

副腎由来ホルモンによる骨質制御機構に着目した 新規骨粗鬆症診断モデルの開発

九州大学医学研究院 病態制御内科学分野
日本学術振興会 特別研究員 RPD 馬越 真希

(共同研究者)

九州大学医学研究院 生体防御医学研究所 メタボロミクス分野 准教授 和泉 自泰
九州大学大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 講師 坂本 竜一

はじめに

骨粗鬆症は骨強度の低下により脆弱性骨折リスクが増加する代表的な加齢性疾患である。脆弱性骨折を契機に生活の質や生命予後が著しく低下するため、超高齢社会を迎えたわが国において骨折発生前の早期診断は喫緊の課題である。通常、骨粗鬆症は骨密度測定により骨量低下を認めた際に診断されるが、脆弱性骨折の約50%は骨量正常にもかかわらず発生する。骨強度は骨量（カルシウムなどのミネラル含有量）と骨質（コラーゲンの微細構造・材質）の双方により規定される（図1）。骨量低下は閉経後骨粗鬆症などの性ホルモンの低下が主な原因であり、骨質劣化は加齢や糖尿病などの代謝ストレスによる細胞老化や慢性炎症が関連するとされているものの不明な点が多い。骨量正常にもかかわらず脆弱性骨折を発生する場合は「骨質劣化型」と想定される。しかしながら、その有効なサロゲート指標は確立されておらず、骨質劣化型骨粗鬆症の早期診断は困難である。

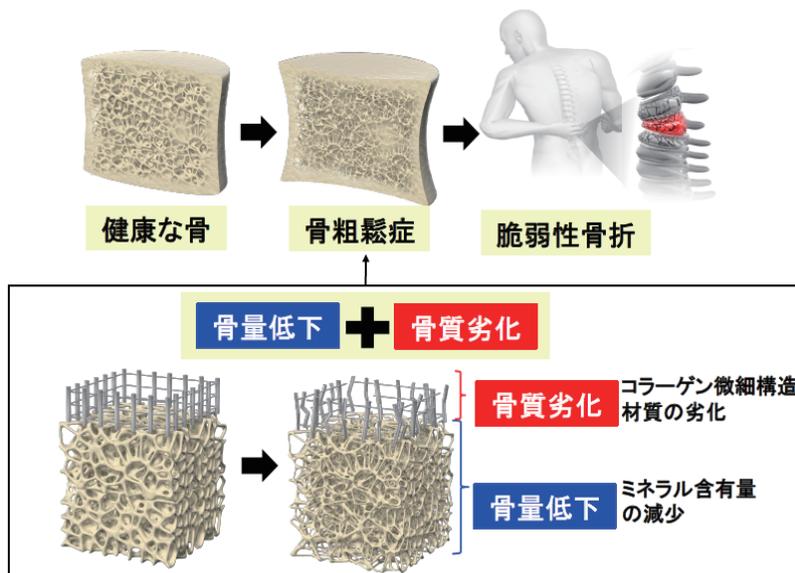


図1 骨粗鬆症は骨量低下と骨質劣化により規定される

副腎は代表的な内分泌臓器であり、内外のストレスに応じて多種類のホルモンを分泌して、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。副腎は3層構造の皮質と髄質から構成され、皮質ではアルドステロン（球状層）、コルチゾール（束状層）、副腎アンドロゲン（網状層）、髄質ではカテコールアミンが分泌される（図2）。コルチゾールは「ステロイド骨粗鬆症」を

