

日本学士院 第51回公開講演会

平成21年10月24日

日本学士院会館（上野）

生物の進化と老化の観点から見た骨

日本学士院会員 須田 立雄

長生きをするための留意事項

65歳の日本人 (2,900万人、22.7%) の **平均余命** と **健康寿命**

ADL (身の回りのことを自分で行える能力を備えて活動的な状態で生きることが出来る自立した期間)

	男性	女性
平均余命	16.1 年	20.4 年
健康寿命	14.7 年	17.7 年
要介護期間	1.4 年	2.7 年

健康寿命の延ばし方

1. 要介護の原因となる病気 (脳血管疾患、骨折・転倒、認知症など) を予防する
2. 老化のスピードを遅らせる (年をとっても心身機能を維持できる能力を養う)

65歳までは **Metabolic Syndrome** に注意しよう

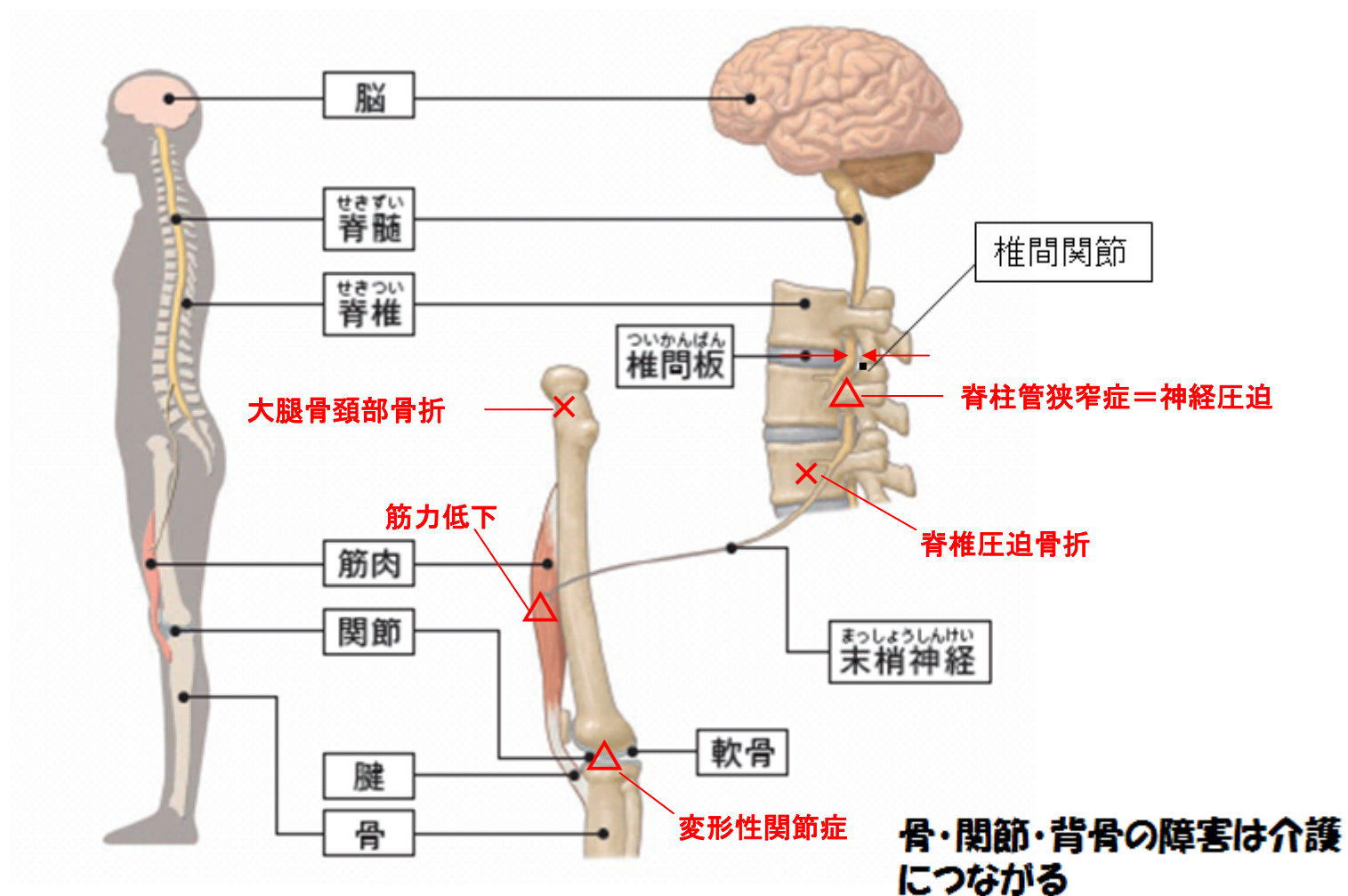
65歳を過ぎたら **Locomotive Syndrome** に注意しよう

ロコモティブ・シンドローム (Locomotive Syndrome)

(ロコモ、運動器症候群)

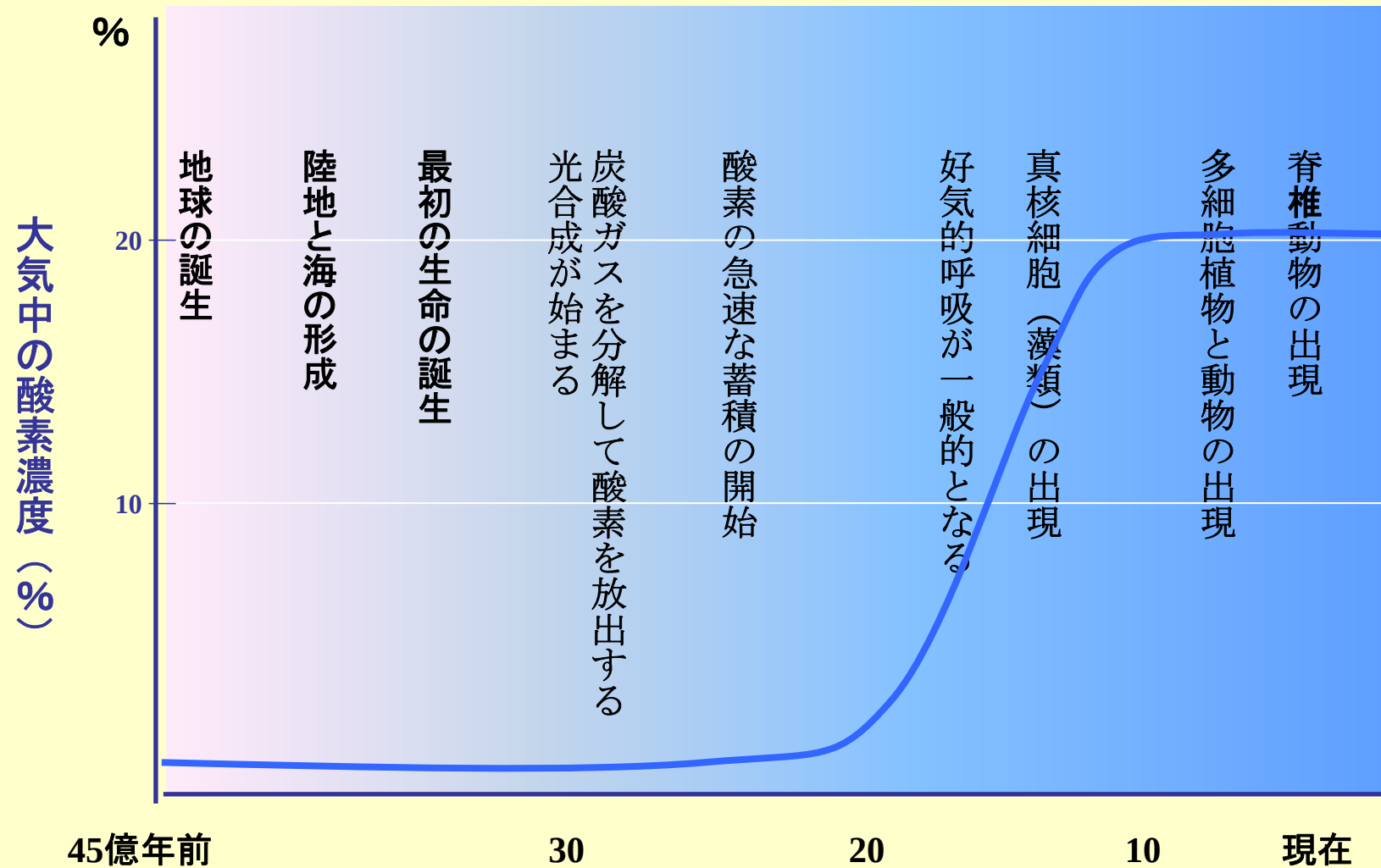
1. 以前は**運動器不安定症**と呼ばれていた疾患群で、「運動器の障害により要介護になるリスクの高い状態」と捉えられている。
2007年(平成19年) **日本整形外科学会理事長 中村 耕三教授 (東大)**により提唱された。
2. **変形性関節症(OA)**、**骨粗鬆症(OP)**に伴う円背、易骨折性、変形性脊椎症、**脊椎管狭窄症**、**関節リウマチ**、加齢による筋力低下、持久力低下、反応時間の延長など、を包含する。
3. ロコモは、**Metabolic Syndrome (メタボ、内臓脂肪症候群)**、**認知症** と並び、健康寿命を短縮させる3大要因となっている。
4. 推定患者数は**4, 700万人**(男性 2, 100万人、女性 2, 600万人)を数える国民病である。
5. メタボの発症には**高血圧**、**高脂血症**、**糖尿病**の3疾患が密接にかかわっているが、ロコモの発症には**骨粗鬆症**、**変形性関節症**、**脊椎の脊髄・神経根障害**の3つがかかわり、**移動性運動障害の原因**となっている。

運動器(骨・関節・背骨・神経)のネットワーク



日本整形外科学会 ロコモパンフレット2009年版から

地球環境の変化と栄養資源の問題を乗り越えるための 生物の進化

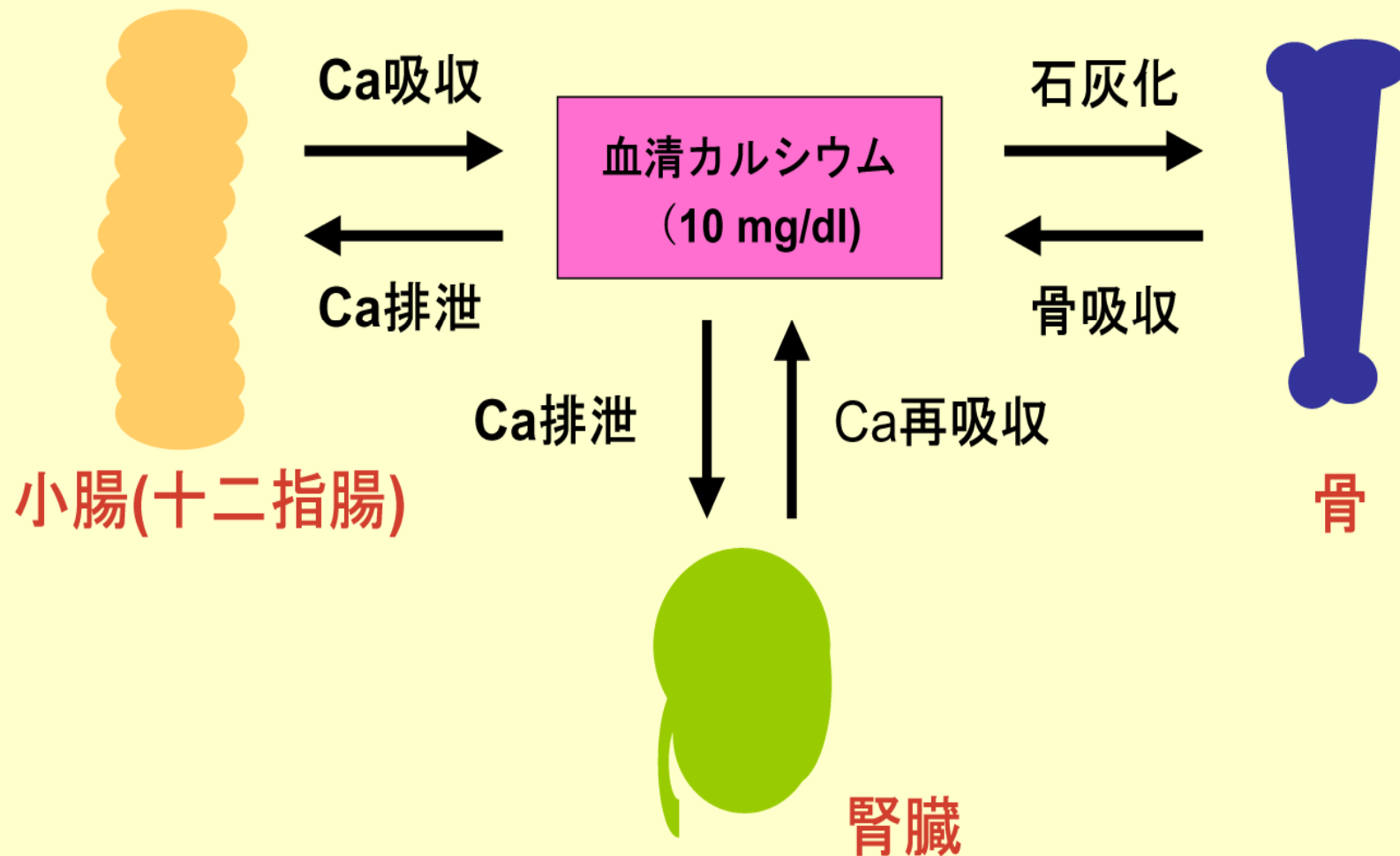


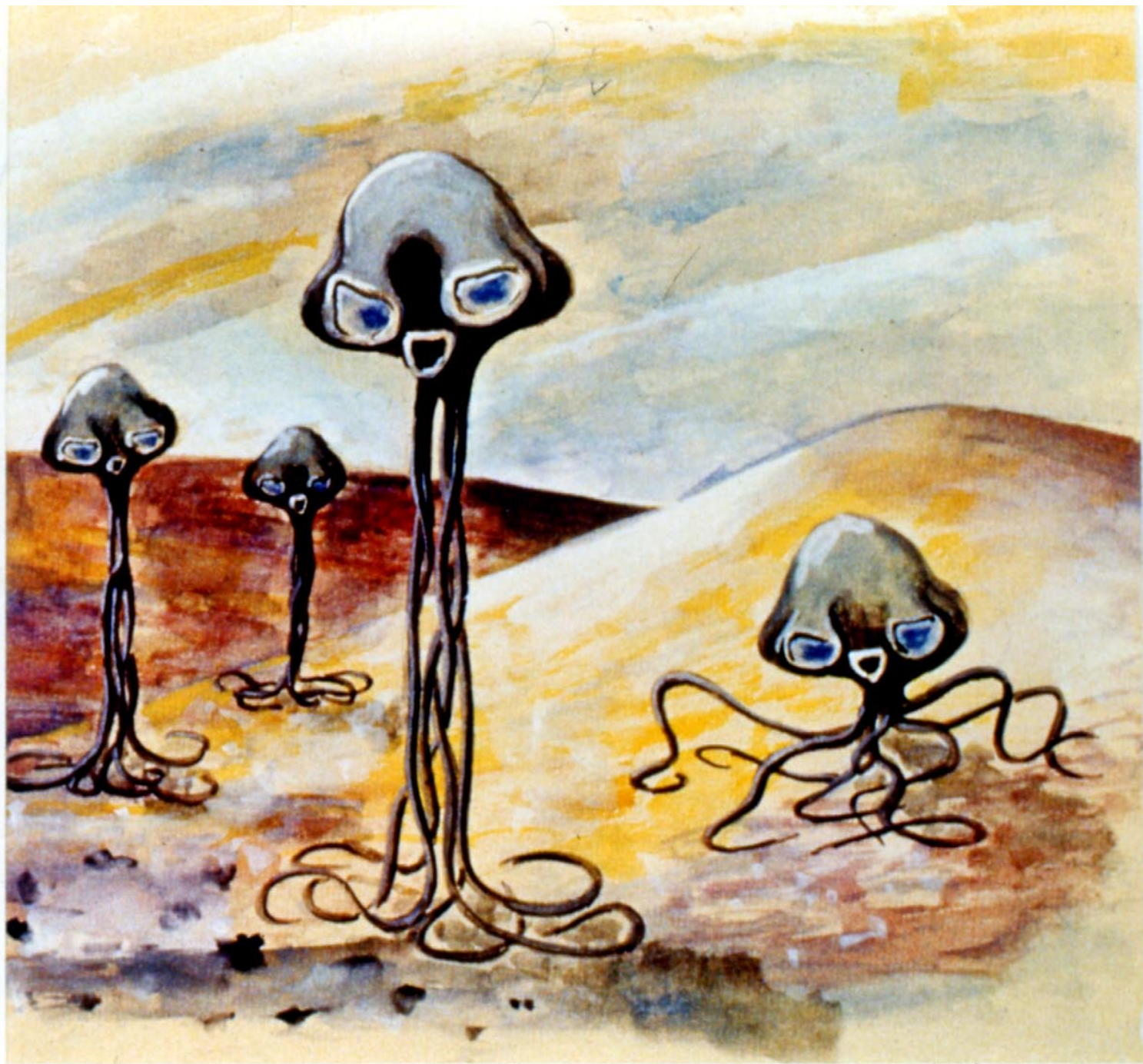
地球の表層、海、人体に含まれる10大元素の比較

順位	地球表層	海	ヒト
1	酸素	水素	水素
2	ケイ素	酸素	酸素
3	水素	ナトリウム	炭素
4	アルミニウム	塩素	窒素
5	ナトリウム	マグネシウム	ナトリウム
6	カルシウム	イオウ	カルシウム
7	鉄	カリウム	リン
8	マグネシウム	カルシウム	イオウ
9	カリウム	炭素	カリウム
10	チタン	窒素	塩素

黄色で記した元素は、人体を構成する10大元素に含まれているもの（大島泰郎：宇宙生物学、光文社、1977）

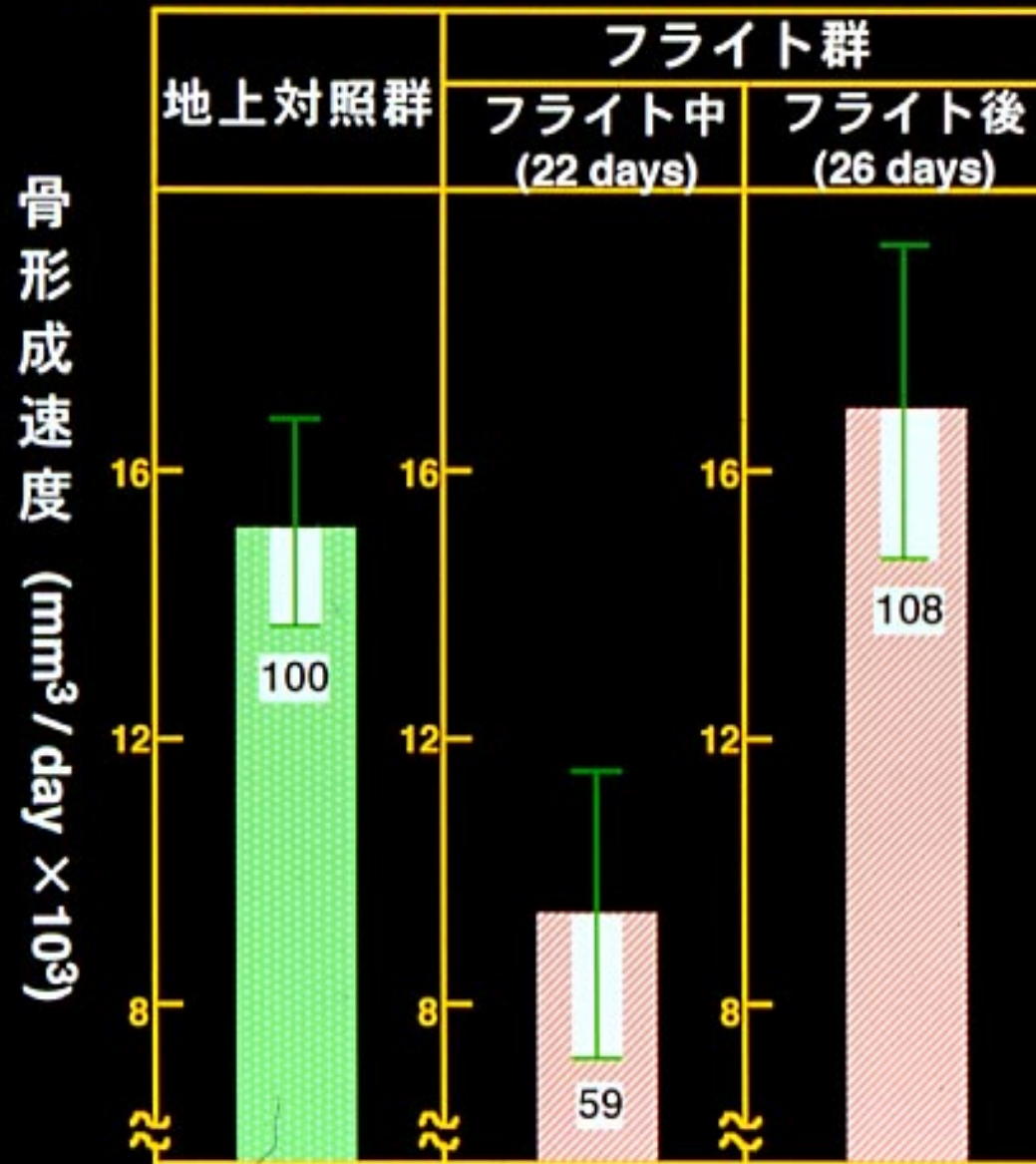
血清カルシウムを調節する3つの器官





(ウエルズの火星入)

