

Q14

骨折予防の薬物療法を始める基準は？

骨粗鬆症の薬物療法の開始基準

骨折の既往がなく、健診などで骨密度が低下していると診断された高齢者での骨折予防のための薬剤選択と開始基準について、エビデンスを踏まえて教えてください。

骨粗鬆症による骨折はADLやQOLの低下をもたらし、生命予後にも影響を与えることが知られています。骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防ですが、その先の目的は骨折によるADLとQOLの低下を防ぐことです。このため、骨粗鬆症に用いられる薬剤には骨折抑制効果が求められています。

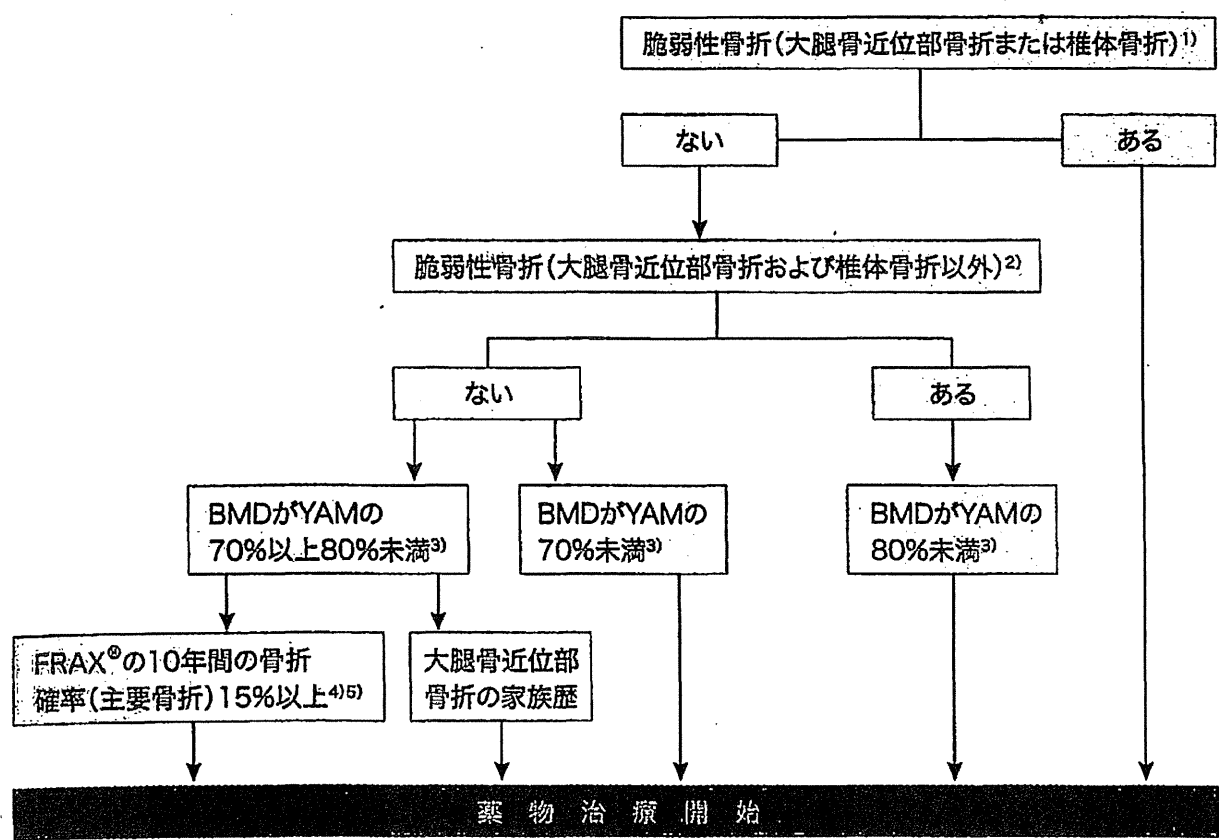
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では骨粗鬆症の薬物治療開始基準について、さまざまな角度から検討を重ねて改訂をしました(図)。

これによりますと、骨粗鬆症の診断基準に合致する方は骨折の危険性が高まっているため、薬物治療の対象になります。これらの方は、骨密度(bone mineral density : BMD)が若年成人平均値(young adult mean : YAM)の70%未満か、70%以上80%未満でも脆弱性骨折(例：立った状態からの転倒またはそれ以下の外力による骨折)を有する人です。

ただし、脆弱性骨折のなかでも50歳以降に太ももの付け根の骨折(大腿骨近位部骨折)と背骨の骨折(椎体骨折)を経験した人は他の脆弱性骨折(前腕、上腕、下腿、肋骨、骨盤)をもっている人に比べて骨折リスクが高いため、骨密度の結果を問わず薬物治療を検討します。

さらに、全く脆弱性骨折がなく、骨密度が70%以上80%未満である場合は、大腿骨近位部骨折の家族歴(ご両親のいずれかにこの骨折の既往)があるか、FRAX^{®2)}の主要骨粗鬆症性骨折10年確率が15%以上の場合に薬物治療を検討します。FRAX[®]を用いるときは年齢に注意します。

FRAX[®]とは骨折リスクを評価するためにWHOが開発したツールで、2種類の10年以内の骨折確率が得られます。その一つが主要骨粗鬆症性骨折の確率(臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折、上腕骨近位部骨折、前腕骨遠



● 図 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準案

- 1) 女性では閉経以降，男性では50歳以降に軽微な外力で生じた，大腿骨近位部骨折または椎体骨折を指す
 - 2) 女性では閉経以降，男性では50歳以降に軽微な外力で生じた，前腕骨遠位端骨折，上腕骨近位部骨折，骨盤骨折，下腿骨折または肋骨骨折を指す
 - 3) 測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている
 - 4) 75歳未満で適用する。また，50歳代を中心とする世代においては，より低いカットオフ値を用いた場合でも，現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている
 - 5) この薬物療法開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため，FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド，関節リウマチ，続発性骨粗鬆症に当てはまる者には適用されない。すなわち，これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される
- (文献1より転載)

位端骨折のいずれかが起こる確率，%で表示される)で，もう一つが大腿骨近位部骨折の確率です。

● 日本のガイドラインによる治療指針

わが国のガイドラインでは椎体骨折の発生頻度の高さを考慮して，椎体骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになりました。検討の結果，脆弱性骨折がなく，しかも「骨量減少」が確かめられた場合の薬物療法開始のカットオフ値として主要骨粗鬆症性

骨折確率15%を採用することが提案されました。

ただし、75歳以上においては、ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから、カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案されました。また、50歳代を中心とする世代においては、より低いカットオフ値を用いた場合でも、現行の診断基準で薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっていますので、注意を払うように記載されています。

なお、この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX[®]の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症に当てはまる人には適用されません。すなわち、FRAX[®]の計算において、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用されることとなります。

薬剤の選択にあたっては、骨折発生の予防という目的を第一に考慮する必要がありますが、高齢者においては特に服薬コンプライアンスやアドヒアランス、そして副作用の予防に留意します。大腿骨近部骨折を含めた骨粗鬆症性骨折の発生を予防するエビデンスからすれば現時点ではアレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）やリセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）が第一選択となりますが、このような点から選択を避ける必要性が出ることもあります。その場合、骨折リスクが高い症例（例：高度の骨量減少、多発している椎体骨折、高度の変形を伴う椎体骨折、など）にはテリパラチド（フォルテオ[®]、テリボン[®]）を候補に挙げることもできますし、そうでない症例は活性型ビタミンD₃薬や女性ではSERMも候補に挙げられます。また、血清ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）が高値である場合などビタミンK不足が疑われる場合には、ビタミンK₂薬の使用も考慮します。活性型ビタミンD₃薬をビスホスホネート製剤に併用する場合の判断に有用なバイオマーカーはありませんが、Q16で示すような臨床的指標を元に検討します。

Point**骨粗鬆症における薬物療法の開始基準**

- 骨粗鬆症における薬物療法の目的は骨折予防である
- 50歳以上の男女で椎体骨折や大腿骨近位部骨折の既往がある場合には、再骨折のリスクが高まっており、鑑別診断・除外診断を行ったうえで、骨粗鬆症の薬物治療を検討する
- まだ脆弱性骨折を起こしていない場合は、骨量測定値や骨折のリスク評価を参考にして薬物治療を検討する

● 文献

- 1) 『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会/編, ライフサイエンス出版, 2011
- 2) Fujiwara S et al. : Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX-TM). Osteoporos Int, 19 : 429-435, 2008

〈細井孝之〉

Q15

ビスホスホネート製剤の副作用に注意

ビスホスホネート製剤の使い方

ビスホスホネート製剤を胃潰瘍の既往のある症例に使用しようとして指導医から叱責されました。高齢者においてビスホスホネート製剤の使用を避けるべき病態とその副作用について教えてください。

A

骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防であり、骨折発生を抑制することによってADLとQOLの低下を防ぐことです。このため骨粗鬆症治療薬には骨折抑制のエビデンスが求められています。臨床の場では、骨折抑制効果のみならず骨密度の増加効果も薬物治療効果の有力な目安となります。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版¹⁾では、それぞれの薬剤について、骨密度上昇効果、椎体骨折抑制効果、非椎体骨折抑制効果、大腿骨近位部骨折抑制効果に関するエビデンスについて評価され、推奨グレードが提示されました。ビスホスホネート製剤、特に分子内に窒素を含む第2世代以降のものについては高い評価が下されており、今日骨粗鬆症治療薬の第一線にあると言えます。

ビスホスホネート製剤の内服薬としては現在、エチドロン酸（ガイドロネル[®]）、アレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）、ミノドロン酸（リカルボン[®]、ボノテオ[®]）などがあり、骨粗鬆症治療に用いられます。フォサマック[®]とボナロン[®]は第2世代、ベネット[®]、アクトネル[®]、リカルボン[®]、ボノテオ[®]は第3世代と呼ばれます。第1世代のガイドロネル[®]は骨粗鬆症にはあまり使われなくなりました。それぞれ服用間隔が異なる剤型があるので注意が必要です。

また、悪性腫瘍による高カルシウム血症などに用いられる静注薬としてパミドロン酸（アレディア[®]）、アレンドロン酸（テイロック[®]）、ゾレドロン酸（ゾメタ[®]）などがあります。

用法については、当初、一日一回服用するタイプのみでしたが、現在では一週間に一度服用するタイプが主流になり、さらに最近は4週に一度服用すればよいものも実用化され、利便性が高まってきました。ただし、い

くつかの注意点があります。

●ビスホスホネート製剤の使い方

まず、きちんと服用できることが必要です。ビスホスホネート製剤は朝食の30分以上前に十分な量の水か白湯でしっかりと飲み込み、その後30分は横にならないということが守られなければなりません。ADLが低下している場合、認知症などでこのような服薬行為ができない場合には処方してはいけません。

