

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の
発症予測システムの開発に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書
主任研究者 高柳 涼一

平成19（2007）年3月

目 次

I. 統括研究報告	
ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究	--- 1
高柳涼一	
II. 分担研究報告	
1. プロテインSの遺伝子多型と抗原量の相関に関する研究	--- 4
岡村 孝	
2. 大規模コホートにおける心血管疾患、血栓症およびホルモン補充療法に関する研究	--- 6
林 純、古野純典	
3. 動物モデルにおける性ホルモンとプロテインSに関する研究	--- 8
大中佳三、河手久弥	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	--- 10
IV. 研究成果の刊行物・別刷	--- 13

ゲノム情報に基づくホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発に関する研究

主任研究者 高柳涼一 国立大学法人九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野教授

研究要旨

ホルモン補充療法は静脈血栓症や冠動脈疾患などのリスクの増加の報告により、その将来性が不明瞭である。本研究ではその異常が日本人の血栓性素因として重要である凝固制御因子プロテインSについて、1) ヒトプロテインSの遺伝子多型とプロテインS抗原量の相関解析、2) コホート集団での動脈硬化度、血栓症や心血管疾患の病歴、プロテインS抗原量、ゲノム情報の横断的比較解析、3) 動物モデルでの妊娠や性ホルモン投与のプロテインSへの影響などを検討した。その結果、1) 一般住民女性におけるプロテインS抗原量低下とプロテインS変異の頻度、2) プロテインS抗原量と相関するヒトプロテインS遺伝子の promoter 領域の新しい遺伝子多型 (SNPs) の同定、3) ホルモン補充療法者を対象とした prospective study の開始、4) マウスモデルでの妊娠あるいは性ホルモン投与によるプロテインS低下とそのメカニズムなどについての新知見を得た。

分担研究者

古野純典 (国立大学法人九州大学大学院医学研究院予防医学分野教授)

林 純 (国立大学法人九州大学大学院医学研究院感染環境医学分野教授)

岡村 孝 (久留米大学医学部血液内科教授)

大中佳三 (国立大学法人九州大学大学院医学研究院老年医学分野講師)

河手久弥 (国立大学法人九州大学大学院医学研究院老年医学分野助手)

A. 研究目的

大規模臨床試験にてホルモン補充療法では静脈血栓症や冠動脈疾患のリスクの増加が報告されているが、そのメカニズムは不明である。本研究ではその異常が日本人の血栓性素因として重要であるプロテインSについて、1) エストロゲンによるプロテインSの遺伝子発現調節の基本的分子機構の解明、2) 1. で明らかになった情報を基に、既に進行しているコホート集団 (21COE プロジェクト:最終的に5万人規模) で、頸動脈エコーによる動脈硬化度、血栓症と心血管疾患の病歴、プロテインS抗原量、ゲノム情報 (プロモーターを含めたプロテ

インS遺伝子の SNPs) を横断的に比較し、プロテインS遺伝子の SNPs がプロテインS抗原量及び動脈硬化度をベースに心血管疾患発症に及ぼす影響を解析する、3) 1.2. での知見をもとにした prospective study などを行うことによりゲノム情報に基づいたホルモン補充療法合併症の発症予測システムの開発をめざすことを目的とする。

B. 研究方法

1. ヒトプロテインS遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) とプロテインS抗原量の相関解析:

21世紀COEプロジェクトのコホート集団のうち、福岡市の住民検診受診女性を対象にフリープロテインS抗原量 (すなわちプロテインS活性)、プロテインS遺伝子の変異と遺伝子多型 (SNPs) について解析する。

2. 大規模コホートにおける心血管疾患、血栓症についての解析:

21世紀COEプロジェクトのコホート集団における検診受診の女性を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS抗原量の測定、血中エストラジオール濃度を含めた生化学データおよびゲノム情報の解析を行う。

3. Prospective study の施行:

エストロゲン補充療法や選択的エストロゲ

ン受容体モジュレーター (SERM) 投与を受けている者を対象に血栓症や心血管疾患発症を一次エンドポイントとした前向き研究をスタートする。

4. マウスにおける妊娠および性ホルモン投与のプロテインSへの影響の検討とメカニズムの解明：

平成 17 年度の研究にて確立したマウスプロテインS抗原量 (すなわち活性) の測定系を用いて、妊娠マウスならびに妊娠中に著しく増加するホルモン (エストロゲン、プロゲステロン、ヒト絨毛性ゴナドトロピンなど) を投与したマウスにおけるプロテインSを測定し、その影響を検討する。このモデルマウスにおいてプロテインSの主な産生部位である肝臓を中心に遺伝子発現を real-time PCR 法などを用いて検討し、発現調節メカニズムを明らかにする。

(倫理面への配慮)

21 世紀 COE プログラムでのコホート集団のゲノム DNA の採取にあたっては、文書にてインフォームドコンセントを得るよう十分な配慮を行うようにしている。また、九州大学医学部倫理委員会 (H16 年 1 月 9 日付) およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会 (H16 年 1 月 21 日付) の承認を既に得ている。研究遂行上、新たな解析項目が必要となった場合は、その都度、上記、2 つの委員会での承認後に行う予定である。また血栓症症例のゲノム DNA の採取は、文書にてインフォームドコンセントを得たうえでを行った。

C. 研究結果

1. ヒトプロテインS遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) とプロテインS抗原量の相関解析：

解析した一般住民女性 380 名中プロテインS抗原量低下者が 3 名 (0.8%)、プロテインS徳島 (Protein S-K155E) を含むプロテインS遺伝子変異を有する者が 12 名 (3.2%) 認められた。またプロテインS遺伝子の promoter 領域の遺伝子多型のひとつにおいて、AA genotype が GG および AG に比べ有意にプロテインS抗原量が低いことを見出した ($p=0.0072$)。平成 17 年度に見出した SNP とともに promoter 領域のこれらの SNP がプロテインS遺伝子発現に与える影響とメカニズムの解明を現在、詳細に検討している。

2. 大規模コホートにおける血栓症、動脈硬化症での解析：

プロテインS抗原量は年齢と正相関を示し、閉経後に比べ閉経前では低下していた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度 (IMT) は年齢 ($r=0.59$)、プロテインS抗原量 ($r=0.13$)、ホモシステイン ($r=0.21$)、高感度 CRP ($r=0.10$)、HbA1c ($r=0.29$) と正相関を、また副腎アンドロゲン DHEA-S とは負の相関 ($r=-0.34$) を認めた。多変量解析では年齢との相関が強く、年齢調整後の解析では HbA1c のみに有意な相関を認めた。

