



骨粗鬆症の生理と薬理 (2)

<https://l-hospitalier.github.io>

2020. 11

感染対策の基礎知識

#264

骨芽細胞周囲で石灰化が進むと骨芽細胞の一部は石灰化した骨基質に覆われ【骨細胞】となる。骨細胞はスクレロスチン sclerostin という蛋白を分泌し骨再生を制御。スクレロスチンに異常があると骨吸収が阻害され、骨形成が進行するので骨粗鬆症の治療薬として抗スクレロスチン・モノクローナル抗体、ロモソズマブ^{*1} (イベニティ[®]) が研究されている。カルシウムとリンの制御は【副甲状腺ホルモン PTH】、ビタミン D、FGF-23 (Fibroblast Growth Factor- 23) の3種が主要因子。他にカルシトニン、グルココルチコイド、甲状腺ホルモン、性腺ホルモンなど。副甲状腺主細胞膜上には G 蛋白共役受容体の Ca^{2+} センサーがあり血中の Ca^{2+} と結合すると PTH 分泌を抑制 (通常 Ca^{2+} は細胞分泌促進に働くが、PTH の場合は逆)。PTH ↑ は ① 骨で骨吸収 ↑ ② 腎尿細管で Ca^{2+} 再吸収 ↑、 PO_4 再吸収 ↓ ③ 腸管で Ca^{2+} 吸収 ↑ に働く (下図)。即効性は②で血清 Ca^{2+} の濃度上昇と維持に寄与。PTH は 84 アミノ酸のペプチドで骨への直接作用は複雑で、生理的濃度であれば骨芽細胞表面の PTH 受容体と結合し骨芽細胞前駆細胞の成熟を促進、アポトーシスも抑制。しかし刺激された骨芽細胞は破骨細胞分化因子である RANKL 生成を増加、PTH は骨髄間質細胞を刺激して L-6 産生を亢進して破骨細胞による骨吸収と Ca^{2+} 放出を増加させる (骨異化作用)。PTH は、25 ヒドロキシ Vitamin D を 1,25 ジヒドロキシ VD (カルシトリオール) に変換し、カルシトリオールは腎での Ca^{2+} と PO_4 再吸収 ↑ を起こす。一方 PTH は骨芽細胞前駆細胞の PTH 受容体と結合すると共役 G 蛋白 G_{α_s} を介してアデニル酸シクラーゼ活性化、細胞内 cAMP 増加で骨芽細胞のアポトーシス抑制、IGF-1 分泌により骨芽細胞への成熟が促進される (骨同化作用)。同化/異化作用は PTH の作用時間に影響され 1~3 時間の PTH 上昇では骨形成促進が優位だが、原発性/2 次性副甲状腺機能亢進症では (骨形成は不変だが) 骨吸収が増加、正味の骨量は減少する。【ビタミン D】にはコレカルシフェロール (cholecalciferol、VD₂) とエルゴカルシフェロール (ergocalciferol、VD₃) があが、前者は体内の 7-デヒドロコレステロールが皮膚で短波長紫外線により酵素の介在なしに合成される (内因性)。後者は植物細胞でエルゴコレステロールが紫外線吸収により合成されたものを摂取する (外因性) ので、VD は正確にはビタミンではない。VD₂、VD₃ とも肝で水酸化され 25-ヒドロキシ Vitamin D (25-(OH) D, カルシフェジオール) になり腎近位尿細管や他の組織で PTH 依存性に再水酸化され最終的な活性型ビタミン D (カルシトリオール、1,25-(OH)₂ D) となる。カルシトリオールは腸上皮細胞の核内受容体に作用し腸上皮細胞の刷子縁蛋白の合成促進により Ca^{2+} 吸収増加、同時に血中への移動も促進。またケラチノサイト (表皮角化細胞) の分化促進作用もあり、乾癬の治療にも使用。【線維芽細胞増殖因子-23 (Fibroblast growing factor-23、FGF-23)】はフォスファトニンと呼ばれるリンの恒常性を維持する蛋白の 1 種で 251 アミノ酸からなり、骨細胞や他の細胞にも発現。フォスファトニンは腎尿細管に働きリンの排泄を増加させるとともに、腎尿細管細胞でのカルシフェジオール (25-(OH)D) の 2 段階目の水酸化を抑制しカルシトリオール (1,25-(OH)₂ D) 産生を減らすとともに Ca^{2+} や PO_4 の移動を減少、PTH の分泌を亢進させる。FGF-23 産生の異常亢進のある常染色体性低リン血症性クル病は蛋白分解抵抗性 FGF-23 によって起きることがヒトとマウスの実験で知られている。より高頻度の X 染色体性低リン血症性クル病 (X-linked Hypophosphatemic rickets XLH) はエンドペプチダーゼ PHEX の遺伝子異常でおきるが、FGF-23 との関連は不明な点が多い。間葉系良性腫瘍がフォスファトニンを分泌する腫瘍性骨軟化症 (oncogenic osteomalacia) が知られている。

