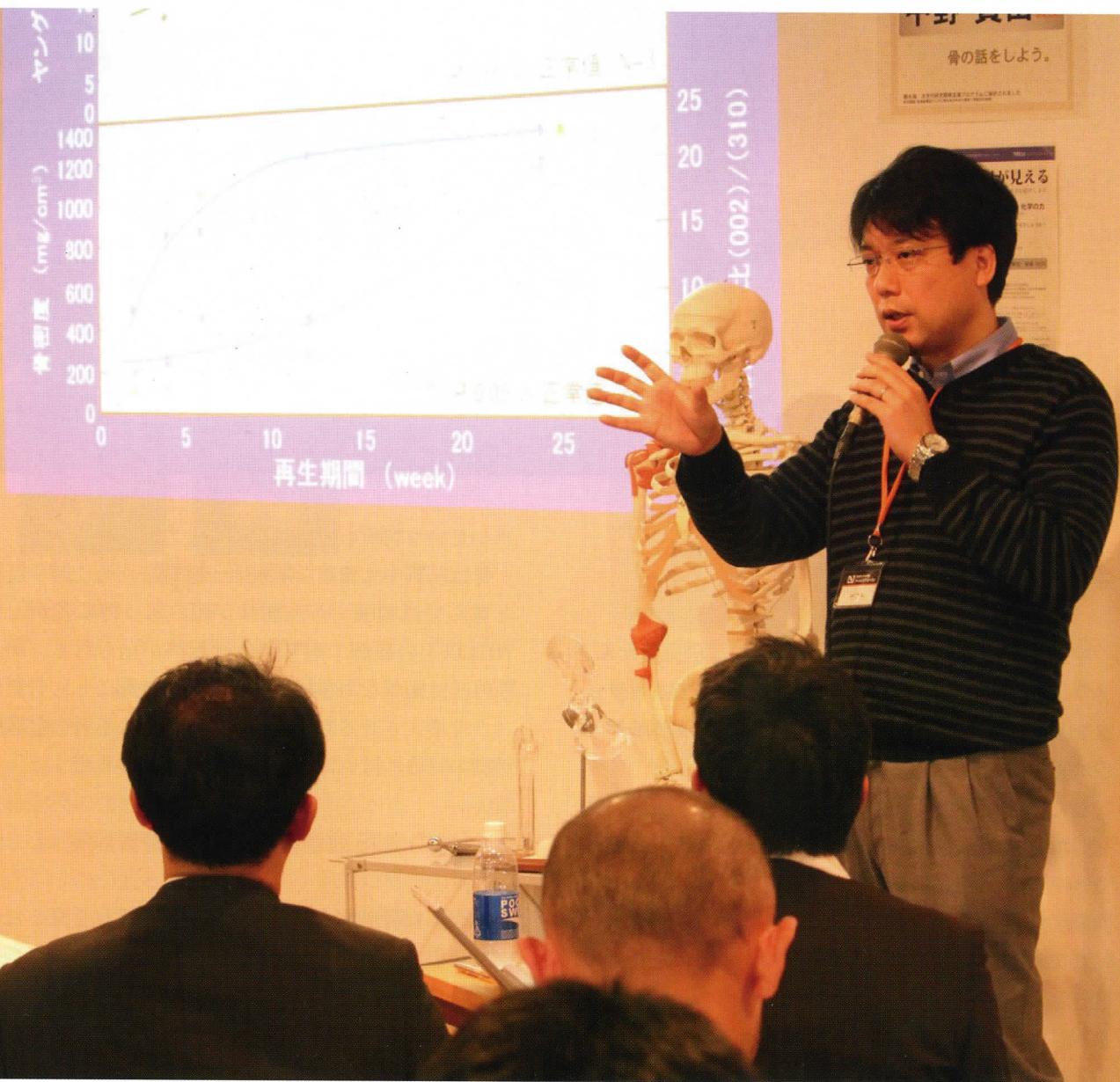


がんの骨転移の メカニズム解明を急げ

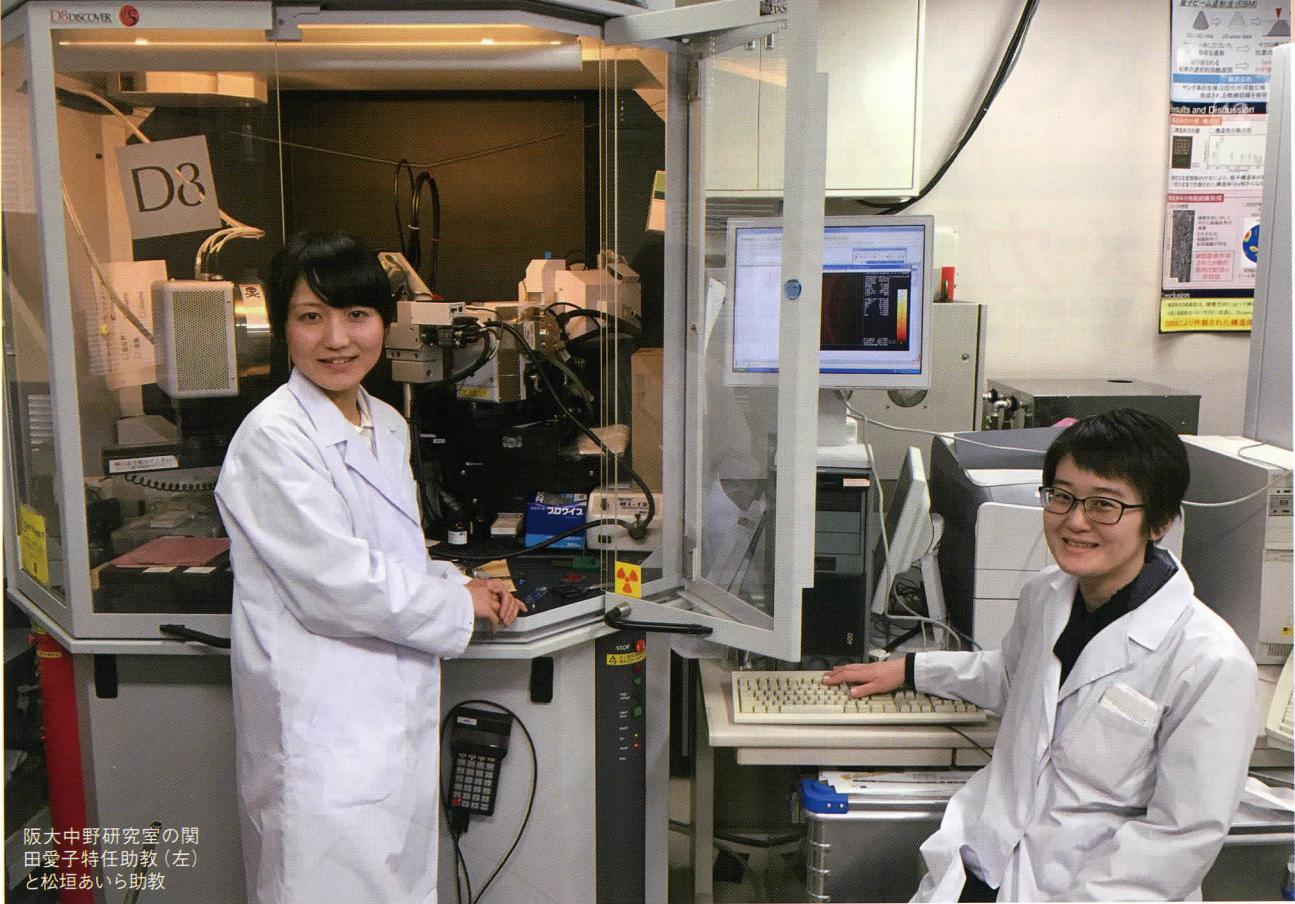


阪大の中野貴由教授は、骨を研究することで乳がん対策の道を拓く（阪大提供）

米国女優、アンジェリーナ・ジョリーさんや、人気タレント、小林麻央さんらの闘病で世界的に注目されているのが乳がんだ。啓発する「ピンクリボン運動」は有名になったが、画期的な治療法や対処策の開発が世界中で急がれる。乳がんの骨への転移によって、骨の基質や配向性（方向性）などの低下の研究に挑むチームが大阪大学に存在する。阪大大学院工学研究科の中野貴由教授、松垣あいら助教、関田愛子特任助教らのチームだ。

日刊工業新聞社 ● 林 武志

科学のいま
Science Today
第34回



阪大チームによる骨脆弱化要因の解明

中野教授らは、3種類のがん（乳がん、前立腺がん、メラノーマ）の骨転移による骨内の微細構造（コラーゲン／アパタイト結晶の配向）の劣化を、生体モデルや培養細胞を使った研究で明らかにした。