3. Prospective study の施行：

コホート集団からの参加と関連施設において、エストロゲン補充療法あるいは SERM 投与を受けている者を対象にした prospective study の登録を開始し、約 50 名の参加を得た。さらに登録数を増加させ追跡調査を行っていく予定である。

4. マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインSへの影響の検討とメカニズムの解明：

妊娠マウスでは非妊娠マウスに比べてプロテインSが約 40% 低下していた。またエストロゲン投与群では非投与群に比べ、約 20% のプロテインSの低下を認めた。しかしプロゲステロン投与では、非投与群と有意差を認めなかった。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与によりコントロールと比べプロテインSの低下を認めた。肝臓におけるプロテインSの mRNA 発現は妊娠、エストロゲン投与、ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与で低下を認めた。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与では肝臓におけるプロテインSの基本転写調節に必須である転写因子の発現抑制を伴うことを認めた。

D. 考察

1) 今回の研究にて血栓性素因となるプロテインS抗原量低下 (すなわち活性低下) ならびに遺伝子変異が一般住民女性においても決して稀ではないことが明らかになった。またプロテインS抗原量と相関する新しい SNP をプロテインS遺伝子の promoter 領域に見出した。現在進行しているホルモン補充療法者を対象とした prospective study においてこれら SNP を中心に、血栓症を含む心血管疾患の発症と多型との関連についての検討が重要と考えられた。

2) 一般住民での検討で内膜中膜肥厚度とプロテインS抗原量には正の相関が見られたが、年齢調整後の解析では有意差を認めなかった。登録を開始した prospective study においてさらに検討をすすめていく必要があると考えられた。

3) 本研究において妊娠や性ホルモン投与によるマウスプロテインSの低下が、主たる産生源である肝臓でのプロテインS遺伝子発現抑制によることが明らかになった。妊娠によるプロテインS低下は、エストロゲンによる転写抑制に加えて、ヒト絨毛性ゴナドトロピンを介したプロテインS発現抑制のメカニズムの関与が示唆された。

E. 結論

1) 一般住民女性におけるプロテインS抗原量低下とプロテインS変異を検討した結果、その頻度が決して稀ではないことが明らかになった。

2) プロテインS抗原量と相関するプロテインS遺伝子の promoter 領域の新しい遺伝子多型を見出だした。

3) 大規模コホート集団よりエストロゲン補充療法およびSERM投与を受けている者を対象とした prospective study を開始した。

4) マウスモデルを用いて妊娠や性ホルモンによるプロテインS低下作用とそのメカニズムについて明らかにした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R: Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors. *Mol Cell Biol* 26(17):6633-6655, 2006.

2) Kanaji T, et al: Factor XII gene (F12)-4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 96(6):854-855, 2006.

3) Sasaki S, Inoguchi T, Muta K, Abe Y, Zhang M, Hiasa K, Egashira K, Sonoda N, Kobayashi K, Takayanagi R, Nawata H:

Therapeutic angiogenesis by ex vivo expanded erythroid progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292(1):H657-H665, 2007.

4) Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H: IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of FOXO1 with androgen receptor. *J Biol Chem* 282(10):7329-7338, 2007.

5) 高柳涼一: 高齢者の内分泌疾患の特徴. *ホルモンと臨床* 54(春季増刊):296-299, 2006.

6) 高柳涼一: 内分泌性高血圧症の疫学: 本邦における全国疫学調査. *日本内科学会雑誌* 95(4):622-628, 2006.

2. 学会発表

1) Takayanagi R, Tao RH, Kawate H, Ohnaka K, Hagiwara H: Two alternative splicing variants of testicular zinc finger protein show opposite effects on transactivation function on androgen receptor. 88th Annual meeting of the endocrine society, June 2006, Boston.

2) 金地泰典・他: 九州大学病院検査部静脈血栓塞栓症 85 症例の解析、12 因子遺伝子多型とプロテインS活性低下との相関. 第 68 回日本血液学会、第 48 回臨床血液学会総会 平成 18 年 10 月、福岡

3) Adachi M, Gonzalez FR, Takayanagi R: The influence of PPARgamma in endothelial cells against high fat diet-induced hypertension. The 21st scientific meeting of the international society of hypertension, October 2006, Fukuoka, Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

「プロテインS及びプロテインCの活性測定方法並びに活性測定試薬」(津田友秀、濱崎直孝: 出願中)

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

プロテインSの遺伝子多型と抗原量の相関に関する研究
分担研究者 岡村 孝 久留米大学医学部血液内科教授

研究要旨

福岡市で行っているコホート研究の検診を受診した一般住民女性を対象にヒトプロテインS遺伝子の遺伝子変異、遺伝子多型(SNPs)とプロテインS抗原量の相関について解析を行った。一般住民の0.8%にプロテインS抗原量低下者を、プロテインS徳島(Protein S-K155E)を含むプロテインS遺伝子変異を有する者を3.2%に認めた。すなわち血栓性素因であるプロテインS低下やプロテインS遺伝子変異が一般住民でも決して稀ではないことが明らかになった。またプロテインS抗原量と相関する新しいSNPをプロテインS遺伝子のpromoter領域に見出した。

A. 研究目的

我々はこれまで日本人における血栓症症例の解析より、プロテインC/プロテインS凝固制御系の活性低下が約25%に認められ、その異常が日本人の血栓性素因として重要であることを明らかにしてきた。本研究では検診受診の一般住民女性を対象にプロテインS抗原量とヒトプロテインS遺伝子の遺伝子変異、遺伝子多型(SNPs)について解析を行い、その相関について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

福岡市東区で行っているコホート研究の住民検診受診女性(50歳~74歳)380名を対象に遺伝子多型(SNPs)とプロテインS抗原量の相関について検討を行った。(倫理面への配慮)ゲノムDNA採取は、文書にてインフォームドコンセントを得たうえで行った。

