

## 第2回長寿医療センター国際シンポジウムのご案内

国立長寿医療センターでは、明るく活力ある長寿社会を推進するために長寿医療分野の研究者並びに有職者を招聘し、「健康と長寿」に関する国際シンポジウムを昨年より主催しております。

今年の第2回長寿医療センター国際シンポジウムでは、別紙プログラムのとおり長寿科学振興財団との共催で、「ホルモン、老化と骨」というテーマを取り上げ、骨粗鬆症を中心に加齢とホルモンの問題をじっくり議論します。ご多忙のことと存じますが、万障お繰り合わせのうえ関係者多数のご参加をいただきますようご案内申し上げます。

参加ご希望の方は、別紙の申込書により、事前にFAXにてお申込み下さい。申込み締切日は平成18年10月20日です。また、別添のポスターを貴機関内に掲示頂ければ幸いです。

開催日：平成18年11月16日（木）9:00～16:00

会場：あいち健康プラザ、サイエンスシアター  
(<http://www.ahv.pref.aichi.jp/>)

主催：国立長寿医療センター

共催：(財)長寿科学振興財団

参加費：無料（定員240名）

---

### ☆ 問い合わせ先 ☆

国立長寿医療センター  
国際シンポジウム実行委員会  
事務局 政策医療企画課

〒474-8511

住所 愛知県大府市森岡町源吾36-3

TEL 0562-46-2311（内線2504）

FAX 0562-48-2373

# "Hormone, Aging and Bone"

## The 2nd International Symposium on Geriatrics and Gerontology

National Center for Geriatrics and Gerontology

2006.11.16. 9:00-16:00

### Session 1: Hormones and Aging

"Nuclear Hormone Receptors and Aging"

Shigeaki Kato (Tokyo, Japan)

"Regulation of Aging and Mineral Metabolism by Klotho"

Makoto Kuro-o (Dalas, USA)

### Session 2: Basic Biology of Bone

"Osteoclasts, Integrins and Osteoporosis"

Steven Teitelbaum (St. Louis, USA)

"Bone Quality and Osteocytes"

Kyoji Ikeda (NCGG, Japan)

"Adipocyte and Bone"

Takeshi Imai (NCGG, Japan)

### Session 3: Epidemiological and Clinical Approaches for Osteoporosis

"Epidemiological Data and Clinical Decision in Osteoporosis"

Saeko Fujiwara (Hiroshima, Japan)

"Building evidences for osteoporosis therapy in Japan"

Takayuki Hosoi (NCGG, Japan)

"Fracture Risk Assessments in Osteoporosis; Global Strategy and Future Prospects"

John A Kanis (Sheffield, UK)



「ホルモン、老化と骨」

第2回長寿医療センター国際シンポジウム

2006年11月16日(木)9:00~16:00

あいち健康プラザ ヘルスサイエンスシアター

URL: <http://www.ahv.pref.aichi.jp/>

■お申込み・お問合せ

国立長寿医療センター政策医療企画課

〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3


TEL: 0562-46-2311 (内線2504)

FAX: 0562-48-2373

URL: <http://www.ncgg.go.jp/>

申込締切  
平成18年  
10月20日(金)

参加費無料  
定員240名

主催:  国立長寿医療センター(厚生労働省)

共催: (財)長寿科学振興財団

後援: 日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、社団法人日本内分泌学会、社団法人日本老年医学会、日本基礎老化学会、日本整形外科学会、(財)骨粗鬆症財団、名古屋大学、名古屋市立大学、藤田保健衛生大学、愛知医科大学、愛知学院大学歯学部、日本医師会、愛知県医師会、愛知県、大府市、東浦町、朝日新聞社、毎日新聞中部本社、読売新聞社、日本経済新聞社名古屋支社、NHK名古屋放送局、中部日本放送、東海テレビ放送、東海ラジオ放送、メ〜テレ、中京テレビ放送(株)、テレビ愛知、RADIO-i(順不同)

## 第2回国際シンポジウム開催される

長寿医療センター主催、長寿科学振興財団共催の第2回国際シンポジウムは、平成18年11月16日（木）に健康プラザのサイエンスシアターで開催され、内外から120名の参加を得て無事終了した。大島総長の Welcome の挨拶に続いて、財団の小林理事長からは、会場のすぐ近くの東浦は徳川家康の実母「於大の方（おだいのかた）」の生地であり、徳川將軍の源とも言える土地で国際シンポジウムを開催し、ひろく世界に情報を発信することは実に意義深い、との力強いお言葉をいただいた。

