

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
平成 24 年度分担研究報告書
Vitamin D insufficiency における骨脆弱性に関する因子の研究

分担研究者 杉本利嗣 (島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授)
山内美香 (島根大学医学部内科学講座内科学第一 講師)

研究要旨

これまでに閉経後女性において 25(OH)D 低値が年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスク因子であること、さらに 25(OH)D 低値にも関わらず、PTH が上昇していない群で最も骨折リスクが高まっていることを報告した。そこで Vitamin D(VD)不足による骨脆弱性に関わる因子を明らかにするため、PTH 分泌に関わるリン調節因子の FGF-23、PTH の骨形成促進作用に関わる Wnt- β -カテニンシグナルの阻害因子である sclerostin、Dkk-1 の関与について検討した。VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序の検討のため、低 25(OH)D 高 PTH 群と低 25(OH)D 低 PTH 群で比較したが、いずれの因子にも差は認めなかった。次に、低 25(OH)D 低 PTH 群のみで骨折の有無で検討したところ、脆弱性骨折のリスク因子として sclerostin が選択された。以上のことから、VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序に FGF-23 は関与しないこと、VD 不足に伴う骨脆弱性亢進には PTH 分泌低下が関与する場合があります、その機序の一部は sclerostin を介することを明らかにした。

A. 研究目的

Vitamin D(VD)の充足状態を最も反映する 25hydroxyvitamin D [25(OH)D]低値は、明らかな骨折リスク因子であることを示す報告が累積してきている。我々も健常閉経後女性の約 8 割に VD 不足を認めること、25(OH)D 低値が日本人においても年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスク因子であることを報告した。さらに、VD 不足は PTH の上昇をきたし、この続発性副甲状腺機能亢進状態が骨脆弱性に関与するとされるが、VD 不足にもかかわらず PTH が上昇していない群で骨折リスクが高まっていることを示した。そこで、その機序を明らかにするため、VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序に、PTH 分泌に関わるリン調節因子である Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23)が関与するか、また、その群における骨脆弱性亢進の機序に、PTH の骨形成促進作用に重要な Wnt- β -カテニンシグナルの阻害因子である Dickkopf-1 (Dkk-1)と sclerostin が関与するかについて検討する。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 190

名を対象とした。血液検査にて 25(OH)D(ng/mL)、Ca(mg/dL)、P(mg/dL)、Cr(mg/dL)、空腹時血糖(mg/dL)、HbA1c(%)、intact PTH(pg/mL)、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N-プロペプチド(PINP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド(CTX) (ng/ml)、FGF-23(pg/ml)、sclerostin(ng/ml)、Dkk-1(pmol/l)を測定した。DXA 法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。統計解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

C. 研究結果

対象群の平均年齢は 63.4 \pm 7.5 歳で、脆弱性骨折既往者数は 66 名であった。

【低 25(OH)D 低 PTH 群と低 25(OH)D 高 PTH 群の比較】

VD 不足状態にもかかわらず、PTH が上昇しない原因を検討するため、低 25(OH)D 低

PTH 群と低 25(OH)D 高 PTH 群で各々の因子を比較した。2 群間で年齢、BMI、骨密度、空腹時血糖や HbA1c、Cr、eGFR (estimated glomerular filtration rate)(ml/min/1.73m²)などに差は認めなかった。FGF-23(33.4±1.3, 33.4±1.2, p=0.989)も 2 群間で差を認めなかった。

【sclerostin と腎機能の関係】

sclerostin は Cr (r=0.302, p<0.001)と有意な正、および eGFR (r=-0.270, p<0.001)と有意な負の相関を認めた。

【低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折の有無での比較】

VD 不足状態にもかかわらず、PTH が上昇しない群で骨の脆弱性が高まっている原因を検討するため、低 25(OH)D 低 PTH 群のみで脆弱性骨折の有無で比較検討を行った。骨折の有無で年齢、BMI、骨密度、骨代謝マーカーに差を認めなかったが、eGFR(74.9±10.2, 86.3±19.3, p<0.05)、CCr(88.3±13.7, 104.0±27.8, p<0.05)、sclerostin(1.48±0.38, 1.16±0.38, p<0.01)に 2 群間で差を認めた。FGF-23(35.1±8.8, 31.7±0.6.8, p=0.20)と Dkk-1(6.0±2.4, 5.8±2.4, p=8.35)は差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析にて低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折のリスク因子として sclerostin が選択された。sclerostin が腎機能指標と強い相関を示したため、独立因子として年齢、BMI、Cr、CTX、大腿骨骨密度、FGF-23、Dkk1 で補正し検討したが、sclerostin がそれらとは独立した有意なリスク因子として選択された[OR 4.9 (1.3 - 18.7), p=0.019]。同様に eGFR、BMI、CTX、大腿骨骨密度、FGF23、Dkk1 で補正後も有意であった[OR 4.9 (1.3 - 18.1), p=0.019]。