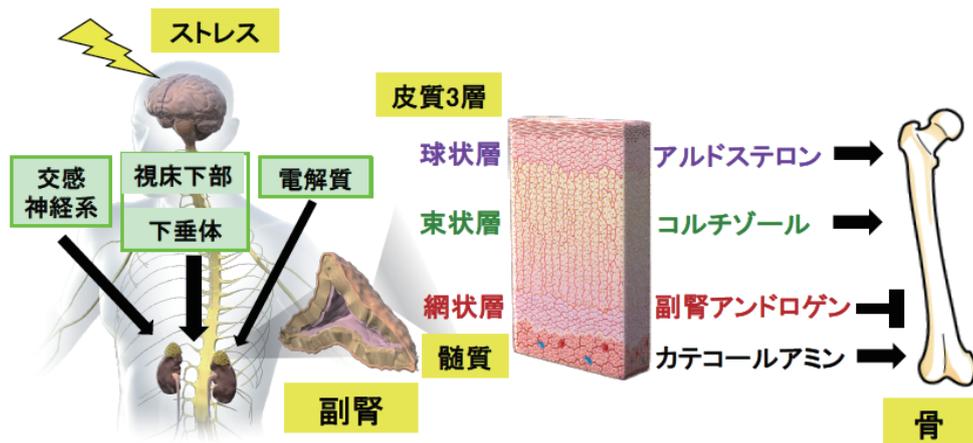


図2 副腎由来ホルモンと骨粗鬆症の関連

誘発することで知られているが、我々は副腎由来ホルモンの自律産生能を有するヒト副腎腫瘍での検討から、アルドステロンあるいはカテコールアミン過剰状態では脆弱性骨折リスクが高まることを明らかにした^(1, 2)。その一方で、アルドステロンあるいはカテコールアミン過剰状態における骨折リスクは骨量低下に規定されなかった。代謝異常による酸化・糖化ストレスの増大は骨質劣化を引き起こすことが知られているが、副腎由来ホルモン過剰は糖尿病や脂質異常症などの代謝異常を高頻度に合併し、骨質劣化の促進を介して脆弱性骨折に影響する可能性を想定した。

副腎腫瘍の有無にかかわらず、加齢や慢性的ストレス状態においても、コルチゾールあるいはカテコールアミンによる交感神経刺激を介して骨粗鬆症のリスクとなる⁽³⁾。副腎由来ホルモンの分泌における個人差を踏まえ、その骨質制御機構を解明することによって、骨粗鬆症の早期診断の向上に寄与し得るのではないかと考えた。以上の背景を踏まえて本研究では、(1) 副腎由来ホルモンと骨質劣化との関連性について、「副腎由来ホルモン過剰モデル」であるヒト副腎腫瘍を対象とした観察研究により検討した。(2) 生理的濃度における副腎由来ホルモンの変動が骨粗鬆症の進展に影響を与えるか否かを明らかにするため、健常人を対象とした副腎由来ホルモンにおけるゲノムワイド関連研究を用いたメンデルランダム化解析を実施した。(3) 副腎由来ホルモンの分泌における個人差を明らかにするため、健常人の血液検体を対象として網羅的ステロイドミクス解析を実施した。

結 果

(1) カテコールアミン産生副腎腫瘍(褐色細胞腫)の骨粗鬆症進展における骨質劣化の役割

副腎由来ホルモンと骨質劣化との関連性を検討するため、56例のカテコールアミン産生副腎腫瘍(褐色細胞腫)と52例の非機能性副腎腫瘍(対照群)において、構造的骨質(微細構造)の指標であるTrabecular bone score (TBS)を評価した。うち35例の褐色細胞腫では脊椎

レントゲンを実施し、代表的な脆弱性骨折である椎体圧迫骨折の有無によって骨密度とTBSを評価した。18例の褐色細胞腫では、腫瘍摘出前後でのTBSを評価した。褐色細胞腫は非機能性副腎腫瘍よりもTBSが低値であった(1.338 [1.294-1.420] vs. 1.394 [1.342-1.444]; $p = 0.033$)。褐色細胞腫において、椎体圧迫骨折を有する患者($n = 14$)は、有さない患者($n = 21$)と比較してTBSが低値であった(1.314 [1.289-1.346]) vs. 1.383 [1.324-1.426]; $p = 0.046$) (図3)。一方で、椎体骨折の有無によって、腰椎骨密度に差はなかった ($p = 0.501$)。褐色細胞腫において、カテコールアミン過剰の程度と最大腫瘍径がTBSの低下と関連していた。褐色細胞腫の腫瘍摘出後、TBSは2.5%の改善を認めた(観察期間中央値6ヶ月, $p = 0.007$)。以上により、褐色細胞腫における骨粗鬆症の進展には、骨質劣化が重要な役割を担っていることが明らかとなった⁽⁴⁾。