副作用のなかで、頻度が比較的高いのは上部消化管障害です。上記のような服薬方法を遵守することは副作用予防にもつながります。ただ、食道潰瘍、逆流性食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍など上部消化管疾患について治療中の場合は処方を避けるべきです。また、誤嚥などの嚥下障害がある場合には処方すべきではありません。誤嚥がない場合でも、認知症などによる行動異常として、口腔内に薬剤をとどめる傾向がある場合にも処方を控えるか、服用後に口腔内に薬剤が残留していないことの確認が必要です。

上部消化管について現在治療中の疾患はないものの、それらの既往がある場合にも処方を避けることが望ましいが、止むを得ず処方する場合は十分な観察と必要に応じた胃粘膜保護剤や胃酸分泌抑制剤の使用も考慮します。

頻度は低いものの、難治性の副作用がビスホスホネート関連顎骨壊死です。この病態の本質は顎骨の骨髓炎であり、感染症であると考えられています。ビスホスホネート製剤を使用していなくても発症することが知られていますが、特にビスホスホネート製剤を経静脈的に使用した場合に頻度が高まります。現在わが国においては骨粗鬆症の治療を目的として経静脈的にビスホスホネート製剤を使用することはありませんが、骨粗鬆症治療を目的として、経口的にビスホスホネート製剤を使用した場合に非使用者に比べて頻度が上昇する可能性があります。

ただ、ビスホスホネート製剤に関連した顎骨壊死の発症については、いくつかの重要な危険因子が判明していますので、これらの危険因子がある場合はビスホスホネート製剤を処方しないか、危険因子を除去してから本

製剤を処方することによって多くの場合顎骨壊死の発症を防ぐことができると考えられます。この危険因子とは、侵襲的歯科治療、飲酒・喫煙、糖尿病、ステロイド使用、肥満、抗がん剤使用、口腔内衛生不良です。特に侵襲的歯科治療と口腔内衛生不良については医療面接と口腔内の診察で確認します。

正確な頻度については今後の調査・研究の成果を待たなければなりません。ビスホスホネート製剤に関連すると思われる稀な副作用に、非定型大腿骨骨幹骨折があります。これは、文字通り大腿骨の骨幹部の骨折ですが、前兆としてその部位の痛みやX線写真上の皮質の肥厚化が認められることがあります。長期にビスホスホネート製剤を使用する場合には念のために注意を払うとよいでしょう。

Point

ビスホスホネート製剤使用の注意点

- ビスホスホネート製剤を使用する場合は正しい服用方法を遵守する
- 上部消化管に問題がある場合は特に慎重に対処する
- ビスホスホネート製剤による稀な副作用に顎骨壊死がある。危険因子を把握し、予防を心がける

● 文献

- 1) 『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版』骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会/編, ライフサイエンス出版, 2011

〈細井孝之〉

Q16

骨粗鬆症治療薬の併用は効果ある？

骨粗鬆症治療薬の併用

高齢者においてビスホスホネート製剤，活性型ビタミンD₃薬，カルシトニン製剤，ビタミンK₂薬などの骨粗鬆症治療薬を複数使用することの意義とエビデンスについて教えてください。

骨粗鬆症治療薬は単剤で使用することを前提として開発されたものであり，原則としては単剤で用いられるべきものです。しかしながら臨床の現場では，異なる作用機序をもった薬剤を併用することによって相乗効果または相加効果を狙ってみたい状況が出てくることは当然です。ところが骨折抑制をアウトカムとしたエビデンスは乏しく，大きな課題となっています。一方，骨吸収抑制作用をもつ薬剤同士を併用することや，骨吸収抑制作用をもつ薬剤と骨形成促進作用の併用は勧められません。

活性型ビタミンD₃薬はわが国の骨粗鬆症診療において汎用され，単剤で用いられるのみならずビスホスホネート製剤との併用もよく行われています。ビタミンD欠乏状態は多くの高齢者で認められ，易転倒性を含めた虚弱の要因としても重要であることが知られています。そのため骨吸収抑制を介して骨強度を向上させるビスホスホネート製剤との併用による効果には期待される面もありますが，先に述べたようにエビデンスに欠けていました。

そこで，日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の一つとして，高齢者の骨粗鬆症薬物治療におけるビスホスホネート製剤の一つであるアレンドロン酸と活性型ビタミンD₃薬を併用することの意義が検討されました¹⁾。この研究はJOINT-02と呼ばれる研究であり，閉経後骨粗鬆症患者のうち，A-TOPリスクファクター（骨密度のTスコア<3.0，既存骨折，骨代謝回転マーカー高値）のうち一つ以上をもつ者が対象者とされました。対象者（平均年齢は約76歳）は無作為にアレンドロン酸（5 mg/日）単独群（単独群）とアレンドロン酸（5 mg/日）と活性型ビタミンD₃薬アルファカルシドール（1 μg/日）併用群（併用群）の2群に振り分けられ，脊椎椎体骨折の発生率をプライマリーエンドポイントとして2年間の観察が行われました。さらに，非椎体骨折お

よびQOLに対する影響についても検討されました。

試験終了時の新規脊椎圧迫骨折発生頻度について症例を層別せずに比較した場合には、両群間で統計的な有意差を認めませんでした。ベースラインでの脊椎変形がより強い場合や複数の骨折を有する症例では、単独群に比して併用群での新規脊椎圧迫骨折発生頻度は有意に低いことが観察されました。また、非椎体骨のうち荷重骨における新規骨折発生率は併用群で有意に低下していました。このようにアレンドロン酸（フォサマック[®]、ボナロン[®]、その他）と活性型ビタミンD₃薬（ワンアルファ[®]、アルファロール[®]）の併用はより重症な骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆されています。現在、A-TOP研究会では、リセドロン酸（ベネット[®]、アクトネル[®]、その他）単独とリセドロン酸にビタミンK₂薬〔メナテトロン（グラケー[®]）〕を併用した場合について、椎体骨折等をアウトカムとした医師主導型研究を進行させています。

