

- 5) 大中佳三ほか：慢性副腎皮質機能低下症〔原発性，続発性〕。別冊日本臨牀 内分泌症候群(上)，p 553-556，日本臨牀社，1993。
- 6) Abdu TA, et al: Comparison of the low dose short synacthen test(1 $\mu$ g), the conventional dose short synacthen test(250 $\mu$ g), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 84: 838-843, 1999.
- 7) Arlt W, et al: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med 341: 1013-1020, 1999.

## 代謝性骨疾患 骨粗鬆症

## ステロイド性骨粗鬆症

Glucocorticoid-induced osteoporosis

Key words : ステロイド, 骨粗鬆症, グルココルチコイド, ガイドライン,  
ビスフォスフォネート大中佳三<sup>1</sup>  
高柳涼一<sup>2</sup>

## 1. 概 念

ステロイド性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。グルココルチコイド投与により誘発されるステロイド性骨粗鬆症は、以前は有効な治療法がなく、また原疾患の治療が優先されて、その予防と治療はあまり顧みられなかったが、骨折予防効果をもつ薬剤の登場や‘ステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドライン’の発表により、本症による骨折の予防・治療は極めて重要となっている。

## 2. 病 因

ステロイド性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<sup>1-3)</sup>(図 1)。グルココルチコイドの骨に対する直接作用、なかでも骨形成の抑制がその発症に深く関与するとされる。

## a. 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、骨形成を促進する。一方、

過剰量のグルココルチコイドは骨形成を抑制する。その機序として、①骨芽細胞における DNA 合成の抑制、I 型コラーゲンやオステオカルシンの産生抑制、IGF-I, TGF- $\beta$ , HGF などの増殖因子の産生抑制、コラーゲンを分解するコラーゲナーゼ 3 の産生増加など、②間葉系細胞から骨芽細胞への分化に必須の転写因子 Cbfa1 (Runx2) の発現抑制と、脂肪細胞への分化を促進する PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) の発現増加、③骨芽細胞のアポトーシス誘導、④ Wnt 経路や AP-1/IL-11 経路などの骨形成シグナルの抑制などが報告されている。

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による骨芽細胞上の破骨細胞分化因子 RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) の発現増強と破骨細胞分化抑制因子 osteoprotegerin の産生抑制、破骨細胞のアポトーシス抑制などの結果、破骨細胞への分化が促進され、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、ステロイド性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。

## b. 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

<sup>1</sup>Keizo Ohnaka: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
九州大学大学院医学研究院 老年医学 <sup>2</sup>Ryoichi Takayanagi: Department of Medicine and Bioregulatory Science 同病態制御内科学

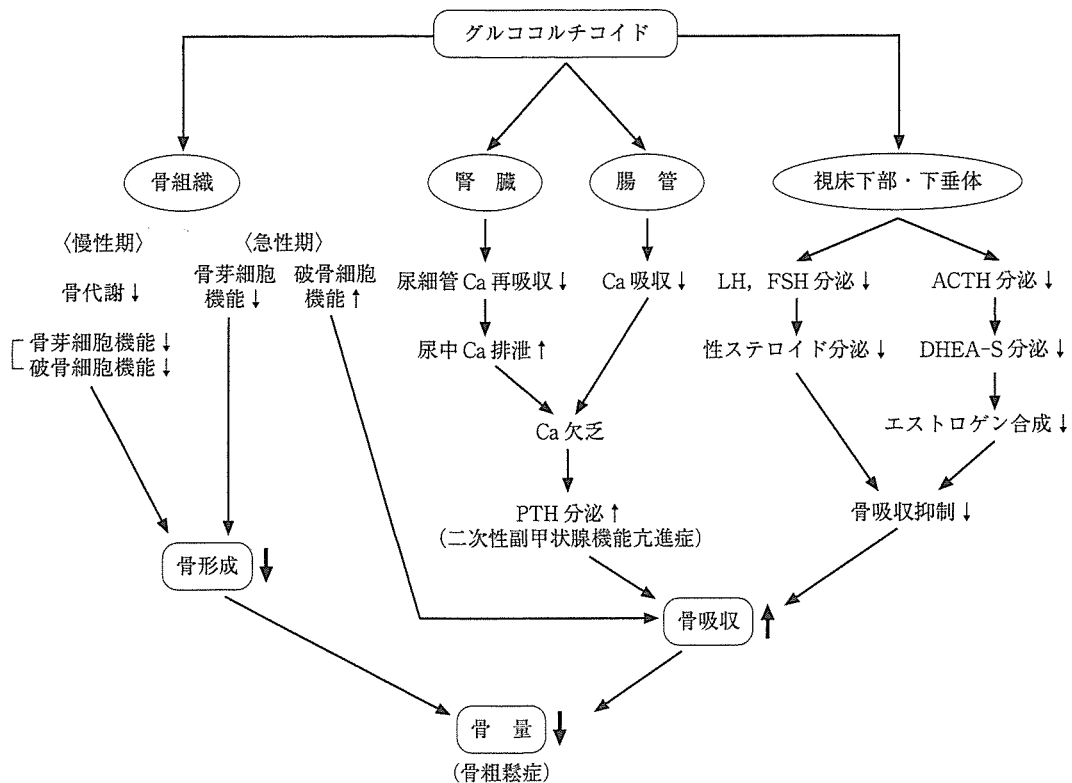


図1 グルココルチコイドによる骨量減少のメカニズム<sup>3)</sup>

の結果、カルシウム欠乏が生じ、副甲状腺ホルモン(PTH)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、ステロイド性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は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する(プレドニゾロン換算で5~10mg/日)よりもかなり大量(30~35mg/日)のグルココルチコイドが必要であることなどより、二次性副甲状腺機能亢進症がステロイド性骨粗鬆症発症の主因とする考え方は否定的である。

### c. 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)、卵胞刺激ホルモン(FSH)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)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)、デヒドロエピアンドロステロン

-サルフェート(DHEA-S)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。

### 3. 病 態

ステロイド性骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の最大の原因であり、またステロイドの副作用の中で最も多いものの一つである。1996年に発表された米国リウマチ学会の報告<sup>4)</sup>によれば、骨粗鬆症患者の約20%(約400万人)がステロイド性骨粗鬆症であり、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<sup>5)</sup>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。我が国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。

ステロイド性骨粗鬆症は年齢、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(2.5mg/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<sup>6)</sup>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7.5mg/日以上で5.18倍、2.5~7.5mg/日で2.59倍、2.5mg/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<sup>7)</sup>。非脊椎骨折についても1日20mg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<sup>6)</sup>、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。原発性骨粗鬆症に比べて骨折の発生率が高く、骨密度があまり低下していなくても骨折しやすいのが特徴で、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。