C. 研究結果

解析した一般住民女性380名中プロテインS抗原量低下者が3名(0.8%)、プロテインS徳島(Protein S-K155E)を含むプロテインS遺伝子変異を有する者が12名(3.2%)認められた。またプロテインS遺伝子のpromoter領域の遺伝子多型のひとつにおいて、AA genotypeがGGおよびAGに比べ有意にプロテインS抗原量が低いことを見いだした($p=0.0072$)。平成17年度に見出したSNPとともにpromoter領域のこれらのSNPsがプロテインS遺伝子発現に与える影響とメカニズムについて現在、詳細に検討している。

D. 考察

本研究にて血栓性素因となるプロテインSの低下ならびに遺伝子変異を有するものが一般住民女性においても決して稀ではないことが明らかになった。またプロテインS抗原量と相関する新しいSNPをプロテインS遺伝子のpromoter領域に見出したが、プロテインS遺伝子発現に与える影響とそのメカニズムの解明についてはさらに解析が必要である。現在進行しているホルモン補充療法者を対象としたprospective studyにおいてこれらSNPsを中心として、血栓症を含む心血管疾患の発症と遺伝子多型との関連についての検討が重要と考えられる。

E. 結論

一般住民女性におけるプロテインS抗原量低下とプロテインS変異の頻度を明らかにするとともに、プロテインS抗原量と相関するプロテインS遺伝子のpromoter領域の新しい遺伝子多型を見出した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kanaji T, et al: Factor XII gene (F12) -4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 96(6):854-855, 2006.

2) 岡村 孝：造血器悪性腫瘍の病態解明と治療の進歩. 久留米医学会雑誌 69(7-8): 243-250, 2006.

2. 学会発表

1) 金地泰典・他：九州大学病院検査部静脈血栓塞栓症 85 症例の解析、12 因子遺伝子多型とプロテインS活性低下との相関. 第 68 回日本血液学会、第 48 回臨床血液学会総会 平成 18 年 10 月、福岡

2) 金地泰典、田代恭子、岡村孝：外科手術後の組織接着剤使用による一過性凝固Ⅴ因子インヒビター症例. 第 29 回日本血栓止血学会学術集会 平成 18 年 11 月、宇都宮

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿総合科学研究事業）

分担研究報告書

大規模コホートにおける心血管疾患、血栓症およびエストロゲン補充療法に関する研究

分担研究者 林 純 国立大学法人九州大学大学院医学研究院環境感染医学分野教授

古野純典 国立大学法人九州大学大学院医学研究院予防医学分野教授

研究要旨

21世紀 COE プロジェクトで構築を進めているコホート集団の検診受診の女性を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS抗原量の測定、生化学データなどの解析を行った。またコホート集団からの参加と関連施設において、エストロゲン補充療法あるいは選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）投与を受けている者を対象とした prospective study を開始した。

A. 研究目的

凝固制御因子であるプロテインSが、静脈血栓症や冠動脈疾患発症の発症にどの程度関与しているかを評価するために、コホート集団を構築して頸動脈エコーによる動脈硬化度の測定を行い、プロテインS抗原量やゲノム異常との関連を解析する。

B. 研究方法

1) 21世紀 COE プロジェクトで構築を進めているコホート集団の検診受診の女性(31～85歳)を対象に、頸動脈エコーによる動脈硬化度の計測・評価、血栓症や心血管疾患の病歴・家族歴の有無の調査、プロテインS抗原量の測定、血中エストラジオール濃度を含めた生化学データの解析を行う。

2) エストロゲン補充療法や選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）投与を受けている者を対象に前向き研究をスタートする。

（倫理面への配慮）コホート集団のゲノムDNAの採取にあたっては、文書にてインフォームドコンセントを得るよう十分な配慮を行うようにしている。また、九州大学医学部倫理委員会（H16年1月9日付）およびヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査専門委員会（H16年1月21日付）の承認を既に得ている。研究遂行上、新たな解析項目が必要となった場合は、その都度、上記、2つの委員会での承認後に行う。

C. 研究結果

1) プロテインS抗原量は年齢と正相関を示し、閉経後に比べ閉経前では低下していた。頸動脈エコーによる内膜中膜肥厚度（IMT）は年齢（ $r=0.59$ ）、プロテインS抗原量（ $r=0.13$ ）、ホモシステイン（ $r=0.21$ ）、高感度CRP（ $r=0.10$ ）、HbA1c（ $r=0.29$ ）と正相関を、また副腎アンドロゲン DHEA-S とは負の相関（ $r=-0.34$ ）を認めた。多変量解析では年齢との相関が強く、年齢調整後の解析ではHbA1cのみに有意な相関を認めた。

2) コホート集団からの参加と関連施設において、エストロゲン補充療法あるいはSERM投与を受けている者を対象にした prospective study の登録を開始し、約50名の参加を得た。さらに登録数を増加させ追跡調査を行っていく予定である。

D. 考察

一般住民での検討で内膜中膜肥厚度とプロテインS抗原量には正の相関が見られたが、年齢調整後の解析では有意差を認めなかった。登録を開始した prospective study においてさらに検討をすすめていく必要があると考えられた。

E. 結論

コホート集団において頸動脈エコーによる動脈硬化度とプロテインSの相関について解析を行った。またホルモン補充療法やSERM投与を受けている者を対象に prospective study を開始した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Okada K, Hayashi J: Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study. Fukuoka Acta Med 97(1):15-24, 2006.
- 2) Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, Hayashi J: Both Hepatitis C Virus and Chlamydia Pnermoniae infection are related to the progression of carotid atherosclerosis in patients undergoing lipids lowering therapy. Fukuoka Acta Med 97(8):245-255, 2006.
- 3) Zhang B, Maeda N, Okada K, Tatsukawa M, Sawayama Y, Matsunaga A, Kumagai K, Miura S, Nagao T, Hayashi J, Saku K: Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery. Atherosclerosis 187(1):205-212, 2006.
- 4) Sakai Y, Yamaji T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Mizoue T, Kono S: Relation of alcohol use and smoking to glucose tolerance status in Japanese men. Diabetes Res Clin Pract 73(1): 83-88, 2006.
- 5) Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Ogawa S, Mineshita M, Kono S: Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Japanese men. J Nutr 136(5): 1352-1358, 2006.
- 6) Tabata S, Yin G, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Kono S: Genetic polymorphism of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) and colorectal adenomas: The Self Defense Forces Health Study. Cancer Sci 97(11): 406-410, 2006.
- 7) Sasaki J, Iwashita M, Kono S: Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb 13(3): 123-129, 2006.