宇宙(無重力下)における骨形成速度

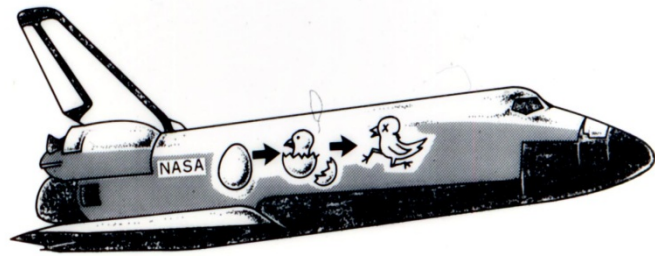


22日間の宇宙旅行の
前後に5匹のネズミに
蛍光を発する
抗生物質 テトラサイクリン
が注射され、
骨の成長速度が
飛行前、飛行中、飛行後で
比較された

Morey, E.R., Baylink, D.J., Science, 201:1138 (1978)

ふわっと'92(FMPT)を実施するために Endeavor号に乗り込んだ7人の乗組員

宇宙で生まれたヒナは骨が弱い？



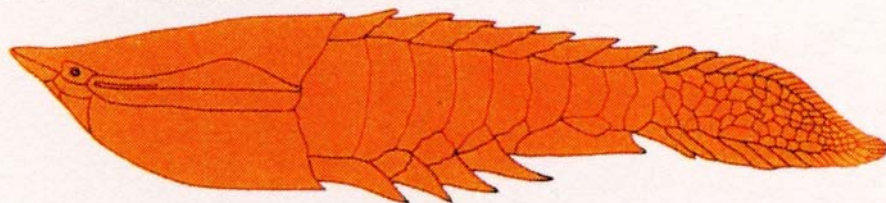


1992年9月12日
スペースシャトルEndeavor号は無事
打ち上げられた

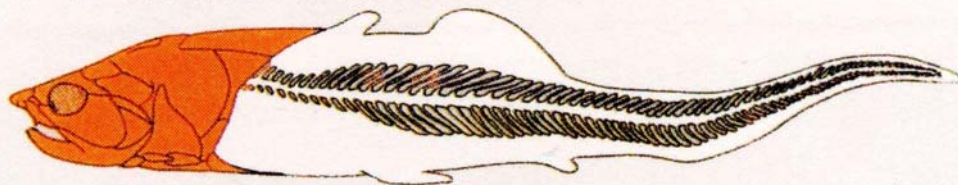


スペースシャトルが生還した後、ケネディ
宇宙センター(KSC)で元気に孵化したヒヨコ
たち（搭載時7日齢の受精卵）

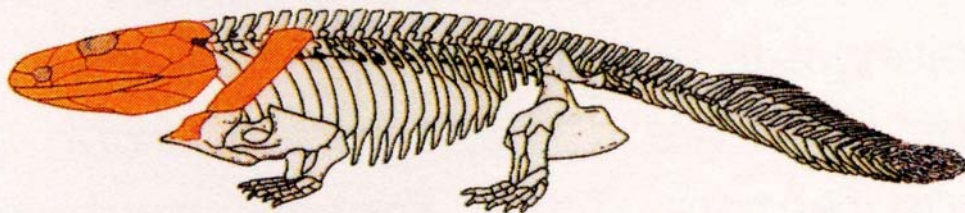
デボン紀前期の甲皮類 *Anglaspis*



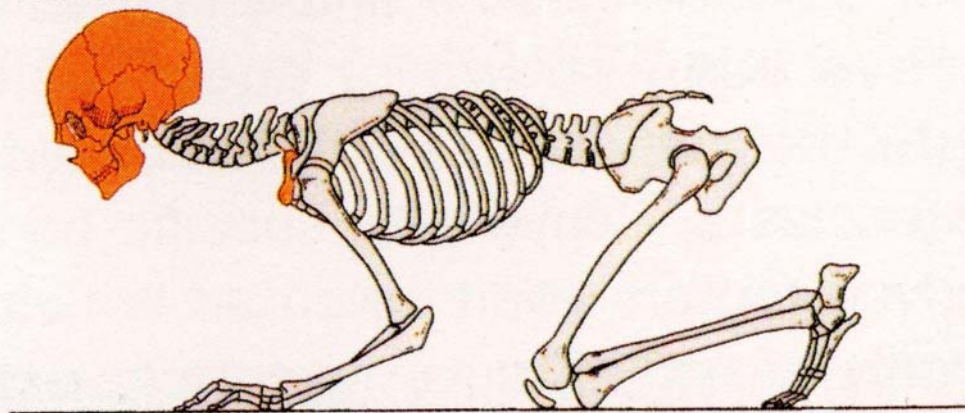
デボン紀中期の板皮類 *Coccosteus*



デボン紀末期の両生類 *Ichthyostega*



第四紀の人類 *Homo sapiens*



皮骨の進化

最古の脊椎動物を**甲皮類**という。

甲皮類の皮膚は、身体全面が骨で覆われていた。これを**皮骨**(外骨格)という。

甲皮類の**皮骨**は進化に伴い退化し、ヒトでは**頭蓋骨**と**鎖骨**を残すばかりとなった。

赤色の部分が皮骨(外骨格)である。

デボン紀は古生代の内、シルル紀のあと、石炭紀の前で、今から4億1000万年前から3億6000万年前までの間

膜性骨形成

Intramembranous Ossification



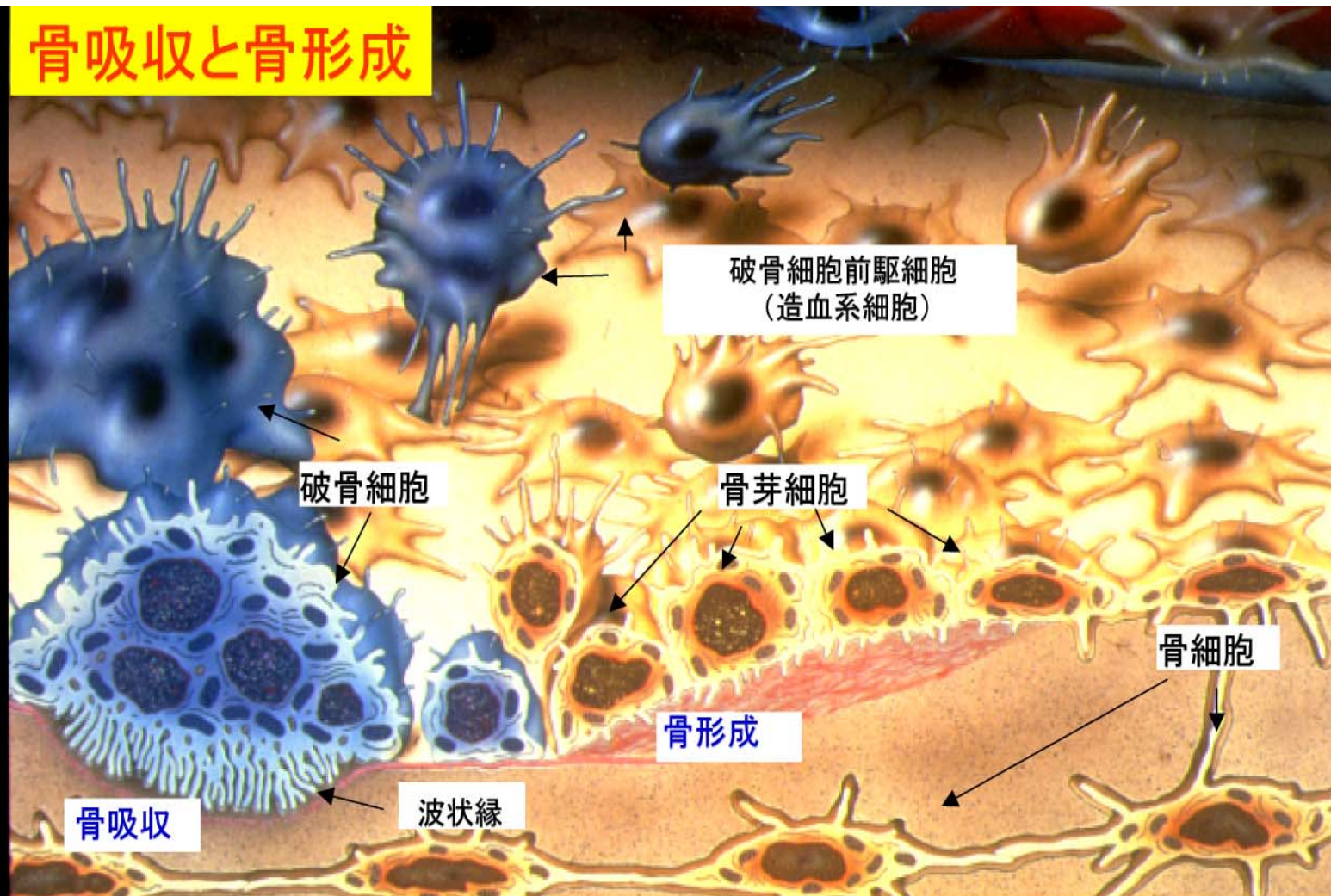
軟骨性骨形成

Endochondral Ossification

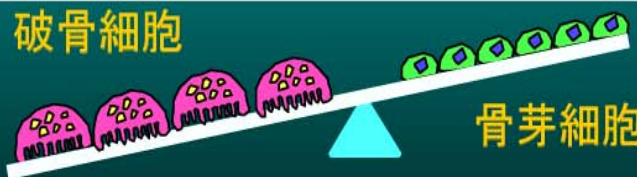


小澤 英浩先生提供(松本歯科大学)

骨吸収と骨形成



破骨細胞



骨芽細胞

骨吸収

>

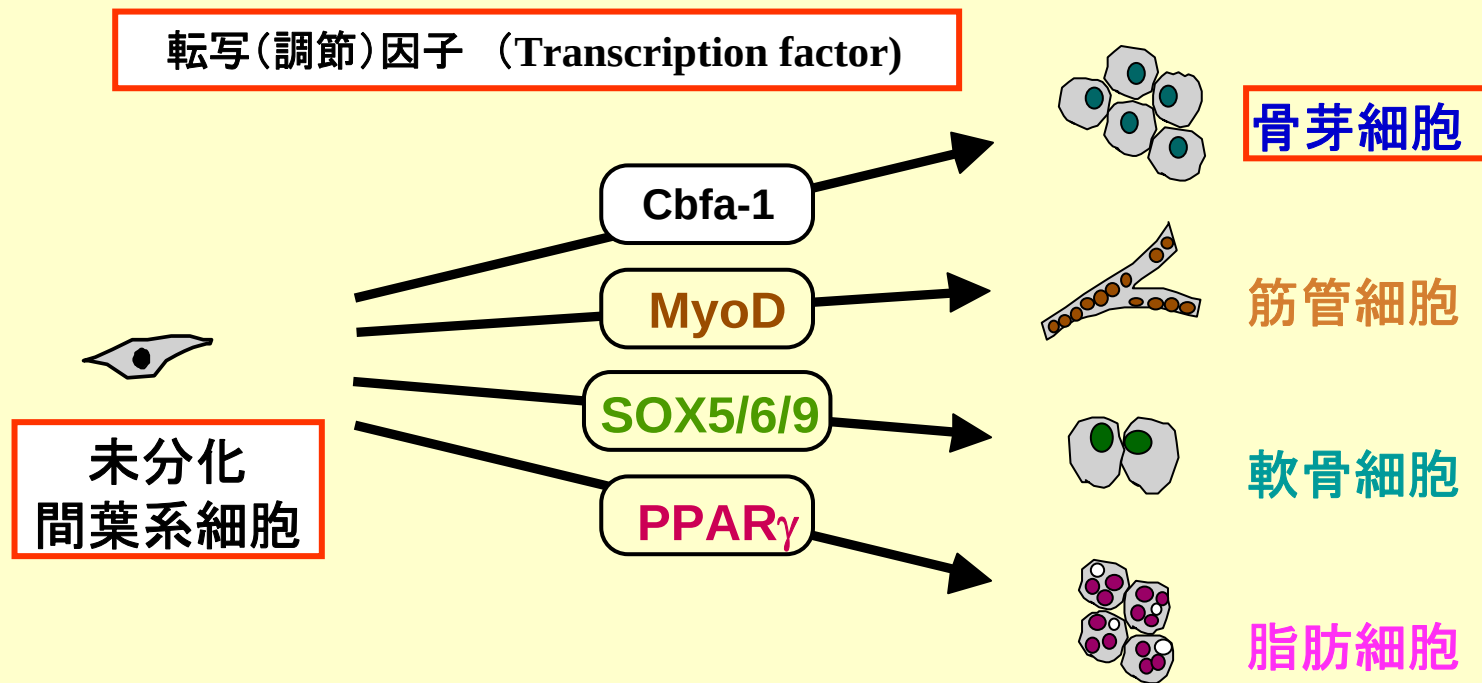
骨形成

骨リモデリング

- ★ 骨粗鬆症
- ★ 歯周炎における歯槽骨吸収
- ★ リウマチにおける骨破壊

未分化間葉系細胞における分化の制御

多分化能を有した前駆細胞 分化の誘導と成熟 → 組織特異的な成熟細胞

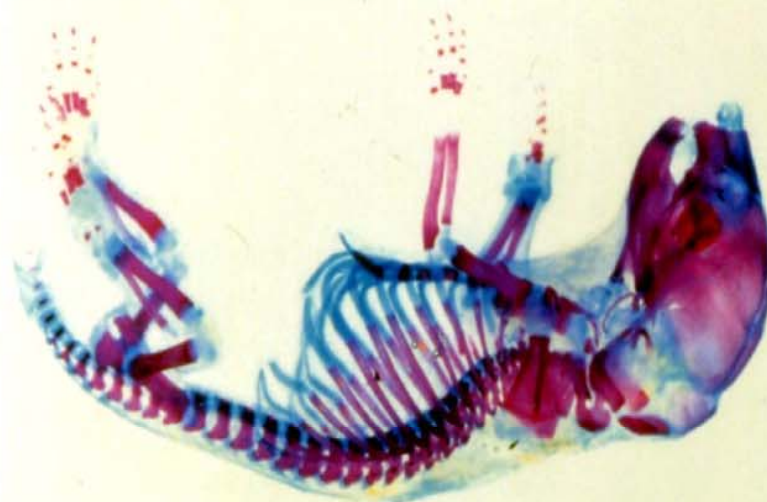


世界で最もインパクトファクター
が高い有名な科学雑誌“Cell”
の1997年5月号の表紙を
飾ったCbfa1ノックアウトマウス

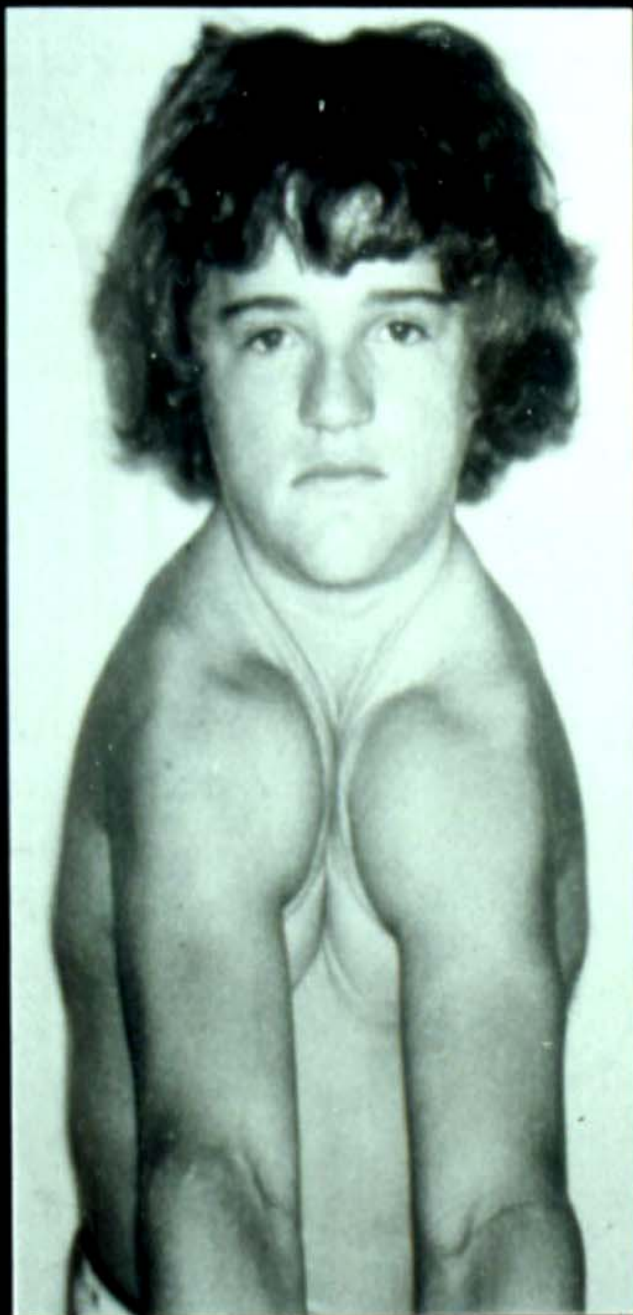
Cell

Volume 89 Number 5

May 30, 1997



Molecular Basis of Bone Development



鎖骨頭蓋異形成症 Cleidocranial dystosis (CCD)

両側の鎖骨が欠如するため、左右の骨をくっつけることができる。

CCDは骨芽細胞分化のマスター遺伝子 (Cbfa-1) のヘテロ欠損症であった。 (ヘテロ欠損症はDNA 2本鎖のうち、1本だけの遺伝子欠損)

