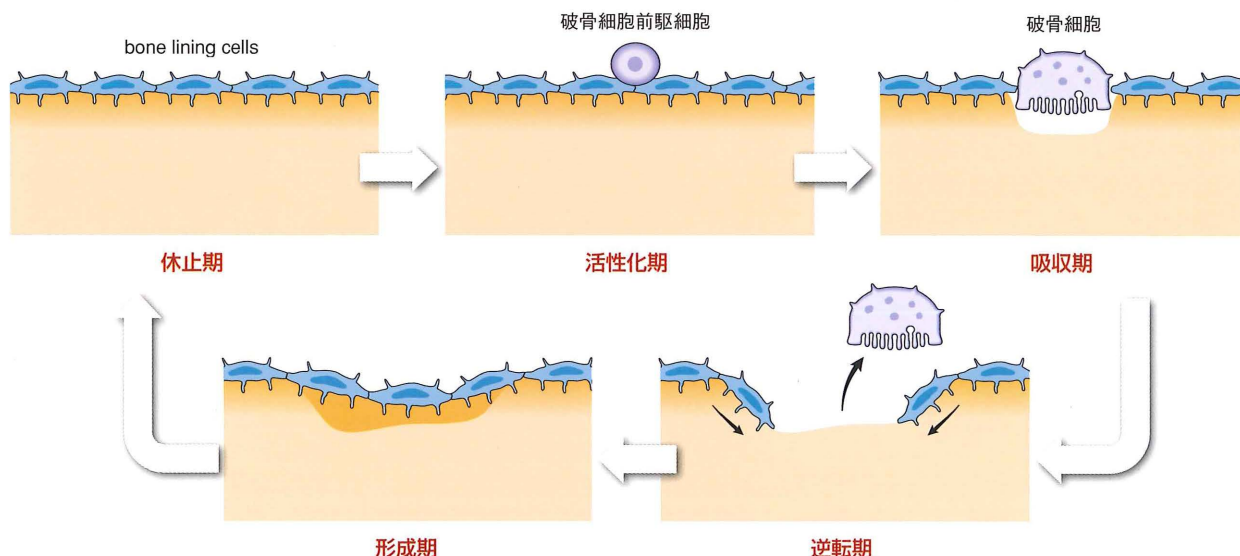
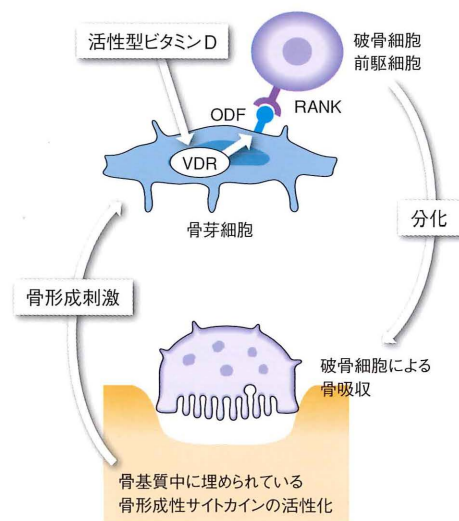
によって、破骨細胞前駆細胞を成熟破骨細胞へと分化させる。

**3 吸収期** 分化した破骨細胞は、骨塩の露出した骨表面へと誘導される。この際、骨基質中のオステオポンチンと破骨細胞のインテグリン受容体との相互作用の重要性が示唆されている。破骨細胞の波状縁部から種々のタンパク質分解酵素や酸が分泌され、石灰化基質の破壊が起こる。