このように、骨粗鬆症治療薬の併用についてはやっとエビデンスが出てきたところですが、一方、骨粗鬆症治療薬を使用する際に非薬物療法として「栄養療法」を行うことはすべての患者について必要です。栄養療法の基本は食事内容の改善によって食物から骨代謝に重要な栄養素、特にカルシウム、ビタミンD、ビタミンKを摂れるように指導することです。しかし、栄養素が食物から摂れない場合にはサプリメントの利用を考え、適正な使用方法をお伝えすべきでしょう。

Point

骨粗鬆症治療薬の併用のポイント

- 骨粗鬆症治療薬の併用についてはまだエビデンスが不足している
- 椎体骨折が複数ある場合や高度の変形を伴う椎体骨折がある場合に、アレンドロン酸にアルファカルシドールを併用することの有効性については医師主導型臨床研究でエビデンスが得られた

◎ 文献

- 1) Orimo H et al. ; A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group : Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. Curr Med Res Opin, 27 : 1273-1284, 2011

〈細井孝之〉

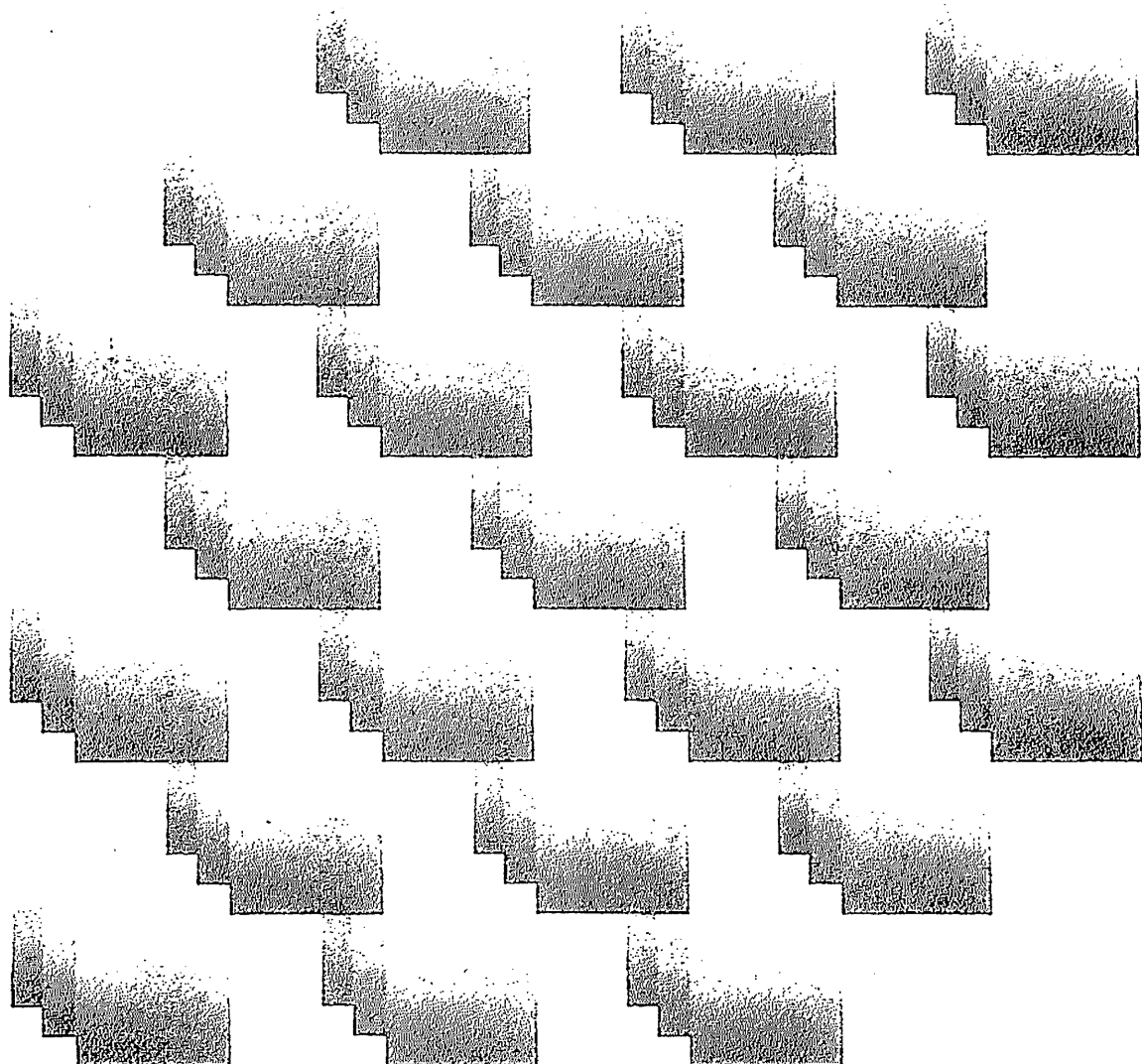
ロコモティブシンドロームと栄養

日本栄養・食糧学会

監修

田中 清・上西一弘・近藤和雄

責任編集



建帛社

KENPAKUSHA

第4章 ロコモティブシンドロームと 遺伝子多型性

細井 孝之*

1. はじめに

ロコモティブシンドロームは加齢に伴う骨、関節、筋肉、そしてそれらを制御する神経システムの機能低下によって総合的にもたらされるものである。加齢に伴う身体の様々な変化は、運動器に限らず、いずれの臓器・器官においても個人差が大きいことが特徴である。この個人差をもたらす要因は大きく遺伝的素因と生活習慣因子に分けることができるが、両者とも複数のものから構成される。このうち、遺伝的素因の解析は、まれな疾患の原因遺伝子の探求から推進されることもあるが、遺伝子の個人差、つまり遺伝子多型性の解析を集団についてよく実施されてきた。これまで、ロコモティブシンドロームの全体像を目的とした（従属変数とした）遺伝的素因の探求、あるいは遺伝子多型性を用いた検討はなされていないと思われる。ここでは、ロコモティブシンドロームの一部を形成する骨粗鬆症に関する遺伝的素因の検討について、遺伝子多型性を用いた連関解析について述べる。

2. 骨粗鬆症における遺伝的要因とその探索

骨粗鬆症の発症には、複数の生活習慣に関連する因子として遺伝的素因が関わっており、骨粗鬆症は多因子遺伝病の一つと考えられている。骨粗鬆症に対する危険因子（表4-1）として「家族歴」が、骨粗鬆症性骨折の危険因子としても「両親いずれかに大腿骨近位部骨折の既往があること」が挙げられる¹⁾。

