

Nakamichi Y, Udagawa N, Horibe K, Mizoguchi T, Yamamoto Y, Nakamura T, Hosoya A, Kato S, Suda T, Takahashi N.

VDR in osteoblast-lineage cells primarily mediates vitamin D treatment-induced increase in bone mass by suppressing bone resorption

J Bone Miner Res 32:1297-1308, 2017

ビタミン D 製剤の投与は、主に骨芽細胞系列のビタミン D 受容体(VDR)を介して骨量を上昇させる

骨粗鬆症治療薬である活性型ビタミン D 製剤エルデカルシトール(ELD)は、骨吸収抑制により骨量を増加させることを、我々および複数の他の研究グループが報告している(Nakamichi et al. *J Steroid Biochem Mol Biol* 177:70, 2018)。一方、活性型ビタミン D は、骨や骨以外の組織に発現する VDR を介して、RANKL、線維芽細胞増殖因子-23 (FGF23) および PTH などの骨ミネラル代謝を担うサイトカインやホルモンの産生を調節することが知られている。したがって、ELD による骨量上昇効果が、どの細胞種に発現する VDR を介して発揮されるのか明らかではなかった。そこで我々は、骨芽細胞と骨細胞特異的な VDR 欠損(*Ob-VDR-cKO*)マウスと破骨細胞特異的 VDR 欠損(*Ocl-VDR-cKO*)マウスを作製し、ELD の投与効果を解析した。

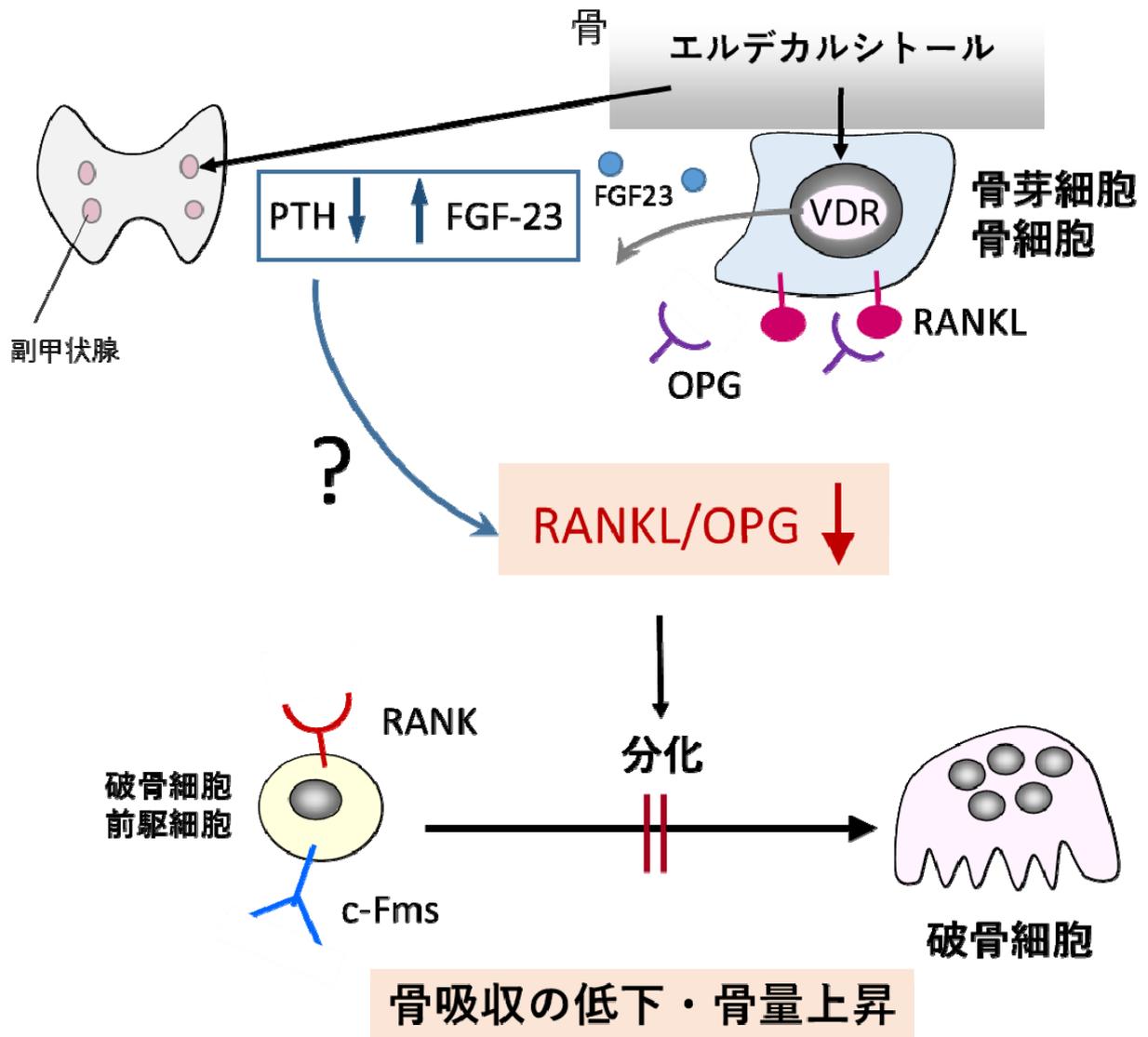
まず、ELD 投与を行っていない定常状態においては、*Ob-VDR-cKO* マウス、*Ocl-VDR-cKO* マウスともに *Control* マウスと比べて、骨密度および形態に明らかな差異は認められなかった。一方、ELD 投与は、*Control* マウスにおいて、骨における RANKL/OPG 発現量比の低下とともに骨吸収の低下、および海綿骨量・骨密度増加をもたらした(図)。これらの ELD の効果は、*Ocl-VDR-cKO* マウスにおいても同様に認められたが、*Ob-VDR-cKO* マウスにおいては全く認められなかった。

ELD の投与は、*Control* マウスの骨において血清リンレベルの調節ホルモンである FGF23 の発現を上昇させた。しかし、*Ob-VDR-cKO* マウスの骨では有意な FGF23 の発現上昇を認めなかった。また、ELD 投与は、*Control* マウスにおいて血清カルシウム値を上昇させたが、*Ob-VDR-cKO* マウスでは血清カルシウム値の上昇を認めなかった。

以上、ELD 投与による骨量上昇効果は、骨芽細胞と骨細胞の VDR を介することが明らかとなった。さらに、骨芽細胞と骨細胞の VDR は、活性型ビタミン D-FGF23-PTH の内分泌制御ループの一翼を担い、カルシウム代謝調節においても重要な役割を果たすことが示唆された。

骨芽細胞と骨細胞の VDR を介した FGF23 産生調節、カルシウムおよびリン代謝調節、骨吸収調節機構については、引き続き現在当研究室にて解析中である。

本研究成果の模式図



エルデカルシトール投与は、骨における RANKL/OPG 発現量比の低下とともに骨吸収の低下をもたらし、結果として海綿骨量・骨密度を増加させる。これらの効果は、骨芽細胞の VDR を介して発揮される。しかし、エルデカルシトール存在下で骨芽細胞を培養しても、RANKL/OPG 比は低下しない。*in vivo* における RANKL/OPG 比の低下は、ビタミン D-FGF23-PTH の内分泌制御ループの下流で起こる現象なのかもしれない。

(松本歯科大学・中道裕子)