**4 逆転期** 骨基質中から BMP や TGF- $\beta$  などのカップリングファクターが遊離し、破骨細胞の分化や機能発現を抑制し、反対に骨芽細胞の分化や機能発現を促進させる。

**5 形成期** 骨吸収窩に骨芽細胞が移動し、再び新たな骨組織を形成する。骨芽細胞の一部は骨基質中に埋め込まれて骨細胞となり、他は骨表面に残り lining cell となる。

#### ④ 活性化型ビタミンDによる骨のリモデリングサイクルの活性化



#### ⑤ 骨のリモデリング



# 骨・軟骨

## 骨形成と骨吸収

### 6 血清カルシウムの調節機構

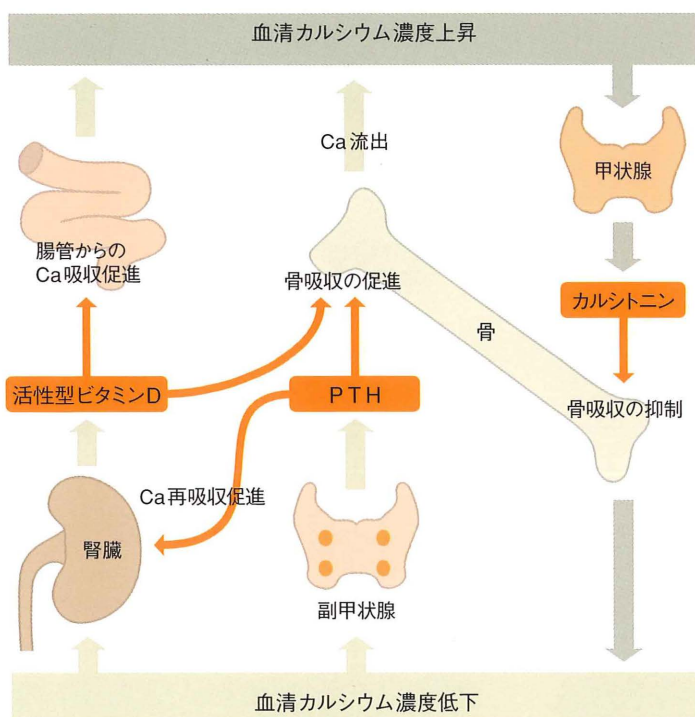
ヒトの血清Ca濃度はきわめて厳格に9～10 mg/dL (約2.5 mM)に保たれている。このCa恒常性の維持には、十二指腸(Caの取り込み口)、骨(Caの貯蔵庫)、腎臓(Caの排泄口)の3つの臓器と、活性型ビタミンD、副甲状腺ホルモン、カルシトニンの3つのホルモンが関与している。

