

〈3〉 エストロゲン欠乏に起因した閉経後骨粗鬆症の発症における3型コラゲナーゼの関与 ～3型コラゲナーゼ遺伝子欠損マウスを用いた検討～

稲田 全規

東京農工大学大学院共生科学技術研究院生命機能科学部門

骨代謝は骨吸収と骨形成のバランスにより維持されており、そのバランスが壊れると骨粗鬆症を発症する。骨形成において合成されたI型コラーゲンは、骨吸収の過程で分解される。稲田はI型コラーゲン分解酵素である3型コラゲナーゼ遺伝子欠損マウス（MMP13KO）を作成し、MMP13KOマウスは骨量の増加を表現型として示すことを報告してきた。MMP13KOマウスの大腿骨は野生型に比べて骨長が短く、海綿骨量の増大が認められ、骨密度は有意な増加を示す。骨粗鬆症、特に、閉経後骨粗鬆症では骨吸収の亢進が著しく、分解されたI型コラーゲンの断片が増加することから、I型コラーゲン分解酵素であるコラゲナーゼの関与が考えられる。そこで、本研究では、MMP13KOマウスを用い、卵巣摘出術を施し、骨粗鬆症の発症の有無を調べ、骨粗鬆症の発症においてMMP13が関与するか否かを検討した。骨の解析はDEXA法による骨密度測定、及びpQCTによる海綿骨解析を行った。雌性のMMP13KOマウスおよび野生型マウスに卵巣摘出あるいは偽手術を施し、骨粗鬆症の発症モデルを用いた検討を行った。術後4週にて大腿骨の解析を行い、骨粗鬆症の発症の有無と程度を解析した。野生型マウスに卵巣摘出を施すと、2週目から骨吸収の促進が進み、4週目では有意な骨量低下を示した。一方、MMP13KOマウスではこれらエストロゲン欠乏の骨粗鬆症モデルにおいて、骨量が維持されて、骨量減少が起こらなかった。したがって、エストロゲンの欠乏に起因する骨粗鬆症による骨吸収亢進と骨量減少にはMMP13によるI型コラーゲンの分解が関与すると考えられる。

参考文献

- 1 . Gutierrez-Fernandez A, Inada M, et al. Increased inflammation delays wound healing in mice deficient in collagenase-2(MMP8). FASEB J, 21: 2580-2591, 2007.
- 2 . Takita M, Inada M, et al. Prostaglandin E receptor EP4 antagonist suppresses osteolysis due to bone metastasis of mouse malignant melanoma cells. FEBS Lett, 581: 565-571, 2007.
- 3 . Matsumoto C, Takita M, Inada M, et al. Prostaglandin E receptor EP4 antagonist suppresses lipopolysaccharide-induced osteoclast formation and inflammatory bone loss. J Health Sci, 53: 234-239, 2007.