#### 4. 診 断

1990年代後半より欧米各国ではステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドラインが相次いで発表された。我が国でも日本骨代謝学会の‘ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会’にて検討がなされ、2004年に我が国初の‘ステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドライン’が発表された<sup>8)</sup>(図2)。診断基準は示されていないが、本ガイドラインを基に勘案した場合、‘ステロイドを3カ月以上投与された者のうち、脆弱性骨折がある者、骨折がない者は骨密度がYAMの80%未満あるいはプレドニゾン換算で5mg/日以上を投与された者’とするのが妥当と考えられる。

#### 5. 治療と予後

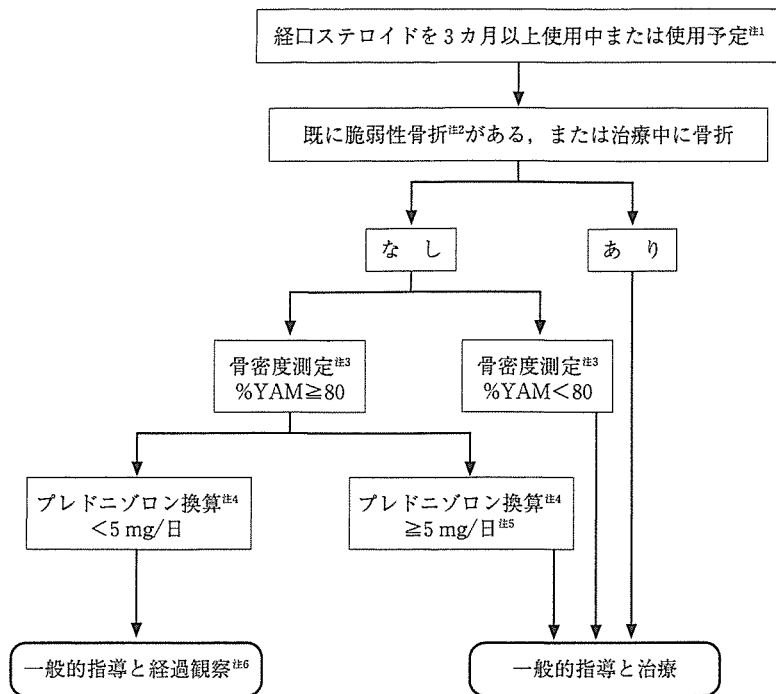
このガイドラインでは、ステロイド(グルココルチコイド)を3カ月以上内服中あるいは内

服予定の18歳以上の者を検討の対象としている。主に我が国で得られたエビデンスを基にして、骨折リスクの重みの高い順に3つの基準で薬物治療の開始基準を規定している。すなわち、①既存の脆弱性骨折がある、または治療中に新規の骨折がある、②骨折がない場合は骨密度を測定し(測定は原発性骨粗鬆症に準じ、腰椎骨密度が原則)、%YAM(若年成人平均値:20~44歳)が80未満、③骨折がなく、%YAMも80以上の場合、ステロイドの平均投与量が、プレドニゾン換算で1日5mg以上、のいずれかに該当する場合には薬物療法を推奨している(図2)。

治療は原発性骨粗鬆症に準じた生活習慣、栄養、運動の一般的指導を行ったうえで、薬物治療を行う。海外、国内でのprospective randomized controlled trial(RCT)においてステロイド性骨粗鬆症の骨折リスクを有意に抑制するエビデンス<sup>9-12)</sup>を有しているビスフォスフォネートを第一選択薬として推奨している。ビスフォスフォネートが使用できない場合、ビスフォスフォネートには劣るものの骨折予防効果<sup>13,14)</sup>が示されている活性型ビタミンD<sub>3</sub>とビタミンK<sub>2</sub>を第二選択薬としている。また薬物治療に該当しない場合でも上記の一般的な指導を行うとともに、6カ月から1年ごとに骨密度測定と胸腰椎X線撮影による定期観察を勧めている。

薬物療法の開始時期は、上述したステロイド性骨粗鬆症の病態と骨折リスクの時相的变化を考慮すれば、ステロイド投与前が理想的で、少なくとも同時期には開始すべきと考えられる。ビスフォスフォネートはRCTにおいて、コントロールに比べ骨密度を増加させ、骨折リスクを1年間で40~70%<sup>9-11)</sup>、2年間では約90%<sup>12)</sup>抑制することが報告されている。この骨折抑制率は、原発性骨粗鬆症の場合よりもかなり高く、治療効果の面では優れているといえるものの、骨折する例も残存する。骨折抑制や骨量増加の観点から、PTH<sup>15)</sup>などのanabolicな作用を有する新しい治療薬の開発と臨床応用も重要と考えられる。

本ガイドラインでは、経口投与以外のステロ



YAM: 若年成人平均値 (20~44 歳)

- ・ 一般的指導  
生活指導, 栄養指導, 運動療法は原発性骨粗鬆症のものに準ずる。
- ・ 経過観察  
骨密度測定と胸腰椎 X 線撮影を定期的 (6 カ月~1 年ごと) に行う。
- ・ 薬物治療
  1. ビスフォスフォネート製剤を第一選択薬とする。
  2. 活性型ビタミン D<sub>3</sub>, ビタミン K<sub>2</sub> は第二選択薬とする。

注 1: 本ガイドラインは 18 歳以上を対象とする。

注 2: 脆弱性骨折の定義は原発性骨粗鬆症と同一である。

注 3: 骨密度測定は原発性骨粗鬆症 (2000 年度改訂版) に準ずる。

注 4: 1 日平均投与量

注 5: 1 日 10 mg 以上の使用例では骨密度値が高くても骨折の危険性がある (骨折閾値: %YAM90)。

注 6: 高齢者では骨折の危険性が高くなる。

図 2 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案 (2004 年度版)  
(文献<sup>8)</sup>より改変引用)

イド剤 (注射, 吸入, 外用など) や小児例の扱いについては, ガイドラインを参考に個々の症例に応じた対応も必要と思われる。

## ■ 文 献

- 1) Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 15: 454-457, 2003.
- 2) Alesci S, et al: Glucocorticoid-induced osteoporosis: from basic mechanisms to clinical aspects. *Neuroimmunomodulation* 12: 1-19, 2005.
- 3) 大中佳三, 高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム. *総合臨牀* 54: 2810-2816, 2005.
- 4) 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.
- 5) van Staa TP, et al: Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 93: 105-111, 2000.
- 6) van Staa TP, et al: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777-787, 2002.
- 7) van Staa TP, et al: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993-1000, 2000.
- 8) Nawata H, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). *J Bone Miner Metab* 23: 105-109, 2005.
- 9) Adachi JD, et al: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 337: 382-387, 1997.
- 10) Saag KG, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339: 292-299, 1998.
- 11) Reid DM, et al: Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 15: 1006-1013, 2000.
- 12) Adachi JD, et al: Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 44: 202-211, 2001.
- 13) de Nijs RN, et al: Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 15: 589-602, 2004.
- 14) 田中郁子, 大島久二: ステロイド性骨粗鬆症の診断と治療に関する縦断研究—診断・治療指針への予備的検討—。 *Osteoporosis Jpn* 11: 11-14, 2003.
- 15) Lane NE, et al: Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 15: 944-951, 2000.

