

様式 1)

平成 24 年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部内科学講座 内科学第一

氏名 山内 美香

1. 研究テーマ

骨細胞分泌ホルモンが骨折リスクに及ぼす影響の検討

2. 研究者氏名

山内美香¹⁾、名和田清子¹⁾²⁾、田中賢一郎¹⁾、杉本利嗣¹⁾

島根大学医学部内科学講座内科学第一¹⁾、島根県立大学健康栄養学科²⁾

3. 研究概要

(目的)

超高齢社会を迎え、健康寿命の延伸、介護予防が重要な課題となっている。要介護の主要原因として骨粗鬆症に伴う骨折が挙げられ、この対策が急務である。近年、脆弱性骨折の多くは骨粗鬆症の診断基準を満たさない骨量減少レベルに発生していることが明らかとなり、骨折リスク評価をするとともに早期からの治療介入の必要性が提唱されている。骨密度測定以外の骨折リスク評価法として、骨代謝マーカーがあり様々なマーカーが測定できるようになったが、未だ本邦での骨折者数は減少していない。このことから、新たな骨折リスク評価指標が望まれている。近年、骨細胞自体もホルモンを分泌し、これが骨・Ca 代謝に関わる可能性が示唆されてきた。その中でも、スクレロスチンはその遺伝子異常により骨硬化症をきたすことから^{1,2)}、スクレロスチン自体は骨形成抑制因子であることが明らかとなってきた。そこで、原発性骨粗鬆症における骨折リスクに、スクレロスチンが関与しているか否かを明らかにすることを目的とする。

(方法)

1) 対象

骨粗鬆症健診受診者のうち、本研究に対して同意の得られた健常閉経

後女性 190 名を対象とした。骨代謝に影響を及ぼす疾患の合併や薬剤の服用歴を認めるものは除外した。

2) 検査項目

血液検査では Ca、P、Cr、intact PTH、25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]、スクレロスチン、骨代謝マーカーでは N-terminal propeptide of type I collagen (P1NP)、C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (CTX) を測定した。骨密度測定は DXA 法(QDR-4500、Hologic 社)を用い、腰椎及び大腿骨頸部で測定し、形態学的椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折歴の有無は医師の問診にて聴取した。運動機能検査として、継足歩行能(歩)と握力(kg)を測定した。

3) 統計学的解析

骨折の有無での各因子の比較を *t* 検定にて検討した。骨折の有無で有意差を認めた場合はロジスティック解析を行った。統計学的解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした(結果)

対象者の背景を表 1 に示す。平均年齢 63.4 ± 7.5 歳で、骨密度 Z Score は腰椎が 0.3 ± 1.1 、大腿骨頸部 0.1 ± 1.0 と年齢相応の骨密度を有する群であった。椎体骨折者数は 41 名、非椎体骨折者数は 33 名、全脆弱性骨折者数は 66 名であった。

単回帰分析にてスクレロスチンは年齢とは相関を認めなかったが、BMI と有意な正相関を認めた (図 1)。また、Cr と有意な正相関を認めた (図 2)。一方、25(OH)D、PTH とは相関を認めなかった (図 3)。骨関連指標については、骨代謝マーカーとは相関を認めなかったが (図 4) 骨密度についてはいずれの部位の骨密度とも有意な正相関を認めた (図 5)。さらに重回帰分析にて、年齢、BMI、骨代謝マーカーで補正後も、スクレロスチンはいずれの骨密度とも有意な正相関を認めた (表 2)。

骨折の有無でスクレロスチンを比較したところ、椎体骨折、非椎体骨折では骨折の有無で差を認めなかったが、全脆弱性骨折の有無では有意差を認め、骨折群で高値であった (表 3)。さらにロジスティック回帰分析にて、年齢、BMI、握力、継足歩行能、Cr、PTH、25(OH)D、CTX、腰椎骨密度で補正後もスクレロスチンの上昇は有意な全脆弱性骨折の

リスク因子として選択され (表 4)、スクレロスチンが 1SD 上昇時の全脆弱性骨折のオッズ比は 1.55 倍(95%CI:1.02-2.36, p= 0.04) であった。

(考察)

スクレロスチンは異常な骨形成の亢進と高骨量を示す疾患、硬化性骨化症(sclerosteosis)の原因遺伝子として明らかとなった *SOST* の遺伝子産物である^{1,2}。*SOST* 遺伝子欠失動物モデルにおいても、骨形成の著明な亢進と高骨量を認めることが確認されている³。スクレロスチンは骨細胞から産生され、Wnt- β -カテニンシグナルを阻害することで骨形成を抑制する。実際、スクレロスチンの中和作用を有する抗スクレロスチン抗体が、動物実験および閉経後女性において著明な骨密度増加作用を有することが示され、新たな骨形成促進薬として開発が進められている⁴⁻⁶。

血中スクレロスチン濃度の生理的意義とその調節機構については未だ不明な点が多い。近年、ヒトにおいて血中スクレロスチン濃度が骨髄中のスクレロスチン濃度と相関することが報告されており⁷、血中濃度が骨局所でのスクレロスチン濃度を反映している可能性が示唆されている。

閉経後女性および男性を対象とした報告をみると、血中スクレロスチン濃度は年齢と正相関するとされる^{8,9}。今回の我々の閉経後女性を対象とした検討では相関を認めなかった。検討数が少ないことが影響しているかもしれない。血中スクレロスチン濃度と PTH の関係については、一定の見解が得られていないが、年齢や体格で補正すると相関を認めないとの報告が多い⁸。我々も同様の結果であり、25(OH)D や Ca とも関連を認めず、スクレロスチンは Ca 代謝調節因子との直接の関連性は乏しいようである。

血中スクレロスチン濃度と骨代謝マーカーとの相関については、相関を認めるとの報告^{10,11}と認めない⁸との報告があり結論は出ていない。本検討では相関を認めなかったが、相関を認めるとする報告では骨形成マーカー、吸収マーカーのいずれとも弱いながら負の相関を認めることで一致していることから^{10,11}、骨形成抑制因子としての作用を示していると考えられる。

骨密度と血中スクレロスチン濃度には正相関を認めることが様々な

研究で報告されている^{11, 12}。我々の結果も同様であり、年齢、BMI、骨代謝マーカーで補正後も血中スクレロスチン濃度と腰椎および大腿骨頸部骨密度に有意な正相関を認めた。Wnt/ β カテニンシグナルの抑制因子であるスクレロスチンが高いことは骨形成を抑制し骨密度の低下につながるものが想定されるが、実際はスクレロスチンが高いほど骨密度は高くなる。スクレロスチンを分泌する骨細胞数が多いことを反映している可能性や、過剰な骨形成を抑制するため代償的に上昇している可能性などが示唆されている¹²。

近年、血中スクレロスチン濃度と骨折リスクを検討した研究がいくつか報告された。65歳以上の高齢女性を対象とした平均観察期間9.8年間のケースコントロールスタディにおいて、年齢、BMI、エストロゲン使用の有無、50歳以上の骨折歴、大腿骨近位部BMDで補正後も、血中スクレロスチン濃度の4分位で最も高い群は、最も低い群に比較して大腿骨近位部骨折リスクが有意に高いことが示された(ハザードリスク 3.4; 95%信頼区間 1.7-7.0)¹²。閉経後女性を対象とした大腿骨近位部骨折を含むすべての骨粗鬆症性骨折の検討では、スクレロスチン高値は骨折リスクに關与するとの報告と¹⁰、關与しないとの報告がある¹¹。關与するとの報告によると、骨吸収マーカー高値も骨粗鬆症性骨折リスクにかかわるが、スクレロスチンの方がハザード比は高いとしている¹⁰。我々の結果も血中スクレロスチン高値は、年齢や体格、腎機能、骨密度とは独立した骨粗鬆症性骨折のリスク因子であるとの結果である。血中スクレロスチン濃度と骨折リスクの關係については、性別、人種、BMI、生活習慣、あるいは骨折部位などで異なる可能性が示唆されている。今回我々は、閉経後日本人女性において、血中スクレロスチン高値が骨折のリスク因子であることを横断検討で明らかにした。縦断検討によるさらなる検討を要する。

(結語)