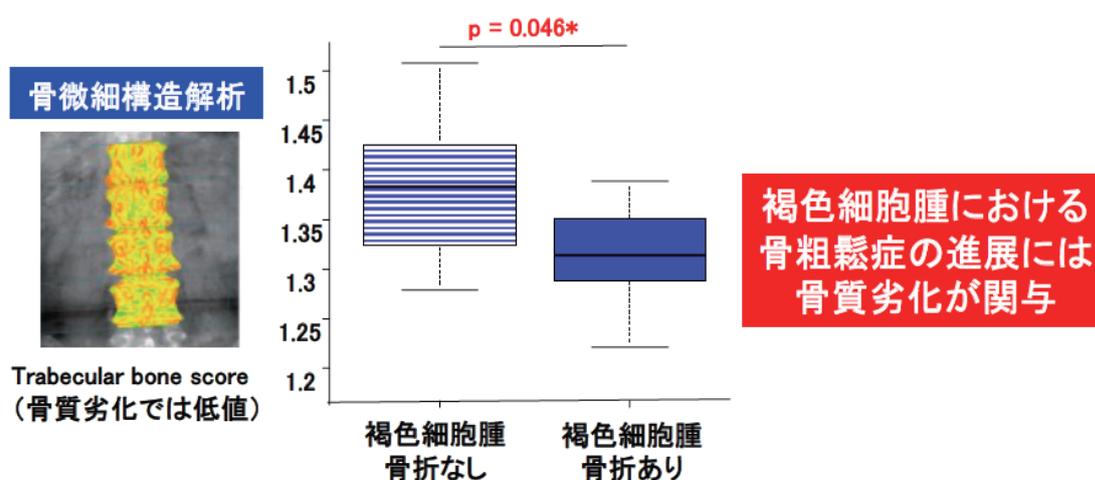


図3 副腎由来ホルモンと骨質劣化の関連性

(2) 副腎アンドロゲンにおける加齢性骨粗鬆症への保護的作用の解明

生理的濃度における副腎由来ホルモンの変動が骨粗鬆症の進展に影響を与えるか否かを明らかにするため、年齢とともに著明に低下し、性ホルモン合成のためのプロホルモンである副腎アンドロゲン (DHEAS) に着目して、健常人を対象とした血漿DHEAS濃度におけるゲノムワイド関連研究を用いたメンデルランダム化 (MR) 解析を実施し、骨密度や骨折リスクとの因果関係を検討した。DHEASは踵骨骨密度の上昇と関連し (β , 0.120; 95%CI, 0.081-0.158, $p = 9e-10$)、大腿骨頸部・腰椎骨密度でもその結果は一貫していた。DHEASは骨折リスク減少と関連した (オッズ比, 0.989; 95%CI, 0.981-0.996, $p = 0.005$) (図4)。これらの関連は、身長、体重、テストステロン、エストラジオール、性ホルモン結合グロブリン、IGF-1による補正後も有意であった。DHEASと骨折の関連は、骨密度による補正後に消失し、MRベイジアンモデル平均法による媒介分析では、骨密度は最上位の媒介因子であった。性差解析では、男性にのみ関連がみられた。機能解析 (機能的アノテーションと遺伝子マッピング) では、加齢性骨量減少を制御するc-MafあるいはBCL-2