# グルココルチコイドと カルシウム骨代謝\*

大 中 佳 三\*\*  
高 柳 涼 一\*\*\*

**Key Words** : glucocorticoid, calcium, bone metabolism, osteoporosis

### はじめに

副腎皮質より分泌されるグルココルチコイド (GC) であるコルチゾールは生命現象の維持に必須のホルモンである。その一方で、GCの過剰状態 (内因性コルチゾール過剰のCushing症候群や、自己免疫疾患に対する合成GCによるステロイド療法など) では生体にさまざまな影響を及ぼす。骨に対しても、生理量のGCはカルシウム骨代謝に不可欠であるが、過剰量のGCはステロイド性骨粗鬆症をひき起こす<sup>1)~3)</sup>。本稿ではGCとカルシウム骨代謝について概説する。

### GCのカルシウム骨代謝への作用機序

GCの骨代謝に対する作用は、骨リモデリングに対するGCの直接的な作用と、ホルモン分泌の変化やカルシウム代謝の変化を介した間接的な作用が存在する (図1)。GCの作用としては、古典的なgenomic作用に加えて、non-genomicな作用も近年注目されているが、カルシウム骨代謝における後者の意義については十分には解明されていない<sup>3)</sup>。GCはグルココルチコイド受容体 (glucocorticoid receptor ; GR) と結合してhomodimerを形成し、核内へ移行する。さらにほかの

転写共役因子群とともに転写複合体を形成し、標的遺伝子のプロモーター領域に存在するグルココルチコイド応答領域 (GRE) に結合して転写を調節する (transactivation作用と呼ばれる)。またGCと結合したGRは、AP-1やNF- $\kappa$ Bなどの炎症に関与する転写因子と相互作用し、抗炎症・抗免疫などの作用を示す (transrepression作用と呼ばれる)。GCのカルシウム骨代謝に対する作用は主にtransactivation作用による。GRには $\alpha$ と $\beta$ のサブタイプがあるが、GCのカルシウム骨代謝に対する作用は主にGR $\alpha$ を介すると考えられる。

### カルシウム骨代謝への GCの全身的な作用

1. 腸管からのカルシウム吸収に対する作用  
薬理量のGCは小腸でのカルシウム吸収を抑制する。GCによる小腸粘膜から漿膜側へのカルシウム輸送の抑制は、活性型ビタミンD<sub>3</sub>投与で改善するものの完全には正常化しないため、その作用の一部はビタミンD非依存的なGCによる転写後の変化などが考えられている。
2. 腎でのカルシウム再吸収に対する作用  
GC投与により尿中へのカルシウム排泄は増加する。GCが腎尿細管に直接作用してカルシウム再吸収を抑制することに加え、腎血流量増加による糸球体濾過率の増加や骨吸収の亢進によるカルシウムの動員なども関与する。

\* Effect of glucocorticoid on calcium and bone metabolism.

\*\* Keizo OHNAKA, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院老年医学[〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, JAPAN

\*\*\* Ryoichi TAKAYANAGI, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

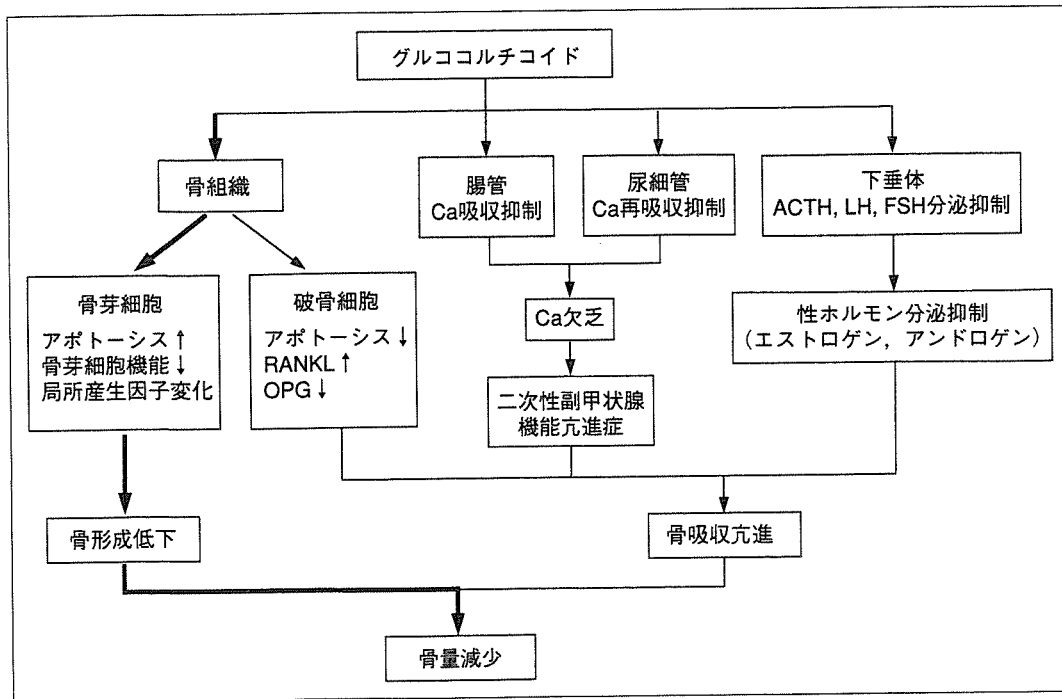


図1 グルココルチコイドによる骨量減少，骨粗鬆症化のメカニズム  
 グルココルチコイドによる骨量減少には，骨組織への直接作用，とくに骨形成の抑制が深く関与する。