一方、Cr、あるいは eGFR について sclerostin で補正した場合、Cr、eGFR は低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折の有意なリスク因子として選択されなくなった。

D. 考察

25(OH)D 低値、つまり VD 不足は有意な骨折リスク因子であることを日本人閉経後女性において報告してきた。25(OH)D 低値により

PTH 上昇をきたし、この続発性副甲状腺機能亢進状態が骨脆弱性に関与するとされていたが、我々の検討では、低 25(OH)D 高 PTH 群よりもむしろ低 25(OH)D 低 PTH 群で骨折リスクが高いことを示した。25(OH)D 低値にもかかわらず PTH 高値とならない原因を明らかにするために、低 25(OH)D 低 PTH 群と低 25(OH)D 高 PTH 群を比較検討した。尿細管でのリン再吸収、1,25(OH)₂D の活性化に関与するリン調節因子である FGF-23 は PTH 分泌にも関与する。FGF-23 は Klotho を介して PTH 分泌を抑制するとされるため、この機序における FGF-23 の関与を考えたが、2 群間で差を認めなかった。その他 PTH 上昇をきたさない原因を示唆する所見はみられなかった。

低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性の機序に PTH の骨形成促進作用(bone anabolic action)の低下が関与している可能性が推察された。PTH の骨形成促進作用の重要なシグナル伝達経路として Wnt-β-カテニンシグナルがある。PTH はこのシグナル伝達系の抑制因子である sclerostin や Dkk-1 を抑制することでその作用を発揮するとされる。低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性の機序にこれらに関与しているか否かを検討したところ、sclerostin が選択された。近年、閉経後女性における sclerostin と骨折の関係についていくつかの研究が報告されている。sclerostin は骨折に関与しないとの報告があるが(Garnero P et al. Osteoporos Int 24: 489. 2013)、関与するとの報告では高値が骨折リスクとなるとの一致した結果である(Arasu A et al. J Clin Endocrinol Metab 97: 2027, 2012, Ardawi MS et al. J Bone Miner Res. 27: 2592, 2012)。今回の検討でも sclerostin 高値が低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性のリスクとなり、同様の結果である。また、sclerostin は腎機能と強い負の相関を認め、低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性への腎機能低下の関与は sclerostin を介するものであった。また、sclerostin と同様に Wnt-β-カテニンシグナルの抑制因子である Dkk-1 は関与しないことが明らかとなった。

E. 結論

閉経後女性において、25(OH)D 低値にも関わらず、PTH が上昇していない群で骨脆弱性が高まる機序について、sclerostin が関与していることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation is associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1277-84, 2012.
2. Tanaka K, Yano S, Okuyama K, Sato M, Yamauchi M, Yamaguchi T, Tanabe K, Himeno Y, Sugimoto T. Hypercalcemia associated with eosinophilic myocarditis in a patient undergoing maintenance hemodialysis. *Intern Med* 51(20):2913-6, 2012
3. 山本昌弘, 山内美香, 名和田清子, 山口徹, 杉本利嗣: 2型糖尿病における骨脆弱性と Wnt/ β -catenin 系骨形成抑制因子の関連性の検討、*Osteoporosis Japan* 20(4):652-657, 2012
4. 梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣: 骨芽細胞における副甲状腺ホルモン(PTH)の β カテニン増加作用における Tmem119 の関与、*Osteoporosis Japan* 20(2):282-284, 2012
5. 山内美香, 杉本利嗣: 骨粗鬆症治療における活性型ビタミン D₃ 製剤の位置づけ、太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メディカルレビュー社出版、東京、2012、232-237
6. 山内美香: エルデカルシトールの骨代謝マーカー・骨密度への効果、太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メ

ディカルレビュー社出版、東京、2012、282-287

7. 山内美香, 杉本利嗣: 天然型のビタミン D と活性型のビタミン D₃ の有効性に関する一番の違いは何ですか。太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メディカルレビュー社出版、東京、2012、310-312

2. 学会発表

1. Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Functional hypoparathyroidism is a risk factor for bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. 15th International and The 14th European Congress of Endocrinology, Florence, May 5-9, 2012
2. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T. serum sclerostin levels are associated with osteoporotic fractures in type 2 diabetes patients. The 34th American Society for Bone Mineral Research annual meeting, Minneapolis, October 12-15, 2012
3. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 名和田清子, 杉本利嗣: 骨形成抑制因子 sclerostin の増加は、骨密度とは独立した2型糖尿病患者の椎体骨折の危険因子である、第86回日本内分泌学会学術集会、仙台、2012.04.25-27
4. 山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣: 閉経後女性における血中 sclerostin 濃度と骨密度および骨脆弱性との関係の検討、第14回日本骨粗鬆症学会、新潟、2012.9.27-29

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし