

カルシウム吸収に関する個人差と骨代謝関連遺伝子多型性との関連

東京都老人医療センター 院長 折 茂 肇

[目 的]

骨粗鬆症の予防と治療は高齢化が急速にすすむ現在もっとも重要な医学的課題の一つである。骨粗鬆症の臨床研究における困難さの一つは、骨量やその変化、あるいは栄養指導・運動指導、薬物療法に対する反応性が個人間で大きく異なることからもたらされる。これらの個人差の根底に潜むメカニズムを探究し、克服していくことが、これからの骨粗鬆症診療が前進していくために必要である。我々は高齢者を対象とするカルシウムバランススタディーを2度にわたって行い、高齢者におけるカルシウム必要量を求めた。これらの結果は高齢者における1日カルシウム必要量が現在、日本におけるRDAよりも多いことをしめすとともに、高カルシウム食を摂取した場合でも、カルシウム吸収が増加しない一群の集団があることを示した。本研究では、高齢者におけるカルシウム吸収の差をもたらす原因を骨代謝関連遺伝子の多型性を用いて探究した。当初の計画では経口カルシウム負荷テストの結果と骨代謝関連遺伝子の多型性との関連を検討する予定であった。しかしながら、班員との協議で、カルシウムバランス法で得られるカルシウム吸収の度合いと経口カルシウム負荷テストの結果得られるデータについては未知の部分が多いことが指摘された。このため、計画を変更し、今回の検討ではカルシウム代謝の一面を反映し、骨粗鬆症治療薬選択においても重要な指標となる、尿中カルシウムと骨代謝関連遺伝子多型との関連を検討した。

[方 法]

閉経後女性の集団について、早朝空腹時に採血・採尿をおこない、一般検査に加えて骨代謝マーカー（血中オステオカルシン、尿中デオキシピリジノリンなど）を測定した。また、腰椎骨密度をdual energy X-ray absorptiometryで測定した。対象者のDNAをもちいて、ビタミンD受容体、エストロゲン受容体、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、アポリポ蛋白質についてはrestriction fragment length polymorphism (RFLP) で、インターロイキン6、カルシウム感受性受容体、カルシウム結合蛋白質、マトリックスマググリン蛋白質などについてはマイクロサテライト多型性をもちいて遺伝子型を決定した。

[結 果]

上記の多型性には尿中カルシウム排泄量と有意な相関を持つものは認められなかった。そこで、エストロゲン受容体 α のエクソン4内にsingle-strand conformational polymorphism (SSCP) を用いて見出した新たに見出した一塩基置換多型性 (図) をもちいて対象の遺伝子型を決定し、骨量や骨代謝マーカー、尿中カルシウム排泄量との関連を検討した。その結果、この遺伝子型で層別したグループ間で尿中カルシウム量に有意な相関が認められた (表)。

図1 エストロゲン受容体 α のエクソン4に見出された一塩基置換多型

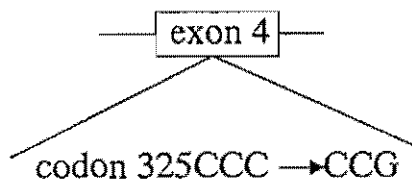


表1 エストロゲン受容体 α のエクソン4の一塩基多型と各種パラメーター

	MM (n=81)	Mm (n=132)	mm (n=93)	
age	66.6±9.06	66.6±8.82	66.1±9.27	n.s
years after menopause	14.7±6.3	14.7±7.0	15.1±7.2	n.s
BH	149.4±7.2	150.5±6.1	149.7±6.5	n.s
BW	50.9±8.5	51.1±8.3	49.5±7.1	n.s
intact PTH	34.9±13.0	36.5±14.4	37.7±13.2	n.s
intact OC	7.90±4.51	7.72±3.82	8.17±4.82	n.s
u-Dpyr.	7.36±2.39	7.23±3.33	7.39±2.69	n.s
u-Ca/Cre	0.247±0.158	0.227±0.113	0.200±0.105	p<0.05

表2 エストロゲン受容体 α のエクソン4の一塩基多型と骨量

	MM (n=81)	Mm (n=132)	mm (n=93)	
L2-4 BMD	0.899±0.201	0.899±0.170	0.913±0.205	n.s
Age matched % (L2-4)	97.7±20.1	99.7±18.1	100.4±20.2	n.s
L2-4 BMD Z score	-0.170±1.498	-0.052±1.341	0.023±1.534	n.s
Total BMD	0.973±0.114	0.954±0.095	0.955±0.112	n.s
Total BMD Z score	0.312±1.114	100.8±12.2	101.3±9.2	n.s
Age matched % (Total)	102.6±9.4	0.203±0.901	0.153±1.070	n.s
Total BMD Z score	0.247±0.158	0.227±0.113	0.200±0.105	n.s

[結 論]

閉経後女性のカルシウム代謝においてエストロゲンとその受容体が重要な役割をはたしていることが示唆された。

[発表論文]

Hoshino, S., Inoue, S., Hoshi, T., Miyao, M., Shiraki, M., Orimo, H., Ouchi, Y.

Identification of a novel polymorphism of estrogen receptor gene and its implication in bone metabolisms.

Journal of Bone and Mineral Metabolism in press