

247 ヒト海綿骨由来骨芽細胞の骨形成能に及ぼすエストロゲンの役割ー特に骨芽細胞由来 TGF- β との関連についてー

高知医大

小栗啓義、前田長正、相良祐輔

【目的】ヒト海綿骨骨芽細胞培養系を用いて 17 β estradiol (E₂) が骨芽細胞の骨形成能を増強することを報告してきた。今回は骨形成能に及ぼす E₂ の生理学的効果を TGF- β との関連において解析することを目的とした。【方法】ヒト海綿骨骨芽細胞の初代培養株を実験に供した。1) 骨芽細胞に E₂ を添加後培養し、培養上清中の TGF- β 、Pro-collagen Type I C peptide (PIP)、Osteocalcin (BGP) を ELISA 法で測定した。2) TGF- β を骨芽細胞に添加し、PIP、BGP を測定した。3) E₂ 添加と同時に、抗 TGF- β モノクローナル抗体 (mAb) を添加し、PIP、BGP を測定した。4) E₂ 添加と同時に、抗 TGF- β receptor mAb を添加し、PIP、BGP を測定した。【成績】1) TGF- β 、PIP、BGP 分泌は、E₂ 非添加群と比較し、E₂ 1000pg/ml 添加群では PIP (305 $\pm$ 64ng/ml)、BGP (2.8 $\pm$ 0.98ng/ml) と同時に TGF- β (1.46 $\pm$ 0.48ng/ml) も有意の分泌増加を認めた。2) PIP、BGP 分泌は、TGF- β 1ng/ml 以上の単独添加により、容量依存的な有意の増加を認めた。3) E₂ と同時に抗 TGF- β mAb を添加すると、PIP、BGP の産生は抑制された。4) E₂ と同時に抗 TGF- β receptor mAb を添加すると、PIP、BGP の産生は抑制された。【結論】E₂ 1000pg/ml 添加によりヒト海綿骨骨芽細胞の PIP、BGP 及び TGF- β 分泌は亢進した。TGF- β 単独添加でも、1ng/ml 以上の濃度で PIP、BGP は E₂ 添加と同様に増量した。また、E₂ による骨形成能増強効果は、抗 TGF- β mAb および抗 TGF- β receptor mAb の同時添加により、著しく抑制された。すなわち、骨形成能は、E₂ により骨芽細胞での TGF- β 分泌が亢進し、この TGF- β が receptor を介して autocrine、paracrine の機序で PIP、BGP 分泌が亢進することを明らかにした。

248 Androgen 欠乏による骨量減少と B リンパ球造血の亢進

横浜市立大、昭和大・菌・生化*

茶木修、宮浦千里*、瀬尾尚克*、須田立雄*、五来逸雄、水口弘司

【目的】Estrogen 欠乏は骨粗鬆症の主因であるが、Androgen 欠乏でも骨量減少が起こる。我々は骨芽細胞における Aromatase の活性調節を報告し、骨局所での Estrogen 合成を示唆した。また、卵巢摘出 (OVX) マウスでは骨髓中の未熟な B リンパ球が特異的に増加することを報告した。そこで今回、B 細胞の分化と骨代謝に対する Androgen と Estrogen の作用を in vitro 培養系および去勢雄マウスを用いて比較した。【方法】①マウス骨髓細胞と ST2 細胞 (骨髓間質細胞株) を 10^{-10} – 10^{-8} M の 17 β -estradiol (E₂), testosterone, progesterone, 17 α -estradiol の存在下で共培養し、B 細胞コロニーの数を計測した。②8週齢雄マウスに偽手術 (Sham) 及び精巢摘出 (ORX) を施し、ORX 群の一部に E₂ (10 μ g pellet) を皮下投与した。3週後に大腿骨の骨密度を測定すると共に脛骨より骨髓細胞を採取し、flow cytometry により細胞表面抗原を解析した。【成績】①ST2 細胞と骨髓細胞との共培養系において E₂ は用量依存的に B 細胞コロニーの形成を抑制したが testosterone, progesterone, 17 α -estradiol は無効であった。②ORX 群では骨密度の低下と骨髓有核細胞数の増大が認められた。この ORX による造血亢進は B220 陽性の未熟な B リンパ球の特異的増加 (Sham: 1.1 $\times 10^6$ cells/tibia, ORX: 2.5 $\times 10^6$ cells/tibia) に起因した。これら ORX の変化は E₂ 投与により Sham レベルに回復した。【結論】雄性マウスに於ける Androgen 欠乏は OVX と同様に、骨量の減少と未熟な骨髓 B 細胞の増大を促した。Androgen が in vitro で作用を示さないこと、ORX による変化が E₂ 投与により回復したことから、骨代謝と造血における Androgen の作用は Aromatase により生成された Estrogen により発現することが示唆された。