### 3. 副甲状腺ホルモン分泌の亢進

GC投与により副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌は増加する。GCの副甲状腺への直接的な刺激作用というよりは，上述したGCによる腸管からのカルシウム吸収低下や腎臓でのカルシウム再吸収低下により生じたカルシウム欠乏によりPTHの分泌が亢進する二次性副甲状腺機能亢進症による。しかしながら，ステロイド性骨粗鬆症患者では血中PTHは上昇していないこと，GCによる腎でのカルシウム再吸収の抑制は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する量(プレドニゾン換算で5~10mg/日)よりもかなり大量(30~35mg/日)のGCが必要であることなどより，二次性副甲状腺機能亢進症がステロイド性骨粗鬆症の主因とする考え方は否定的である<sup>4)</sup>。

### 4. ビタミンD代謝への影響

GC投与を受けている患者では血中の25OH vitamin D<sub>3</sub>レベルは正常で，1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>は上昇傾向にある。しかしながら，GC投与患者でも1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>の合成や代謝は正常とされている。

### 5. 性ホルモンへの影響

過剰量のGCは，下垂体の黄体化ホルモン(LH)，卵胞刺激ホルモン(FSH)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)分泌を抑制する結果，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)，デヒドロエピアンドロステロン-サルフェート(DHEAS)の分泌が抑制される。DHEAS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，骨粗鬆症を進展させる方向に働く。

### 骨リモデリングへの直接作用

#### 1. 骨形成への作用

GCは骨形成に二面性の作用を示す。生理量のGCは骨形成を促進するが，過剰量のGCは骨形成を抑制し，この骨形成抑制作用がステロイド性骨粗鬆症の発症に深く関与すると考えられている(図2)。



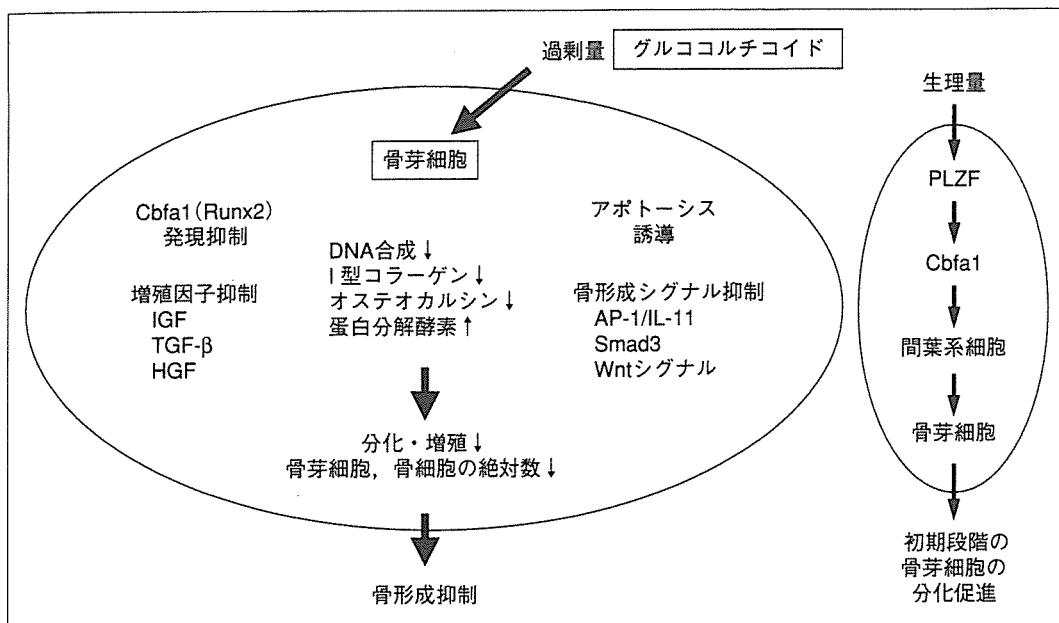


図2 グルココルチコイドの骨芽細胞に対する二面性の作用

グルココルチコイド(GC)は骨芽細胞の分化増殖に二面性の作用を示す。生理量のGCは骨芽細胞分化の極初期では転写因子PLZFの発現誘導を介してCbfa1の発現を誘導し分化増殖を促進する。一方、過剰量のGC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して、骨形成を抑制する。

#### (1) 骨芽細胞機能への影響

生理的濃度(1~10nMオーダー)のGCは、ラット骨髄間質細胞の骨芽細胞系への分化を促進し<sup>5)</sup>、ラット頭蓋冠由来細胞のbone nodule形成を促進する<sup>6)</sup>。このGCの作用は骨芽細胞前駆細胞の分化と増殖を促進することによる。

以前より実験的に骨髄間葉系細胞を骨芽細胞へ分化させるのにアスコルビン酸やβ-グリセロリン酸に加えてGCが必要であることが知られていたが、その分子メカニズムは十分解明されていなかった。最近、Ikeda<sup>7)</sup>はcDNAマイクロアレイ解析を用いて後縦靭帯骨化症患者の靭帯細胞をデキサメサゾン、アスコルビン酸、β-グリセロリン酸で骨化誘導した際に発現がもっとも増加する遺伝子として、promyelocytic leukemia zinc finger(PLZF)を見出した。PLZFはzinc finger protein 145(ZNF145)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なった。PLZFの発現がデキサメサゾンで誘導されること、PLZFを欠くとCbfa1の誘導が消失することなどより、GC

による骨芽細胞の早期の分化に重要な働きをすることが示された<sup>7)</sup>。

一方、過剰量(薬理量：100nMオーダー以上)のGCは骨芽細胞の増殖、分化を抑制する。GCによる骨芽細胞の増殖抑制にはMAPキナーゼの抑制や細胞周期を制御する蛋白の抑制などが関与するが、MAPキナーゼの1つであるERKを不活化するホスファターゼ(MKP-1)がGCにより骨芽細胞で著しく誘導されること<sup>8)</sup>、チロシンホスファターゼ阻害剤がラットのス��ロイド性骨粗鬆症を予防すること<sup>9)</sup>が報告されている。

過剰量のGCは間葉系細胞の骨芽細胞への分化に必須の転写因子であるCbfa1(Runx2)の発現を抑制する<sup>10)</sup>とともに、間葉系細胞の脂肪細胞への分化を促進するperoxisome proliferator-activated receptor γ(PPARγ)の発現を増強する<sup>11)</sup>。

また過剰量のGC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<sup>12)</sup>が報告されている。ステロイド性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