#### ④ カルシウム調節ホルモンの標的器官

	十二指腸	骨	腎臓
活性型ビタミンD	●	●	
副甲状腺ホルモン		●	●
カルシトニン		●	

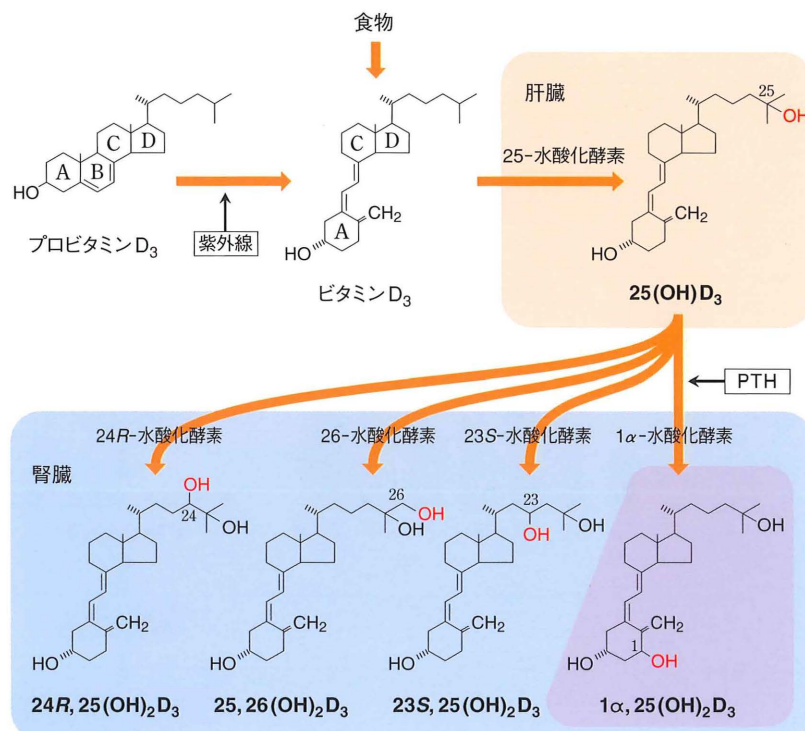
#### ④ 血清Ca濃度の調節機構

血清Ca濃度が低下すると、副甲状腺から副甲状腺ホルモン(PTH)が分泌される。PTHは骨に作用して骨吸収を促進し、骨から血液中にCaが流出する。PTHは腎臓にも作用してCaの再吸収を促進させ、また活性型ビタミンD( $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )の生成を促進する。活性型ビタミンDは小腸に作用して腸管からのCaの吸収を促進し、また骨に作用して骨吸収を促進させる。これらの結果、血清Ca濃度は上昇する。一方、血清Ca濃度が高くなると、甲状腺からカルシトニンが分泌される。カルシトニンは骨に作用して骨吸収を抑制し、その結果血清Ca濃度は下降する。



#### ④ 生体内におけるビタミンDの代謝

コレステロールの誘導体の1つであるプロビタミンD<sub>3</sub>(7-デヒドロコレステロール)に紫外線が照射されると、ビタミンD<sub>3</sub>に変換される。ビタミンD<sub>3</sub>は肝臓に集まり、25-水酸化酵素によって25位が水酸化されて25-ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $25(\text{OH})\text{D}_3$ )となる。25(OH)D<sub>3</sub>は血中のビタミンD結合タンパクとともに腎臓に運ばれ、 $1\alpha$ -、24R-、23S-あるいは26-水酸化酵素によって水酸化される。これらのうち小腸や骨組織で作用を発現するのは、 $1\alpha$ 位が水酸化されたジヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>( $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ )であり、PTHはこの反応を促進する。





# 骨・軟骨

## 骨形成と骨吸収

### 7 代謝性骨疾患

骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、相対的に骨吸収あるいは骨形成が優位となって起こる疾患で、代表的なものに骨粗鬆症がある。

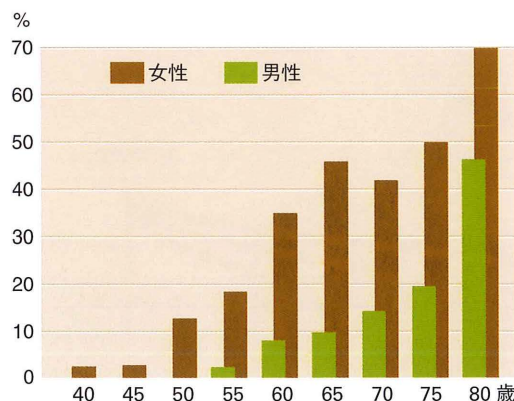
#### 1 骨粗鬆症 osteoporosis

骨粗鬆症とは、骨塩量が減少して骨梁の微細構造が変化し、骨折またはその危険性が増加した状態をいう。骨粗鬆症における骨塩量の低下は、何らかの原因で骨リモデリングにおける骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になったために生じる。

#### ① 年齢別にみた骨粗鬆症の発生頻度

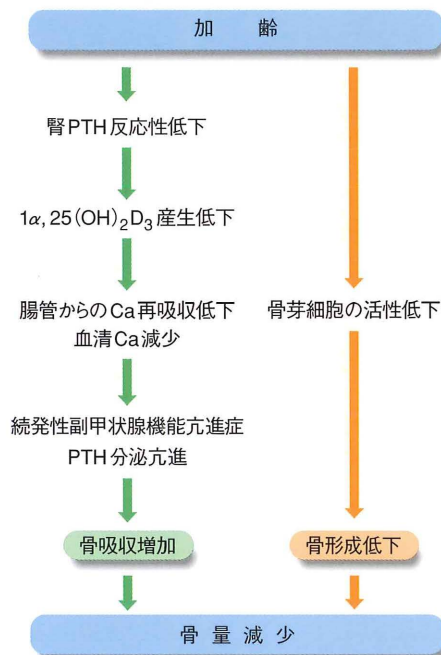
男性では70歳を過ぎないと顕著に増加してこないのに対し、女性では50歳代の閉経期を迎えた頃から段階的に増えてくる。しかし最近の調査では、ダイエット中の10～20歳代の若い女性にCa摂取不足による著しい骨量の減少がみられるという報告もある。

