

## 研究課題：高齢者骨粗鬆症患者における新規病型分類の試み

代表研究者

東京大学 22 世紀医療センター抗加齢  
医学講座・特任講師  
浦野友彦

共同研究者

東京大学 22 世紀医療センター抗加齢  
医学講座・特任教授  
井上聡  
東京大学医学部附属病院老年病科・特  
任講師  
東 浩太郎

### 【まとめ】

本研究では、血中・尿中さらには遺伝子マーカーを用いて、骨粗鬆症の新規病型分類を試みた。その結果、血中葉酸値が骨折に関連することを見出した。さらに葉酸代謝に関与する遺伝子 SLC25A32 の 3'UTR 領域の遺伝子多型は血中葉酸値ならびに骨折と関連することを見出した。これらは骨密度と関連しないことから骨粗鬆症の中には骨密度に依存しない葉酸代謝関連型の骨粗鬆症が存在する可能性が示唆された。

### 1. 研究の目的

高齢者において、骨粗鬆症ならびにそ

の関連疾患は多くの罹患者数を有し、その ADL ならびに QOL に大きな影響を及ぼす疾患として知られている。申請者らは Wnt シグナルを阻害する因子であるスクレロスチンのヒト血中濃度を測定し、その結果、その血中濃度が骨量ならびにメタボリック症候群関連マーカーに共通して関連する因子であることを見出した(Urano et al, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97: E1473-147, 2012)。これら研究以外にも申請者らは遺伝学的研究により骨粗鬆症の発症やそれに伴う脆弱性骨折には様々な要因が関わることを見出した。本研究では、骨粗鬆症患者を含む閉経後女性を対象に申請者らがその重要性を見出したスクレロスチンをはじめとした血中ならびに尿中マーカーを用いて、骨粗鬆症治療薬の反応性を規定する骨粗鬆症の新規病型分類を試みる。

### 2. 研究の方法・経過

骨粗鬆症患者を含む日本人閉経後女性を対象とし、採血採尿を行った。対象者の骨量ならびに同時に測定した体脂肪量、胸腰椎 X 線写真からスコア化した脊椎変形スコアなど骨関節疾患ならびにメタボリック症候群診断の指標となるデータを採取した。また対象者の血液よりその DNA を採取し、TaqmanPCR 法により血中ならび

に尿中マーカー代謝関連遺伝子の遺伝子多型の genotyping を行った。これらデータから骨粗鬆症ならびにその関連疾患の血中、尿中マーカーさらには遺伝子マーカーと骨折との関連を詳細に検討し、骨粗鬆症の新規病型分類の確立を目指した。

### 3. 研究の成果

骨折に関連する血中マーカーとして、葉酸を見出した。血中葉酸値が低値の群 ( $\leq 4$  ng/ml) では血中葉酸値が高値の群 ( $> 8$  ng/ml) に比して、有意に骨折の発症頻度が高かった。さらに葉酸代謝に関与する葉酸トランスポーターである SLC25A32 の 3'UTR 領域の遺伝子多型は血中葉酸値と有意に関連することを見出した。本遺伝子多型において血中葉酸値が低値となる遺伝子型は有意に骨折頻度が高くなることを見出した。興味深いことに骨量が YAM (Young-Adult Mean) 値で 70% 以上の骨量が保たれている群においても血中葉酸値が低値となる遺伝子型は有意に骨折頻度が高くなることを見出した。血中葉酸値ならびに SLC25A32 遺伝子型は腰椎骨密度とは有意な関連を示さなかった。

研究者らは過去にホモシステイン代謝に関与する代謝酵素である MTHFR 遺伝子における遺伝子多型が骨密度に依存しない骨折規定因子であるこ

とを報告している (Shiraki, Urano et al, *J. Bone Miner. Metab.*, 26: 595-602, 2008)。また、海外の複数のグループによりホモシステイン高値が骨密度に依存しない骨折のリスクとなることが報告されている。ホモシステインと葉酸は同じ代謝経路にあることから、今回の報告を合わせ考えると、骨粗鬆症においては骨密度に依存しないホモシステイン・葉酸代謝関連型の骨粗鬆症が存在する可能性が示唆された。

### 4. 研究の課題

今後、さらに症例を増やし、ホモシステイン・葉酸代謝関連型の骨粗鬆症の実像を明らかにして行く必要がある。今回の検討から、ホモシステイン・葉酸代謝関連型骨粗鬆症は骨密度では発見することが出来ないため、潜在的なホモシステイン・葉酸代謝に問題があるために骨の脆弱性を有している群が存在する可能性がある。より簡易に診断出来る診断基準、診断マーカーが求められる。

さらにホモシステイン・葉酸代謝関連型の骨粗鬆症に最適な診断法、治療法を見出す必要がある。既存の骨粗鬆症以外にホモシステイン・葉酸代謝を改善する食品や薬剤を開発することも、必要である。

以上の取り組みで新規骨粗鬆症病

型の診断、治療を開発し、高齢者の福祉に役立てていきたいと考える。

#### 5. 研究結果の公表方法

今後、日本抗加齢医学会ならびに日本骨代謝学会などの骨粗鬆症をはじめとした高齢者疾患に造詣の深い学会において発表を行っていく。