がんの骨転移には、骨を作る方向に変化する造骨型（前立腺がんの骨転移）、溶かす方向の溶骨型（乳がんやメラノーマの骨転移）があるが（図1）、いずれも骨微細構造変化のメカニズムは異なるという。がんの骨転移では骨密度などで表されるアパタイトの存在量の変化よりもむしろ、コラーゲン／アパタイト結晶の作り出す骨配向性の劣化が骨折などのリスクを上げるものと結論づけている。

生体骨は、（図2）に示すような階層的な異方性構造を持つことで高い力学機能を発揮するが、中でもコラーゲン／アパタイト配向性は骨の力学機能（強度）を表す重要な骨質指標であることを、中野教授は材料工学の第一線に立って示してきた。「これまで取り組んできた骨配向性の一連の研究を、生命と強く深く関係し患者さんの『QOL』を著しく悪くするがんの骨転移に応用し、骨脆弱化の要因を解明した」と話した上で「将来的に研究を深化することで、骨転移による配向性劣化を治療薬により抑えることができるかど

うかという判断も可能になる」と力を込める。

骨は基質中に豊富な増殖因子を含むために肺や肝臓と並んで高頻度でがん転移が起こる。特に乳がんの70%以上の症例で溶骨型の骨転移が見られる。がん転移骨は顕著な力学機能の低下を引き起こし、骨折リスクを増大させるものの、がん転移による骨力学機能破綻のメカニズムはいまだ不明な点を多く残す。

乳がんの骨転移が引き起こす骨形状破綻

乳がんは骨吸収を行う破骨細胞の活性化を介した骨溶解を引き起こすとされるが、乳がんによる破骨細胞の活性化が骨微細構造に及ぼす影響については明らかにされていない。

今回の研究では、乳がん溶骨型転移を誘導したマウスモデルの長管骨において、破骨細胞状態や骨吸収窩形状の制御に着目し、コラーゲン線維配向性をはじめとした骨微細構造の変化を解析した。乳がん溶骨型転移を誘導したマウスの大軸骨では、骨外膜に沿って連続的に巨大化した破骨細胞が検出された（図3）。これは骨吸収活性の亢進を意味するという。

一般的に破骨細胞は休止期、移動期、活動期といったサイクルを持ち、それに合わせた細胞形態を調整するために絶え間なく「細胞骨格リモデリング」をしている。特に活動期では骨吸収に必須な細胞膜構造であ