今回のテーマは骨粗鬆症で、ホルモンという切り口から骨の老化、個体の老化について夕方まで議論した。オープニング後の基調講演では、この分野の第一人者である東京大学分子細胞研究所の加藤茂明教授から、“老化とホルモン”の中心的位置を占めるエストロゲン、アンドロゲン、ビタミンDの生理作用について、それぞれの核内ホルモン受容体に変異を導入したマウスから得られた知見を中心に講演をいただいた。ビタミンD受容体については、骨芽細胞特異的ノックアウトマウスの解析から、骨芽細胞での予想もしない作用が明らかになり、皮膚ではホルモンが結合していないアポ受容体そのものが分化に関わっているという新しいデータが提示された。さらに、破骨細胞特異的にアンドロゲン受容体やエストロゲン受容体をノックアウトしたマウスの詳細な比較解析から、“アンドロゲン（男性） vs. エストロゲン（女性）”という単純な構図ではなく、アンドロゲンからエストロゲンへの変換経路が、骨代謝を含む生理機能に重要な関わりをもつというコンセプトが提唱された。

テキサス州サウスウエスタン医科大学の黒尾誠教授は、*Klotho* マウス（*Klotho* は、ギリシャ神話で生命の糸を紡ぐ女神の名前）というさまざまな老化様症状を示すモデルを1997年に *Nature* 誌の Article に発表され、さらに2005年の秋には老化ホルモンとしての *Klotho* の作用メカニズムと受容体に関する Article を *Science* 誌に発表されています。*Klotho* は、リン調節ホルモンである FGF-23 の受容体である FGF-R1c に会合して FGF-23 の作用発現に必須の分子であることをがつい最近 *Nature* 誌に報告されたばかりで、たいへんホットな分子です。黒尾教授は、*klotho* タンパクをたくさん作るネズミは長生きであること、*klotho* が老化を遅らせる機序として、酸化ストレスのスカベンジャーである SOD2 (Super Oxide Dismutase 2) の発現を上昇させ、またインスリンシグナルを軽度抑制するとのデータを示された。FGF-19 ファミリーは、FGF-19、FGF-21、FGF-23 から成り、FGF-19 は腸管で産生されて肝臓に働き胆汁酸の産生を抑える、FGF-21 は肝臓から産生されて脂肪組織に働き糖の細胞内への取込み促進する、FGF-23 は骨とくに骨細胞から産生・分泌されて腎臓の近位尿細管に働きリンの排泄とビタミンDの活性化を制御する、というふうにそれぞれユニークな働きをしている。黒尾教授は、FGF-21 の胆汁酸に対する作用においてβ-Klotho が受容体の co-factor になっていることをヒントに、FGF-19 ファミリーメンバーと *Klotho* との間に密接な関係があること、すなわち *klotho* および

関連タンパクは FGF 受容体と会合することにより、FGF-19 ファミリーに臓器特異的な生理機能を賦与するという役割を担っているというコンセプトを提唱された。今後、Klotho および $\beta$ -Klotho のさまざまなシグナル伝達機構のなかでの生理機能の解明が進むことが予感された。とくに Klotho は、FGF-23 作用に関わることで生体内のリン恒常性に必須であるばかりでなく、リン代謝を介して個体の寿命にも関わっている可能性が高いことから、今後の研究の進展には目が離せないし、臨床応用にも大いに期待したいところである。

続く“骨の Basic Biology”のセッションでは、米国ワシントン大学の Teitelbaum 教授に破骨細胞と骨粗鬆症に関する基調講演を行っていただいた。Teitelbaum 教授は著名な病理学者、とくに骨を壊す破骨細胞研究の第一人者で、*Science* 誌や *Nature Reviews* 誌を含め多くの立派な Review を書いておられますし、数年前には FASEB (実験生物学全般にわたる全米組織) の会長としてホワイトハウスも訪問されています (下の写真: ブッシュ大統領と)。Teitelbaum 教授は、分化した破骨細胞の骨吸収機能には $\beta$ 3 インテグリンが必須で、この分子がないと破骨細胞は形成されても細胞骨格に問題があつて骨をうまく吸収できないこと、これが GEF (Guanine nucleotide Exchange Factor) である Vav を介して G タンパク質 Rac の活性化を介すること、事実 Vav3 のノックアウトでは破骨細胞の機能が障害されることを発見された。破骨細胞膜上の $\alpha$ v $\beta$ 3 インテグリンは、DAP12 や Fc $\gamma$  など今はやりの ITAM 分子を経て、Syk さらには c-Src といったチロシンリン酸化カスケードを活性化し、破骨細胞内の細胞骨格、spreading を制御することで、骨吸収機能に深く関係しているとの説が提唱され、 $\alpha$ v $\beta$ 3 を介するシグナル伝達を阻害する化合物が、骨粗鬆症の治療薬として応用可能であることを示唆する前臨床試験の結果も提示された。