8) 古野純典: 消化器癌の疫学と予防. 臨床消化器内科 21(6): 645-650, 2006.

2. 学会発表

- 1) Sawayama Y, et al: Effect on carotid atherosclerosis of levofloxacin plus probucol for chlamydia pneumoniae infection. 14th International Symposium on Atherosclerosis, June 2006, Italy
- 2) 大西八郎、他: 一般住民における無症候性閉塞性動脈硬化症の疫学調査－Iki Arteriosclerosis Trial－ 第38回日本動脈硬化学会総会 平成18年7月、東京
- 3) Kono S: Gastric cancer. Its epidemiology and ways of risk modification. The 13th Seoul International Cancer Symposium, August 2006, Seoul, Korea
- 4) 古野純典、銀光、豊村研吾、溝上哲也、若林敬二: COX2 遺伝子多型と大腸がんリスク: 福岡大腸がん研究. 第65回日本癌学会学術総会、平成18年9月、東京
- 5) 古野純典: 生活習慣要因と大腸がん予防. 第44回日本癌治療学会総会「シンポジウムがん予防の最前線」、平成18年10月、東京
- 6) 南里明子、吉田大悟、山地大樹、溝上哲也、高柳涼一、古野純典: 食事パターンとC反応性蛋白の関連. 第17回日本疫学会学術総会、平成19年1月、広島
- 7) 吉田大悟、豊村研吾、福元仁、足立雅広、古野純典、高柳涼一: 日本人における腹囲と心血管疾患のリスク因子との関連. 第17回日本疫学会学術総会、平成19年1月、広島

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

動物モデルにおける性ホルモンとプロテインSに関する研究

分担研究者 大中佳三 国立大学法人九州大学医学研究院老年医学分野講師

河手久弥 国立大学法人九州大学医学研究院老年医学分野助手

研究要旨

新たに確立したマウスのプロテインS測定系を用いた検討により妊娠マウス、エストロゲンやヒト絨毛性ゴナドトロピン投与のマウスにおいてプロテインSが低下すること、この低下は肝臓でのプロテインS遺伝子発現抑制によることが明らかになった。妊娠によるプロテインS低下は、エストロゲンによる転写抑制に加えて、ヒト絨毛性ゴナドトロピンを介したプロテインS発現抑制のメカニズムの関与が示唆された。

A. 研究目的

ヒトでは血中プロテインSは性周期や妊娠、ホルモン補充療法などで変動することが知られているが、その分子メカニズムは解明されていない。本研究では新たに確立したマウスのプロテインS測定系を用いて妊娠あるいはエストロゲンなどのホルモン投与のプロテインSへの影響と、その作用メカニズムを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインSへの影響の検討：

平成17年度の研究にて確立したマウスプロテインS抗原量（すなわち活性）の測定系を用いて、妊娠マウスならびに妊娠期に著しく増加するホルモンであるエストロゲン、プロゲステロン、ヒト絨毛性ゴナドトロピンなどを投与したマウスにおけるプロテインSを測定し、その影響を検討する。

2. 妊娠などによるプロテインS低下のメカニズムの解明：

1で用いた動物モデルにおいて、主なプロテインS産生部位である肝臓を中心にプロテインSを始めとした遺伝子発現をreal-time PCR法などを用いて検討する。

C. 研究結果

1. マウスにおける妊娠およびエストロゲン投与のプロテインSへの影響の検討：

妊娠マウスでは非妊娠マウスに比べてプロテインSが約40%低下していた。

またエストロゲン投与群では非投与群に比べ、約20%のプロテインSの低下を認めた。しかしプロゲステロン投与では、非投与群と有意差を認めなかった。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与によりコントロールと比べプロテインSの低下を認めた。

2. 妊娠などによるプロテインS低下のメカニズムの解明：

肝臓におけるプロテインSのmRNA発現は妊娠、エストロゲン投与、ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与で低下を認めた。ヒト絨毛性ゴナドトロピン投与では肝臓におけるプロテインSの基本転写調節に必須である転写因子の発現抑制を伴うことを認めた。

D. 考察

本研究において妊娠や性ホルモン投与によるマウスプロテインSの低下が、主たる産生源である肝臓でのプロテインS遺伝子発現抑制によることが明らかになった。妊娠によるプロテインS低下は、エストロゲンによる転写抑制に加えて、ヒト絨毛性ゴナドトロピンを介したプロテインS発現抑制のメカニズムの関与が示唆された。

E. 結論

マウスモデルを用いて妊娠や性ホルモンによるプロテインS低下作用とそのメカニズムについて明らかにした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R: Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors. *Mol Cell Biol* 26(17):6633-6655, 2006.
- 2) 大中佳三、高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症. 骨粗鬆症診療ハンドブック 第4版 (中村利孝、松本俊夫編)、医薬ジャーナル社 (大阪)、p38-44、2006.
- 3) 大中佳三、高柳涼一: グルココルチコイドの骨代謝作用機構: 分化促進と骨形成抑制. *腎と骨代謝* 19(2):107-114, 2006.
- 4) 大中佳三、高柳涼一: 急性副腎皮質機能低下症. *日本臨床別冊: 内分泌症候群 (第2版) I*:559-561, 2006.
- 5) 大中佳三、高柳涼一: 慢性副腎皮質機能低下症. *日本臨床別冊: 内分泌症候群 (第2版) I*:549-552, 2006.
- 6) 大中佳三、高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症. *日本臨床別冊: 内分泌症候群 (第2版) II*:89-91, 2006.
- 7) 大中佳三、高柳涼一: グルココルチコイドとカルシウム骨代謝. *内分泌・糖尿病科* 23(Suppl. 3): 80-85, 2006.
- 8) 大中佳三、高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症の病態と発症機序. *痛みと臨床* 6(2):146-152, 2006.
- 9) 大中佳三: Wnt シグナル系とステロイド性骨粗鬆症. *Clinical Calcium* 16(11): 1812-1816, 2006.
- 10) 河手久弥、高柳涼一: 性ホルモンとアンチ・エイジング. *BIO Clinica* 21(7): 600-605, 2005.
- 11) 河手久弥、高柳涼一: 加齢とステロイド. *内分泌・糖尿病科* 23(4): 348-352, 2006.
- 12) 河手久弥、高柳涼一: 続発性骨粗鬆症の観点から. *カレントセラピー* 24(9): 783-787, 2006.
- 13) 大中佳三、高柳涼一: 血管老化とホルモン. *総合臨床* 56(2):239-243, 2007.