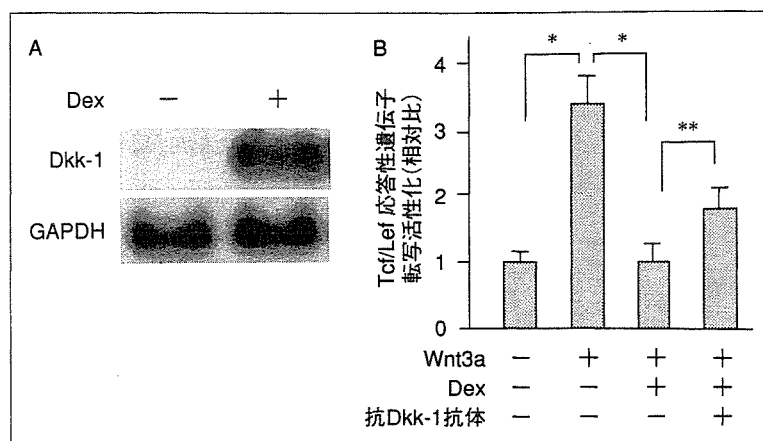


図3 培養ヒト骨芽細胞でのDexamethasone (Dex)によるDkk-1の発現促進と canonical Wnt signalの抑制

A: Dex ( $10^{-7}$ M)はWntのアンタゴニストであるdickkopf-1 (Dkk-1)の発現を著しく増加。  
 B: Wnt3aによるTcf/Lef応答性遺伝子の転写活性の亢進を, Dex ( $10^{-7}$ M)は完全に抑制。抗Dkk-1抗体の添加はDexによる転写の抑制を部分的に回復。\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$  (文献<sup>25)26</sup>より引用改変)

シスの亢進を認めている<sup>13)</sup>。

GCは骨芽細胞がつくる骨基質蛋白であるI型コラーゲンや $\beta_1$ インテグリンの産生を低下させるとともに, コラーゲンを分解するコラゲナーゼ3 (MMP-13)の産生を亢進させる<sup>14)</sup>。また骨芽細胞の終分化の指標となるオステオカルシンの産生を転写レベルで抑制する<sup>15)</sup>。

#### (2) 局所産生因子への影響

GCは局所での増殖因子の産生にも影響を及ぼす。インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor; IGF)は強力なanabolic作用を有するもっとも重要な局所調節因子の一つである。IGF-IやIGF-IIは弱いmitogen作用をもち, 骨芽細胞のreplicationを促進する。またI型コラーゲンを増加させ, コラゲナーゼ3を抑制する作用をもつ。GCは骨芽細胞のIGF-I合成を低下させるが, その機序としてC/EBP $\beta$ やC/EBP $\delta$ の発現亢進を介した転写レベルでの抑制が関与する<sup>16)</sup>。GCはIGF-II受容体の発現を抑制し, IGF結合蛋白(IGFBP)-3, 4, 5を減少させ, その結果IGF作用を減弱させる<sup>17)</sup>。

Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )は骨芽細胞の増殖やコラーゲン合成を促進する増殖因子である。GCにより骨芽細胞のTGF- $\beta$ の発現量は変化しないものの, ライソゾームのプロテアーゼ産生が増加し, latent formのTGF- $\beta$ が増加する

結果, TGF- $\beta$ の作用は低下する<sup>18)</sup>。

肝細胞増殖因子(HGF)は骨芽細胞の機能を刺激するとともに, 骨吸収を強力に抑制する。GCは骨芽細胞からのHGFの産生を抑制することが報告されている<sup>19)</sup>。

#### (3) 骨形成シグナルへの影響

##### 1) AP-1/IL-11経路

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の研究において, AP-1/IL-11経路が骨形成の維持に重要な役割を担うことが明らかにされている<sup>20)</sup>。GCはこのAP-1/IL-11経路を抑制するため, 骨形成を低下させる可能性がある。

##### 2) Smad3経路

GCは培養骨芽細胞系においてSmad3依存性のALP活性やI型コラーゲンの発現を抑制するが, この機序としてSmad3の発現を変化させるのではなく, Smad3による転写活性を抑制すること<sup>21)</sup>が最近報告された。

##### 3) Wntシグナル経路

Wntシグナルは胎生期の発生・分化と形態形成に加えて, 癌化, インスリン分泌不全, 脂質代謝異常などの病態形成に関与する重要なシグナル伝達系である。Wntシグナルの骨形成における重要性は, LRP5遺伝子の機能欠失型変異が原因

である osteoporosis-pseudoglioma 症候群<sup>22)</sup>や LRP5 のノックアウトマウス<sup>23)</sup>において骨粗鬆症を認め、LRP5 遺伝子の機能獲得型変異によって起こる high bone mass では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈すること<sup>24)</sup>などにより明らかになった。Wnt シグナルによる骨形成は、骨の発生・分化に重要な転写因子 Cbfa1 (Runx2) の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であること<sup>23)</sup>も明らかになった。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制する GC がこの Wnt シグナル系に影響を及ぼす可能性が想定された。

われわれは、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 GC が Wnt シグナルの canonical 経路を完全に抑制し、この抑制には LRP5 に結合して Wnt シグナルを抑制する dickkopf-1 (Dkk-1) の転写レベルでの著明な上昇と細胞内の GSK-3 $\beta$  までの経路の抑制によること<sup>25)26)</sup>を見出した(図 3)。GC による別の Wnt アンタゴニストである secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1) の増加作用<sup>27)</sup>や、non-genomic な経路を介した GSK-3 $\beta$  への作用<sup>28)</sup>も報告されており、GC による Wnt シグナル系の抑制はステロイド性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、興味もたれる。

## 2. 骨吸収への作用

生理量の GC は破骨細胞の成熟、活性化を調節する。過剰量の GC は成熟した破骨細胞に対して骨吸収促進作用を示す。GC は骨芽細胞上の破骨細胞分化因子 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) の発現を増強するとともに、破骨細胞分化抑制因子 osteoprotegerin の産生を抑制する<sup>29)</sup>。また過剰量の GC は破骨細胞のアポトーシスを抑制する<sup>30)</sup>。これらの結果、破骨細胞前駆細胞から破骨細胞への分化を促進され、また破骨細胞のライフスパンが延長し、骨吸収が亢進すると考えられている。しかしながら、ステロイド性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、上述した二次性副甲状腺機能亢進症によるものも含めて議論の余地が多い。

## おわりに

GC のカルシウム骨代謝への影響について概説

した。過剰量の GC による骨芽細胞機能の抑制と骨形成の抑制はステロイド性骨粗鬆症発症の主要なメカニズムであり、その分子機構のさらなる解明が今後の重要な課題と考えられる。

## 文 献

- 1) Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 966 : 73.
- 2) Alesci S, De Martino MU, Ilias I, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis : from basic mechanisms to clinical aspects. *Neuroimmunomodulation* 2005 ; 12 : 1.
- 3) Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001 ; 29 : 498.
- 4) Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151 : The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis : a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4033.
- 5) Leboy PS, Beresford JN, Devlin C, et al. Dexamethasone induction of osteoblast mRNAs in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol* 1991 ; 146 : 370.
- 6) Bellows CG, Aubin JE, Heersche JN. Physiological concentrations of glucocorticoids stimulate formation of bone nodules from isolated rat calvaria cells *in vitro*. *Endocrinology* 1987 ; 121 : 1985.
- 7) Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S, et al. The promyelotic leukemia zinc finger promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA1. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 8523.
- 8) Engelbrecht Y, de Wet H, Horsch K, et al. Glucocorticoids induce rapid up-regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and dephosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and impair proliferation in human and mouse osteoblast cell lines. *Endocrinology* 2003 ; 144 : 412.
- 9) Hulley PA, Conradie MM, Langeveldt CR, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone* 2002 ; 31 : 220.

