

劉子洋 (2025 2 月本学大学院卒業：硬組織機能解析学) 学位論文  
解説：硬組織機能解析学 中道 裕子 (主指導教員)：本人帰国のため

活性型ビタミンDは諸刃の剣！！過剰な活性型ビタミンDは骨芽細胞系細胞のビタミンD受容体を介して、循環スクロスチンレベルの亢進と骨形成の低下をもたらす

Vitamin D receptor in osteoblast lineage cells mediates increased sclerostin circulation and decreased bone formation in hypervitaminosis D.

雑誌：J Steroid Biochem Mol Biol. 2025 May;249:106711. doi: 10.1016/j.jsbmb.2025.106711.

著者：Liu Z, He Z, Shi L, Mori T, Tamamura Y, Udagawa N, Nakamichi Y.

劉子洋 (2025 2 月本学大学院卒業：硬組織機能解析学)、  
何治鋒 (本学助教、2023 2 月本学大学院卒業：硬組織機能解析学)、  
石莉楠 (2024 2 月本学大学院卒業：硬組織機能解析学)、  
森智樹 (2021 2 月本学大学院卒業：硬組織機能解析学)  
玉村禎宏 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 顕微解剖学分野)  
宇田川信之 (本学生化学講座、大学院硬組織機能解析学)  
中道裕子 (本学総合歯科医学研究所、大学院硬組織機能解析学)

キーワード

高ビタミンD症 (HVD)、LDN-スクロスチン、骨形成低下

言葉の解説

**スクロスチン (sclerostin)** は、骨細胞から分泌される糖タンパク質で、強力な骨形成抑制作用がある。骨形成を促進する Wnt シグナルを阻害することで、骨芽細胞による骨形成を抑制する。

**FGF23 (線維芽細胞増殖因子 23)** は、骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモン。腎臓に作用し、リンの排泄を促進するほか、活性型ビタミンDの産生抑制と分解促進を行う。

論文サマリー

高ビタミンD症 (hypervitaminosis D、HVD) は、医原性もしくは内因性に発症する。医原性

HVDの原因には、ビタミンD製剤やサブリの過剰摂取のほか、成体異物周囲肉芽腫における異所性活性型ビタミンD (1,25D) 産生がある。内因性HVDの原因として、サルコイドーシスにおける異所性1,25D産生、PTH-Vitamin D-FGF23 axisの破綻による1,25D産生亢進または分解低下、ビタミンD24水酸化酵素遺伝子変異による1,25D分解低下がある。我々は、骨芽細胞系列細胞のビタミンD受容体 (VDR) が、HVDにおける骨吸収亢進と軟組織石灰化を仲介することを報告した (Endocrinology 2020, JSBMB 2023)。

本論文では、HVDにおいて骨芽細胞系列細胞のVDRが、骨形成を抑制していることを示した。HVDモデルとして高用量の1,25Dを投与すると、Control [Osterix(Osx)-Cre; VDR<sup>+/+</sup>] マウスにおいて、骨形成が抑制され、骨形成阻害タンパクであるスクレロチンの血清レベルを有意に増加させた (図1)。一方、骨芽細胞系列細胞特異的VDR-cKO (Osx-VDR-cKO)マウスではこのよう反応は見られなかった。しかし、血清のタンパクレベルとは反対に、スクレロチンをコードするSostの骨におけるmRNA発現は、Controlマウスにおいてのみ1,25Dによる低下傾向を認めた (図1)。一方、スクレロチンの糖鎖末端をGalNAc $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc (同義語LacdiNAcまたはLDN) 修飾することで、循環スクレロチンのクリアランスを促進することが示唆されている $\beta$ -1,4-N-アセチルガラクトサミニルトランスフェラーゼ3 (B4GALNT3) (EBioMedicine 2023) のmRNA発現は、1,25DによってControlマウスの骨において抑制されたが、Osx-VDR-cKOマウスの骨では抑制されなかった (図1)。そこで、我々は、WFAレクチンによってLDN-スクレロチンを検出するELISAシステムを構築した (図2)。骨芽細胞系列細胞株で過剰発現させたB4galnt3は、LDN-スクレロチンを増加させた。また、1,25D刺激はB4galnt3 mRNA発現を抑制し、LDN-スクレロチンを低下させた。これにより、LDN修飾が血清スクレロチン濃度と骨のSost mRNAレベルとの不一致を説明し得ることが示された。なお、LDN修飾は、黄体形成ホルモンや甲状腺刺激ホルモンのクリアランスを促進することが報告されている (Cell 67:1103, 1991)。以上、我々は、HVDにおいて骨芽細胞系列細胞のVDRが、LDN修飾を抑制することでスクレロチン循環を増加させ、骨形成を抑制しているという仮説を提唱した (図3)。