2. 学会発表

- 1) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Takayanagi R: Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in primary cultured human osteoblasts: Novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. 88th Annual meeting of the endocrine society, June 2006, Boston.
- 2) Kawate H, Tao R-H, Wu Y, Ohnaka K, Hagiwara H, Takayanagi R: Testicular zinc finger protein suppresses the transactivation function and intracellular foci formation of agonist-bound androgen receptor through recruitment of histone deacetylase 2. 88th Annual meeting of the endocrine society, June 2006, Boston.
- 3) 足立雅広、河手久弥、大中佳三、高柳涼一: 血管内皮細胞における PPAR γ の血圧調節への作用. 第48回日本老年医学会学術集会、平成18年6月、金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地名	出版年	ページ
大中佳三、高柳涼二	ステロイド性骨粗鬆症	中村利孝、松本俊夫	骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂4版	医薬ジャーナル社	大阪	2006	38-44

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R	Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors	Mol Cell Biol	26(17)	6633-6655	2006
Tachikawa Y, Matsushima T, Abe Y, Sakano S, Yamamoto M, Nishimura J, Nawata H, Takayanagi R, Muta K.	Pivotal role of Notch signaling in regulation of erythroid maturation and proliferation	Eur J Haematol	77(4)	273-281	2006
Honda K, Itaba S, Mizutani T, Sumida Y, Kanayama K, Higuchi N, Yoshinaga S, Akiho H, Kawabe K, Arita Y, Ito T, Nakamura K, Takayanagi R	An increase in the serum amylase level in patients after peroral double-balloon enteroscopy: an association with the development of pancreatitis	Endoscopy	38(10)	1040-1043	2006
Tabata S, Yin G, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Kono S	Genetic polymorphism of cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) and colorectal adenomas: The Self Defense Forces Health Study	Cancer Sci	97(5)	406-410	2006
Sakai Y, Yamaji T, Tabata S, Ogawa S, Yamaguchi K, Mineshita M, Mizoue T, Kono S	Relation of alcohol use and smoking to glucose tolerance status in Japanese men	Diabetes Res Clin Pract	73(1)	83-88	2006
Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Ogawa S, Mineshita M, Kono S	Dietary patterns and glucose tolerance abnormalities in Japanese men	J Nutr	136(5)	1352-1358	2006
Isomura K, Kono S, Moore MA, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Yasunami Y, Maekawa T, Takenaka K, Ichimiya H, Imaizumi N	Physical activity and colorectal cancer: The Fukuoka Colorectal Cancer Study	Cancer Sci	97(10)	1099-1104	2006
Sasaki J, Iwashita M, Kono S	Statins: Beneficial or adverse for glucose metabolism	J Atheroscler Thromb	13(3)	123-129	2006
Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H; J-LIT Study Group	Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin	Circ J	70(7)	810-814	2006

研究成果の刊行に関する一覧表

Yamaji K, Nabeshima S, Murata M, Chong Y, Furusyo N, Ikematsu H, <u>Hayashi J</u>	Interferon- α/β upregulate IL-15 expression in vitro and in vivo: analysis in fuman hepatocellular carcinoma cell lines and in chronic hepatitis C patients during interferon- α/β treatment	Cancer Immunol Immunother	55(4)	394-403	2006
Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Tanabe Y, Kajiwara E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Nomura H, Nakamuta M, Takahashi K, Shimoda S, Azuma K, Sakai H, <u>Hayashi J</u>	Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: A project of Kyushu University Liver Disease Study	World J Gastroenterol	12(4)	561-567	2006
Sawayama Y, Maeda S, Ohnishi H, Okada K, <u>Hayashi J</u>	Effect of Probucol on Elderly Hypercholesterolemic Patients in the FAST study	Fukuoka Acta Med	97(1)	15-24	2006
Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, Yamaji K, Furusyo N, <u>Hayashi J</u>	A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines	Cytokine	33(3)	121-128	2006
Furusyo N, Katoh M, Tanabe Y, Kajiwara E, Maruyama T, Shimono J, Sakai H, Nakamuta M, Nomura H, Masumoto A, Shimoda S, Takahashi K, Azuma K, <u>Hayashi J</u>	Interferon alpha plus ribavirin combination treatment of japanese chronic hepatitis C patients with HCV genotype 2: A project of the Kyushu University Liver Disease Study Group	World J Gastroenterol	12(5)	784-790	2006
Zhang B, Maeda N, Okada K, Tatsukawa M, Sawayama Y, Matsunaga A, Kumagai K, Miura S, Nagao T, <u>Hayashi J</u> , Saku K	Association between fast-migrating low-density lipoprotein subfraction as characterized by capillary isotachopheresis and intima-media thickness of carotid artery	Atherosclerosis	187(1)	205-212	2006
Sawayama Y, Okada K, Maeda S, Ohnishi H, Furusyo N, <u>Hayashi J</u>	Both Hepatitis C Virus and Chlamydia Pnermoniae Infection are Related to the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients Undergoing Lipids Lowering Therapy	Fukuoka Acta Med	97(8)	245-255	2006
Sawayama Y, Hamada M, Otaguro S, Maeda S, Ohnishi H, Taira Y, <u>Hayashi J</u>	The Impact of Peripheral Arterial Disease and Acute Ischemic Stroke	Fukuoka Acta Med	97(10)	293-301	2006
<u>Hayashi J</u> , Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Kubo N, Etoh Y	Efficacy of Intravenous Glycyrrhizin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Comparison of the Original and Generic Drugs	Gen Med	7(1)	1-8	2006
Kanaji T, Watanabe K, Hattori S, Urata M, Iida H, Kinoshita S, Kayamori Y, Kang D, <u>Hamasaki N</u>	Factor XII gene (F12) -4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis	Thromb Haemost	96(6)	854-855	2006
<u>高柳涼一</u>	高齢者の内分泌疾患の特徴	ホルモンと臨床	54(春季増刊)	296-299	2006
<u>高柳涼一</u>	内分泌性高血圧症の疫学: 本邦における全国疫学調査	日本内科学会雑誌	95(4)	622-628	2006

