

最近のトピックス

副甲状腺ホルモンの骨に対する作用

歯科薬理学

石川市次郎

副甲状腺ホルモン (PTH) は、骨の機能に対し、少なくとも対称的な2つの作用をもっている。第1に、破骨細胞の活性化と形態変化およびその数の増加による骨吸収作用である。第2の作用は、骨形成に対する作用で、latent response と呼ばれる作用である。

PTHの骨吸収と骨形成の相互作用

PTH の標的細胞は骨形成を行なう骨芽細胞であり、破骨細胞には PTH の受容体は認められていない。したがって、骨吸収とは、骨芽細胞から細胞と細胞の相互情報系を介して、破骨細胞性の骨吸収を誘導する現象と考えられている^{1,2)}。可能性として、骨芽細胞が PTH 刺激で PGE₂ あるいはその他の可溶性因子を産生していることが示唆されている^{3,4)}。一方、逆に PTH の骨形成作用は、骨吸収を介して、骨基質中に存在する細胞増殖性因子 (fibroblast growth factor, transforming growth factor β など) の刺激による作用と考えられている^{5,6,7)}。これらの因子が骨形成と骨吸収を相互に調節している可能性がある^{8,9)}。

PTHと細胞内 Ca²⁺ および cAMP との関連

PTH 投与で骨芽細胞中の cAMP が増加することから、cAMP がもっぱら骨芽細胞内の情報伝達物質と考えられてきた。近年、cAMP と同様に Ca²⁺ の関与が示されている。Löwik らは、各種 PTH 誘導体を用いて、骨芽細胞の cAMP 生成と細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_i) および骨吸収に対する作用を検討した。その結果、PTH の受容体は2つあり、1つは cAMP 生成系と、他方は [Ca²⁺]_i に関した系と考えた¹⁰⁾。Yamaguchi らも PTH による [Ca²⁺]_i の増加には、cAMP 依存性の系と非依存性の系があることを示している¹¹⁾。さらに、前記 Löwik らは PTH-cAMP 生成阻害剤の 9-(tetrahydro-2-furanyl) adenine (SQ 22.536) を用い、PTH によるオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) 活性誘導における Ca²⁺ と cAMP の役割りを検討した。その結果、PTH-ODC 活性誘導には [Ca²⁺]_i の関与が示され、従来の説を前進させた。すなわち、骨芽細胞には2つの PTH 受容体があり、1つは cAMP 生成系と共役し、PTH の N 末から1番目と2番目のアミノ基で活性化される。他方は Ca²⁺ 反応性で PTH の 3~34 番目の鎖で活性化されると推定した¹²⁾。

cAMP 非依存性の PTH 受容体

cAMP 非依存性受容体の機能は不明であるが、Ca²⁺

の mobilization に関連があるようである。ホルボールエステルによる ⁴⁵Ca の溶出実験から、Ca 依存性およびカルモジュリン依存性のプロテインキナーゼ C の存在が考えられる¹³⁾。この C キナーゼと共役しているホスホリパーゼ C による反応、すなわちホスファチジルイノシトールからイノシトール三リン酸 (IP₃) への代謝に対する PTH の作用について、Farndale らは、IP₃ の蓄積を観察し、cAMP 生成系とは無関係であることを示している¹⁴⁾。生成した IP₃ は、[Ca²⁺]_i の増加に関与しているものと考えられる。

骨芽細胞における PTH の作用機構の研究は急速に進み、2つの PTH 受容体の存在が考えられているが、その機能や存在部位など今後の解明が期待される。

文 献

- 1) Wong, G. L., et al. J. Biol. Chem., **259**: 4019-4022, 1984.
- 2) Chambers, T. J., et al. Endocrinology, **116**: 234-239, 1985.
- 3) McSheehy, P. M. J., et al. Endocrinology, **119**: 1654-1659, 1986.
- 4) Yang, G. Y., et al. Endocrinology, **120**: 63-70, 1987.
- 5) Centrella, M., et al. J. Biol. Chem., **262**: 2869-2874, 1987.
- 6) Pfeilschifter, J., et al. Endocrinology, **121**: 212-218, 1987.
- 7) Gehron Robey, P., et al. J. Cell Biol., **105**: 457-463, 1987.
- 8) Globus, R. K., et al. Endocrinology, **123**: 98-105, 1988.
- 9) Centrella, M., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **85**: 5889-5893, 1988.
- 10) Löwik, C. W. G. M., et al. Cell Calcium, **6**: 311-326, 1985.
- 11) Yamaguchi, D. T., et al. J. Biol. Chem., **262**: 7711-7718, 1987.
- 12) Löwik, C. W. G. M., et al. Calcif. Tissue Int., **43**: 7-18, 1988.
- 13) Abraham, D. C., et al. Calcif. Tissue Int., **42**: 191-195, 1988.
- 14) Farndale, R. W., et al. Biochem. J., **252**: 263-268, 1988.