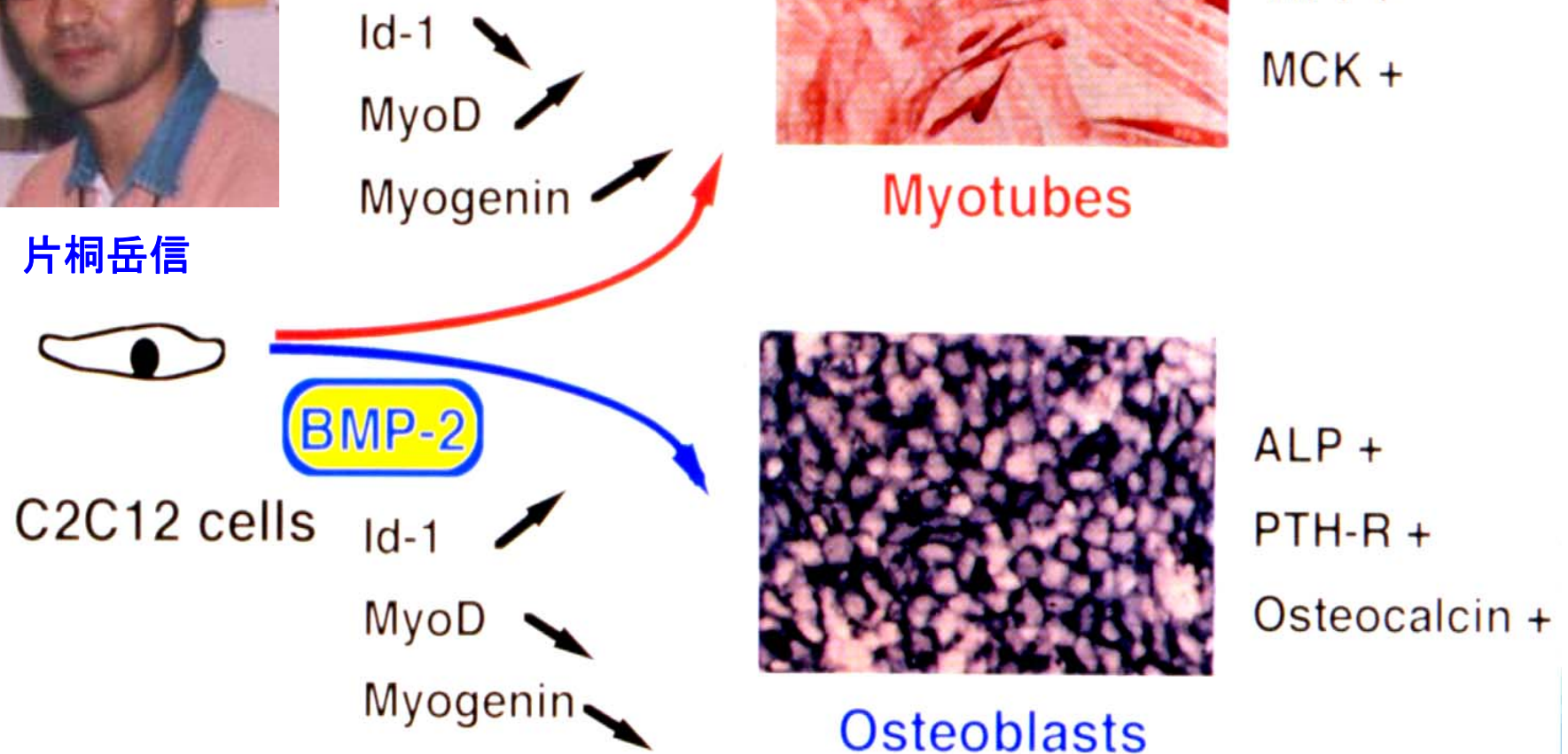
ヒトでは、鎖骨と頭蓋骨だけが軟骨形成を介さないで、直接 骨が形成される (膜性骨形成)

Cohen, M.M.Jr.: Dysmorphic syndromes with craniofacial manifestations. In: Stewart, R.E., Prescott, G.H. (eds). Oral Facial Genetics. Mosby, St. Louis, 1976.

BMP-2 inhibits Myogenic Differentiation and induces Osteoblastic Differentiation of C2C12 Myoblasts



片桐岳信



進行性骨化性線維異形成症 (FOP)