* 国立長寿医療研究センター

これらは骨粗鬆症発症において遺伝的素因が存在することを反映している。骨粗鬆症は骨強度の低下をきたす全身的な疾患として定義され、骨密度とともに、「骨質」も重要な因子としてとらえられているものの²⁾、やはり、病態の基盤は骨密度の病的な減少である。骨密度の遺伝性 (heritability) は母娘のペアを用いた研究では、前腕骨骨密度のheritabilityは72%³⁾、大腿骨近位部骨密度については67%とも推定されている⁴⁾。一方、骨粗鬆症の合併症である骨折は骨密度と別の遺伝的素因が関連していることも示唆されている⁵⁾。

骨粗鬆症の発症には遺伝的素因と生活習慣因子のそれぞれが複数関わっており、本症は多因子疾患の一つである。多因子疾患における原因遺伝子の同定には候補遺伝子の多型性を用いた連鎖解析が用いられてきた。候補遺伝子を選定するにはいくつかの方法がある。骨代謝に関連する遺伝子を候補遺伝子として取り上げていくことが本来の候補遺伝子アプローチである。一方、家系を用いた連鎖解析で遺伝子の領域を絞り込み、その範囲にある遺伝子を骨代謝の面から検討して、さらなる検討ステップに持っていく作業もある意味では候補遺伝子絞り込みのプロセスであるともいえよう (図4-1)。

これまで骨代謝に関連することが知られているサイトカイン、ホルモンやそれらの受容体、細胞内情報伝達物質などをコードする遺伝子を候補遺伝子として取り上げ、それらの遺伝子内部または近傍にある遺伝子多型性と骨密度や骨折発生との関連を非血縁集団について統計学的に解析する連鎖解析が多くなされてきた。遺伝子多型の中では、single nucleotide polymorphisms (SNPs) が最もよく用いられてきた (図4-2)。なかでも、regulatory SNP (rSNP) と coding SNP (cSNP) は生物学的多様性に直接結びつく可能性がある。

これまで多数の候補遺伝子が検討され報告されてきた。それらは、核内受容体、ホルモン、サイトカインなど様々な物質に関する検討であり、骨代謝との関連が想定されるほとんどの物質が網羅されてきたといってもよからう (表4-2)⁶⁾。しかしながら、結果の再現性に乏しいことやそれぞれの多型性の骨密度決定における寄与度が低いこと、生物学的意義が不明である多型性がほとんどあること、生活習慣因子などの交絡が無視できないことなど課題は多い⁷⁾。

表4-1 骨粗鬆症の危険因子

除去しえない危険因子	除去しうる危険因子
加 齢	カルシウム不足
性 (女性)	ビタミンD不足
人 種	ビタミンK不足
(白人 > 黒人)	リンの過剰摂取
家 族 歴	食塩の過剰摂取
遅い初潮	極端な食事制限 (ダイエット)
早期閉経	運動不足
過去の骨折	日照不足
	喫 煙
	過度の飲酒
	多量のコーヒー