- 10) Chang DJ, Ji C, Kim KK, et al. Reduction in transforming growth factor  $\beta$  receptor I expression and transcription factor CBF $\alpha$ 1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 4892.
- 11) Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* 1996 ; 16 : 4128.
- 12) Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 5339.
- 13) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 274.
- 14) Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, et al. Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 26607.
- 15) Aslam F, Shalhoub V, van Wijnen AJ, et al. Contributions of distal and proximal promoter elements to glucocorticoid regulation of osteocalcin gene transcription. *Mol Endocrinol* 1995 ; 9 : 679.
- 16) Delany AM, Durant D, Canalis E. Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 2001 ; 15 : 1781.
- 17) Gabbitas B, Pash JM, Delany AM, et al. Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 1996 ; 271 : 9033.
- 18) Oursler MJ, Riggs BL, Spelsberg TC. Glucocorticoid-induced activation of latent transforming growth factor- $\beta$  by normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1993 ; 133 : 2187.
- 19) Skrtic S, Ohlsson C. Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2000 ; 66 : 108.
- 20) Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N, et al. Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 1461.
- 21) Iu MF, Kaji H, Sowa H, et al. Dexamethasone suppresses Smad3 pathway in osteoblastic cells. *J Endocrinol* 2005 ; 185 : 131.
- 22) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001 ; 107 : 513.
- 23) Kato M, Patel MS, Levasseur R, et al. Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 2002 ; 157 : 303.
- 24) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1513.
- 25) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 318 : 259.
- 26) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 ; 329 : 177.
- 27) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al. Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* 2005 ; 146 : 2415.
- 28) Smith E, Frenkel B. Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -dependent and-independent manner. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 2388.
- 29) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells : potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999 ; 140 : 4382.
- 30) Weinstein RS, Chen J, Powers CC, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1041.

## ステロイド性骨粗鬆症の病態と発生機序

大中佳三\* 高柳涼一\*\*

## Summary

ステロイド性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。クッシング症候群のほか、膠原病などの治療に合成グルココルチコイドを投与した場合にも高頻度で発症する。ステロイド投与開始後3~6ヵ月で急速に骨量が減少し骨折リスクが高まるが、その後は緩やかに骨量が減少する。ステロイド性骨粗鬆症の発症にはグルココルチコイドの骨組織に対する直接作用と、カルシウム代謝の変化や性ホルモンの分泌抑制を介した間接作用が関与するが、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。

## Lecture points

- ステロイド性骨粗鬆症は過剰なステロイド(グルココルチコイド)が原因で発症する続発性骨粗鬆症である。
- ステロイド投与開始後3~6ヵ月で急速に骨量が減少し、その後は緩やかに減少がづく二相性を示す。
- ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズムとして、骨に対する直接作用と、カルシウム代謝の変化や性ホルモンの分泌抑制を介した間接作用が存在する。
- グルココルチコイドによる骨芽細胞の機能抑制やアポトーシス誘導、増殖因子の産生抑制、骨形成シグナル抑制などの骨形成抑制作用が、ステロイド性骨粗鬆症の発症機序として最も重要である。

## Key words

ステロイド 骨粗鬆症 グルココルチコイド 骨形成抑制

## はじめに

ステロイド(グルココルチコイド)は強力な抗炎症、免疫抑制、抗腫瘍などの作用を有し、自己免疫疾患、喘息、悪性腫瘍などさまざまな疾患の治療に不可欠の薬剤である。一方で、長期間のグ

ルココルチコイド使用は重篤な副作用を引き起こす。グルココルチコイド投与によって誘発されるステロイド性骨粗鬆症もその1つであり、骨折により activity of daily life (ADL) や quality of life (QOL) の低下を招く。

本稿では、ステロイド性骨粗鬆症の病態生理と

\* OHNAKA Keizo/九州大学大学院医学研究院老年医学, \*\* TAKAYANAGI Ryoichi/九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

発生機序について、最近の知見を交えて概説する。

## 1. ステロイド性骨粗鬆症の病態生理

ステロイド性骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の最大の原因であり、またステロイドの副作用として最も多いものの1つである。1996年に発表された米国リウマチ学会の報告<sup>1)</sup>によれば、骨粗鬆症患者の約20% (約400万人) がステロイド性骨粗鬆症であり、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<sup>2)</sup>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と報告されている。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。

ステロイド性骨粗鬆症はグルココルチコイド投与により、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ヵ月)に発症し、急速に骨量が減少して骨折リスクが高まる。骨量の減少率ははじめの数ヵ月が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。ステロイド投与初期には骨形成抑制と骨吸収亢進のため急激に骨量が減少し、慢性期になると骨形成、骨吸収とも抑制されるが、骨形成が骨吸収を下回るためと考えられている。

骨折の新規発生率も経口ステロイド投与(2.5 mg/日以上)開始後3~6ヵ月で最大となり、その後はほぼ一定となることが最近のメタ解析<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。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<sup>3)</sup>、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<sup>5)</sup>。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、BMI 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。