Shafritz *et al.* (1996) *N. Engl. J. Med.* 335:555-561

FOPにおけるALK2の変異は キナーゼの制御領域に存在する



リガンド結合

R206H

R: アルギニン
H: ヒスチジン

スイッチ セリン・スレオニンキナーゼ

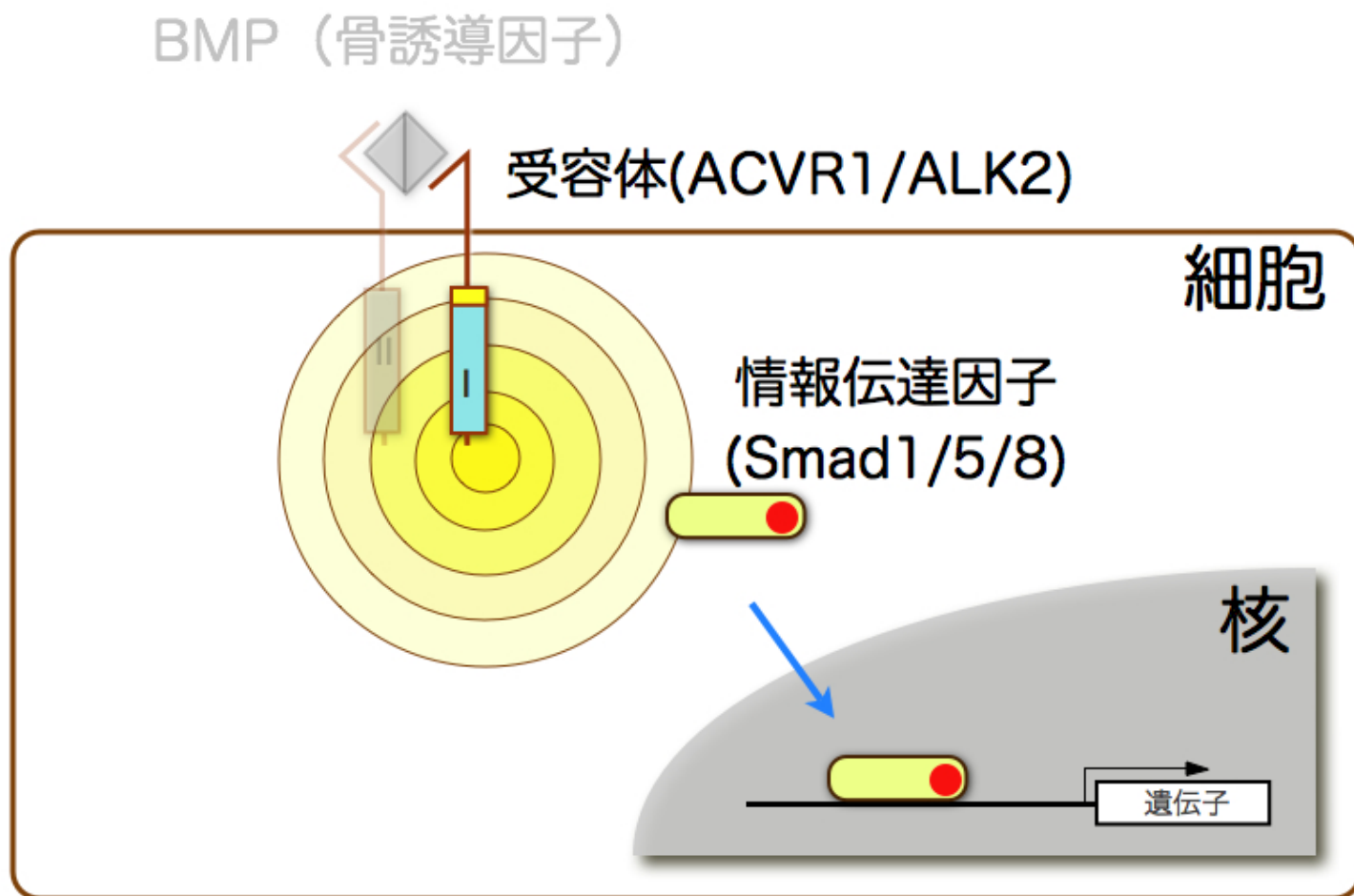
I 型受容体



*Dr. Frederick S. Kaplan,
(The University of Pennsylvania)*

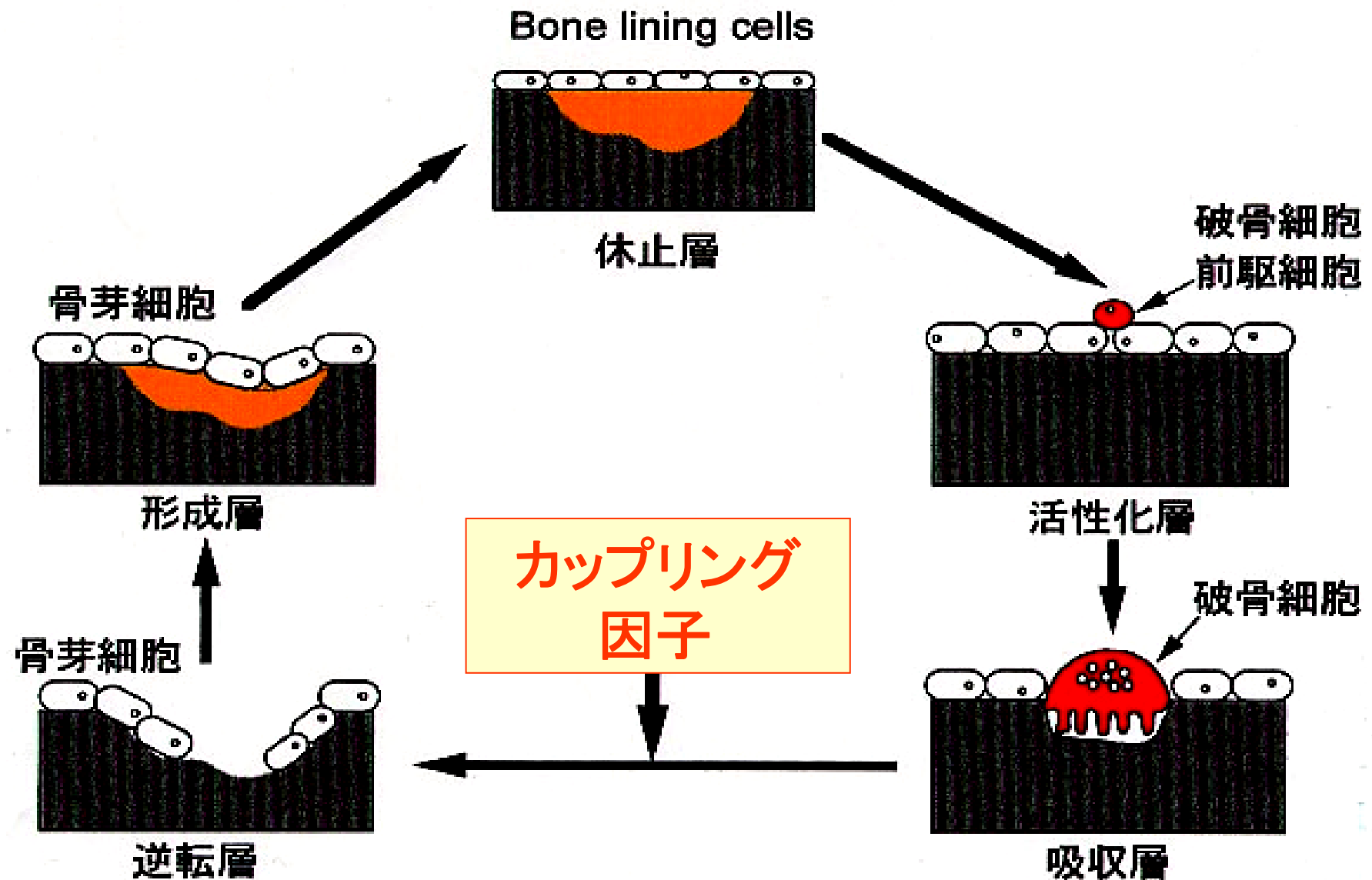
Nature Genetics April 23, 2006

ALK2の活性化による骨形成の促進

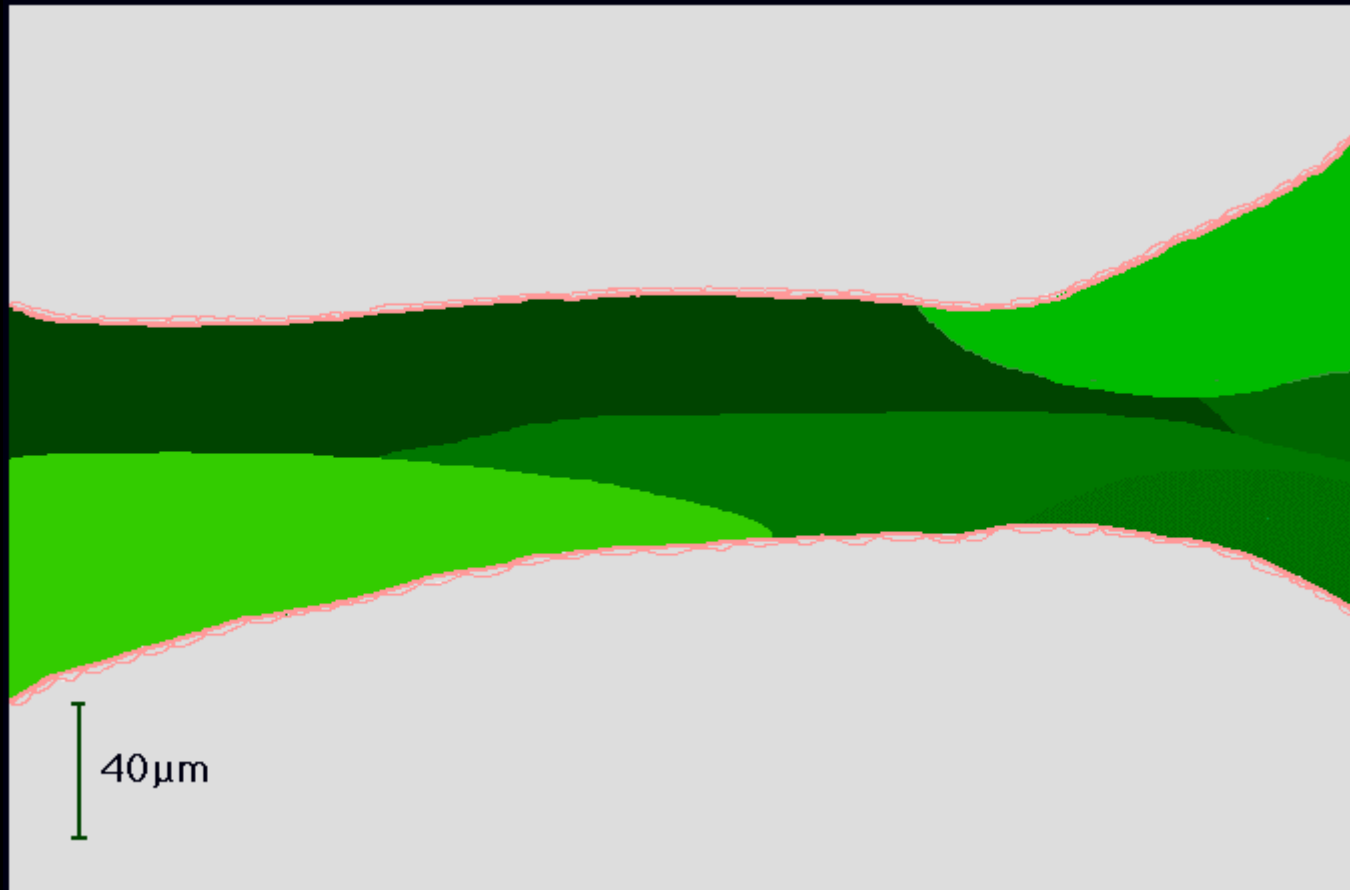


● 骨形成の促進

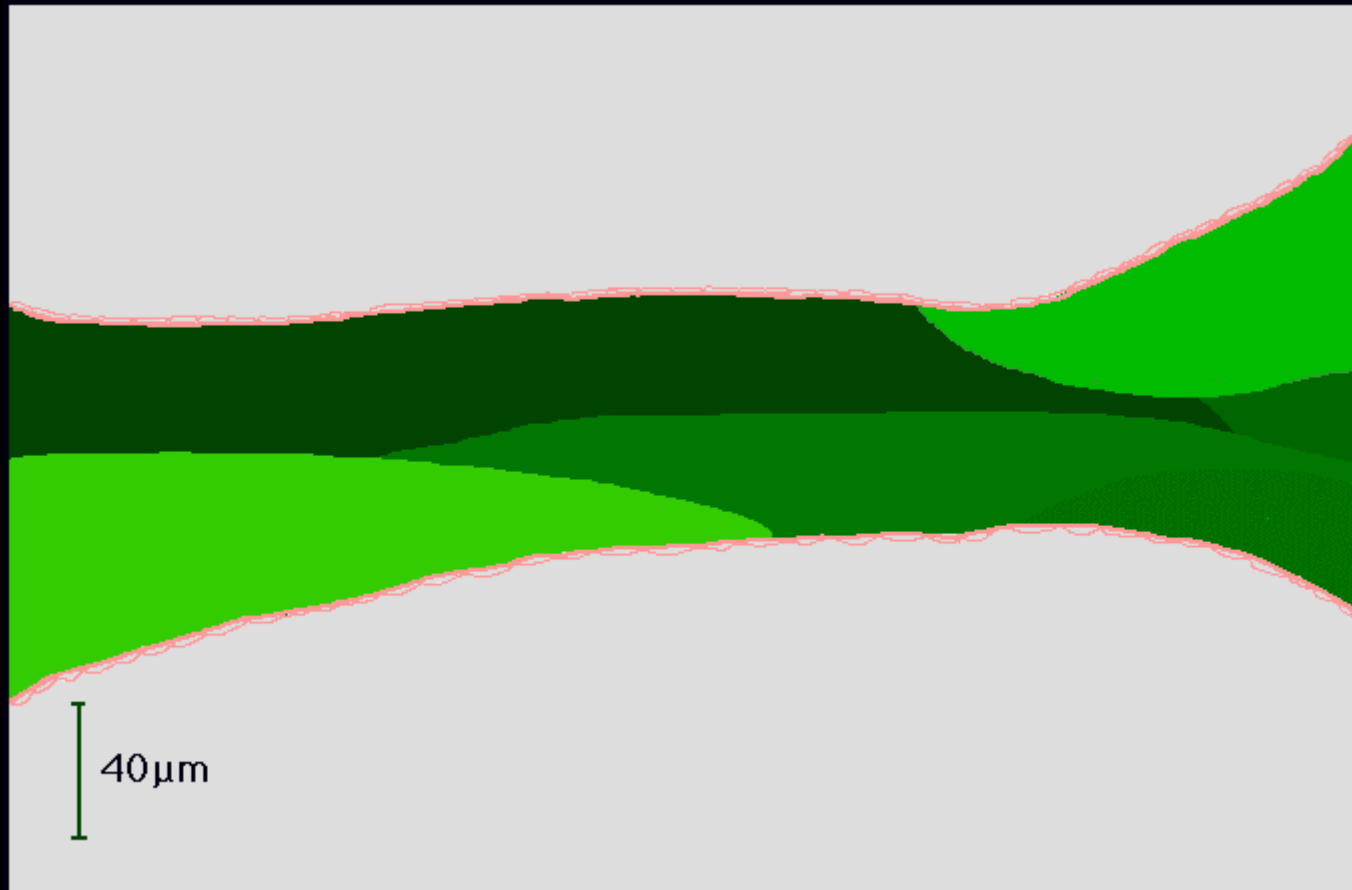
骨のリモデリングの仕組み



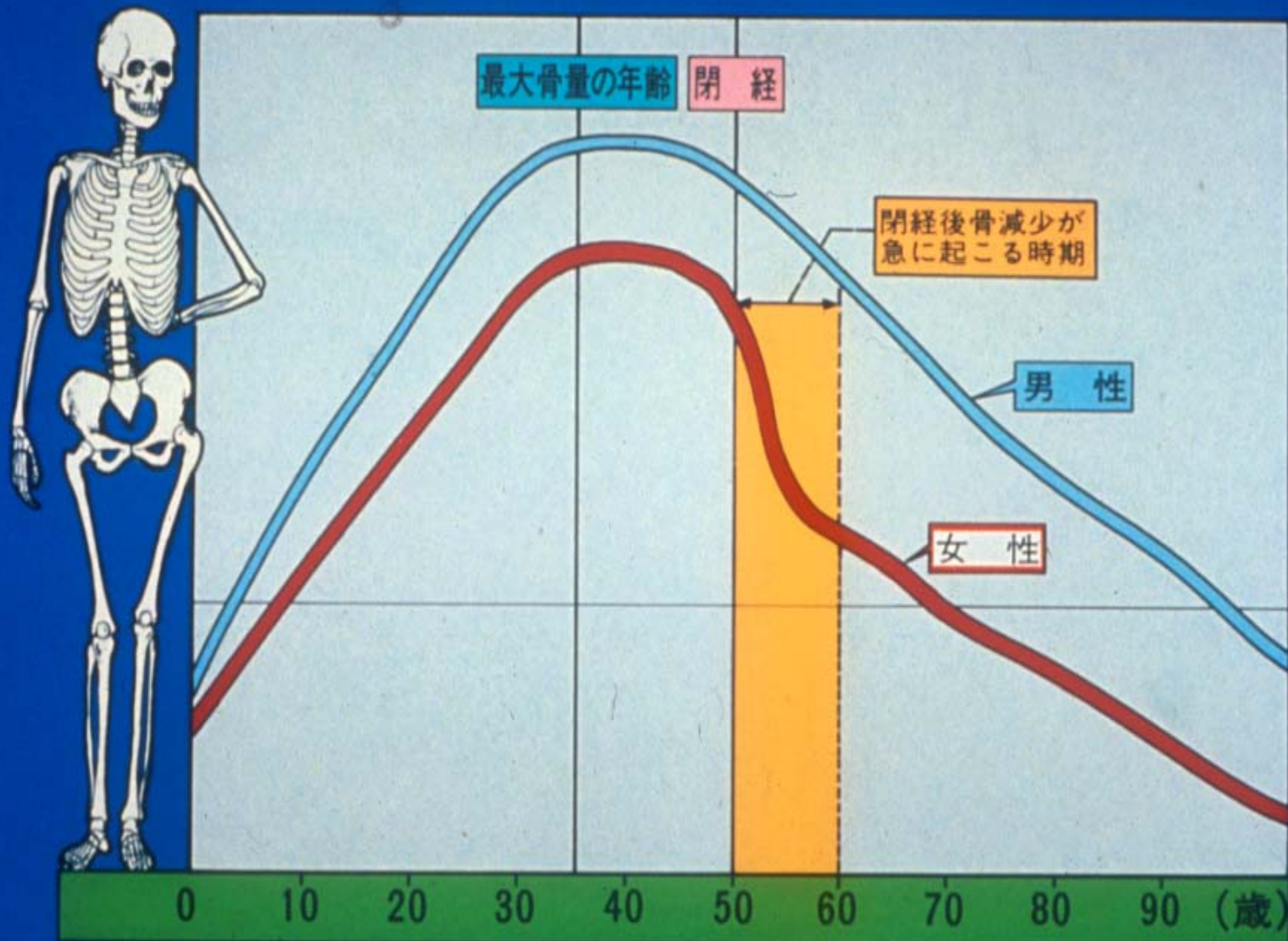
Process of Bone Remodeling



Process of Bone Remodeling



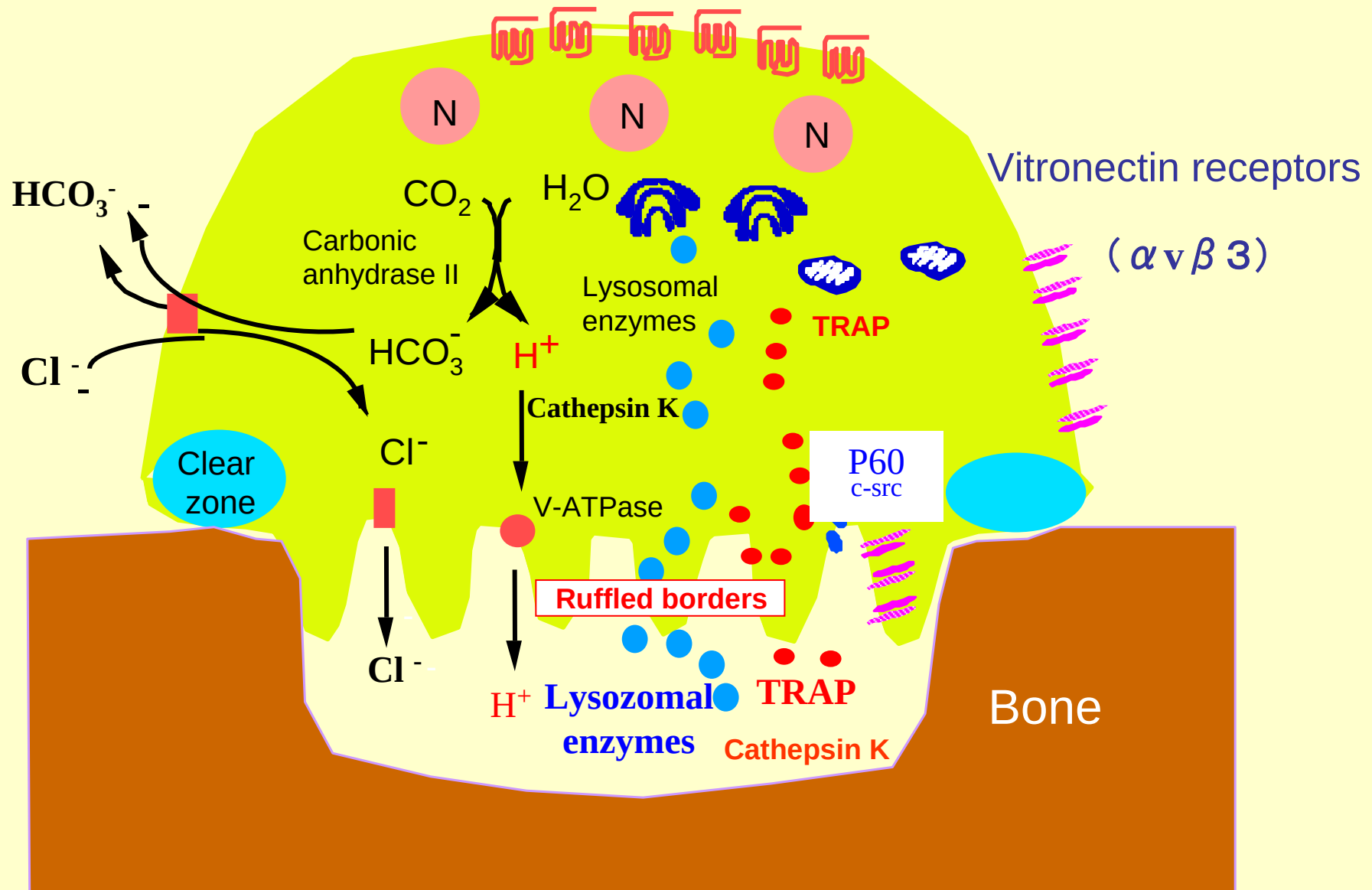
骨量の変化



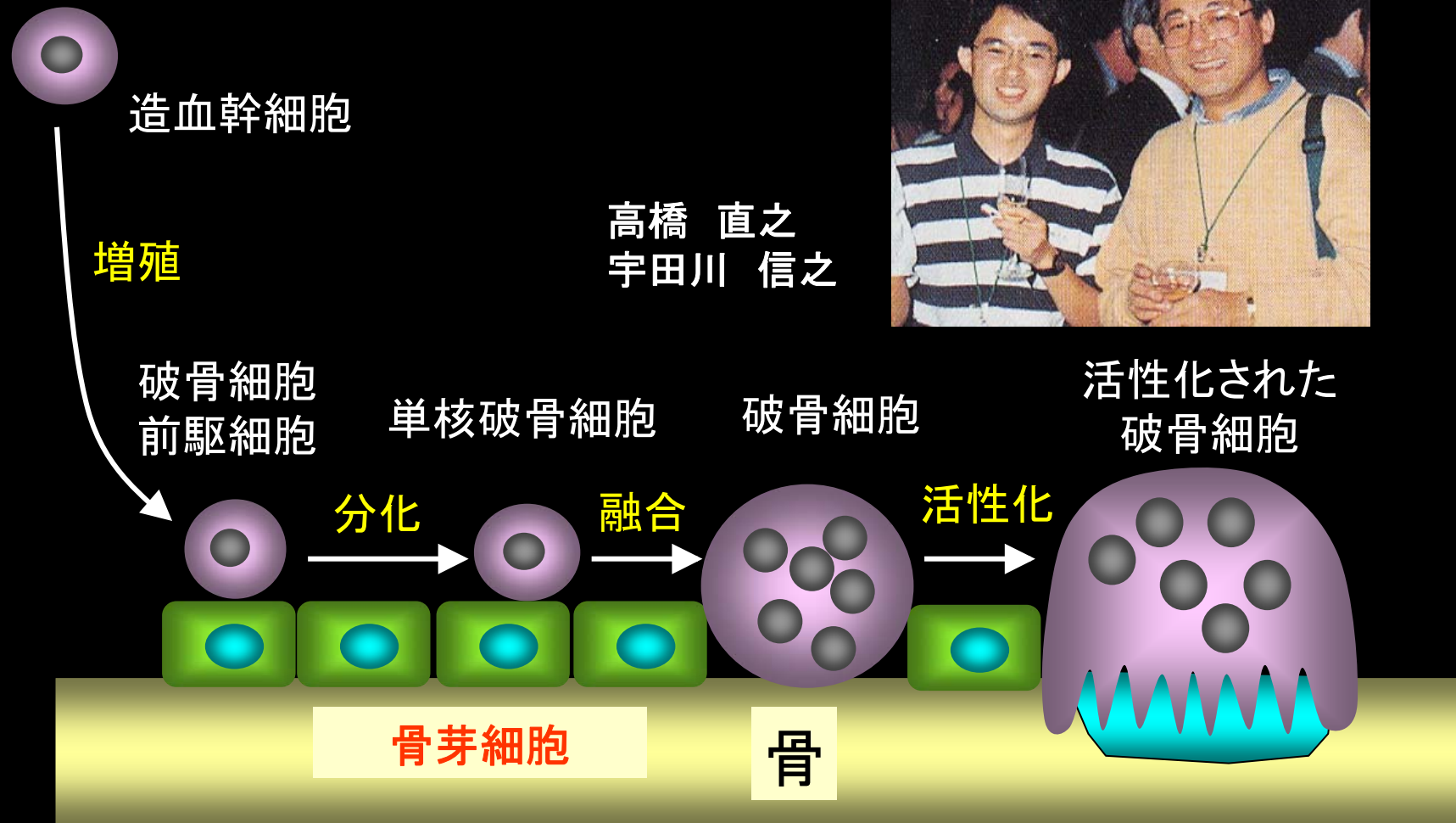
(藤田拓男: Mebio, 7(9)30, 1991.)

Osteoclast

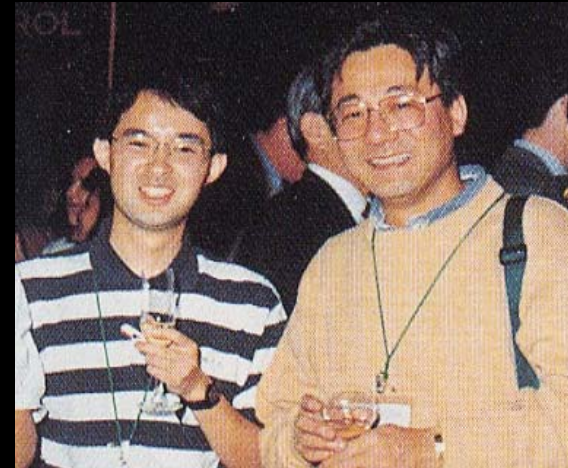
Calcitonin receptors



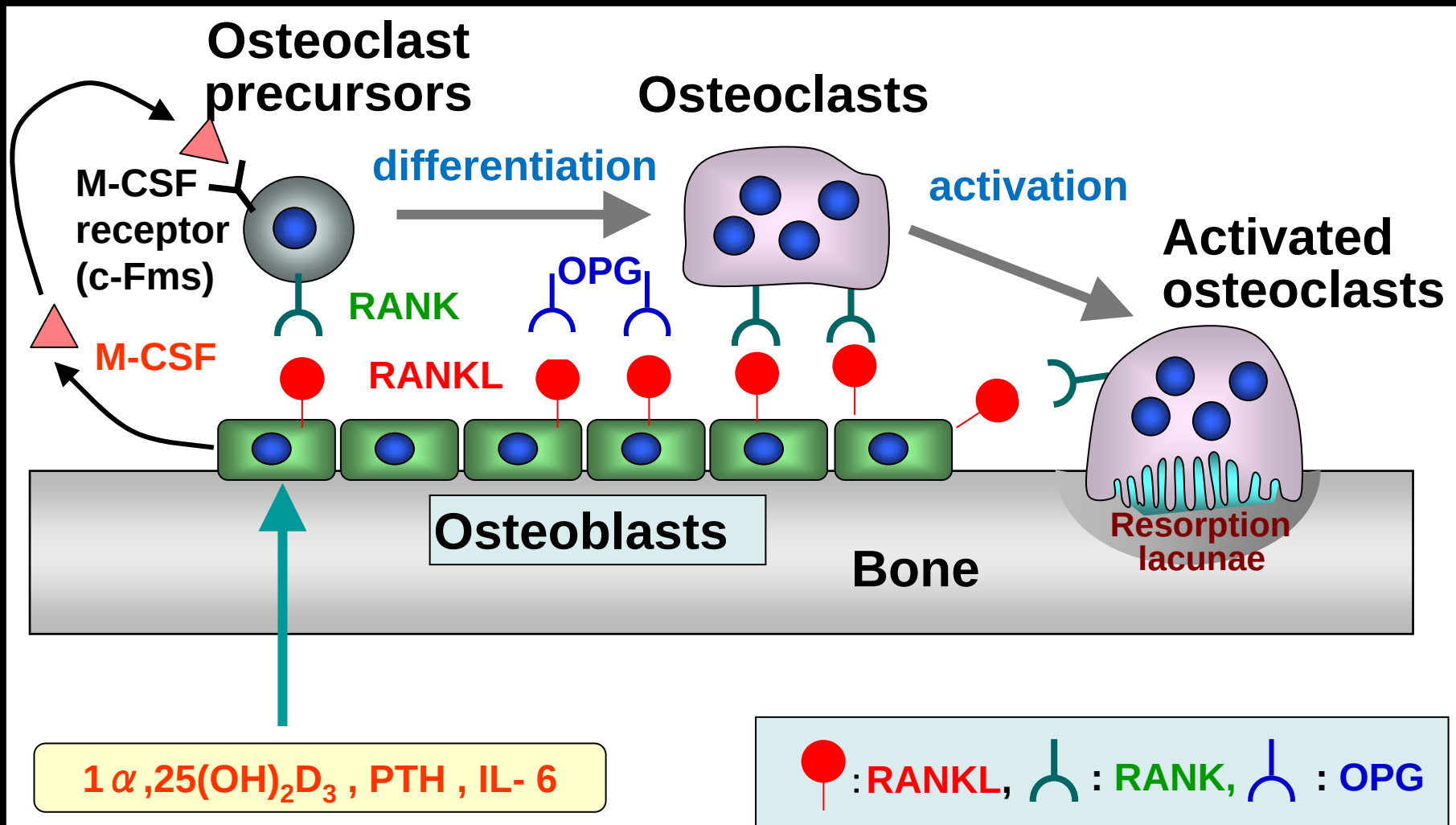
破骨細胞の分化と活性化の機構(作業仮説)



高橋 直之
宇田川 信之

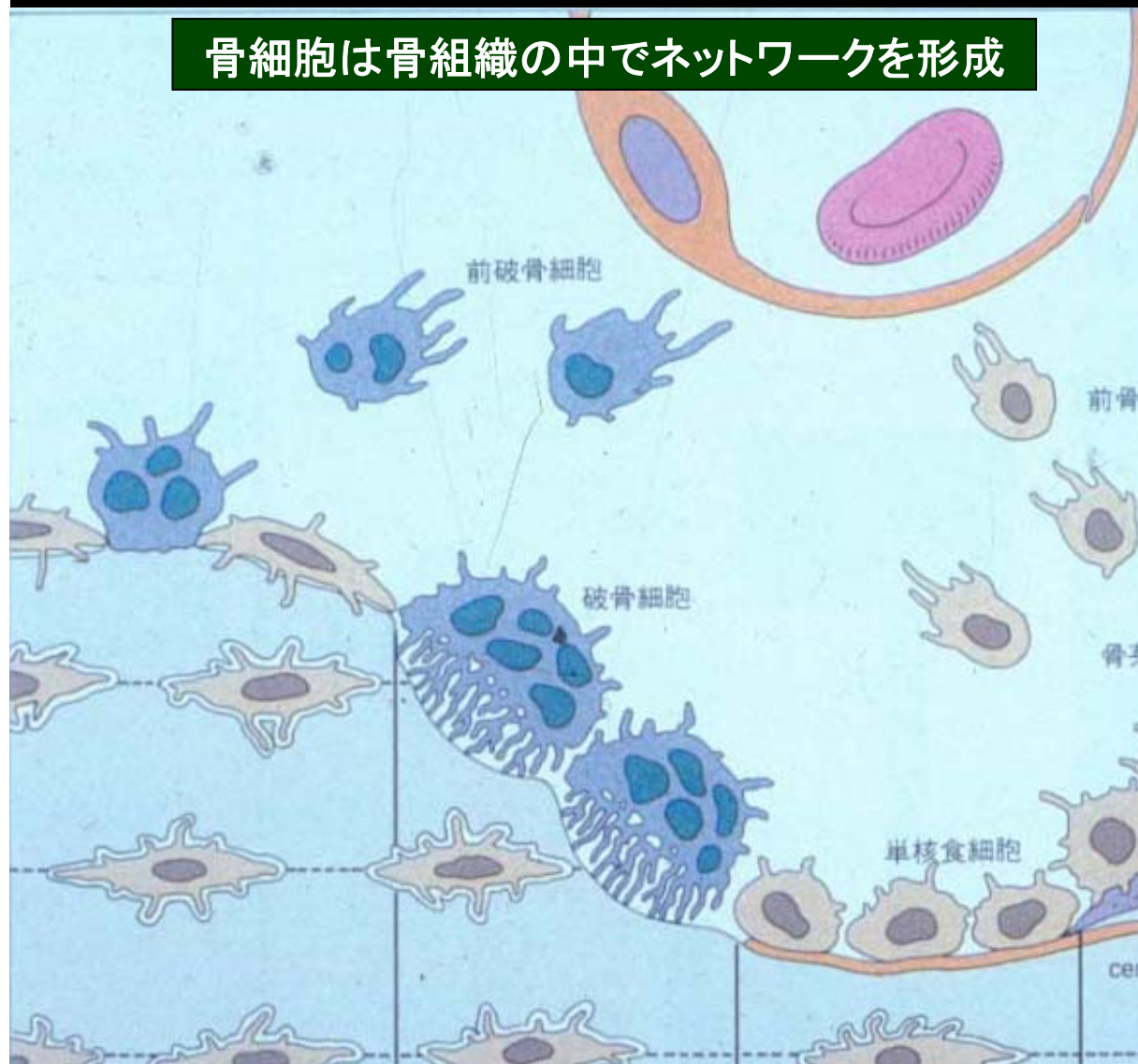


Molecular Mechanism of Bone Resorptoin



骨細胞 (Osteocyte) の重要な役割

骨細胞は骨組織の中でネットワークを形成



骨に外力が作用



骨がゆがむ



骨細胞が感知



骨吸収抑制
骨形成促進



骨量増加

運動不足 → 骨細胞が刺激されない → 骨量減少

骨の細胞の主な役割

骨芽細胞 (Osteoblast)