研究成果の刊行に関する一覧表

高柳涼一	私の処方 ステロイド性骨粗鬆症	Modern Physician	26(4)	618-619	2006
大中佳三, 高柳涼一	グルココルチコイドの骨代謝作用機構：分化促進と骨形成抑制	腎と骨代謝	19(2)	107-114	2006
大中佳三, 高柳涼一	急性副腎皮質機能低下症	日本臨床別冊	内分泌症候群(第2版) I	559-561	2006
大中佳三, 高柳涼一	慢性副腎皮質機能低下症	日本臨床別冊	内分泌症候群(第2版) I	549-552	2006
大中佳三, 高柳涼一	ステロイド性骨粗鬆症	日本臨床別冊	内分泌症候群(第2版) II	87-91	2006
大中佳三, 高柳涼一	グルココルチコイドとカルシウム骨代謝	内分泌・糖尿病科	23(Suppl. 3)	80-85	2006
大中佳三, 高柳涼一	ステロイド性骨粗鬆症の病態と発生機序	痛みと臨床	6(2)	146-152	2006
大中佳三	Wnt シグナル系とステロイド性骨粗鬆症	Clinical Calcium	16(11)	1812-1816	2006
河手久弥, 高柳涼一	性ホルモンとアンチ・エイジング	BIO Clinica	21(7)	600-605	2006
河手久弥, 高柳涼一	続発性骨粗鬆症の観点から	カレントセラピー	24(9)	783-787	2006
河手久弥, 高柳涼一	加齢とステロイド	内分泌・糖尿病科	23(4)	348-352	2006
柳瀬敏彦, 范呉強, 小松朋子, 諸橋憲一郎, 高柳涼一, 名和田新	内分泌攪乱物質 Atrazine は SF-1 依存性にアロマターゼ転写活性を誘導する	日本生殖内分泌学会雑誌	11	49-52	2006
古野純典	消化器癌の疫学と予防	臨床消化器内科	21	645-650	2006
古野純典	胃がん、大腸がんと食習慣	からだの科学	249	60-67	2006
林 純、古庄 憲浩	肝炎ウイルスマーカー	臨牀と研究	83(2)	188-192	2006
林 純、古庄 憲浩、村田昌之	C型慢性肝炎に対するインターフェロンβの意義	臨牀と研究	83(5)	770-777	2006
林 純、古庄 憲浩、村田昌之、貝沼 茂三郎	インターフェロンの副作用とその対策	臨牀と研究	83(9)	1301-1305	2006
岡村 孝	造血器悪性腫瘍の病態解明と治療の進歩	久留米医学会雑誌	69	243-250	2006
Sasaki S, Inoguchi T, Muta K, Abe Y, Zhang M, Hiasa K, Egashira K, Sonoda N, Kobayashi K, Takayanagi R, Nawata H	Therapeutic angiogenesis by ex vivo expanded erythroid progenitor cells	Am J Physiol Heart Circ Physiol	292(1)	H657-H665	2007
Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H	IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of FOXO1 with androgen receptor	J Biol Chem	282(10)	7329-7338	2007
大中佳三、高柳涼一	血管老化とホルモン	総合臨床	56(2)	239-243	2007

1 骨粗鬆症の概念と病態

4. 続発性骨粗鬆症の病態

① ステロイド骨粗鬆症

ステロイド骨粗鬆症はステロイド(グルココルチコイド)の過剰状態が原因で発症する代表的な続発性骨粗鬆症である。内因性グルココルチコイド過剰による Cushing 症候群のほか、膠原病や気管支喘息、腎疾患などに対する治療目的で合成グルココルチコイドを外因性に投与した場合にも高頻度で発症する。ステロイド骨粗鬆症の発症には様々な機序が関与するが、中でもグルココルチコイドによる骨形成の抑制作用が最も重要と考えられている。

☐ ステロイド骨粗鬆症の病態生理

ステロイド骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の中で最多を占め、またステロイドの副作用として最も多いもののひとつである。1996年に発表された米国リウマチ学会の報告¹⁾によれば、骨粗鬆症患者の約20%(約400万人)がステロイド骨粗鬆症であり、ステロイド長期投与者の25%が骨折を伴っていた。英国の調査でも成人人口の0.9%(約40万人)が長期間ステロイドを服用していた。わが国での実態は不明であるが、中長期のステロイド投与の対象者は60～100万人と推定される。

ステロイド骨粗鬆症は年齢、性別、人種に関係なく発症する。海綿骨が豊富な胸腰椎、肋骨、大腿骨頸部などに好発するため、脊椎圧迫骨折、肋骨骨折、大腿骨頸部骨折の頻度が高い。ステロイド投与開始後、早期(3～6カ月)に発症し、急速に骨量が減少して骨折リスクが高まる。骨量の減少率は初めの数カ月が8～12%と高く、その後は年間2～4%の割合で緩やかに減少する二相性を示す。

新規骨折発生率は経口ステロイド投与(2.5 mg/日以上)開始後3～6カ月で最大となり、その後はほぼ一定となることが最近のメタ解析²⁾にて示されている。ステロイド服用者の脊椎骨折危険率は、プレドニゾン7.5 mg/日以上で5.18倍、2.5～7.5 mg/日で2.59

4. 続発性骨粗鬆症の病態 ① ステロイド骨粗鬆症

倍、2.5 mg/日未満でも1.55倍と、低用量でも骨折リスクの上昇を認めている³⁾。非脊椎骨折についても1日20 mgを超えると急激に骨折リスクは増加するが、それ以下の量でもリスクはほぼ直線関係を示し²⁾、骨折に対するステロイド量の安全域はないと考えられている。事実、大腿骨頸部骨折のリスクから安全な1日ステロイド使用量を算定すると71 µgであったとされる⁴⁾。骨密度があまり低下していなくても骨折しやすいため、原発性骨粗鬆症に比べて脆弱性骨折の発生率が高い。ステロイドが骨量に加えて骨質にも大きく影響するためと考えられている。脆弱性骨折の危険因子としては、閉経、高齢、体格指数(BMI:body mass index)低値、高い疾患活動性、長期罹患や変形に伴う機能障害や不動などがあげられる。