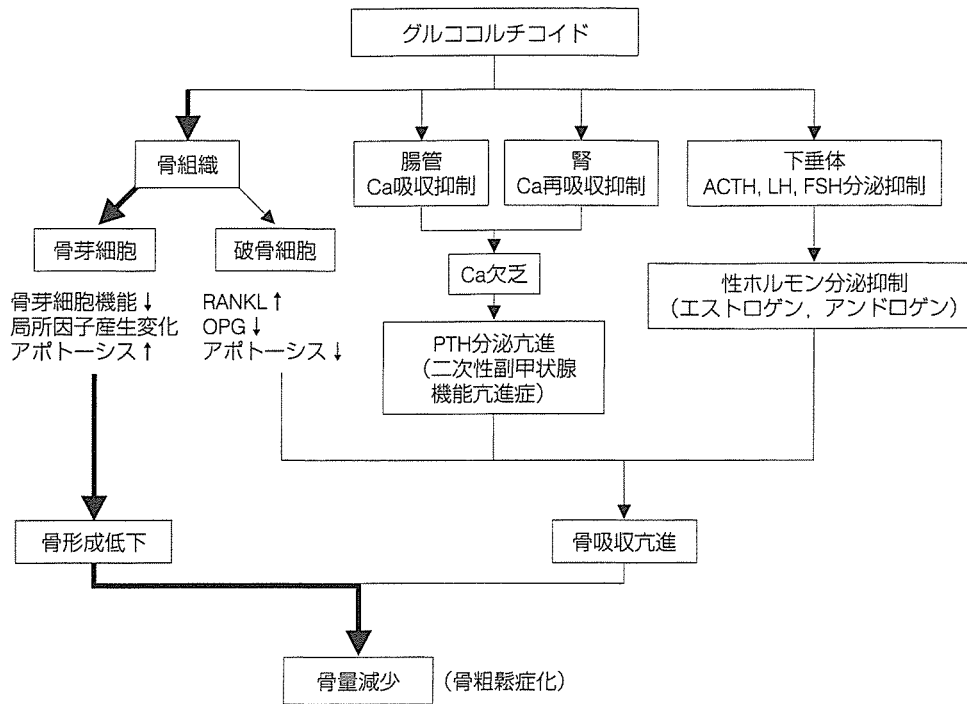
## 2. ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム

ステロイド性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)<sup>6)</sup>。グルココルチコイドの骨に対する直接作用、なか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 a. 骨芽細胞、骨形成への作用

グルココルチコイドは骨芽細胞に対し二相性の作用を示し、生理量のグルココルチコイドは骨芽細胞の分化・増殖に重要である。最近、Ikedaら<sup>7)</sup>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)を見出した。PLZFはZNF 145 (zinc finger protein 145)ともよばれる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Cbfa 1 (Runx 2)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増殖、分化を抑制し、骨形成を低下させる(図②)<sup>8)</sup>。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、骨基質蛋白であるI



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(大中佳三ほか，2005<sup>9)</sup>より改変引用)  
 ステロイド性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ホルモンの分泌低下も骨粗鬆症化を促進する。

型コラーゲンや骨芽細胞の終分化の指標である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)-I，transforming growth factor(TGF)- $\beta$ ，肝細胞増殖因子(HGF)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ーゲナーゼ3の産生を増加させる。

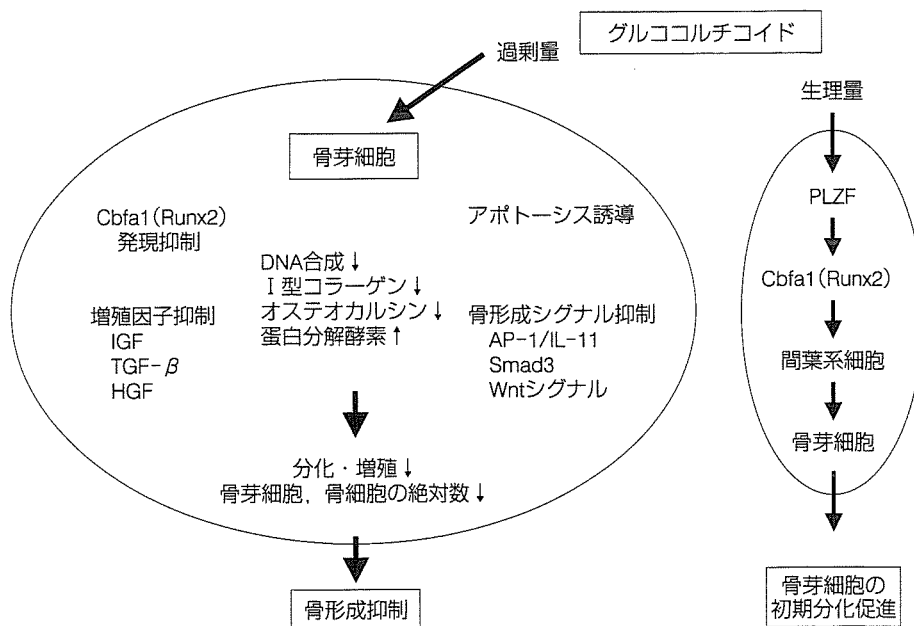
過剰量のグルココルチコイドは転写因子Cbfa1(Runx2)の発現を抑制して間葉系細胞の骨芽細胞への分化を抑制する<sup>9)</sup>とともに，peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )の発現を増強して間葉系細胞の脂肪細胞への分化を促進する<sup>10)</sup>。

また，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比の低下が報告されている<sup>11)</sup>。ステロイド性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においても，骨芽細胞のアポトーシスの亢進が認められている<sup>12)</sup>。

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-1/IL-11経路<sup>13)</sup>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。また，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ALP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ことが報告されている<sup>14)</sup>。

近年，Wntのco-receptorであるLRP5(LDL



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(高柳涼一ほか, 2006<sup>9)</sup>より改変引用)  
 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 は転写因子 Cbfa 1 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。

receptor-related protein 5) 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<sup>15)</sup>。われわれ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 経路を完全に抑制し, この抑制には LRP 5 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 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ) までの経路の抑制によること<sup>16)17)</sup>を見出した。グルココルチコイドは骨芽細胞で Wnt の別のアンタゴニストである secreted frizzled-related protein 1 (sFRP 1) を増加させる作用<sup>18)</sup>や, non-genomic な経路を介した GSK-3 $\beta$  への作用<sup>19)</sup>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性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性<sup>9)</sup>が考え

られ, 興味もたれる (図③)。

#### b. 破骨細胞, 骨吸収への作用

生理量のグルココルチコイドは破骨細胞の成熟, 活性化を調節する。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 receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) の発現を増強するとともに, 破骨細胞分化抑制因子 osteoprotegerin (OPG) の産生を抑制する<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。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, 骨吸収が亢進すると考えられている。しかしながら, ステロイド性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