1. 骨の形成を司る主要な細胞
2. 破骨細胞の形成と機能発現をサポートする

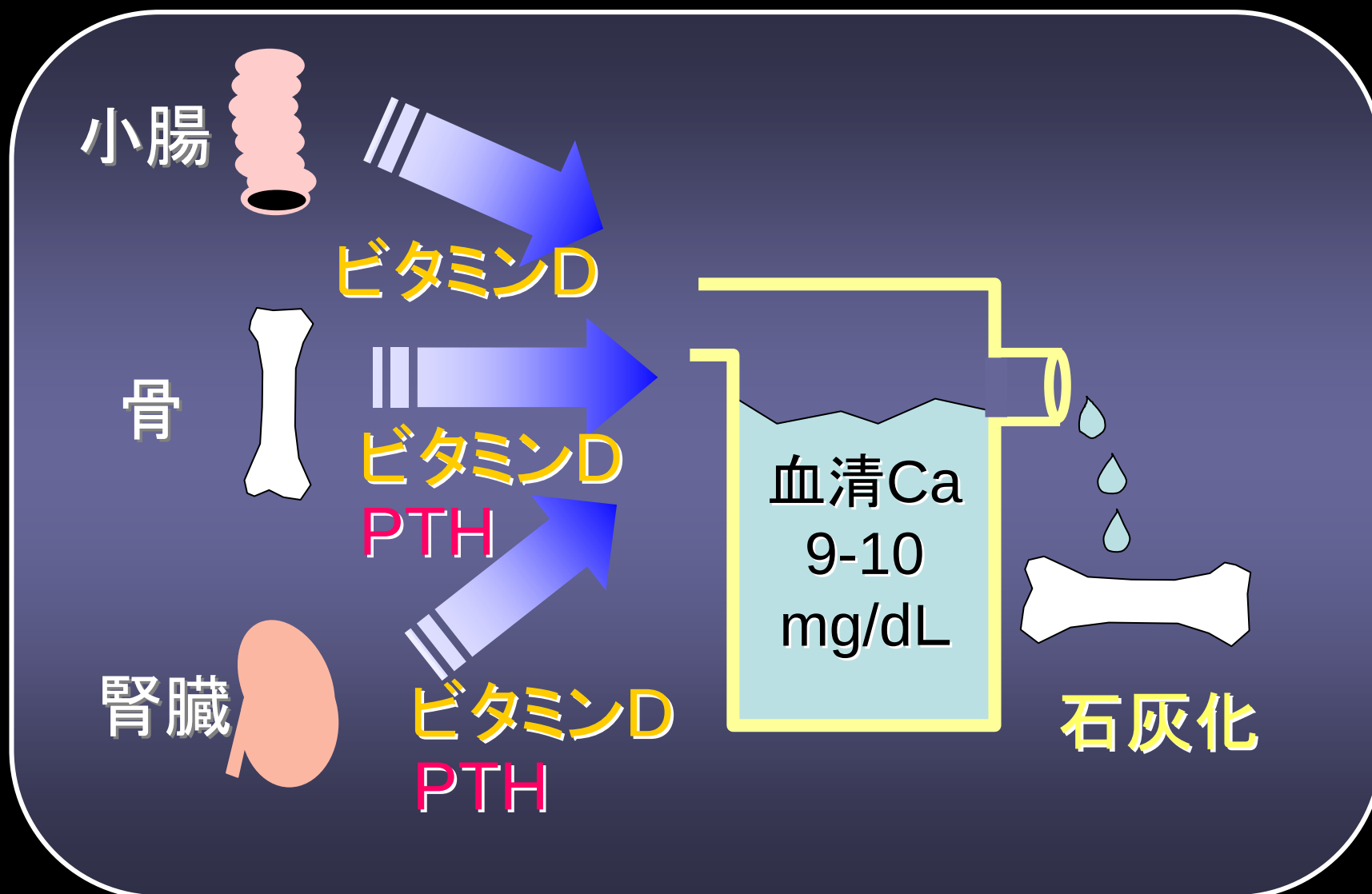
破骨細胞 (Osteoclast)

1. 骨の吸収を司る主要な細胞
2. 骨芽細胞を刺激する
カップリング因子の産生 ?

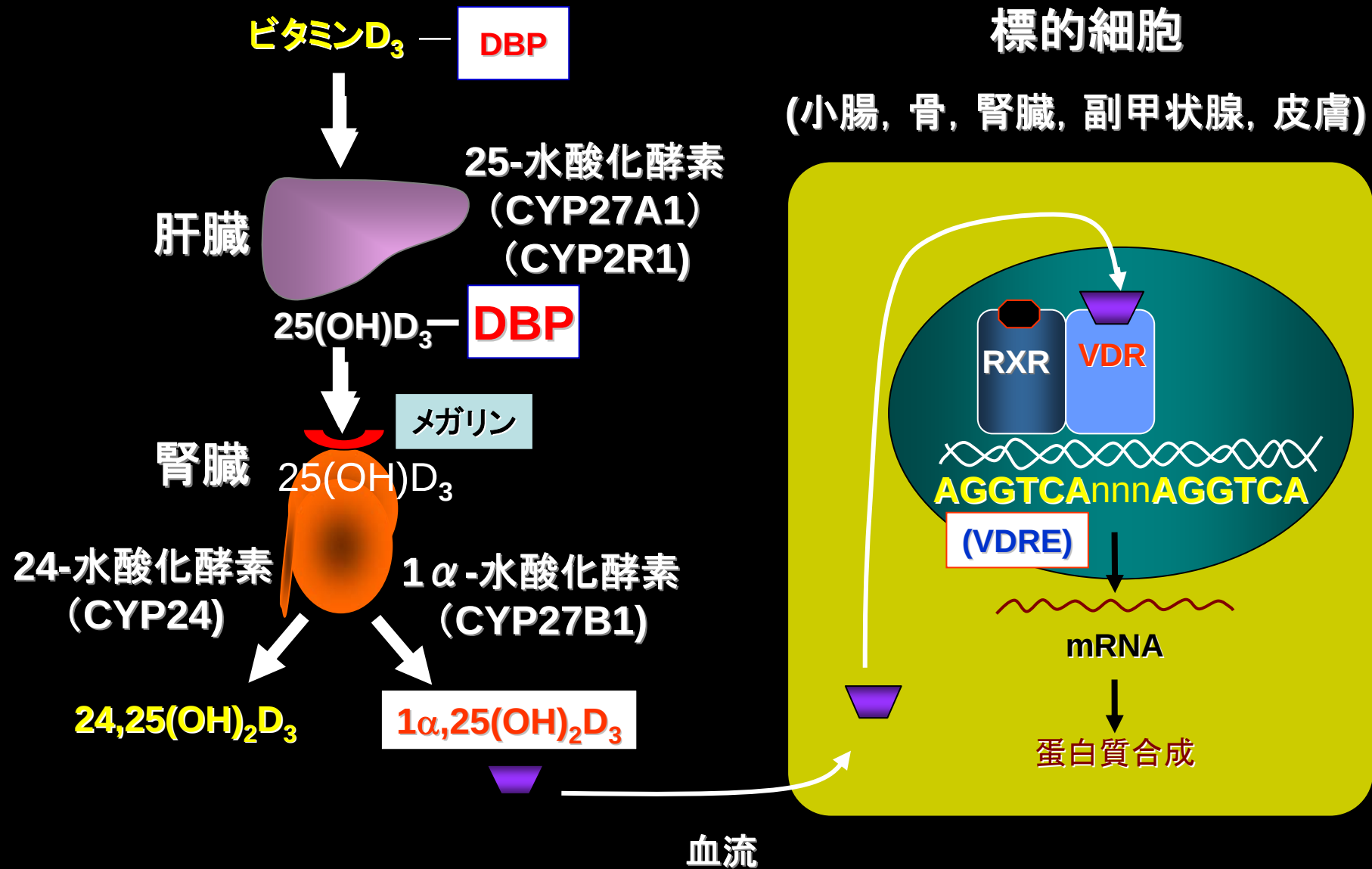
骨細胞 (Osteocyte)

1. 機械的刺激を感知する主要な細胞
(Mechanosensor)
2. Dentin matrix protein 1 (DMP 1),
Sclerostin, FGF23 などのサイトカインの産生

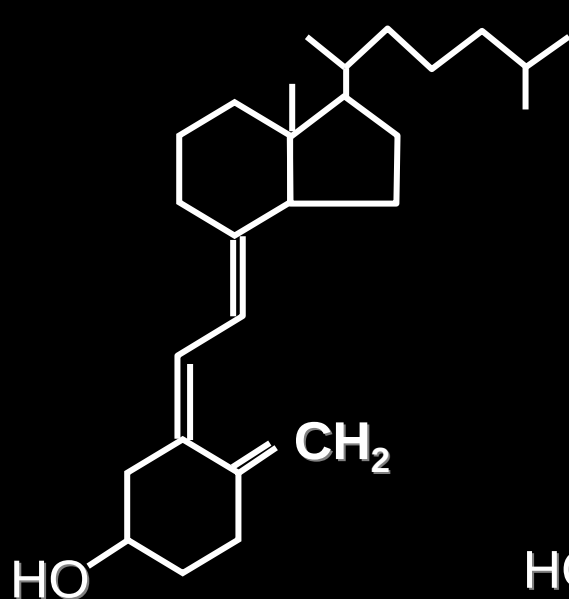
ビタミンDの古典的な作用



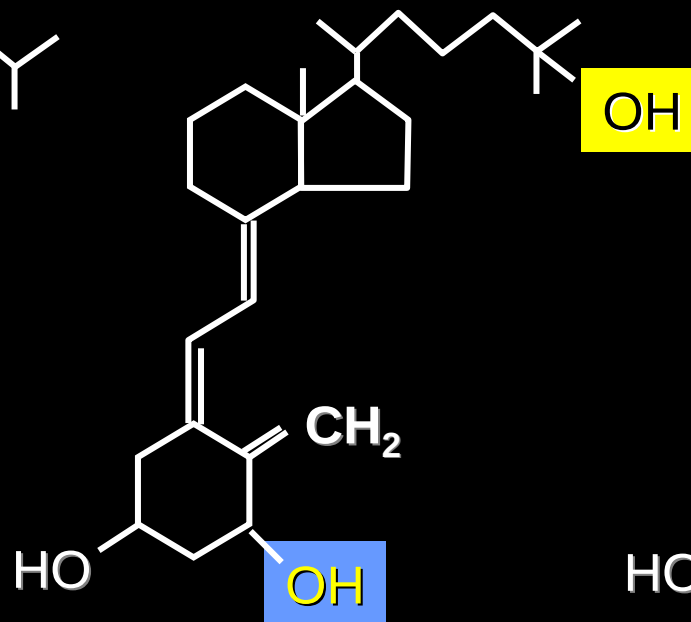
ビタミンD₃の代謝と標的細胞における作用メカニズム



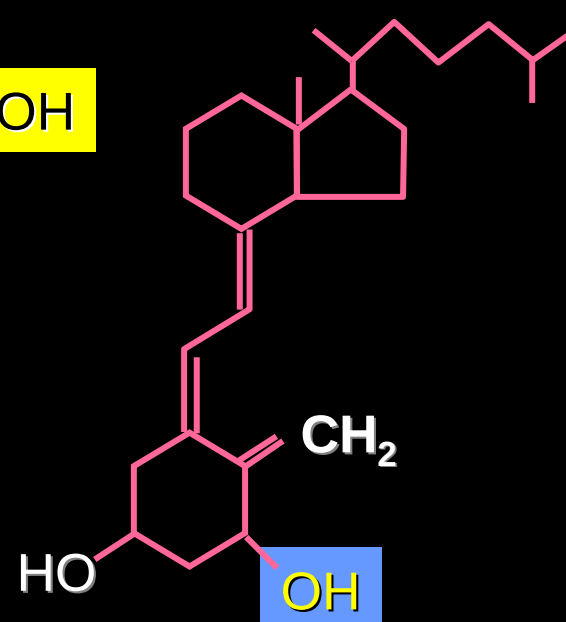
活性型ビタミンD[1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$]とその合成誘導体 [1 α (OH)D $_3$]の構造の比較



Vitamin D $_3$
(ビタミンD)



1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$
(カルシトリオール)

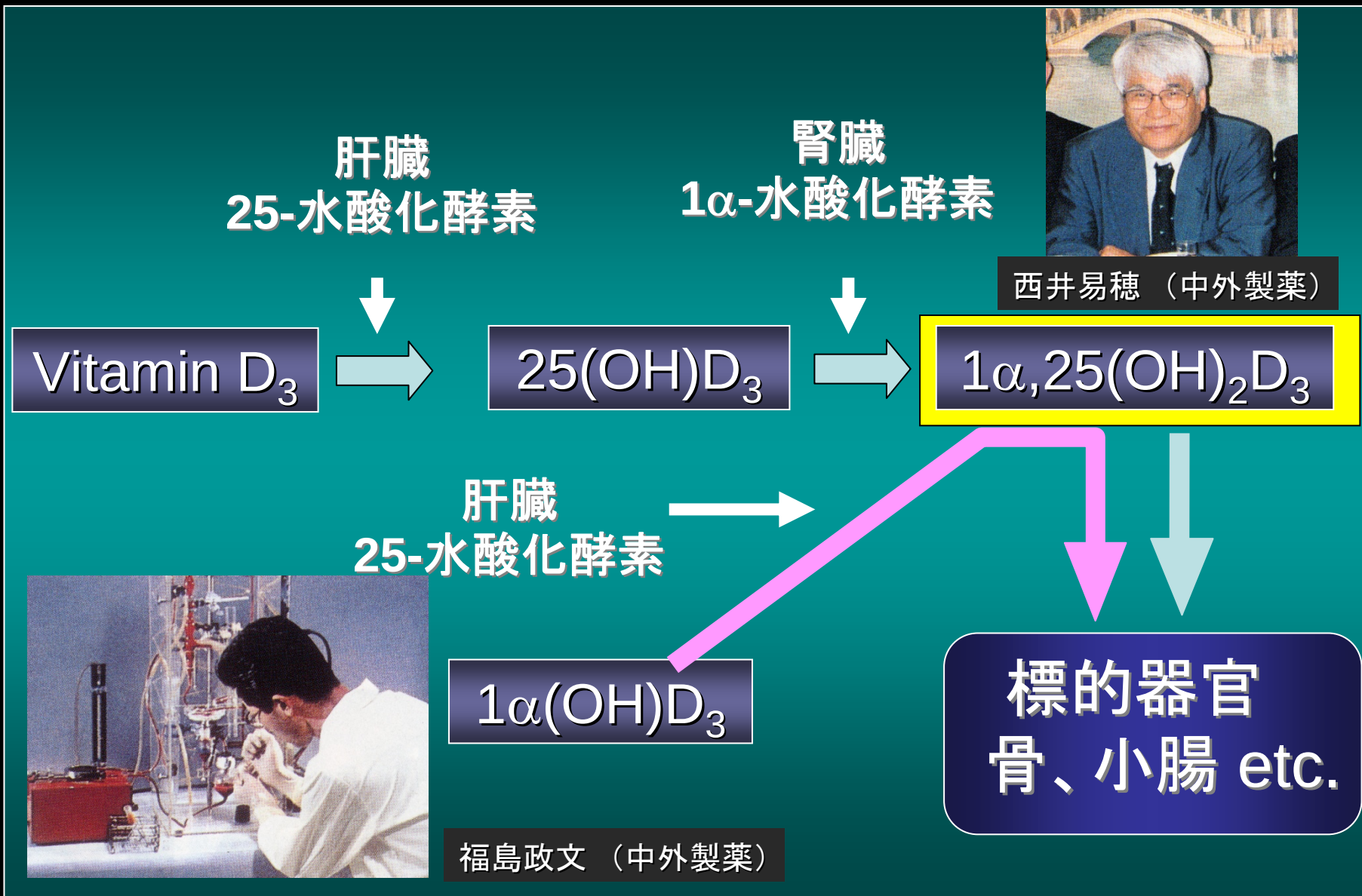


1 α (OH)D $_3$
(アルファカルシドール)

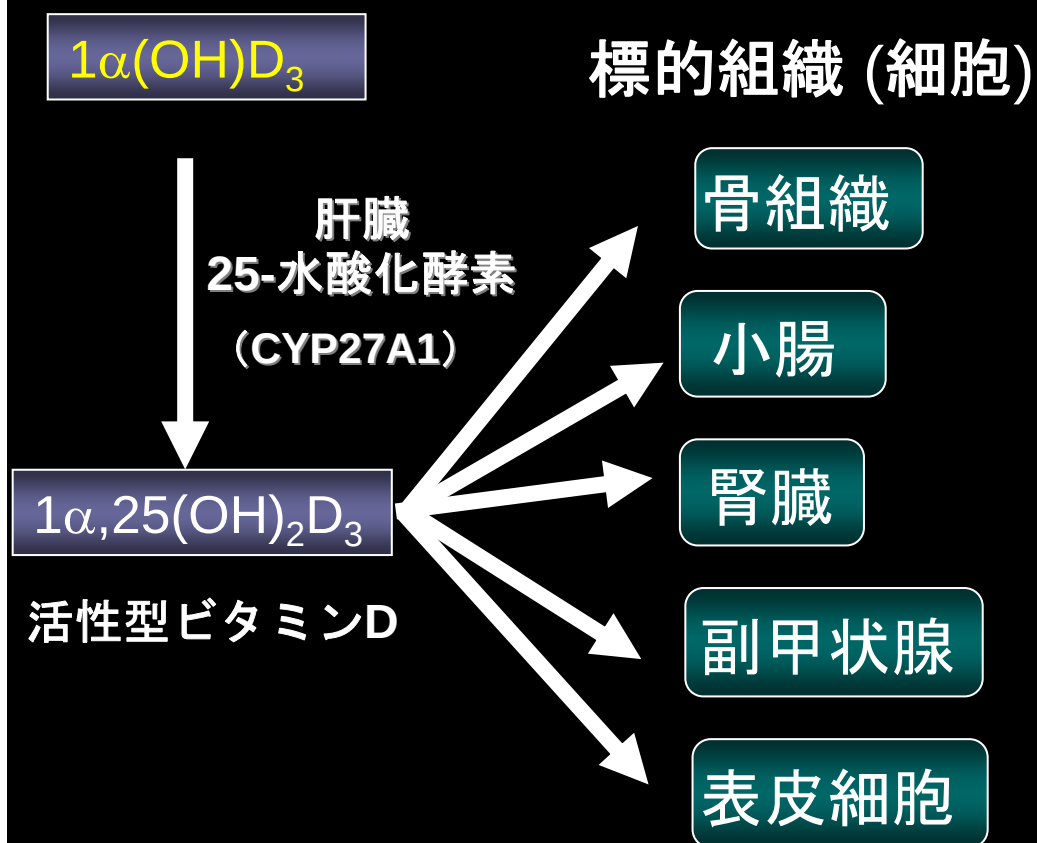
天然のビタミンD 類

合成品 (プロドラッグ)

ビタミンD₃と1α(OH)D₃の代謝の比較



活性型ビタミンDの標的組織(細胞)と、 治療薬としての適用疾患



活性型ビタミンDの適用疾患

慢性腎不全 (腎性骨異常栄養症)