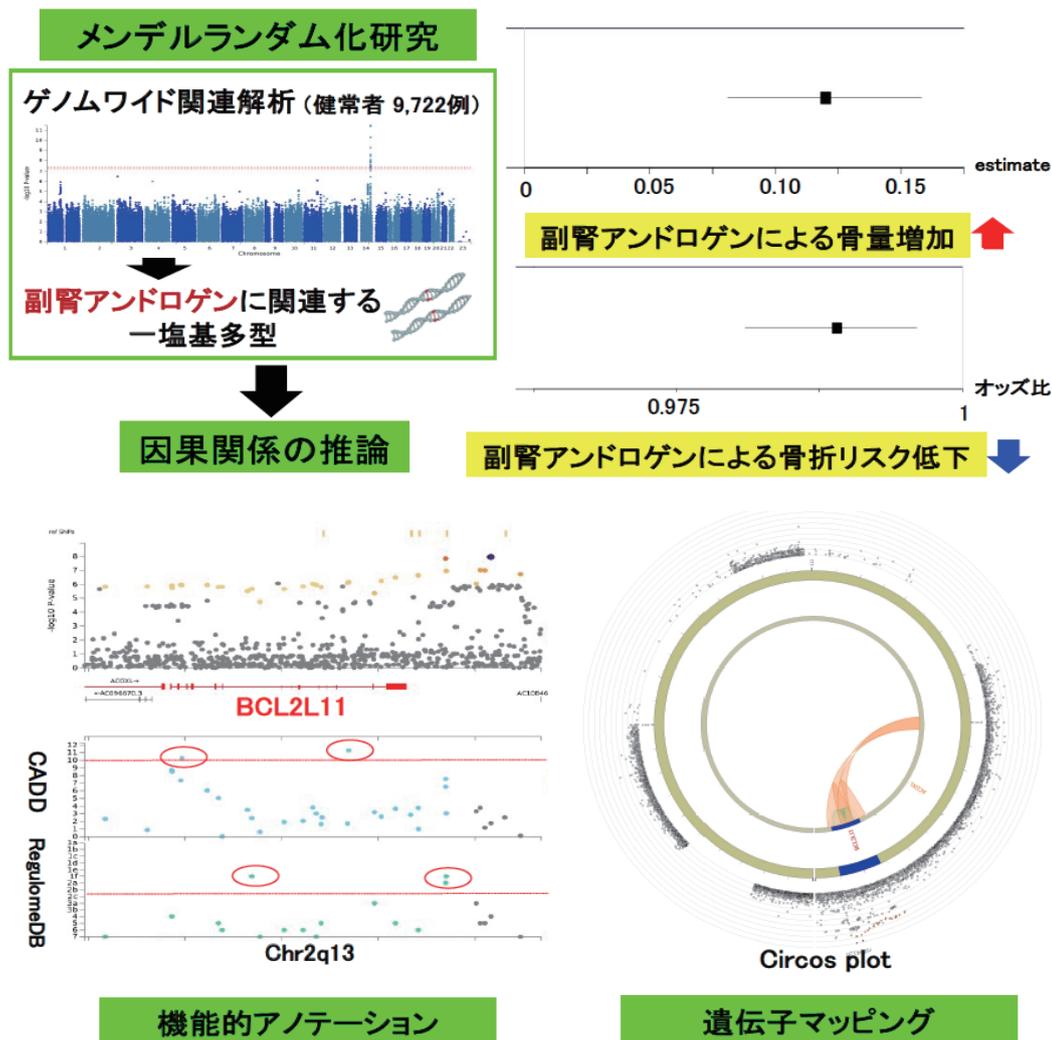


図4 生理的濃度の副腎由来ホルモンの変動は骨粗鬆症の進展に影響する

をコードする遺伝子領域 (*CMIP*, *BCL2L11*) に複数の機能的SNPが同定された (図4)。MR解析によってDHEASと骨量上昇および骨折リスク減少との関連が示され、機能解析でも裏付けられた。以上により、生理的濃度のDHEASの変動は、主に骨量を増加させることによって脆弱性骨折を抑制する可能性があり、加齢性骨粗鬆症に対する保護的役割を有することが示された⁽⁵⁾。