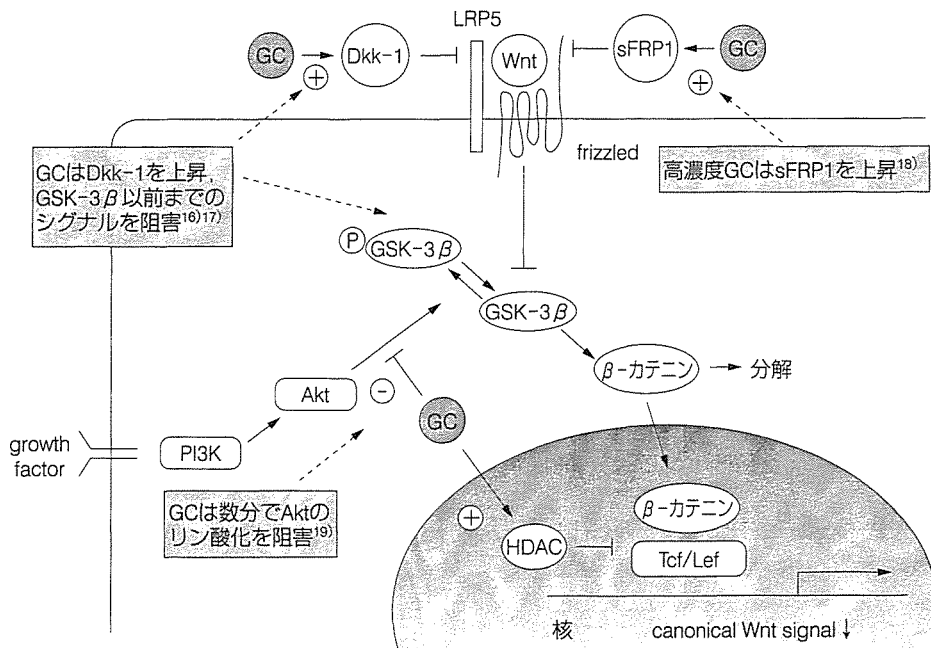


図3 骨芽細胞におけるグルココルチコイドのWntシグナルへの影響（高柳涼一ほか，2006<sup>9)</sup>より改変引用）  
 グルココルチコイド（GC）は骨芽細胞においてWntシグナルのアンタゴニストであるDkk-1やsFRP1の上昇，WntシグナルによるGSK-3β活性の抑制を阻害することなどにより，canonical Wnt signalを抑制する。

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）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，ステロイド性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は臨床的にステロイド性骨粗鬆症が発症する（プレドニゾロン換算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，ステロイド性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），卵胞刺激ホルモン（FSH）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）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），デヒドロエピアンドロステロン-サルフェート（DHEA-S）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。

## おわりに

ステロイド性骨粗鬆症の病態生理と発生機序について概説した。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、ステロイド性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とともに、骨形成低下に拮抗する骨形成促進薬の開発が今後の重要な課題と考えられる。

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, Abenham L *et al*: Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* **93**: 105-111, 2000
- 3) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* **13**: 777-787, 2002
- 4) van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L *et al*: Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* **15**: 993-1000, 2000
- 5) Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S *et al*: Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* **254**: 486-493, 2003
- 6) 大中佳三, 高柳涼一: ステロイド性骨粗鬆症の発症メカニズム. *総合臨床* **54**: 2810-2816, 2005
- 7) Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S *et al*: The promyelotic leukemia zinc finger promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA 1. *J Biol Chem* **280**: 8523-8530, 2005
- 8) 高柳涼一, 大中佳三: グルココルチコイドの骨代謝作用機構. *骨粗鬆症治療* **5**: 10-15, 2006
- 9) Chang DJ, Ji C, Kim KK *et al*: Reduction in transforming growth factor  $\beta$  receptor I expression and transcription factor CBFA 1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem* **273**: 4892-4896, 1998
- 10) Wu Z, Bucher NL, Farmer SR: Induction of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  during the conversion of 3 T 3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBP $\beta$ , C/EBP $\delta$ , and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* **16**: 4128-4136, 1996
- 11) Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G: Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* **140**: 5339-5347, 1999
- 12) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM *et al*: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* **102**: 274-282, 1998
- 13) Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N *et al*: Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* **18**: 1461-1470, 2003
- 14) Iu MF, Kaji H, Sowa H *et al*: Dexamethasone suppresses Smad 3 pathway in osteoblastic cells. *J Endocrinol* **185**: 131-138, 2005
- 15) Johnson ML, Harnish K, Nusse R *et al*: LRP 5 and Wnt signaling: a union made for bone. *J Bone Miner Res* **19**: 1749-1757, 2004
- 16) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H *et al*: Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* **318**: 259-264, 2004
- 17) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H *et al*: Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **329**: 177-181, 2005
- 18) Wang FS, Lin CL, Chen YJ *et al*: Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* **146**: 2415-2423, 2005
- 19) Smith E, Frenkel B: Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3  $\beta$ -dependent and-indepen-

- dent manner. *J Biol Chem* **280** : 2388-2394, 2005
- 20) Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL *et al* : Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells : potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* **140** : 4382-4389, 1999
- 21) Weinstein RS, Chen J, Powers CC *et al* : Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* **109** : 1041-1048, 2002

# Wnt 系シグナルとステロイド性骨粗鬆症

大中 佳三\*

Wnt 系シグナルは、胎生期の発生・分化や形態形成のみならず、がん化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常など、さまざまな病態形成にも関与する。Wnt の co-receptor である LDL receptor-related protein 5 (LRP5) の遺伝子の変異解析により、Wnt シグナルが core binding factor alpha 1 (Cbfa1)/runt-related transcription factor 2 (Runx2) の作用とは独立した骨形成シグナルとして重要であり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であることが明らかにされている。グルココルチコイドは、Wnt のアンタゴニストである dickkopf-1 (Dkk-1) や secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1) の増加作用、 $\beta$ -カテニンの分解に関与する glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) の活性化作用などによりこの Wnt シグナルを抑制し、骨芽細胞による骨形成を阻害する可能性がある。

## *Wnt signaling and glucocorticoid-induced osteoporosis.*

*Kyushyu University, Graduate School of Medical Sciences, Department of Geriatric Medicine*

*Keizo Ohnaka*

Wnt signaling plays an important role not only in development and morphogenesis of embryos but in pathogenesis of various disorders including cancers. Analyses of the mutations in LDL receptor-related protein 5 (LRP5), a Wnt co-receptor, revealed that the Wnt signaling pathway is important for bone formation. Glucocorticoids suppress the canonical Wnt signaling pathway by such mechanisms as the enhancement the expression of dickkopf-1 (Dkk-1) and secreted frizzled-related protein 1 (sFRP1), and activation of the glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) activity. The inhibition of the canonical Wnt signal by glucocorticoid may be involved in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis.

### はじめに

個体の発生や形態形成に重要な Wnt 系シグナ

ルが、骨代謝のシグナルとしても非常に重要な働きを担っていることが近年明らかにされてい

\*九州大学大学院医学研究院老年医学・講師（おおなか・けいぞう）