閉経後女性において、スクレロスチンは25(OH)D、PTHとは相関しなかったが、骨密度、Crと有意な正相関を認めた。また、スクレロスチン高値は運動機能や25(OH)D値、腎機能、そして骨代謝マーカーや骨密度とは独立した全脆弱性骨折のリスク因子であることが明らかとなった。

文献

- 1) Balemans W, Ebeling M, Patel N, et al.: Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet* **10** (5): 537-543, 2001
- 2) Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, et al.: Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet* **68** (3): 577-589, 2001
- 3) Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al.: Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* **23** (6): 860-869, 2008
- 4) Li X, Ominsky MS, Warmington KS, et al.: Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* **24** (4): 578-588, 2009
- 5) Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, et al.: Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem* **284** (16): 10890-10900, 2009
- 6) Padhi D, Jang G, Stouch B, et al.: Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* **26** (1): 19-26, 2011
- 7) Drake MT, Srinivasan B, Modder UI, et al.: Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **95** (11): 5056-5062, 2010
- 8) Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, et al.: Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **26** (12): 2812-2822, 2011
- 9) Szulc P, Bertholon C, Borel O, et al.: Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: A prospective analysis from the MINOS study. *J Bone Miner Res* **28** (4): 855-864, 2013
- 10) Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, et al.: High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* **27** (12): 2592-2602, 2012
- 11) Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, et al.: Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int* **24** (2): 489-494, 2013
- 12) Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, et al.: Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* **97** (6): 2027-2032, 2012

図表

表 1. 対象群の背景

対象群の背景			
	Mean ± SD		Mean ± SD
n (名)	190	25(OH)D (ng/mL)	16.3 ± 4.4
椎体骨折者 (名)	41	intactPTH (ng/mL)	45.6 ± 14.3
非椎体骨折者 (名)	33	P1NP (ng/mL)	54.0 ± 16.6
全脆弱性骨折者 (名)	66	CTX (ng/mL)	0.40 ± 0.15
年齢 (歳)	63.4 ± 7.5	Sclerostin (ng/ml)	1.28 ± 0.38
閉経後年数(年)	13.3 ± 8.2		
身長 (cm)	151.6 ± 5.3	BMD(L2-4) (g/cm ²)	0.842 ± 0.149
体重 (kg)	52.6 ± 7.3	Z値(L2-4)	0.3 ± 1.1
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.1	T値(L2-4)	-1.6 ± 1.3
Cr (mg/dl)	0.58 ± 0.10	BMD(FN) (g/cm ²)	0.621 ± 0.090
Ca (mg/dL)	9.1 ± 0.3	Z値(FN)	0.1 ± 1.0
P (mg/dL)	3.5 ± 0.4	T値(FN)	-1.5 ± 0.8