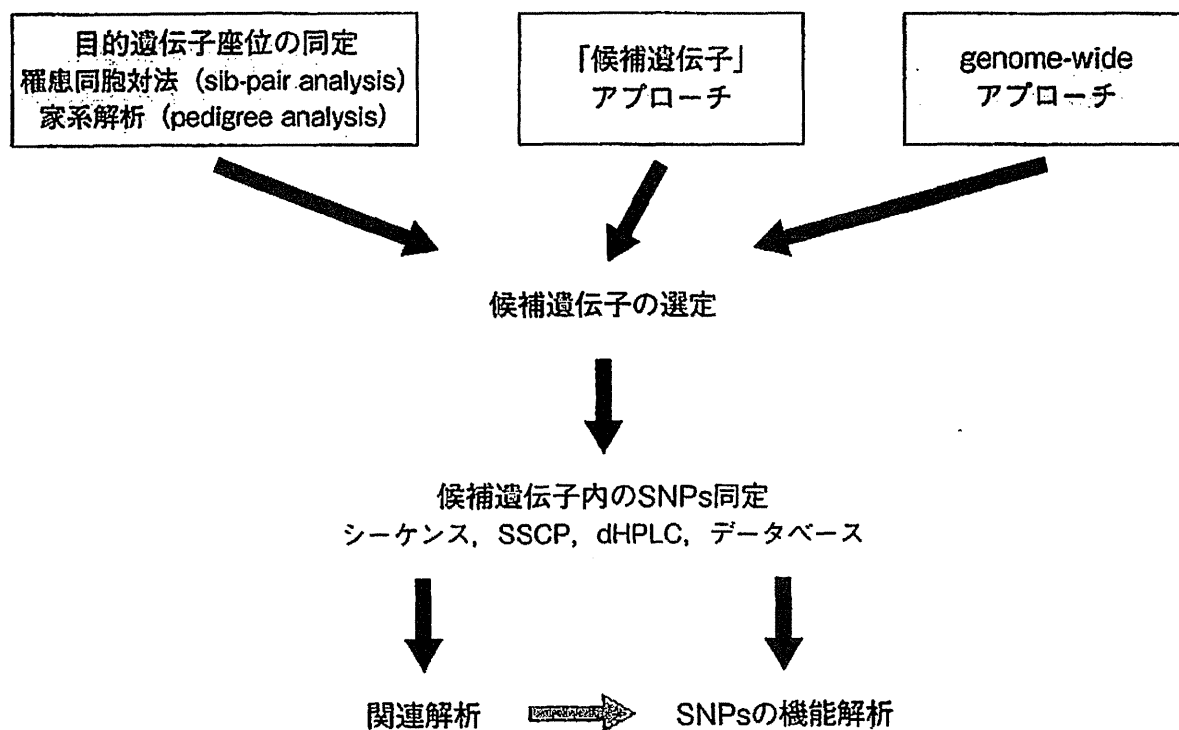


図4-1 多因子遺伝疾患における原因遺伝子同定のストラテジー

一方、ゲノム全体について充実してきた多型性情報、特にSNPsの情報をもとに骨密度と相関する遺伝子を探求する手法、つまり genome-wide association study (GWAS) による検討も進められ、成果が得られてきた (表4-3)⁶⁾。

表4-2 骨密度 (BMD) に関する候補遺伝子

核内受容体および関連分子	インターロイキン1 β
ビタミンD受容体	インターロイキン10
エストロゲン受容体 α	TNF- α
エストロゲン受容体 β	TNF- α 受容体
アンドロゲン受容体	Smad 6
グルココルチコイド受容体	TGF β 受容体3
ペルオキシソーム活性化受容体	アディポネクチン
核内受容体コアクチベーター3	ミオスタチン
ER α コファクター網膜芽細胞腫相互作用	
亜鉛フィンガータンパク質	ホルモンおよび関連分子
	カルシトニン
コラーゲンおよびその他の	カルシトニン受容体
マトリクスタンパク質	甲状腺ホルモン受容体
タイプIコラーゲン α 1	甲状腺刺激ホルモン受容体
タイプIコラーゲン α 2	カルシウム感知受容体
オステオカルシン	副甲状腺ホルモン
マトリクスGlaタンパク質	副甲状腺ホルモン/副甲状腺ホルモン様
α 2-HS糖タンパク質	ペプチド受容体
	ドーパミンD ₄ 受容体
RANKL/RANK システム	プレプロニューロペプチドY
RANKL (核内受容体活性化因子- κ Bリガンド)	成長ホルモン
RANK (核内受容体活性化因子- κ B)	成長ホルモン受容体
オステオネクチン (SPARC)	プロオピオメラノコルチン
	カンナビノイド受容体タイプ2
	レプチン受容体
サイトカインおよび関連分子	β 3アドレナリン作動性受容体
形質転換成長因子 β 1	ビタミンD結合タンパク質
インスリン様成長因子1	性ホルモン結合グロブリン
TNF- α	
TNFRSF1B	酵素
TNFRSF11B	アデニル酸シクラーゼ
TNF受容体会合因子6	メチレントトラヒドロ葉酸還元酵素
骨形成タンパク質-2	メチオニン合成酵素
骨形成タンパク質-4	カタラーゼ
LTBP3	ファルネシルニリン酸合成酵素
インターロイキン6	ファルネシルピロリン酸合成酵素
インターロイキン1	FMS-関連チロシンキナーゼ
インターロイキン1受容体拮抗物質	アロマターゼ

p450	Cdx-2
炭酸脱水酵素	cyclin D1
アンジオテンシン変換酵素	CD38
CYP1A1	
CYP1B1	LRPsおよびwntシグナル
CYP3A7	LRP5
CYP3A4*18	LRP6
CYP17	WISP 1
CYT19	FZD 1
COMT	多様なwnt経路遺伝子
eNOS	SOST
GGCX	
ウロキナーゼ	細胞表面分子
PAI-1	ダッフィ抗原受容体
ALDH2	toll様受容体
下垂体グルタミルシクラーゼ	GALR3 受容体
ホスホジエステラーゼ	CCドメイン受容体
組織非特異的アルカリホスファターゼ	CD38
CYP1A1	CD40
ALOX15	CLCN7 (塩素イオンチャネル)
ALOX12	破骨細胞関連受容体
ラクターゼ	血管プロトンポンプ
パラオキシナーゼ	プリン作動性 P2RX7受容体
プロコラーゲン・リジン-2-	セマホリン7
オキソグルタル酸-5-ジオキシゲナーゼ	
Rho GTPアーゼ-Rho REF	転写因子
WRN (ウェルナー症候群原因遺伝子産物)	RUNX2/CBRA1
基質メタロプロテアーゼ-1	小眼球症関連転写因子
カテプシンK	フォークヘッドボックスC2
成熟メタロプロテアーゼ-9	
アミノレブリン酸脱水素酵素	その他
ウリジンニリン酸グルクロニル転換酵素	ペリリピン