二次性副甲状腺機能亢進症

ビタミンD抵抗性クル病

胃摘出後のCa吸収不全症

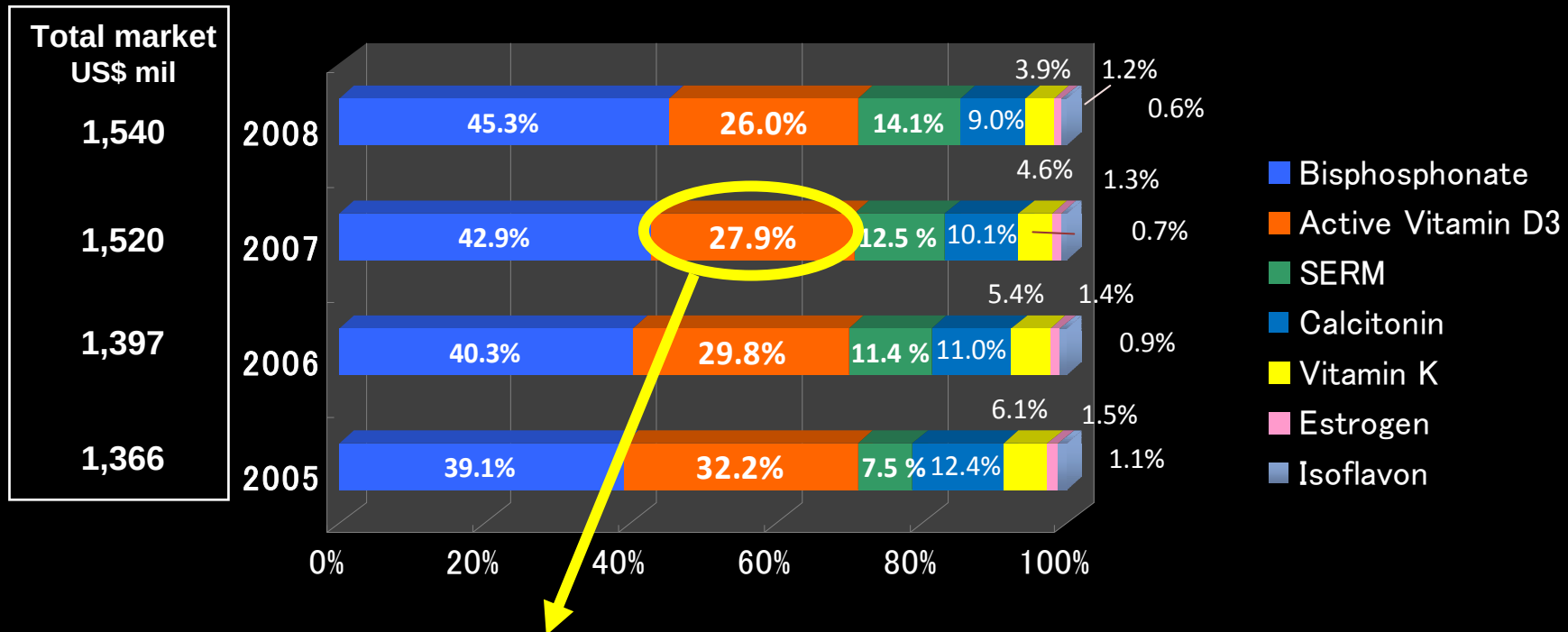
骨粗鬆症

乾癬

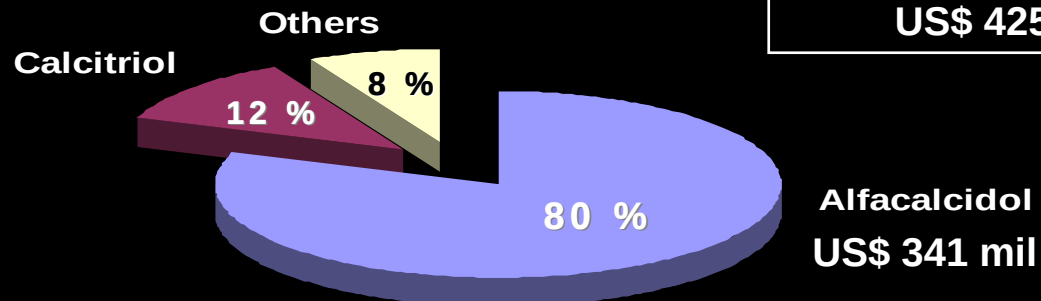
将来期待される適用疾患

がん、臓器移植 (免疫抑制)

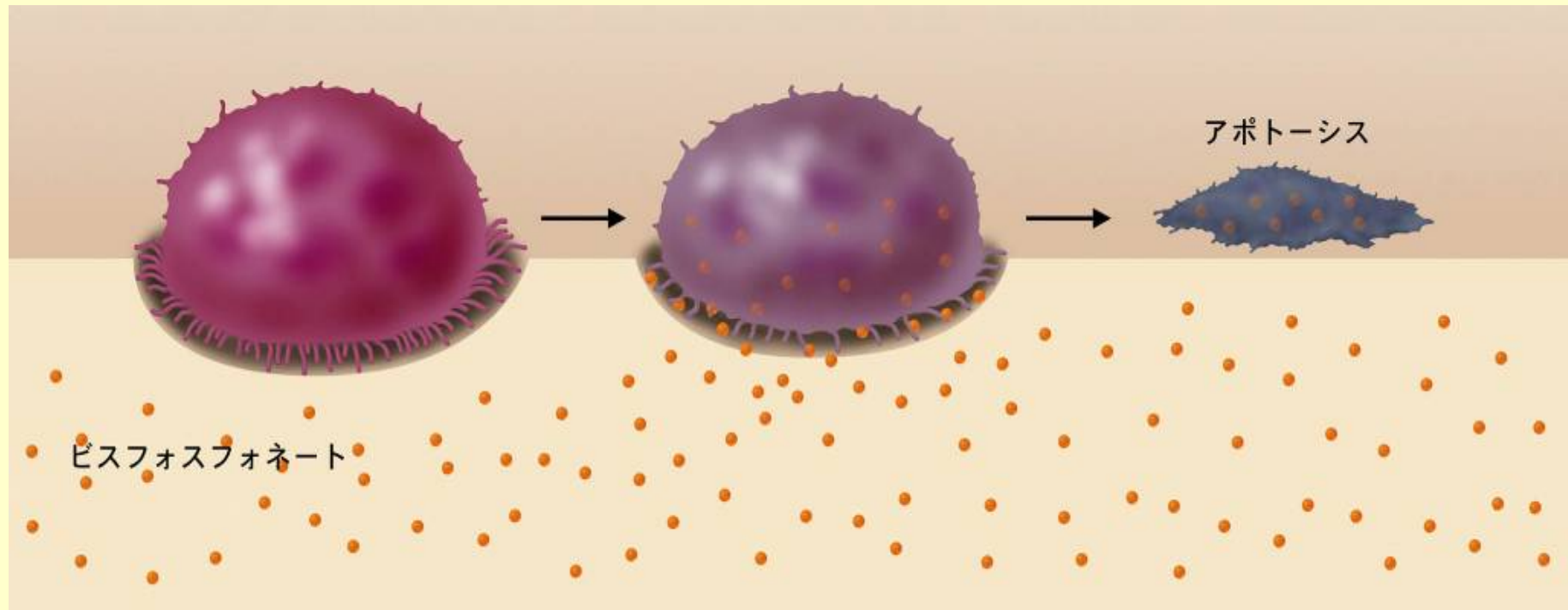
Market of Osteoporosis in Japan



Share of Active Vitamin D3 for Osteoporosis in 2007

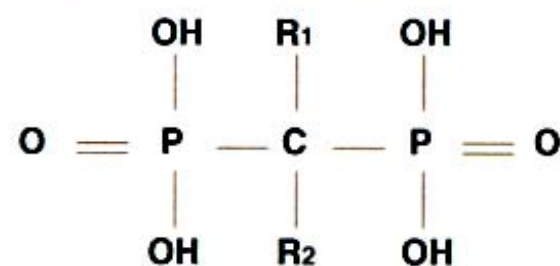


ビスフォスフォネートの作用機序

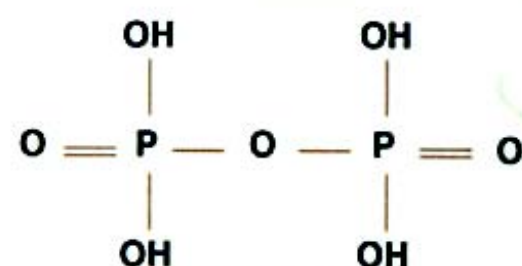


Bisphosphonateは骨組織に蓄積し、破骨細胞のアポトーシスを誘導することによって骨吸収を抑制する

各種ビスホスフォネートの構造式と骨吸収抑制活性



ビスホスフォネート



ピロリン酸

R ₁	CH₃	Cl	Cl S	NH₂ (CH₂)₂	H₃C CH₃ N (CH₂)₃ CH₃ (CH₂)₄-CH₃ N (CH₂)₂ N CH₂					NH	N CH₂	N CH₂
R ₂	OH	Cl	H	OH	OH	OH	OH	H	OH	OH		
名 称	エチドロネート	クロドロネート	チルドロネート	パミドロネート	アレンドロネート	オルパドロネート	イバンドロネート	リセドロネート	インカドロネート	ミノドロネート	ゾレンドロネート	
骨吸収抑制作用 抗力比*	1	~10	~100	1,000~10,000					>10,000			
	第 1 世代				第 2 世代					第 3 世代		

* : ラットにおける骨吸収抑制活性

Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases

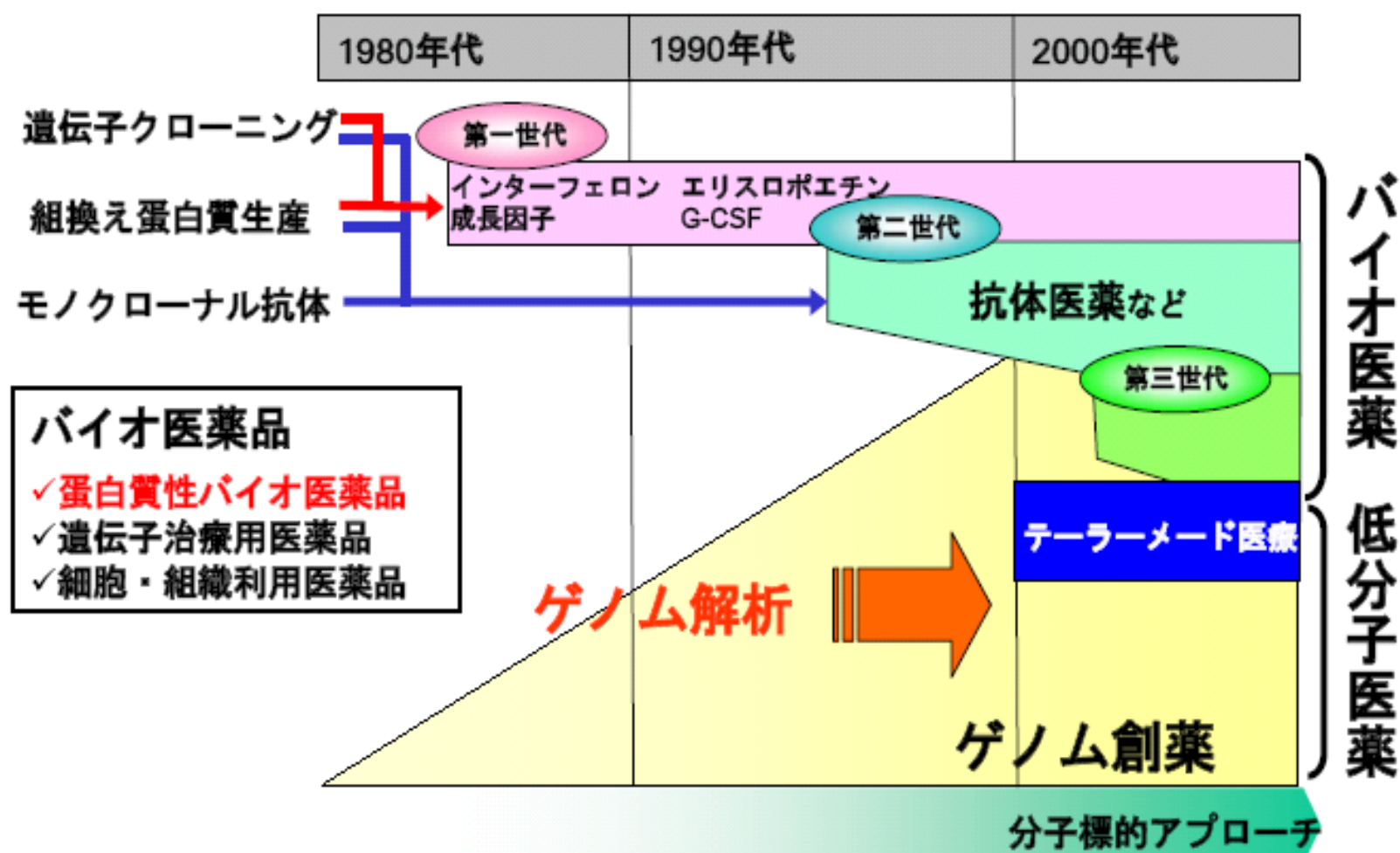
1年以上の
bisphosphonate投与
歴のある63患者に顎
骨の骨壊死が発生
静脈投与 56例
経口投与 7例



(Ruggiero et al., 200

バイオ医薬品の誕生と進化

バイオ医薬品：バイオテクノロジーを用いて生産される医薬品



抗体医薬品の特徴

◆ 高い効果、少ない副作用

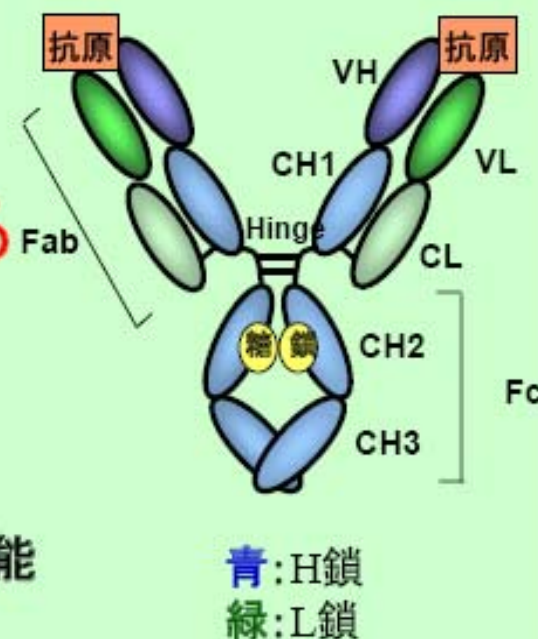
- ✓ 標的(抗原)に対する高い特異性と親和性
- ✓ 抗原以外には作用しない

◆ 多様な薬剤ターゲットに作用できる

- ✓ 標的分子(抗原)の多様性
- ✓ 作用メカニズムの多様性

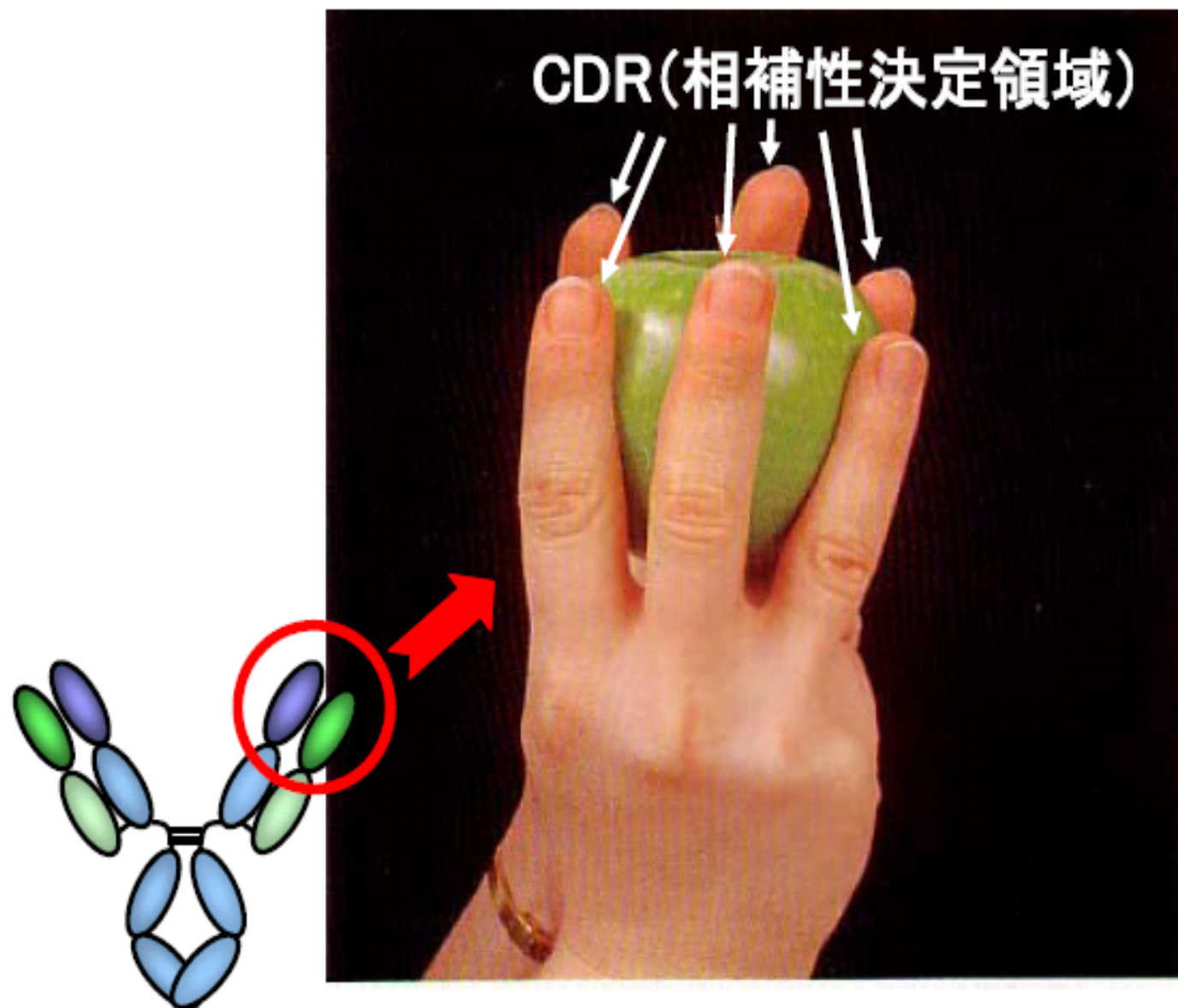
◆ 工業生産が可能

- ✓ 遺伝子工学的な手法による改変、改良が可能
- ✓ 組み換え体の製造技術の確立

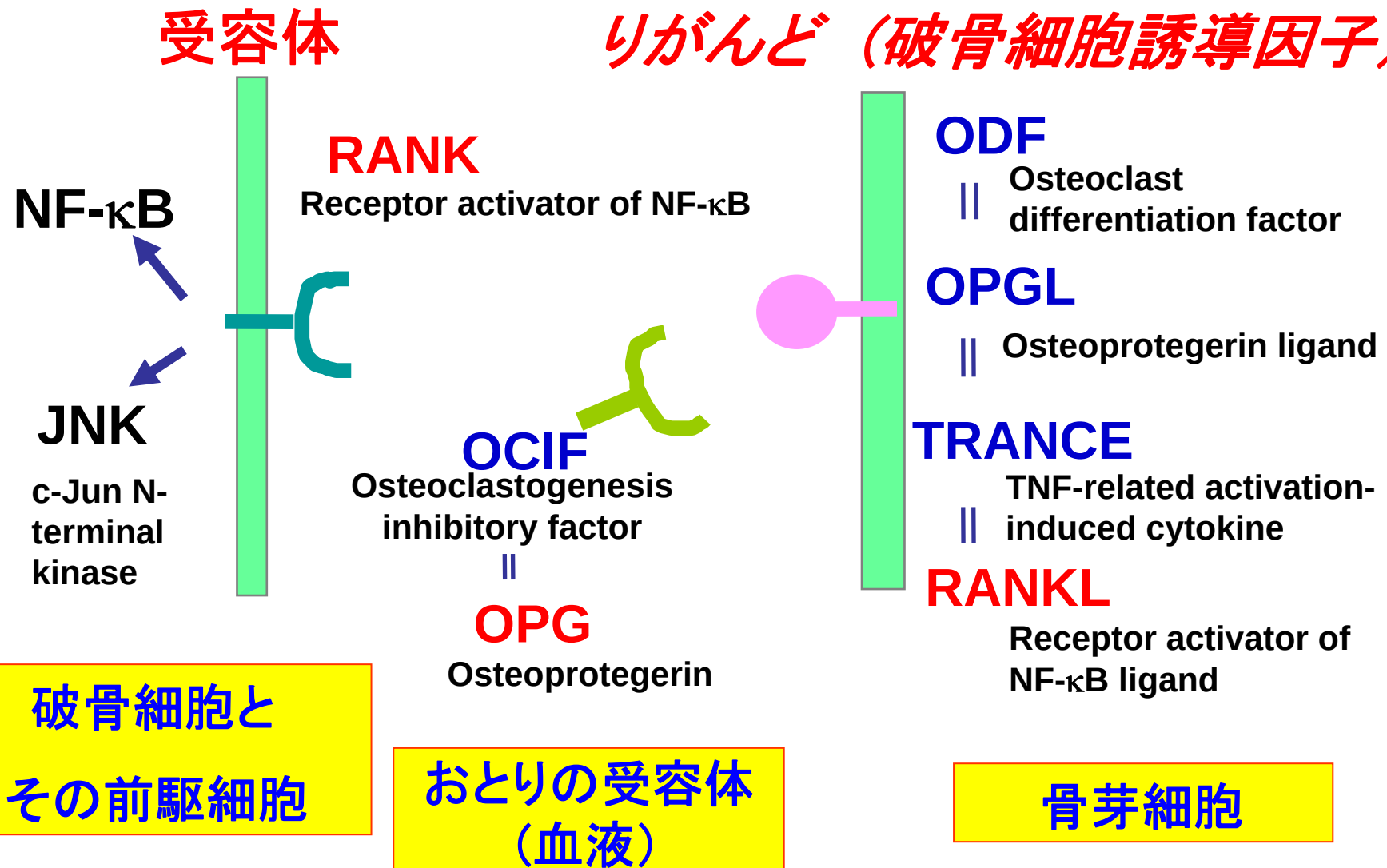


➡ ゲノム研究で見出された標的分子に対して、いち早く治療法の提供を検討できる。

抗体の抗原結合イメージ



破骨細胞形成におけるRANKLとRANKの関係



2007年07月13日 プレス・リリース

【第一三共】RANKL抗体「デノスマブ」を米アムジェンから導入

第一三共は米アムジェンから、骨粗鬆症や癌の骨転移に対する治療薬として開発されている抗体医薬「デノスマブ」の日本での独占的な開発権、販売権を取得した。第一三共は骨・関節領域や癌領域を重点領域としており、今回の導入は両領域の強化が狙い。海外では関節リウマチの治療薬としてPIII段階にあり、日本では、乳癌の骨転移に対する適応でPIII、閉経後骨粗鬆症の適応でPIIが実施されている。今後は第一三共が引き継ぐ予定。