表1

図 1. スクレロスチンと年齢および BMI の相関：単回帰分析

sclerostinと年齢およびBMIとの相関

—単回帰分析—

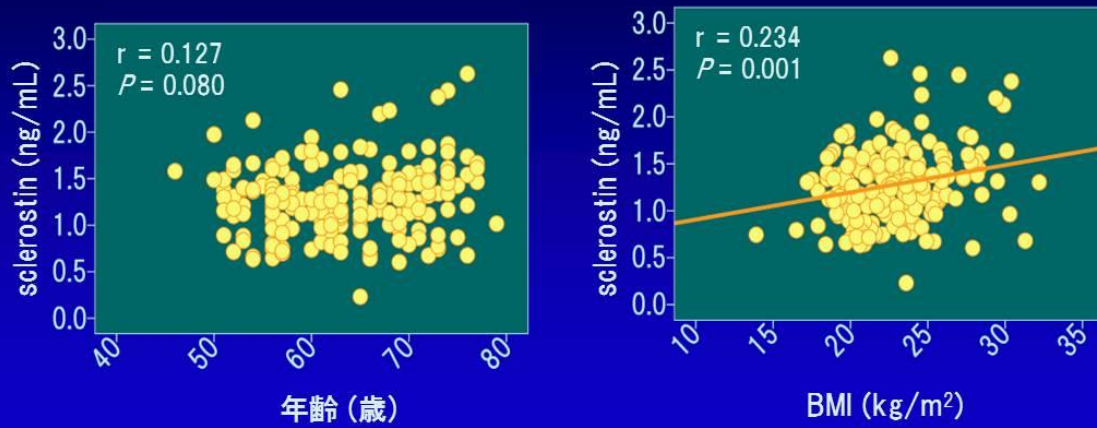


図1

図 2. スクレロスチンと Cr の相関：単回帰分析

sclerostinとCrとの相関

—単回帰分析—

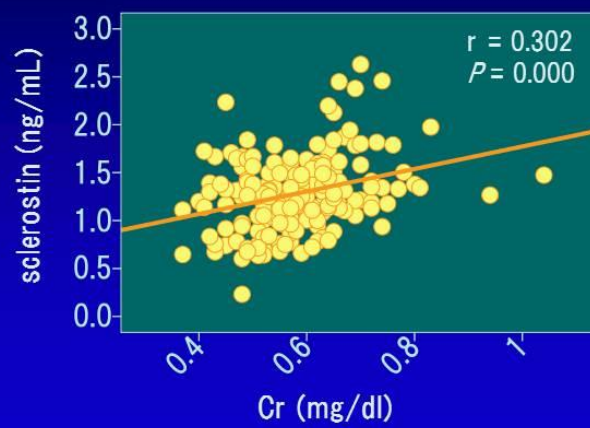


図2

図 3. スクレロスチンと PTH および 25(OH)D の相関：単回帰分析

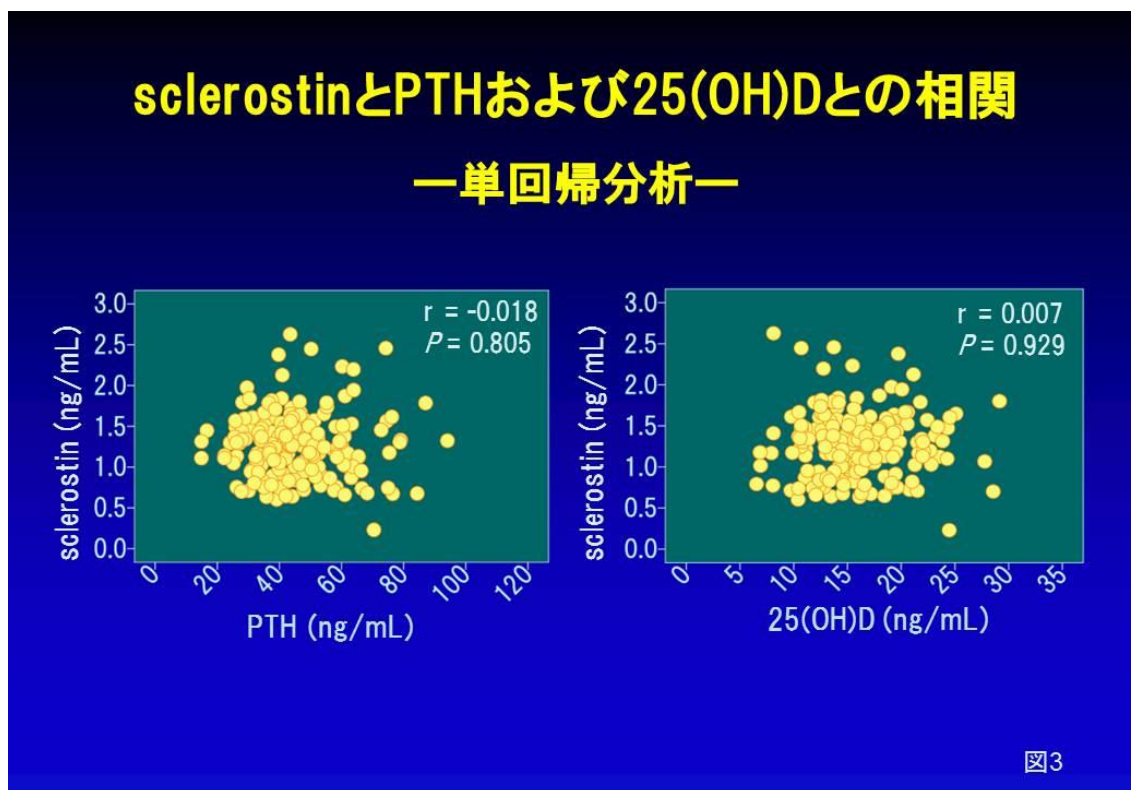


図 4. スクレロスチンと骨代謝マーカーの相関：単回帰分析

sclerostinと骨代謝マーカーとの相関

—単回帰分析—

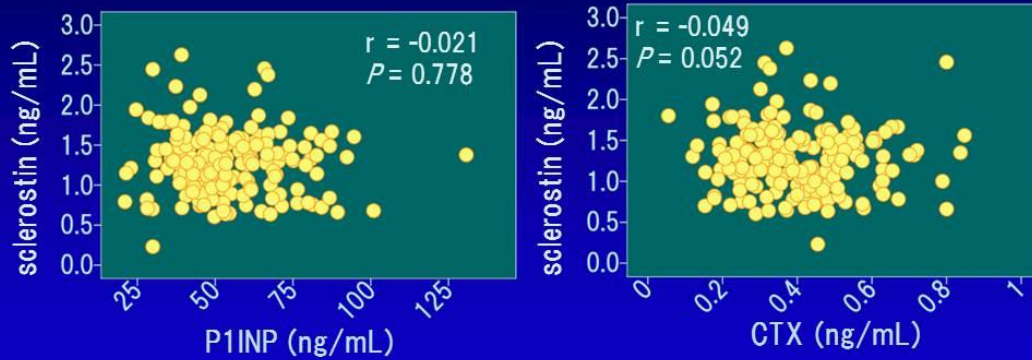


図4