ブッシュ大統領と握手する Steven Teitelbaum 博士

ランチブレイクをはさんで午後の部では、研究所から私と老化制御研究部の今井部長が、



骨の“第三の細胞”である骨細胞 *osteocyte*、脂肪と骨代謝・骨粗鬆症を結ぶ3つの“縁”についてそれぞれ講演した。

第三部の骨粗鬆症の臨床セッションでは、広島放射線影響研究所の藤原佐枝子部長は、長年携わってこられた被爆者の追跡調査を通して得られた貴重な“日本人のデータ”をもとに、近年の我が国における骨粗鬆症の有病率や骨折の発生件数の推移・トレンドについて詳しく紹介していただいた。藤原先生は、日本を代表して WHO の”Fracture Risk Assessment Tool”の作成にも関わっておられ、その“日本モデル”を提唱されている。これは、年齢・性・骨密度（骨代謝学会では、診断基準として腰椎での BMD 測定が推奨されているが、藤原先生は大腿骨頸部の BMD 測定を主張されている）・臨床背景をもとに、10年間の絶対骨折リスクを求める方式である。我が国では、BMD 測定装置も数多く普及してきたとは言えるものの、大部分は橈骨（手首の部分）用で、腰椎や大腿骨用の高価な装置はまだ少ない。藤原先生は疫学データをもとに、踵の骨の超音波検査（骨密度そのものを測定する訳ではないが、超音波の伝導速度などを測定することにより骨内部の構造や量を反映すると考えられる）がスクリーニングに役立つのではないかと力説された。骨密度測定装置にもあてはまるが、さまざまな超音波装置が使われており、装置ごとの測定方法や正常（参考）値の標準化が進めばスクリーニングでの役割も高いのではないかと感じた。

つづいて、センター病院の細井先端医療部長は、医師主導型の臨床試験組織として設立された A-TOP の役割と、実際進行中のアレンドロネートに活性型ビタミン D の添加効果を検証する臨床試験を中心に、我が国における臨床 *evidence* づくりの取り組みについて紹介された。

シンポジウムの締めくくりとして、WHO 協力センター長を勤められている英国シェフィールド大学の John Kanis 教授は、グローバルな視点から骨折撲滅に取り組んでこられた。Kanis 教授は、高価な骨密度測定装置が普及できない国を含めて世界中に普及できるようなリスク評価法として、個々人の臨床データをもとに向こう 10 年間の絶対的な骨折リスクを求められる簡易方法を考案し、さまざまな角度から検証されている。臨床的なリスク要因、いわゆる CRFs (Clinical Risk Factors) を優先させ、リスクの高い人は治療へ、低い人は除外、リスクが中程度の人には骨密度測定を行い、測定値と CRFs に基づいてリスク再評価を行うというヨーロッパ型（骨密度測定値を重視するアメリカ型に対して）のシステムで、これをもとに藤原先生が考案された“日本モデル”が近い将来導入されるものと期待される。

最後に、実行委員長を務められた太田病院長が、閉会のあいさつを述べられてシンポジウムは無事終了した。来年は、“老化の疫学”をテーマに第3回のシンポジウムが開催される予定になっている。末尾になったが、実行委員の面々および多大なご支援をいただいた長寿科学振興財団にはもちろんのこと、裏方として本シンポジウムの開催に貢献してくれた研究所の若い諸君、事務の方々、ポスターと抄録の作成・会場を含めお世話いただいた

た NHK 中部ブレイズの皆さんに厚く御礼を申しあげたい。

(研究所 池田 恭治記)

## 第2回長寿医療センター国際シンポジウム

### “ホルモン、老化と骨”

日時：2006年11月16日

場所：あいち健康プラザ、サイエンスシアター

#### セッション 1: ホルモンと老化

9:10～10:00 Shigeaki Kato (東京)

“核内受容体と老化”

10:00～10:50 Makoto Kuro-o (ダラス、米国)

“Klothoによる老化とミネラル代謝の制御”

#### セッション 2: 骨の基礎生物学

10:50～11:40 Steven Teitelbaum (セントルイス、米国)

“破骨細胞、インテグリンと骨粗鬆症”

11:40～13:00 ランチ

13:00～13:30 Kyoji Ikeda (国立長寿医療センター)

“骨質と骨細胞”

13:30～14:00 Takeshi Imai (国立長寿医療センター)

“脂肪細胞と骨”

#### セッション 3: 骨粗鬆症への疫学的・臨床的アプローチ

14:00～14:40 Saeko Fujiwara (広島)

“日本における骨粗鬆症の疫学データとクリニカルデイジション”

14:40～15:00 Takayuki Hosoi (国立長寿医療センター)

“日本における骨粗鬆症診療のエビデンス構築”

15:00～15:50 John A. Kanis (シェフィールド、英国)

“骨折のリスク評価におけるグローバル戦略”



会場となったあいち健康プラザ



大島総長による開会のあいさつ





シンポジウム会場のサイエンスシアター



シンポジウムを終えて 一熱く語り合った仲間たちー

(左から、藤原 佐枝子、黒尾 誠、折茂 肇、John Kanis、Steven Teitelbaum、竹下 淳、  
細井 孝之の各氏)