細胞周期関連分子

p57

文献6) より改変

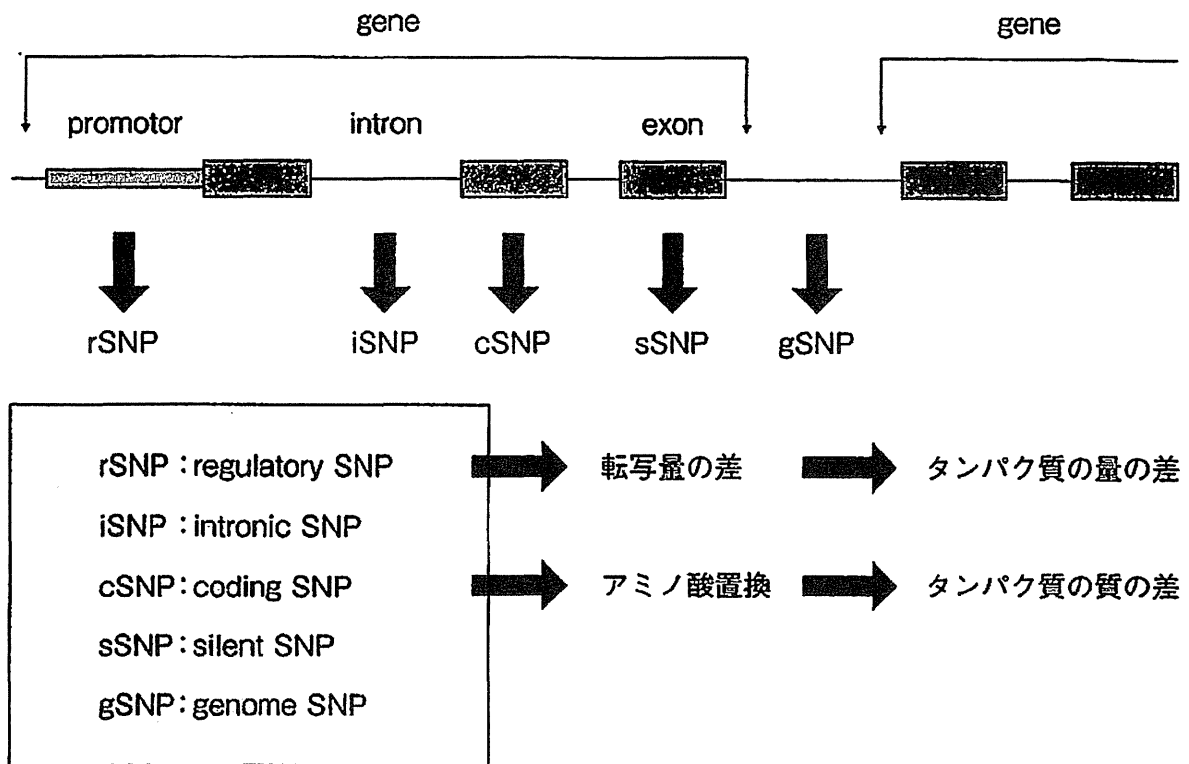


図4-2 一塩基多型性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) の分類

表4-3 genome-wide association studyによる候補遺伝子

遺伝子	染色体
ADAMTS18 (メタロペプチダーゼおよびトロンボスポンジン タイプ1 motif, 18)	16q23
TGFBR3 (形質転換成長因子β受容体Ⅲ)	1p33-32
TNFRSF11B (腫瘍壊死因子スーパーファミリー, メンバー11b, オステオプロテゲリン)	8q24
LRP5 (リポタンパク質受容体関連タンパク質5)	11q13.4
核内受容体活性化因子-κBリガンド (RANKL)	13q14
オステオプロテゲリン (OPG)	8q24
エストロゲン受容体1遺伝子 (ESR1)	6q25.1
亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有40遺伝子 (ZBTB40)	1q36
主要組織適合遺伝子複合体領域	6q21

文献6)より改変

3. Wntシグナル系遺伝子と骨代謝および生活習慣病との関連

骨系統疾患の原因遺伝子に関する研究から見いだされた骨粗鬆症関連遺伝子の一つとして骨粗鬆症・偽グリオーマ症候群 (osteoporosis-pseudoglioma syndrome, OPPG) の原因遺伝子がある⁸⁾。その原因遺伝子として同定されたLRP5遺伝子における別の変異が、骨粗鬆症とは逆の病態である高骨密度を引き起こすことが明らかにされた⁹⁾。この遺伝子が存在する座位は連鎖解析によって高骨密度に関連する遺伝子が存在する座位として認識された座位の一つに一致していた。

LRP5が属するlipoprotein receptor-related protein familyは細胞表面に存在し、脂質代謝、レチノイドの取り込み、神経細胞の移動など、様々な生物学的プロセスに関わっている。このファミリーに属する遺伝子の半数にアポリポタンパク質Eが結合する¹⁰⁾。LRP5の重要な機能の一つは、Wntタンパク質のシグナル伝達調節である。Wntタンパク質が、細胞膜上に埋め込まれているfrizzledタンパク質を介して細胞内シグナルを伝達するためにはLRP5の存在が必要とされている。LRP5は骨以外の組織でも発現されていることが確認されているが、その変異が骨芽細胞におけるWntシグナルを伝えなくすることが、骨芽細胞の機能低下に結びつき、病的骨密度減少を含むOPPGがもたらされると考えられる。