第一三共は、**契約一時金2000万ドル(22億円)**のほか、開発段階に応じたマイルストーン、売り上げに応じたロイヤリティを支払う。また、米アムジェンが実施している**海外開発費用のうち2億ドル(220億円)**を負担するという。

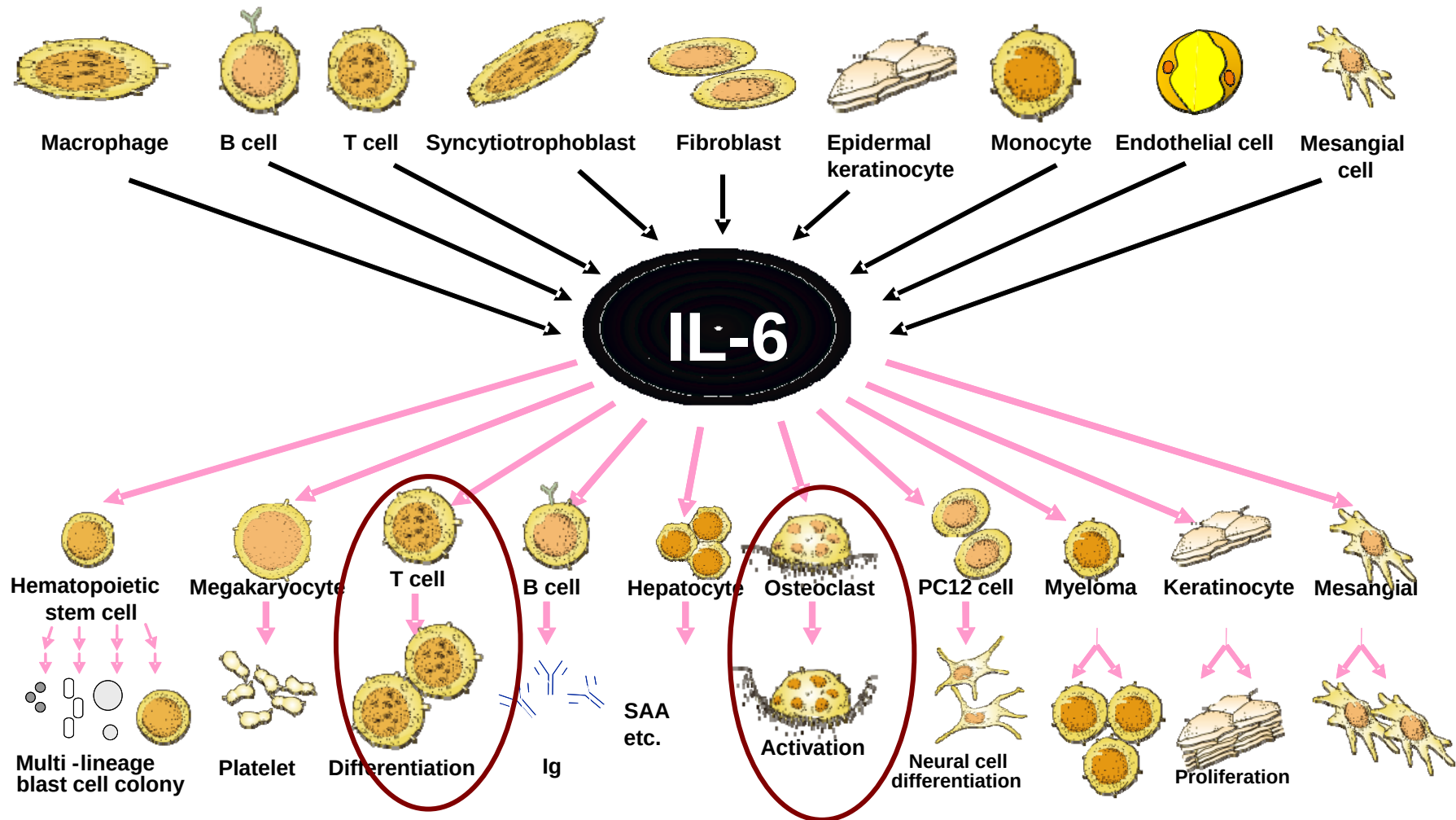
一方、日本、欧州で骨粗鬆症、癌領域の適応でデノスマブが承認された場合、第一三共は、同社が持つRANKリガンドの特許の使用料を受け取る。

開発計画の概要

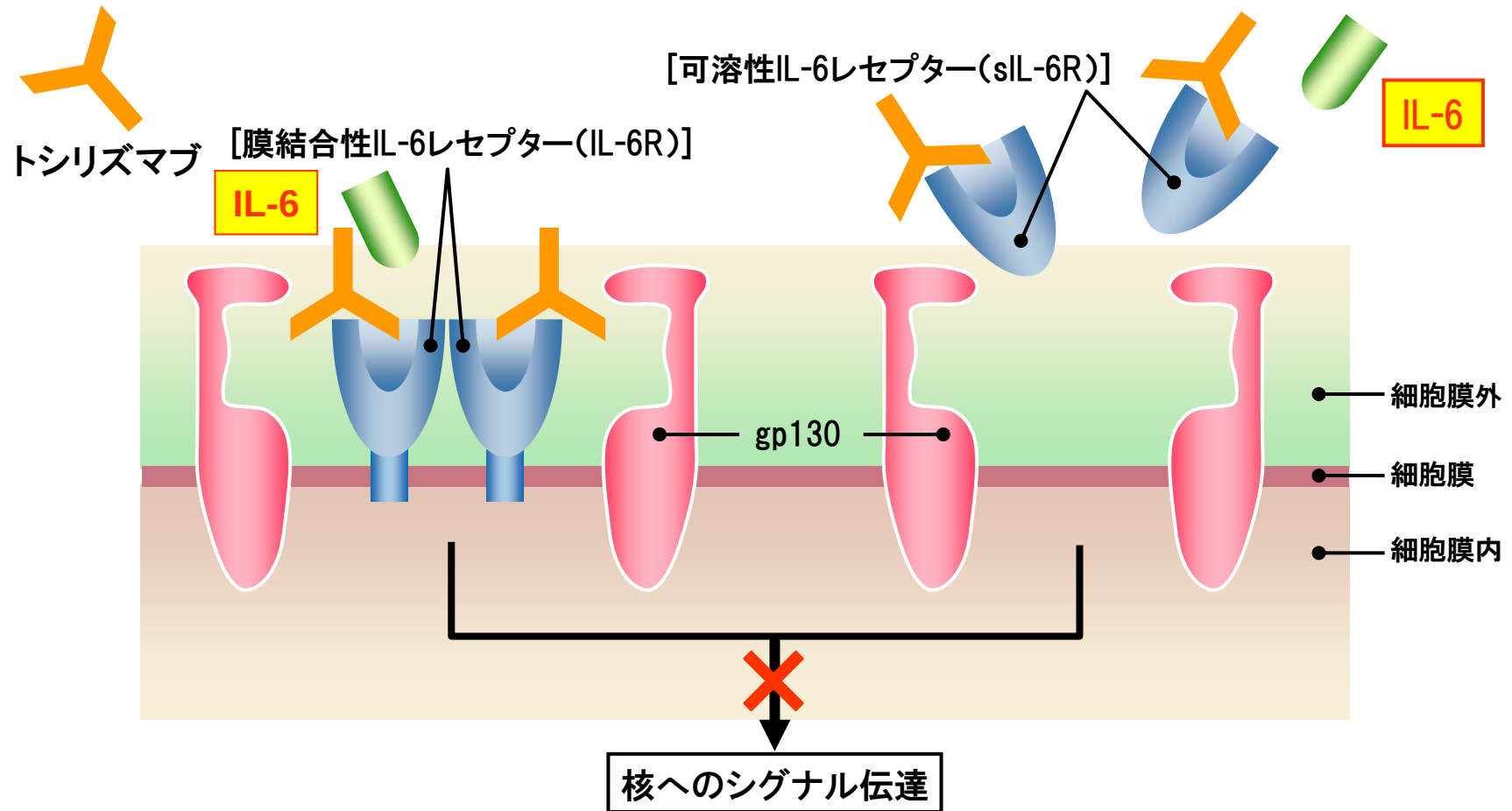


適応症	用法・用量	開発ステージ	
		日本	欧米
閉経後骨粗鬆症	60 mg / 6ヶ月 皮下注射	Ph III	申請中
ホルモン抑制療法に伴う骨量減少	60 mg / 6ヶ月 皮下注射	-	申請中
癌の骨転移	120 mg / 4週 皮下注射	Ph III	Ph III
関節リウマチ	未定	未定	Ph II

IL-6: 産生細胞と作用



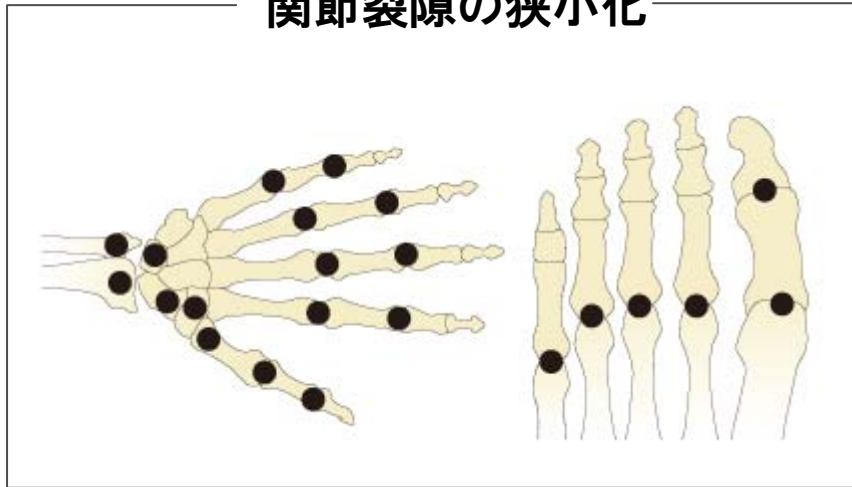
トシリズマブの作用機序



病期(X線所見による関節破壊の評価)

Sharpスコア

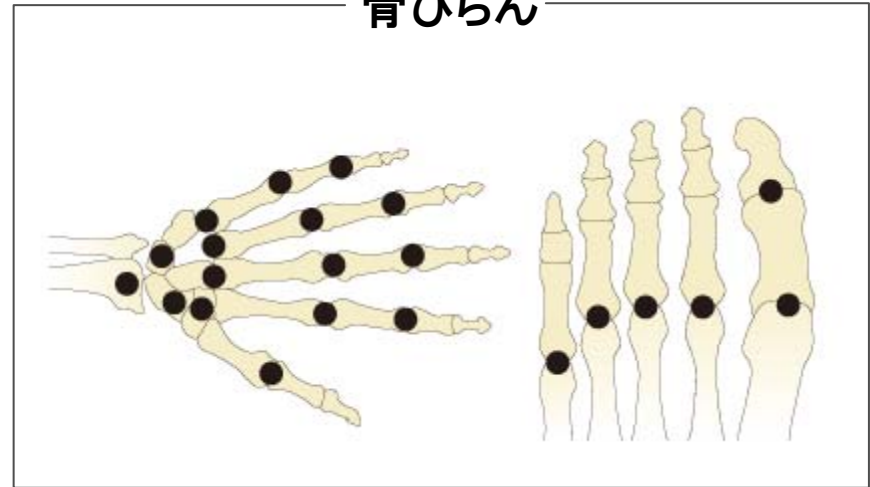
関節裂隙の狭小化



スコア

- 0: 正常
- 1: 疑いもしくは局所的
- 2: 本来の関節裂隙の50%以上が残存
- 3: 本来の関節裂隙の50%未満または亜脱臼
- 4: 骨性強直または完全脱臼

骨びらん



スコア

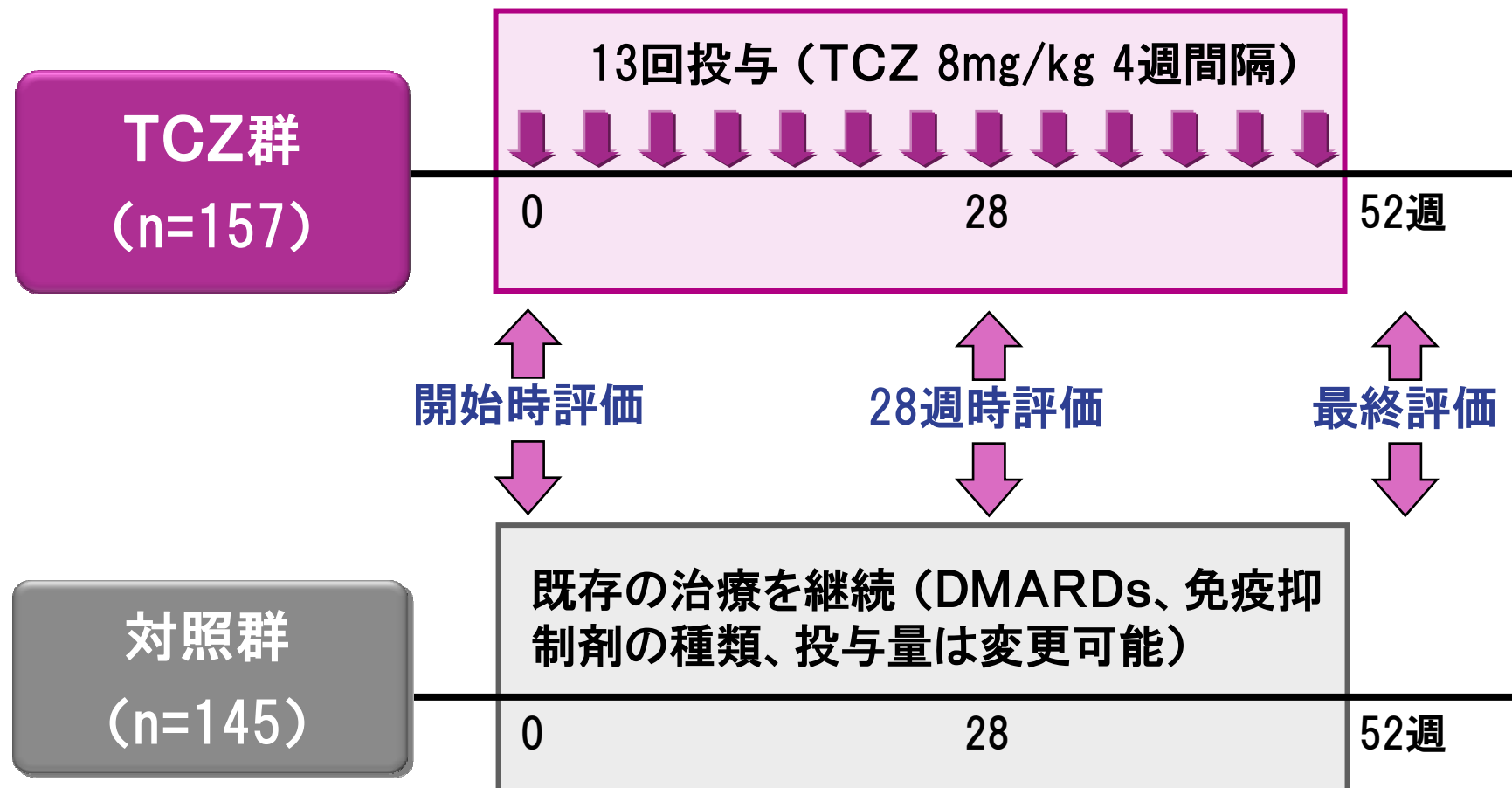
- 1: わずかに骨びらんが見られる
- 2~4: 骨びらんが存在する関節表面積に応じてスコアリング
- 5: 関節が完全に破壊