図 5. スクレロスタチンと腰椎および大腿骨頸部骨密度の相関：単回帰分析

sclerostinと骨密度との相関

—単回帰分析—

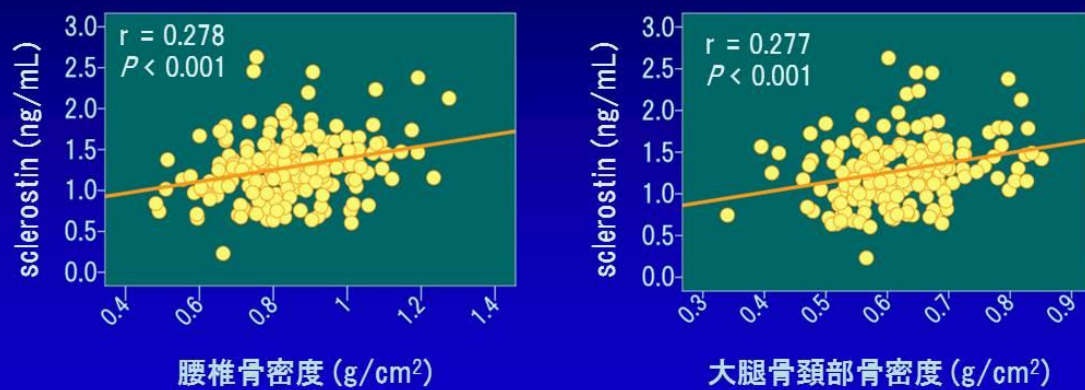


図5

表 2. スクレロスチンと骨密度の相関：重回帰分析

独立変数		Sclerostin	
		r	p
	腰椎骨密度	0.278	<0.001
+ 年齢、BMI	腰椎骨密度	0.245	0.001
+ 年齢、BMI、CTX	腰椎骨密度	0.262	0.001
+ 年齢、BMI、PINP	腰椎骨密度	0.190	0.001

独立変数		Sclerostin	
		r	p
	大腿骨頸部骨密度	0.277	<0.001
+ 年齢、BMI	大腿骨頸部骨密度	0.272	<0.001
+ 年齢、BMI、CTX	大腿骨頸部骨密度	0.279	<0.001
+ 年齢、BMI、PINP	大腿骨頸部骨密度	0.275	<0.001