常染色体性優性遺伝子形式を持つ高骨密度者を有する家系について連鎖解析が行われ、この遺伝子の別の変異が骨粗鬆症の病態とは逆の高骨密度を生じることが判明した。これらの高骨密度を有する者すべてが口腔内外骨症 (torus palatinus) を持っている⁹⁾。さらにこの変異を持つLRP5タンパク質はそのアンタゴニストであるDickkopf (DKK) ファミリーのタンパク質によってコントロールされなくなり、この変異によってWntによる骨形成シグナルが増強されることが想定されている。

LRP5遺伝子が骨密度決定における主要効果遺伝子の一つであることが示唆

され、さらにこの遺伝子における多様性が、一般集団における骨密度の個人差に寄与していることがいくつかのグループによって報告された。すなわち、LRP5 遺伝子の多型性と骨密度との間には遺伝統計学的に有意な相関が認められた¹¹⁾。このことは複数の報告でも再現性の高い結果として示されている¹²⁾。一方、高骨密度をきたすLRP5 遺伝子の変異を持つ者がすべて口腔内外骨症を有していた。筆者らは非血縁集団において、口腔内外骨症を有する者は対照に比較して、骨密度が高いことを観察している¹³⁾。

このようにLRP5/6は骨代謝において重要な役割を果たすことが明らかになってきたが、さらに生活習慣病との関連が注目されている。すなわちLRP6の遺伝子変異が肥満を伴わないメタボリックシンドロームや冠動脈疾患の早期発症と関連すること¹⁴⁾が報告されている。また、LRP5の遺伝子変異で、糖代謝異常と低骨密度が併存することが観察されるなど¹⁵⁾、骨代謝と生活習慣病の病態を遺伝子レベルで結びつける知見も集積してきた。

4. ホモシステイン関連遺伝子について

生活習慣病に関連する遺伝子の中には骨粗鬆症の原因遺伝子としても注目されているものがある。その一例がメチオニン代謝に関わるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) である。この遺伝子多型のうち酵素活性が低いものを持つ者の血中ホモシステイン濃度は高く、動脈硬化のリスクが上昇することが知られている¹⁶⁾。一方、同じ多型は低骨密度とは独立して骨折リスクを上昇させるため、骨質劣化の原因遺伝子の一つとして注目されてる¹⁷⁾。これらのことは、生活習慣病と骨粗鬆症の遺伝的素因や病態に共通の基盤が存在することを示すものであり、共通の介入手段が両方の疾患における予防や治療に有効性を発揮する可能性を示唆している。

5. 今後の課題と展望

genome-wide スクリーニングの成果により骨折発症リスクや低骨密度と関連する遺伝子群がさらに整理されると思われるが、それぞれの寄与度は高くないものと考えられる。しかしながら、生活習慣病と骨折リスクとの両方に関与している遺伝子群が存在することも示唆されており、共有する病態の研究や、新たな予防法や治療法を開発するための突破口につながる期待が持たれる。

文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版，ライフサイエンス出版。
- 2) NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001 ; 285 : 785 - 795.
- 3) Nguyen T. V., Eisman J. A. : Genetics of fracture : challenges and opportunities. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 1253 - 1256.
- 4) Aerssens J., Dequeker J., Peeters J. et al : Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA 1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. Osteoporosis Int 2000 ; 11 : 583 - 591.
- 5) Andrew. T., Antoniadou. L., Scurrah K. J. et al : Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. J Bone Miner Res 2005 ; 20 : 67 - 74.
- 6) Hosoi T. : Genetic aspects of osteoporosis. J Bone Miner Metab 2010 ; 28 : 601 - 607.
- 7) Uitterlinden A. G., Fang Y., Bergink A. P. et al : The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in bone biology. Mol Cell Endocrinol 2002 ; 197 : 15 - 21.
- 8) Gong Y., Slee R. B., Fukai N. et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001 ; 16 : 107 : 513 - 523.
- 9) Boyden L. M., 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 - 1521.
- 10) Kim D. H., Inagaki Y., Suzuki T. et al : A new low density lipoprotein receptor related protein, LRP 5, is expressed in hepatocytes and adrenal cortex, and recognizes apolipoprotein. E J Biochem (Tokyo) 1998 ; 124 : 1072 - 1076.

- 11) Urano T., Shiraki M., Ezura Y. et al : Association of a single-nucleotide polymorphism in low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene with bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2004 ; 22 : 341 – 345.
- 12) Koay M., Brown M. A. : Genetic disorders of the LRP 5-Wnt signalling pathway affecting the skeleton. *Trends Mol Med* 2005 ; 11 : 129 – 137.
- 13) Hosoi T., Yoda T., Yamaguchi M. et al : Elderly women with oral exostoses had higher bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 2003 ; 21 : 120 – 122.
- 14) Mani A., Radhakrishnan J., Wang H. et al : LRP 6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007 ; 315 : 1278 – 1282.
- 15) Saarinen A., Saukkonen T., Kivela T. et al : Low density lipoprotein receptor-related protein (LRP 5) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 ; 72 : 481 – 488.
- 16) Morita H., Kurihara H., Tsubaki S. et al : Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 ; 18 : 1465 – 1469.
- 17) Shiraki M., Urano T., Kuroda T. et al : The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fracture. *J Bone Miner Metab* 2008 ; 26 : 595 – 602.