

最近のトピックス

NOは骨代謝でメジャーになれるか？

“NO”_{MO} longs for Major League in bone field.

新潟大学歯学部歯科薬理学講座
川瀬知之, 池亀美華, 川島博行

Department of Pharmacology,
Niigata University School of Dentistry
Tomoyuki Kawase, Mika Ikegame, Hiroyuki Kawashima

一酸化窒素(NO)はガスである。狭心症の古典的治療薬であるニトログリセリンの作用の本体がこのNOであることはご承知のことと思うが、われわれの生体内でそれが産生されているという発見は一種の驚きをもって受け止められた。循環器薬理学の分野では比較的古くから、血管平滑筋を弛緩させる内因性の物質EDRF(endothelium-derived relaxing factor)の存在が示唆されていた。それがNOであるということが同定されてからは、その血管平滑筋における作用機序の解明が一挙に進んだ。NOはその役割から分類するとオータコイドの範疇に入れられるのかもしれないが、その生物学的半減期が非常に短いことや、特異的受容体の存在(この場合、guanylate cyclaseは除外)が確認されていないことから、その位置付けはむずかしいところである。

余談になるが、このEDRFの提唱者のひとりであるDr. Robert Furchgott(National Academyの会員で、既に名誉教授の身分)とは、縁あって筆者がMiamiにいたとき彼の傍らで仕事をさせてもらっていたことがある。彼の研究に対する情熱や厳しさは年令を感じさせないくらいであるが、そのユーモアのセンスもNew Yorkerらしく洗練されており、私が最も敬愛している研究者のひとりである。

われわれの研究テーマである骨代謝の分野においても、NOは注目されている物質のひとつである。歴史的には、まず軟骨細胞に高いNO産生活性が見い出されin vitroにおいてその分化との関係が取り上げられていたが、最近骨細胞にもNO産生能力が備わっていることが報告された。しかし、その活性は極めて低く、より鋭敏な方法をもってしてはじめて検出できる程度である。加えて、現在のところ、in vitroで骨芽細胞のNO産生活性を上昇させるためには極めて特殊な環境を用意しなければならない、という程度の理解レベルでしかない。か

といって、NOが骨代謝に関与している可能性を即否定できるわけではない。なぜなら、骨組織は骨髄・筋肉・血管などNOが豊富に存在する組織に隣接し、炎症などの刺激によって容易に大量のNOにさらされる環境にあるからである。

われわれは、(1)骨髄細胞(破骨細胞の前駆細胞でもある)のNO産生活性の調節機構、(2)骨芽細胞(および骨細胞)のNOに対する反応性について研究している。(1)において、われわれは骨髄幹細胞の分化度・分化方向とNOS(nitric oxide synthase)活性が何らかの関連性を有していることを見出した[Kawase et al. *Calcif Tissue Int* 57:359-366;1995, Kawase et al. *J Bone Miner Res* in press]。しかし、ヒトのマクロファージや顆粒球(マウスのそれとは違って)にはNO産生活性がないと主張して譲らない研究者も少なからずおり、多少議論の余地があるようだ。(2)において、われわれはNOがin vitroで骨芽細胞を活性化してその骨形成機能を向上させ、結果的に石灰化を促進させることを証明した[Kawase et al. *J Bone Miner Res* 8(Supple 1):S372;1993]。

一方、最近、イギリスのMacIntyreやイタリアのBrandiらが、あのSir John R. Vaneと組んで破骨細胞とNOの関係について精力的に研究を進めている。特に、Brandi(夏木マリによく似ている)は破骨細胞にNOSの存在を確認しており、その骨吸収機能に対するセルフコントロールの可能性も示唆している。われわれも、骨組織切片において破骨細胞にNOSの存在を確認できないものか、といろいろ工夫している最中であるが、いまだ技術上の問題からかdemonstrableなdataを得るに至っていない。

NOが骨代謝において、PGやTGF superfamilyと同様に、“key local factor”の地位を獲得するようになれるかどうかはまだ予断できない。しかし、いずれにせよ、生体内でどのような状況におかれたとき骨系細胞がNOを産生するのか、また、NOに反応するのか、ということを知ることには骨代謝について理解を深めることになると考えている。

Added

筆者がMiamiにいた頃は、“I have no data”なんてジョーク(駄洒落)を云って仲間と笑っていたものであるが、骨代謝の分野でもNOの研究競争が加熱してくるにつれ、悠長なことばかりも言うてはいられなくなってきたと思う今日この頃である。