(折茂 肇：カルシウム・ビタミンと骨粗鬆症。メジカルビュー社、1989、p26)



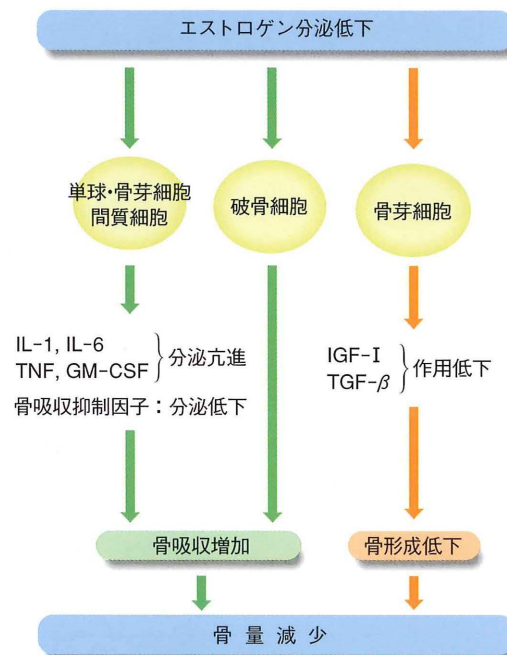
#### ② 老人性骨粗鬆症の発生機序

加齢に伴ってCa調節ホルモンのバランスが崩れ、骨芽細胞による骨形成を破骨細胞による骨吸収が上回るため、骨量が減少する。



#### ③ 閉経後骨粗鬆症の発生機序

閉経によるエストロゲン分泌量の低下によって、単球・骨芽細胞によるIL-1やIL-6などの骨吸収因子の産生量が増加し、骨吸収が促進される。一方、破骨細胞の機能亢進と骨芽細胞の機能低下によって、骨形成は抑制される。これらの結果、骨吸収と骨形成のバランスが崩れて骨吸収に傾き、骨量が減少する。





## 2 骨軟化症 osteomalacia ・くる病 rickets

骨軟化症(くる病)は、骨における石灰化障害の結果、石灰化していない骨基質、いわゆる類骨組織が過剰に骨の中に存在する病態で、発症因子が多数あることから症候群の1つとみなされている。ただし、くる病は成長期の骨格に、骨軟化症は骨格成長終了後に起こるものと定義されている。

## 3 骨大理石病 osteopetrosis

軟骨内骨化において、一次性類軟骨の吸収障害が起こり、正常な層板骨に置換されない先天性遺伝性家族性疾患。

## 4 Paget 病

骨吸収と骨形成が過剰に起こるため、病変部にモザイク模様の層板骨と高度の血管新生と線維化をきたす疾患。

## 5 骨形成不全症 osteogenesis imperfecta

I型コラーゲンの異常に基づく遺伝性疾患で、脆弱な骨以外に歯牙形成不全、聴力障害あるいは青色強膜などの臨床症状を伴う。

## 6 副甲状腺機能異常

**副甲状腺機能亢進** 副甲状腺(上皮小体)に腫瘍などが生じ、副甲状腺ホルモンが過剰に分泌されることにより骨吸収が亢進し、高カルシウム血症をきたす。

**副甲状腺機能低下** さまざまな病因により副甲状腺ホルモン分泌が低下し、血清カルシウム濃度の低下をきたす。臨床症状としてテタニーが高頻度にみられる。

### 骨粗鬆症の研究モデル(ラット胫骨の走査電顕像)

左: 老人性骨粗鬆症のモデル。24カ月齢ラット(B)では16カ月齢(A)に比し骨梁が細くなっている。

右: 閉経後骨粗鬆症のモデル。卵巣摘出ラット(B)では対照(A)に比し海綿骨量の減少が顕著である。

(江尻貞一: ザ・クインテッセンス 18(1); 174-175, 1999)