総Sharpスコア = 関節裂隙狭小化スコア + 骨びらんスコア

* 手指関節(32関節)、足趾関節(12関節)の狭小化0~4点、骨びらんを1~5でスコア化し合計したものを総Sharpスコアとする。

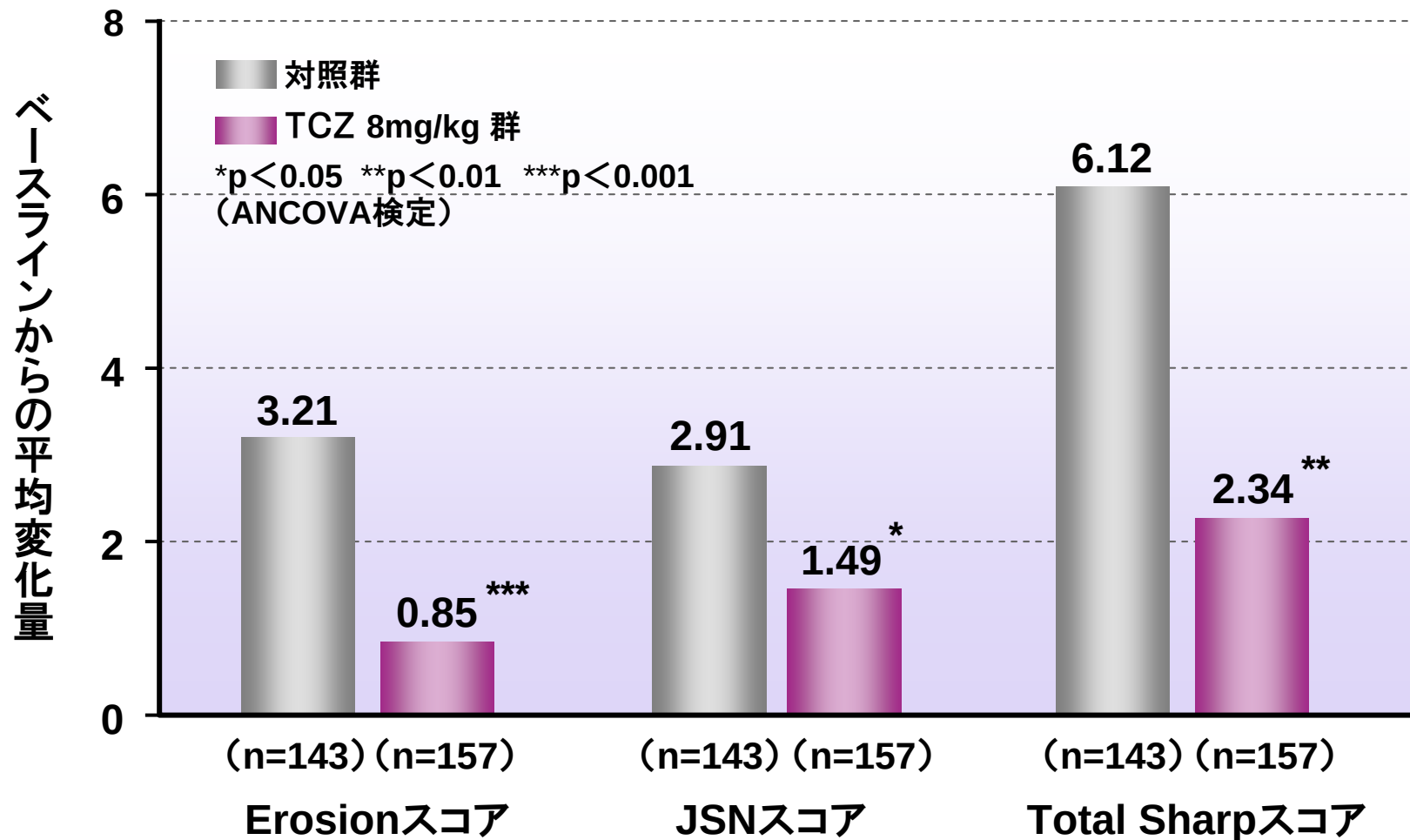
試験デザイン（第Ⅲ相試験 SAMURAI試験）

～ X線評価者盲検下比較試験 ～



X線評価（第Ⅲ相試験 SAMURAI試験）

X線による評価(52週時)



過去半世紀における歯科医学における大きな発明(発見)

接着理論の発明

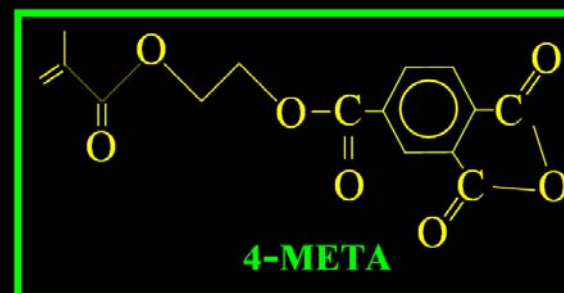
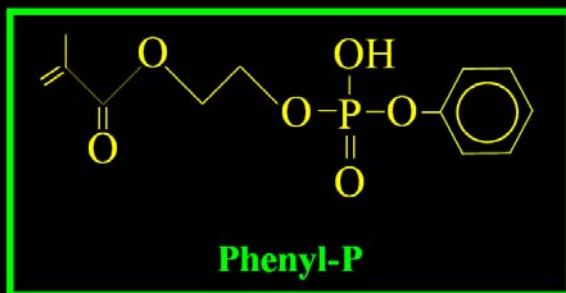
中林 宣男 先生 (東京医科歯科大学 名誉教授)

歯科用インプラント理論の発明

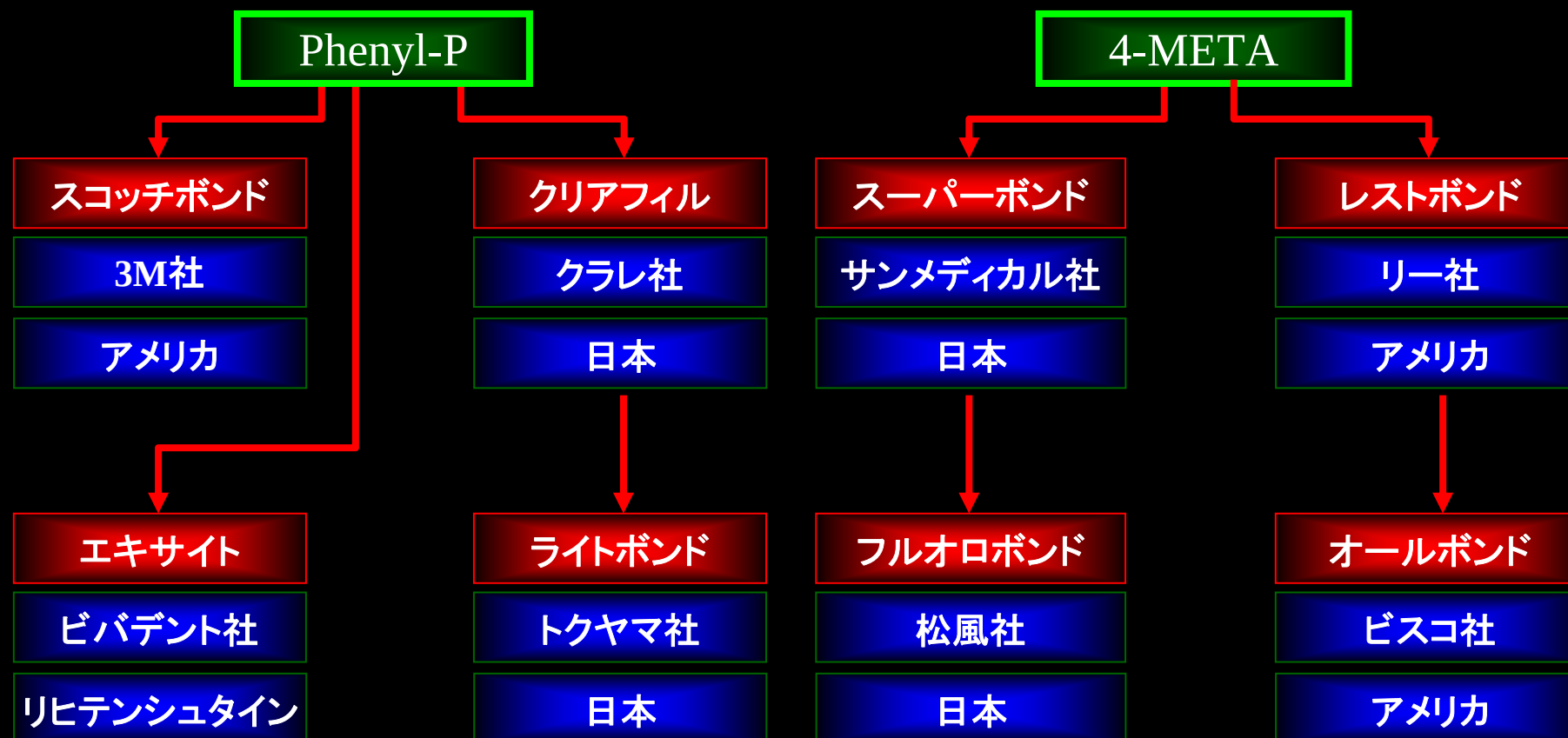
Dr. Per-Ingvar Branemark
(Branemark Osseointegration Center
Gothenburg, Sweden, and
Bauru, Brazil)

接着性、機能性モノマーの開発

協力: 植木 弘之 氏 (白水貿易)

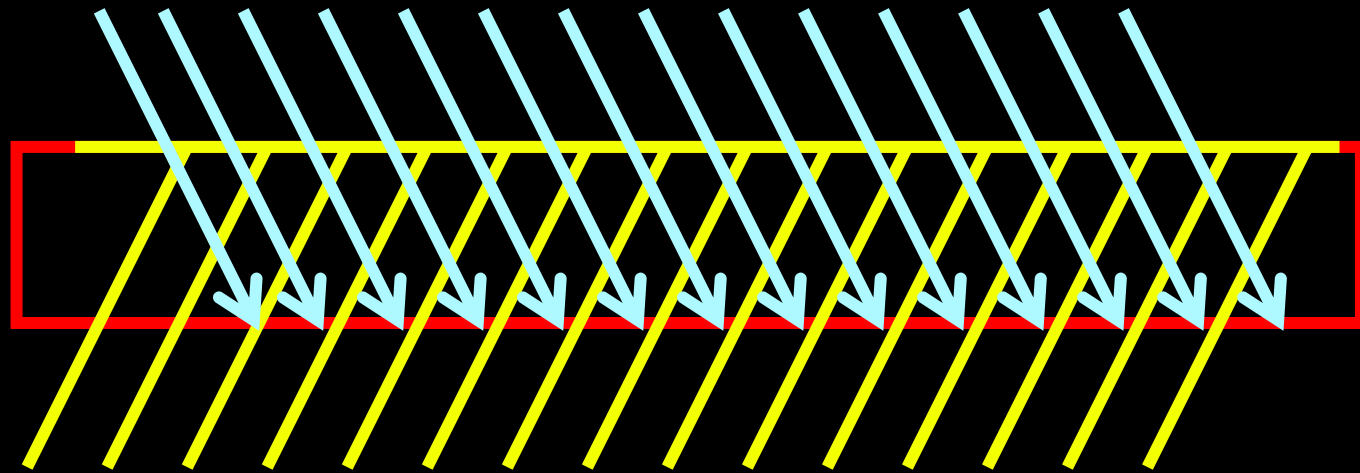


中林宣男 東京医科歯科大学名誉教授



1 セラミックスと象牙質を接着させるシランカップリング材の開発も中林先生の貢献である。

樹脂含浸層



象牙質・エナメル質

エナメル質と象牙質にモノマーが浸透して、樹脂含浸層を形成する。
モノマーが重合すると、エナメル質や象牙質と強固に接着する。

接着のメカニズム



接着のメカニズムは樹脂含浸層の形成によるもので、これはタオルを棒状にして水を満たしたバケツに漬け、凍らせると、タオルでバケツを持ち上げられるほど強力な接着力を獲得する。

接着理論が歯科医学に与えたインパクト

1. 歯質（エナメル質と象牙質）の切削量を最小限にとどめた。
2. 歯を削るという歯科治療に伴う患者の苦痛を解消した。
3. 二次齲蝕の発生を激減させた。
4. 修復物が取れ難くなった。
5. 保存修復学の常識を覆した。 そのために、伝統を重んじる大学では接着理論の学生教育への導入が大幅に遅れた。

協力: 高井 基普 先生 (東京ミッドタウン デンタル・クリニック 院長)

Implant Dentistry

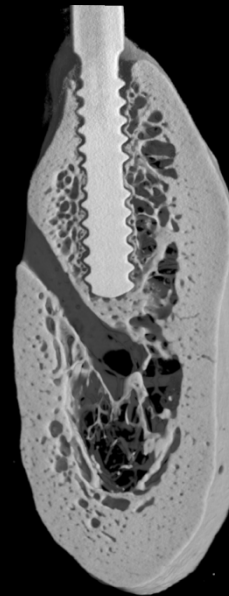
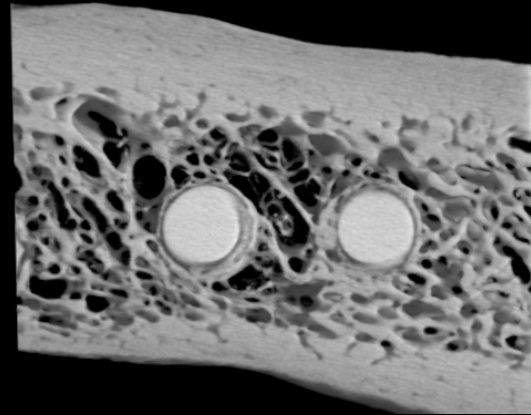
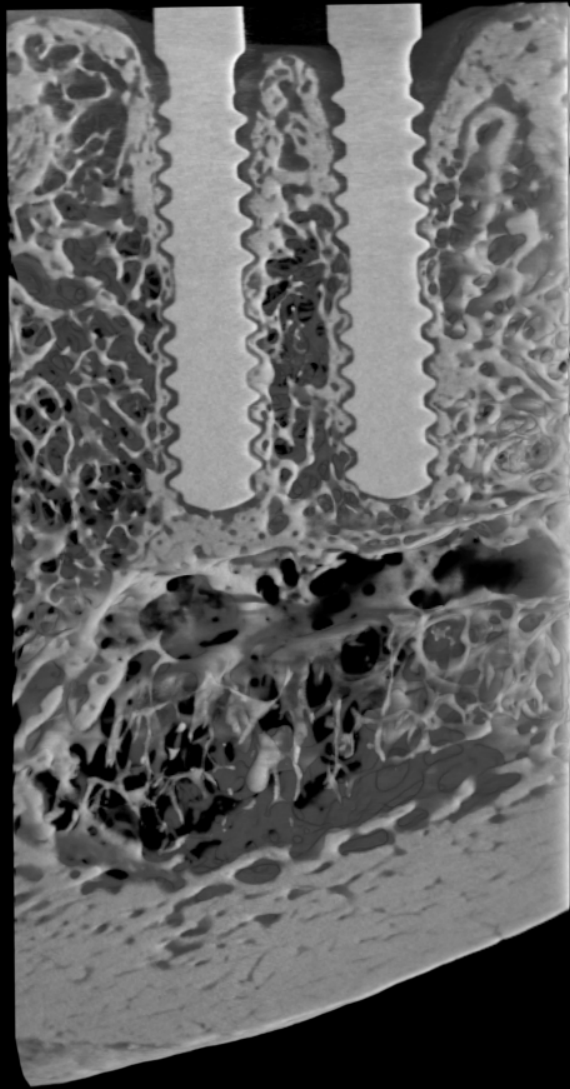
Osseointegration



Courtesy P.I. Branemark 1952

Success Rate 95%

マイクロCTによるインプラント体と周囲の骨梁の解析



井出 吉信先生



松永 智 先生

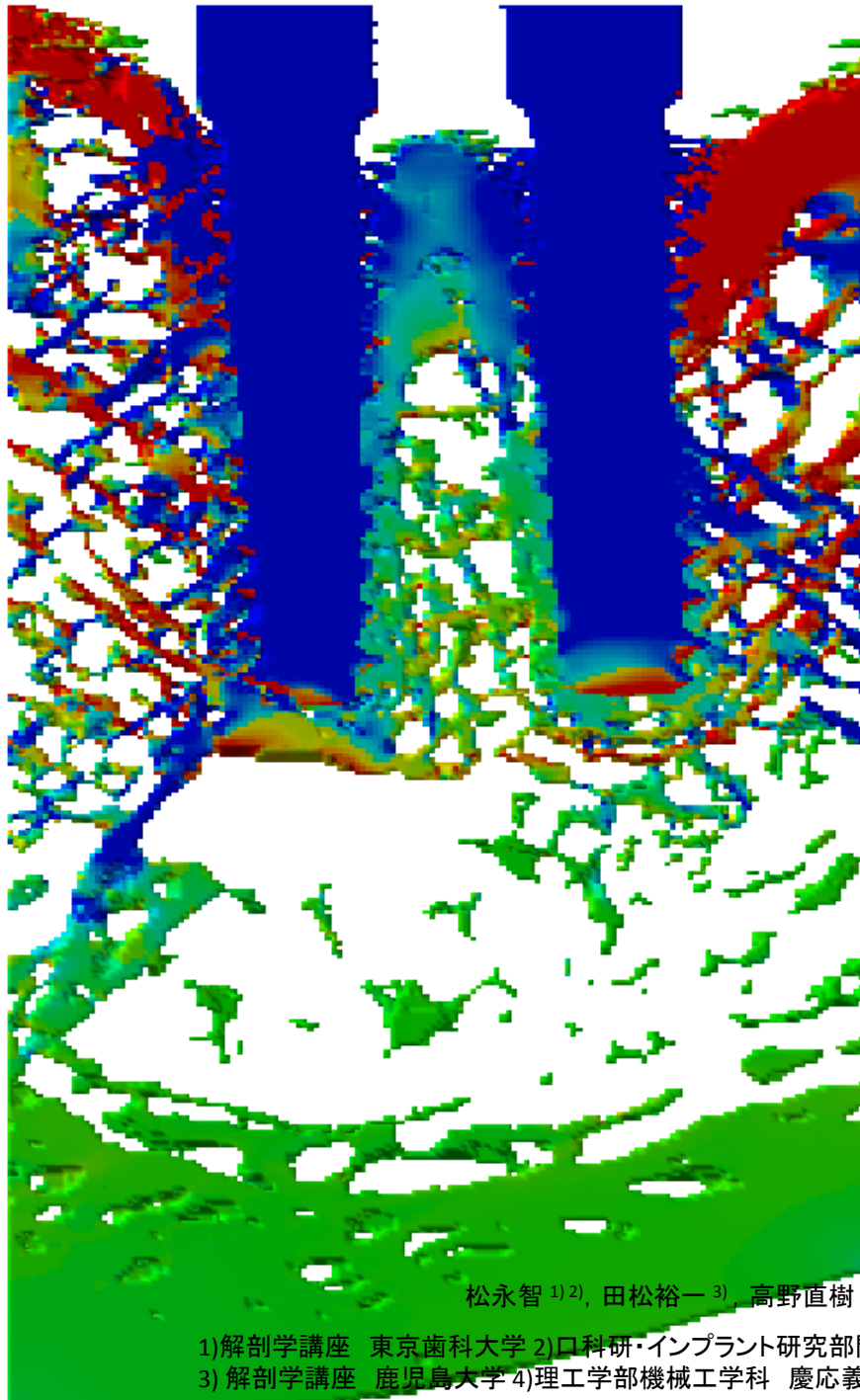
インプラント(82歳男性 生前に6年間インプラントを使用)

松永智¹⁾²⁾, 田松裕一³⁾, 高野直樹⁴⁾, 井出吉信¹⁾²⁾

1)解剖学講座 東京歯科大学 2)口科研・インプラント研究部門 東京歯科大学
3) 解剖学講座 鹿児島大学 4)理工学部機械工学科 慶応義塾大学

インプラント(82歳男性
生前に6年間
インプラントを使用)

変位倍率:
× 5000



VOXELCON(Quint Corporation, Japan)
Doctor BQ(JST CREST)

松永智^{1) 2)}, 田松裕一³⁾, 高野直樹⁴⁾, 井出吉信^{1) 2)}

1)解剖学講座 東京歯科大学 2)口科研・インプラント研究部門 東京歯科大学
3) 解剖学講座 鹿児島大学 4)理工学部機械工学科 慶応義塾大学

インプラントへの期待と問題点

1. 「インプラント」は、歯科臨床に齎したインパクトという観点では、20世紀最大の歯科医学研究の発明といっても過言ではない。
2. 特に、Branemark博士の見出したチタン周囲の **Osseointegration** という現象は、骨の中に人工的な歯根であるインプラント（チタン）を埋入して、歯の補綴を可能にするという革命的な方法である。
3. インプラントの最大の問題点は、大学における歯学教育でインプラントの理論と基礎についての学生教育が殆ど行われず、卒後研修としてスタディ・グループによる技術中心の教育が行われていることである。
4. そのために、インプラントは保険診療には組み入れられず、自由診療の対象となっており、経済的な問題もあって、国民全体がその恩恵を享受できる態勢となっていない。
5. その結果、近年、未熟な技術に基づくインプラントの訴訟が激増している。

老化のスピードを遅らせる10か条

(85歳以上の元気なお年寄りのアンケート結果)

1. 一日3回 規則正しく 食事をする
2. 良く噛んで 食事をする → **咀嚼力は生命力である**
3. お茶をよく飲む (一日5杯以上緑茶を飲むヒトは
循環器疾患による死亡率が低くなる)
4. 野菜・果物などの食物繊維を多く摂るように心掛ける
5. タバコを吸わない
6. かかりつけの 医者 がいる
7. 自立心が強い
8. 気分転換のための活動をおこなっている
9. 新聞をよく読み、テレビニュースを良く見る
10. 外出することが多い

2000年の国保中央会の調査