■ ステロイド骨粗鬆症の発症メカニズム

ステロイド骨粗鬆症の発症要因として、① グルココルチコイドの骨組織に対する直接作用、② カルシウム代謝の変化による二次性副甲状腺機能亢進症、③ 下垂体のホルモン分泌抑制を介した性ステロイド分泌の抑制などの機序が考えられている(図1)⁵⁾。グルココルチコイドの骨に対する直接作用、中でも骨形成の抑制がその発症に深く関与するとされる。

1) グルココルチコイドの骨に対する直接作用

生理量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化・増殖に必要である。最近、Ikedaら⁶⁾はcDNAマイクロアレイ解析により骨芽細胞の初期の分化に重要な遺伝子としてPLZF (promyelocytic leukemia zinc finger)を見いだした。PLZFはZNF145(zinc finger protein 145)とも呼ばれるKrupple型のzinc finger domainをもつ転写因子で、間葉系細胞から骨芽細胞への分化にCbfa1 (Runx2)の上流で作用することが明らかにされた。

一方、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化、増殖を抑制し、骨形成を低下させる(図2)^{5, 7)}。過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞においてDNA合成を抑制し、骨基質タンパクであるI型コラーゲンやオステオカルシンの産生を抑制、またインスリン様成長因子(IGF:insulin-like growth factor)-I, トランスフォーミング増殖因子(TGF:transforming growth factor)-β, 肝細胞

I 骨粗鬆症の概念と病態

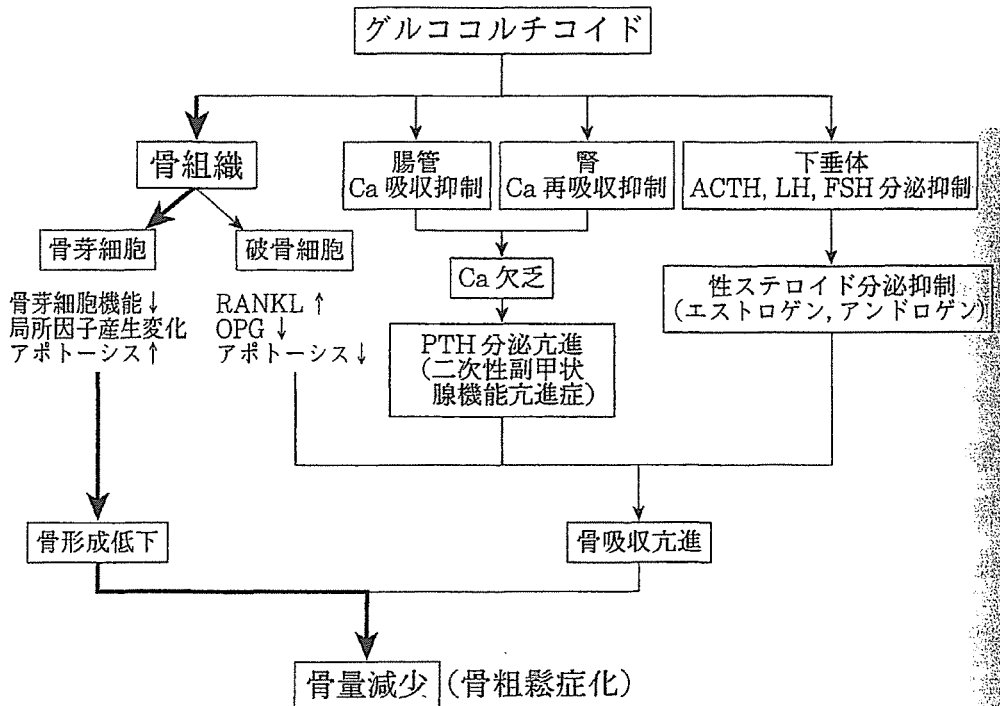


図1 グルココルチコイドによる骨量減少、骨粗鬆症化のメカニズム

ステロイド骨粗鬆症の発症要因としてはグルココルチコイドによる骨形成の抑制が最も重要と考えられている。二次性副甲状腺機能亢進症は比較的大量のグルココルチコイド投与時に認められる。また、下垂体ホルモンの分泌抑制を介した性ステロイドの分泌低下も骨粗鬆症化を促進する。

ACTH：adrenocorticotrophic hormone (副腎皮質刺激ホルモン)、
 FSH：follicle stimulating hormone (卵胞刺激ホルモン)、LH：luteinizing hormone (黄体化ホルモン)、OPG：osteoprotegerin (オステオプロテジェリン)、PTH：parathyroid hormone (副甲状腺ホルモン)、
 RANKL：receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

(文献5より引用改変)

増殖因子 (HGF：hepatocyte growth factor) などの増殖因子の産生を抑制するとともに、コラーゲンを分解するコラゲナーゼ3の産生を増加させる。

また、過剰量のグルココルチコイドは転写因子 Cbfa1 (Runx2) の発現を抑制して間葉系細胞の骨芽細胞への分化を抑制するとともに、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) の発現を増強して間葉系細胞の脂肪細胞への分化を促進する。