表2

表 3. 骨折の有無でのスクレロスチンの比較

骨折の有無でのsclerostinの比較

椎体骨折

	骨折無し	骨折有り	p
Sclerostin	1.27 ± 0.37	1.33 ± 0.43	0.362

非椎体骨折

	骨折無し	骨折有り	p
Sclerostin	1.26 ± 0.39	1.40 ± 0.35	0.057

全脆弱性骨折

	骨折無し	骨折有り	p
Sclerostin	1.23 ± 0.37	1.38 ± 0.40	0.014

表3

表 4. スクレロスチンと全脆弱性骨折の有無との関連：ロジスティック回帰分析

sclerostinと全脆弱性骨折の有無との関連

- ロジスティック回帰分析 -

独立因子	sclerostin オッズ比(95%CI)	p値
補正なし	1.47(1.08-2.00)	0.014
+ 年齢	1.40(1.02-1.92)	0.036
+ 年齢, BMI	1.45(1.05-2.02)	0.025
+ 年齢, BMI, CTX	1.45(1.05-2.02)	0.026
+ 年齢, BMI, 腰椎骨密度	1.77(1.23-2.55)	0.002
+ 年齢, BMI, 大腿骨頸部骨密度	1.69(1.19-2.30)	0.004
Multivariate adjusted #	1.55(1.02-2.36)	0.040

: 年齢、BMI、握力、継足歩行能、Cr、PTH、25(OH)D、CTX、腰椎骨密度

表4

4. 学会機関誌もしくは学会への関連論文（演題）発表状況

論文

1. Nawata K, Yamauchi M, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Association of n-3 polyunsaturated fatty acid intake with bone mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* in press.
2. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T: Decreased PTH levels accompanied by low bone formation is associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97 (4) : 1277-1284, 2012
3. Takaoka S, Yamaguchi T, Tanaka K, Morita M, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Fracture risk is increased by the complication of hypertension and treatment with calcium channel blockers in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Journal of bone and mineral metabolism* 31 (1) : 102-107, 2013
4. 山内美香, 山口徹, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣: 閉経後女性における高 LDL 血症の骨脆弱性に及ぼす影響. *Osteoporosis Japan* 20 (2) : 257-260, 2012
5. 山本昌弘, 山内美香, 名和田清子, 山口徹, 杉本利嗣: 2 型糖尿病における骨脆弱性と Wnt/ β -catenin 系骨形成抑制因子の関連性の検討. *Osteoporosis Japan* 20 (4) : 652-657, 2012

学会発表

1. Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T: Functional hypoparathyroidism is a risk factor for bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. 15th International and 14th European Congress of Endocrinology. Florence, May 2012
2. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T: Serum sclerostin levels are associated with osteoporotic fractures in type 2 diabetes patients. The 34th American Society for Bone and Mineral Research. Minneapolis, October 2012
3. Nawata K, Yamauchi M, Tanaka K, Takaoka S, Sugimoto T: Relationship

between motor function tests and existing vertebral fractures in postmenopausal women. IOF Regionals 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Kuala Lumpur, December 2012

4. 山本昌弘, 山口徹, 名和田清子, 山内美香, 杉本利嗣: 骨形成抑制因子スクレロスチンの増加は、骨密度とは独立した 2 型糖尿病患者の椎体骨折の危険因子である. 第 85 回日本内分泌学会学術総会. 名古屋, 2012 年 4 月
5. 小川典子, 山本昌弘, 篠原雅幸, 山内美香, 矢野彰三, 山口徹, 杉本利嗣: 2 型糖尿病の腹部大動脈石灰化は椎体骨折リスクと関係する. 第 85 回日本内分泌学会学術総会. 名古屋, 2012 年 4 月
6. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 名和田清子, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者において骨形成抑制因子スクレロスチンは、骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜, 2012 年 5 月
7. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 高ホモシステイン血症は 2 型糖尿病男性の椎体骨折の危険因子である. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会. 東京, 2012 年 7 月
8. 山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣: 閉経後女性における血中 Sclerostin 濃度と骨密度および骨脆弱性との関係の検討. 第 14 回日本骨粗鬆症学会. 新潟, 2012 年 9 月
9. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 名和田清子, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者において骨形成抑制因子スクレロスチンは、骨密度とは独立した脆弱性骨折の危険因子である. 第 14 回日本骨粗鬆症学会. 新潟, 2012 年 9 月
10. 名和田清子, 山内美香, 田中賢一郎, 高岡伸, 杉本利嗣: 閉経後女性における運動機能検査と既存椎体骨折の関連についての検討. 第 14 回日本骨粗鬆症学会. 新潟, 2012 年 9 月