



令和4年4月14日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

### 塩分による高血圧が骨粗鬆症を誘発するメカニズムを解明 ～骨粗鬆症予防法の発展に貢献～

#### 【発表のポイント】

- ・ 塩分摂取によって高血圧になるマウスにおいて、骨を吸収する破骨細胞が増加し骨粗鬆症を引き起こすことを発見しました。
- ・ 高血圧誘導時には、炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ \*<sup>1</sup> の血中濃度が増加することを発見しました。
- ・ 血圧上昇時に誘導される TNF- $\alpha$  が骨を吸収する細胞である破骨細胞の形成に必要な RANKL\*<sup>2</sup> を増加することが破骨細胞増加のメカニズムであることを解明しました。
- ・ 塩分による高血圧時に誘導される骨粗鬆症の抑制は TNF- $\alpha$  を阻害することで可能となることが示唆されます。

#### 【概要】

高血圧は、生活習慣病の一つとされ、通院者が最も多い疾患と報告されています。また、高血圧が糖尿病を悪化させることや腎障害、狭心症、眼底網膜病変、動脈硬化など、様々な合併症を起こすことも報告されています。東北大学大学院歯学研究科顎口腔矯正学分野 Adya Pramusita 大学院生、北浦英樹准教授および溝口到教授の研究グループは、塩分摂取により高血圧が誘導されるマウスモデルを作成し、高血圧誘導時に骨粗鬆症が誘発されることを発見しました。さらにそのメカニズムは、高血圧誘導時、炎症を増大させることが知られている TNF- $\alpha$  が増加し、TNF- $\alpha$  が骨を吸収する細胞である破骨細胞の形成に必要な RANKL\*<sup>2</sup> を増加することで破骨細胞が増加し、骨の吸収が増加することを解明しました。本研究成果により骨粗鬆症の予防および治療法の開発が期待できます。

この研究成果は、2022年4月4日に *Frontiers in Cell and Developmental Biology* に掲載されました。

### 【詳細な説明】

近年、高齢化に伴い、様々な生活習慣病を有する患者が増加しています。肥満、糖尿病にらび高血圧もその一つです。この高血圧は、様々な合併症を引き起こし、また、様々な疾患を増悪させることが知られています。この高血圧は骨折のリスクとなることが報告されており、高血圧が骨を減少させるようなことが考えられてきました。東北大学大学院歯学研究科顎口腔矯正学分野 Adya Pramusita 大学院生、北浦英樹准教授および溝口到教授の研究グループは塩分摂取により高血圧が誘導されるマウスモデルを作成し、高血圧誘導時に骨粗鬆症が誘発されることを発見しました。L-NAME<sup>\*3</sup> は、エンドトキシンショックによる低血圧ラットの血圧上昇に有効であることが報告されています。この L-NAME をマウスに摂取させ、その後塩分を摂取させる方法で血圧が上昇するマウスモデルを作成しました。その塩分摂取による高血圧マウスは組織学的解析およびマイクロ CT による解析で、骨を吸収する細胞である破骨細胞が増加し、さらに、骨の質および量とも減少し、骨粗鬆症の様相を呈しました。さらに、破骨細胞形成を増加させる炎症性のサイトカインである TNF- $\alpha$  の血中濃度が増加していることを見出しました。また、このマウスの骨において血圧上昇のメカニズムであるレニン-アンジオテンシンシステムが活性化されていることがわかりました。さらに、TNF- $\alpha$  が破骨細胞形成に必須の RANKL を発現する骨芽細胞にアンジオテンシンレセプターの発現を増加することを発見しました。さらにアンジオテンシン II による刺激で骨芽細胞からの RANKL の発現が増加することで、破骨細胞形成が増加するメカニズムを解明しました。また、高血圧マウスに炎症を誘導すると通常マウスより破骨細胞形成が強くなり、骨の吸収が増加することもわかりました。

今回の研究結果より塩分によって誘発される高血圧による骨粗鬆症は、TNF- $\alpha$  を抑制する抗 TNF- $\alpha$  治療の技術を用いることで新規治療技術および予防法として実用化されることが期待できます。

本研究は、科学研究費基盤研究 (C) (Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) KAKENHI, No. 19K10397) の助成により実施されました。

### 【用語説明】

\*1 TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ 、腫瘍壊死因子 炎症を誘発するサイトカインの代表的なもので骨を吸収する破骨細胞形成を誘導することも報告されている。

\*2 RANKL: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand 破骨細胞形成に必須のサイトカイン。これが増加すると破骨細胞が形成され、骨の吸収が増加することが知られている。

\*3 L-NAME: 一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤の一つで、低血圧ラットの血圧上昇に有効であることが報告されている。

【論文情報】

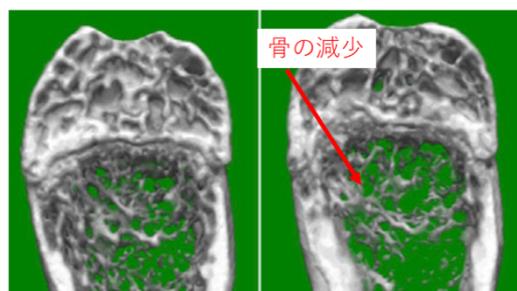
Journal: Frontiers in Cell and Developmental Biology

Title: Salt-Sensitive Hypertension Induces Osteoclastogenesis and Bone Resorption via Upregulation of Angiotensin II Type 1 Receptor Expression in Osteoblasts

Authors: Adya Pramusita, Hideki Kitaura, Fumitoshi Ohori, Takahiro Noguchi, Aseel Marahleh, Yasuhiko Nara, Ria Kinjo, Jinghan Ma, Kayoko Kano, Yukinori Tanaka, Itaru Mizoguchi

DOI:10.3389/fcell.2022.816764

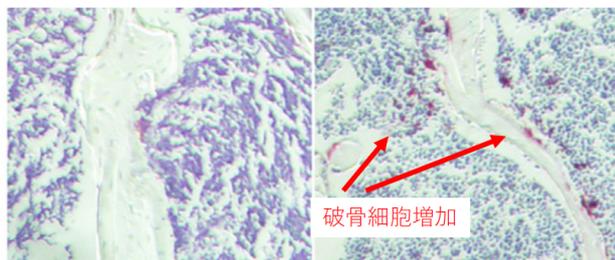
高血圧マウスは骨の減少が見られる



ノーマルマウス

高血圧マウス

高血圧マウスは破骨細胞が増加

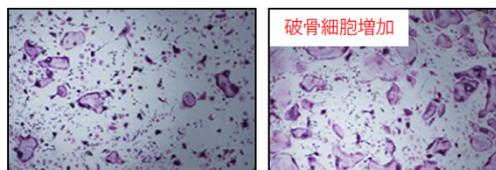


ノーマルマウス

高血圧マウス

TNF- $\alpha$ 処理でアンジオテンシンIIの破骨細胞増加効果が上昇

アンジオテンシンII刺激



TNF- $\alpha$ 処理なし

TNF- $\alpha$ 処理あり

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

顎口腔矯正学分野

准教授 北浦英樹

電話: 022-717-8374

E-mail: [hideki.kitaura.b4@tohoku.ac.jp](mailto:hideki.kitaura.b4@tohoku.ac.jp)

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科広報室

電話: 022-717-8260

E-mail: [den-koho@grp.tohoku.ac.jp](mailto:den-koho@grp.tohoku.ac.jp)