4. 続発性骨粗鬆症の病態 ① ステロイド骨粗鬆症

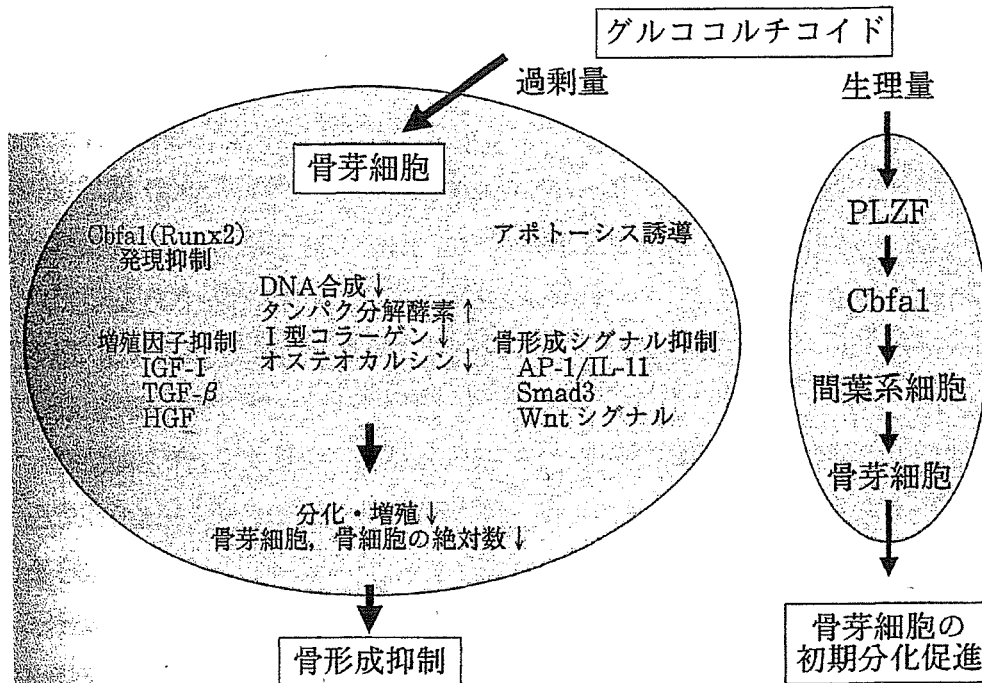


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する二面性の作用機序

骨芽細胞の分化の初期段階ではグルココルチコイドは転写因子 PLZF の発現を誘導し、PLZF は Cbfa1 の発現を促進して骨芽細胞への分化と増殖を促進する。一方、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化の後期を抑制、アポトーシスを誘導、さらに Wnt などの骨形成シグナルを抑制する。

AP: activating protein, HGF: hepatocyte growth factor (肝細胞増殖因子), IGF: insulin-like growth factor (インスリン様成長因子), IL: interleukin (インターロイキン), TGF: transforming growth factor (トランスフォーミング増殖因子), PLZF: promyelocytic leukemia zinc finger

(文献7より引用改変)

さらに、過剰量のグルココルチコイドは骨芽細胞のアポトーシスを促進するが、その機序として Bcl-2 の発現低下と Bax の発現亢進による Bcl-2/Bax 比の低下が関与する。ステロイド骨粗鬆症のモデルマウスやプレドニゾロンを長期に内服しているヒトの骨組織の生検像でも、骨芽細胞のアポトーシスの亢進を認めている⁸⁾。

グルココルチコイドは骨形成シグナルにも影響することが、最近報告されている。力学的負荷の低下や加齢に伴う骨形成の低下に関与するシグナル系である AP (activating protein)-1/IL (interleukin)-11

I 骨粗鬆症の概念と病態

経路をグルココルチコイドが抑制し、骨形成を低下させる可能性がある。グルココルチコイドは培養骨芽細胞において Smad3 依存性のアルカリホスファターゼ (ALP: alkaline phosphatase) 活性や I 型コラーゲンの発現を, Smad3 による転写活性抑制により低下させる。また近年, Wnt の co-receptor である LRP5 遺伝子の機能解析により Wnt シグナルが骨形成の重要なシグナル経路であることが明らかになった。筆者らはヒトの初代培養骨芽細胞において, 臨床的に常用される量のグルココルチコイドが Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制すること, そしてこの抑制は LRP5 に結合して Wnt シグナルを抑制する Dkk-1 (dickkopf-1) の転写レベルでの著明な上昇と細胞内の GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) までの経路の抑制によること^{9, 10)}を見いだした。グルココルチコイドは骨芽細胞で別の Wnt アンタゴニストである sFRP1 (secreted frizzled-related protein 1) を増加させる作用や, nongenomic な経路を介した GSK-3 β への作用も報告されており, グルココルチコイドによる Wnt シグナル系の抑制は, ステロイド骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性が考えられる⁷⁾。

一方, 過剰量のグルココルチコイドは成熟した破骨細胞に対して骨吸収促進作用を示す。グルココルチコイドは骨芽細胞上の破骨細胞分化因子 RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) の発現を増強し, 破骨細胞分化抑制因子オステオプロテジェリン (OPG: osteoprotegerin) の産生を抑制する¹¹⁾。また過剰量のグルココルチコイドは, 破骨細胞のアポトーシスを抑制する¹²⁾。これらの結果, 破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化が促進され, また破骨細胞のライフスパンが延長し, 骨吸収が亢進する。しかしながら, ステロイド骨粗鬆症の病態に骨吸収亢進がどの程度関与するのかは, 後述する二次性副甲状腺機能亢進症も含めて議論の余地が多い。

2) カルシウム代謝への影響

グルココルチコイドは十二指腸および上部空腸でのカルシウム吸収を低下させる。また腎尿細管へ直接作用してカルシウム再吸収を抑制し, 尿中へのカルシウム排泄を増加させる。これらの結果, カルシウム欠乏が生じ, 副甲状腺ホルモン (PTH: parathyroid hor-

4. 続発性骨粗鬆症の病態 ① ステロイド骨粗鬆症

gone)の分泌が亢進して(二次性副甲状腺機能亢進症), 骨吸収を促進する。しかし, ステロイド骨粗鬆症患者の血中PTHは上昇していないこと, グルココルチコイドによる腎でのカルシウム再吸収の抑制には, 臨床的にステロイド骨粗鬆症が発症する(プレドニゾロン換算で5~10 mg/日)よりもかなり大量(30~35 mg/日)のグルココルチコイドが必要であることなどより, ステロイド骨粗鬆症発症の主因とする考え方は否定的である。

3) 性ホルモン分泌への影響

過剰量のグルココルチコイドは, 下垂体の黄体化ホルモン(LH: luteinizing hormone), 卵胞刺激ホルモン(FSH: follicle stimulating hormone)の分泌抑制を介してエストロゲン, テストステロンの分泌を抑制する。また, 下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン(ACTH: adrenocorticotrophic hormone)分泌を抑制し, 副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA: dehydroepiandrosterone), デヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulfate)の分泌を抑制する。DHEA-Sは末梢組織でエストロゲンに変換されるので, 閉経後女性の主要なエストロゲン源と考えられている。これらのホルモン分泌の変化は, 骨粗鬆症化を促進する。

ステロイド骨粗鬆症の病態生理と発症メカニズムについて概説した。過剰量のグルココルチコイドによる骨芽細胞機能の抑制と骨形成の低下は, ステロイド骨粗鬆症発症の主要なメカニズムであり, その分子機構をさらに明らかにすることが今後の重要な課題で, また新しい治療法の開発へつながると考えられる。

(大中佳三, 高柳涼一)

■ 文 献

- 1) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 39: 1791-1801, 1996
- 2) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: The epidemiology of