図1 がん骨転移



図2 骨の階層的配向化構造

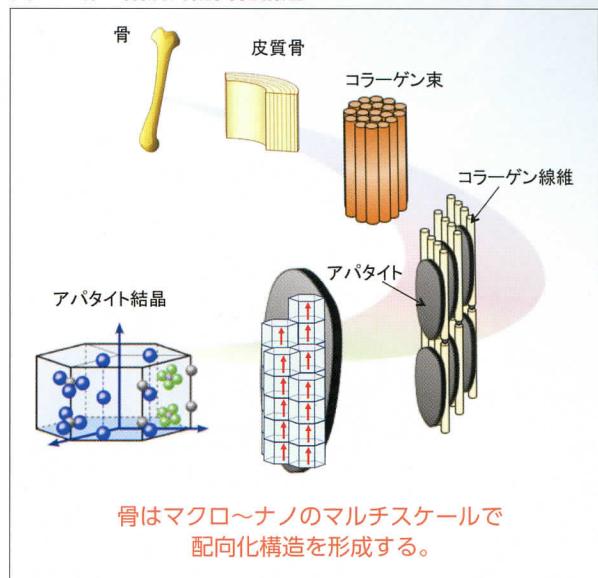
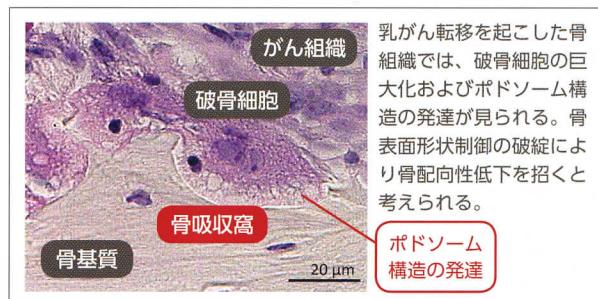


図3 乳がん転移骨における破骨細胞による骨表面形状制御の破綻



るポドソーム構造を作り出すためにアクチン骨格再編が促進される。

乳がん転移大腿骨の破骨細胞では、骨基質側に向けて細胞膜の強固な突出が見られたことから、がんの影響により破骨細胞のポドソーム構造が高度に発達したことがうかがえるという(図3)。同時に骨吸収窓の大きさや形状に異常を呈し、骨表面形状制御の破綻が示唆された。

こうしたことから、乳がん転移骨では破骨細胞分化が促進され、その骨吸収活性の増強を介して骨表面形状制御の破綻を引き起こしたと見ている。乳がん転移後に新たに作られた骨基質の構築を解析するために、骨外膜付近の骨基質におけるコラーゲン線維配向性を複屈折測定法により解析したところ、乳がん転移骨では入り組んだ形状のセメント線およびこれに対応したコラーゲン線維配向性の乱れが見られるのに対し、対照骨ではこうしたセメント線はほとんどなくコラーゲン線維の骨長軸方向への強い配向が見られたという。セメント線は破骨細胞による骨吸収が起こった痕跡であり、大腿骨においてセメント線と骨外膜の間に挟まれた部位は、骨吸収に続き新たに産みだされた骨基質

と考えられる。

骨形成と骨吸収は時間的・空間的に相互に作用しており、破骨細胞による骨吸収の痕跡が、続いて起くる骨芽細胞による骨形成のための足場として機能する。足場の特性、とりわけマイクロオーダーの表面形状は骨芽細胞が産生する骨基質の配向性決定の支配因子であるという。すなわち、破骨細胞の骨吸収挙動は骨基質配向性を決定づける重要な因子であると言え、今回の研究の乳がん転移大腿骨では破骨細胞の骨吸収異常が骨基質配向性低下の引き金になっていることを明らかにした。

一方で、前立腺がんで高頻度に見られる造骨型転移においては、骨芽細胞とがん細胞の接着結合による相互作用により骨芽細胞の配列化が阻害され、骨配向性低下が引き起こされたことを、研究室は示している。現在、骨配向性低下に関するより詳細な分子メカニズムの研究を進めており、将来的には骨配向性の改善に向けた治療法の開発を目指すという。

※研究成果は、日本学術振興会の科学研究費補助金 基盤研究(S)「骨配向化誘導のためのマテリアルボーンバイオロジー」の支援によるもの。