

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、循環スクロー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-スクロースチン、骨形成低下

言葉の解説

スクロースチン (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。

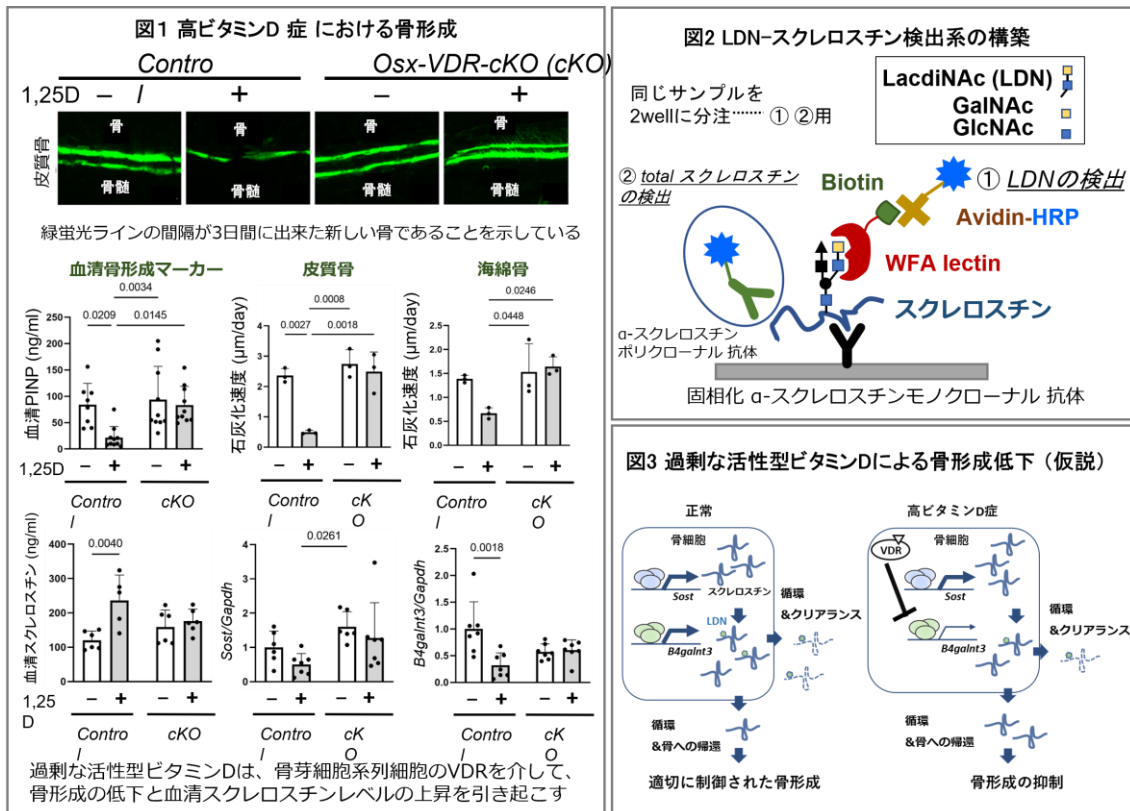
FGF23 (線維芽細胞増殖因子 23) は、骨細胞から分泌されるリン利尿ホルモン。腎臓に作用し、リンの排泄を促進するほか、活性型ビタミンDの産生抑制と分解促進を行う。

論文サマリー

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

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に、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^{+/+}] 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ス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、スクレロスチンをコードする 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、スクレロスチンの糖鎖末端を GalNAc β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc (同義語 LacdiNAc または LDN) 修飾することで、循環スクレロスチンのクリアランスを促進することが示唆されている β -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-スクレロスチンを検出する 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-スクレロスチンを増加させた。また、1,25D 刺激は B4galnt3 mRNA 発現を抑制し、LDN-スクレロスチンを低下させた。これにより、LDN 修飾が血清スクレロスチン濃度と骨の 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ス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)。



(写真の説明)

左) 劉 子洋、右) 中道 裕子 (主指導教員)

解説者コメント

循環スクレロステチンレベルの上昇と心血管疾患、糖尿病、慢性腎臓病との関連が報告されています (Arterioscler Thromb Vasc Biol 42:e187, 2022; J Clin Endocrinol Metab 97:234, 2012; PLoS ONE 12:e0176411, 2017 ほか多数報告あり)。一方で、骨におけるスクレロステチン発現レベルの低下は、高骨密度&骨折リスク低下との因果関係、心血管イベントリスク上昇との因果関係が示されています (Nat Commun 15:9832, 2024)。これらの報告から、スクレロステチンの分解制御が病態に深く関わっていることが示唆されますが、証明されてはいません。今回構築した LDN-スクレロステチン検出系は、まだまだ感度が低く in vivo マウス血清ではかろうじて検出出来る程度でした。今後、システムの改善を行い、スクレロステチンの分解制御と病態との関連を明らかにしたいと思います。