

〈5〉血管内皮増殖因子 (VEGF) の新規機能として見出された破骨細胞形成能と閉経後骨粗鬆症との関連性について

新飯田 俊平

広島大学歯学部口腔解剖学第一講座

【目的】 血管内皮増殖因子 (VEGF) は破骨細胞の分化因子 M-CSF の作用を代償する。エストロゲン欠乏は M-CSF 産生亢進を惹起し、破骨細胞性骨吸収を亢進させる。VEGF もまたエストロゲンと深い関係にあるサイトカインであることから、エストロゲン欠乏による VEGF 依存性の破骨細胞形成亢進も起こり得ると考え以下の実験を行なった。

【方法】 M-CSF 活性を欠く osteopetrotic (op/op) マウス (8 週齢) に卵巣摘出 (OVX) あるいは偽手術 (Sham) を施し、術後 2・8 週に大腿骨を摘出した。骨吸収の評価は Azan 染色、破骨細胞の同定は TRAP 染色によって行なった。血清ならびに骨組織中の VEGF 発現の定量には、それぞれ ELISA 法、RT-PCR 法を用いた。さらに、OVX 後に VEGF の拮抗剤を投与し、大腿骨における破骨細胞数の変化を検索した。

【結果】 大腿骨における OVX 群の骨量は Sham 群に比べて明らかに減少していることが示された。破骨細胞数は Sham 群においては加齢とともに緩やかな上昇を示すが、OVX 群では急激な上昇を示し、その数はピーク時で Sham 群の 4 倍近くに達した。OVX 群 (術後 4 週) の血清 VEGF 量と骨組織中の VEGF mRNA 量は Sham 群に比べ高いことが示された。また、OVX 直後に VEGF 拮抗剤を投与した場合と、OVX 後 3 週を経過してから VEGF 拮抗剤を投与した場合のいずれにおいても大腿骨における破骨細胞数は有意に減少した。

【考察】 OVX-op/op マウスにおける骨量減少は VEGF 依存性の破骨細胞性骨吸収亢進と考えられる。また、VEGF 拮抗剤の投与実験の結果から、VEGF は破骨細胞の分化のみならず活性、生存因子としても作用している可能性が示唆された。以上から、エストロゲンは VEGF 産生を抑制的に制御していることが示唆された。