(3) 副腎アンドロゲンにおける加齢性骨粗鬆症への保護的作用の解明

従来副腎由来ホルモンは終末産物により評価されるが、中間代謝産物においても心血管代謝疾患に影響する可能性がある。そこで我々は、LC/MS/MS法によりステロイド代謝産物を網羅的に評価する方法 (網羅的ステロイドミクス解析) を開発した。健常人の血液検体を対象として網羅的ステロイドミクス解析を実施し、副腎由来ホルモンにおける個人差を見出した (図5)。

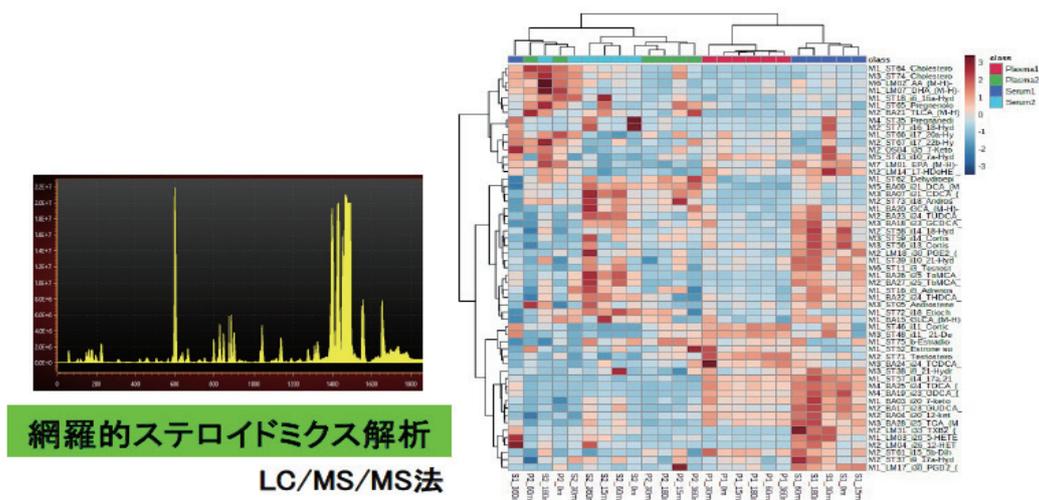


図5 副腎由来ホルモンにおける個人差

考察

本研究において、カテコールアミン過剰は骨質劣化を介して骨粗鬆症を進展させることが明らかとなり、副腎由来ホルモンは骨質制御に重要な役割を担っていることが判明した。生理的濃度のDHEASの変動は、主に骨量を増加させることによって脆弱性骨折を抑制すると考えられ、加齢性骨粗鬆症に対する保護的役割が見出された。したがって、ホルモンの病的過剰状態のみならず、加齢や慢性ストレスのような生理的変動下における副腎由来ホルモンの多寡が骨粗鬆症の進展に影響している可能性がある。さらに、副腎由来ホルモン中間代謝産物を含めた網羅的ステロイドミクス解析によって、副腎由来ホルモンにおける個人差が示された。今後、機械学習を用いた特徴量選択に基づいて骨質サロゲート指標となり得る副腎由来ホルモンの同定を試み、新規骨粗鬆症診断モデルの開発を進めていく。一方、骨粗鬆症と動脈硬化は相伴って進行することが知られ、分子レベルでの「骨-血管連関」の存在が明らかにされつつある。我々は、副腎由来ホルモン（カテコールアミン）過剰状態において骨粗鬆症と動脈硬化はしばしば併存することを報告している⁽⁶⁾。副腎由来ホルモンの不均衡は骨粗鬆症のみならず多くの加齢性疾患に関連するため、本研究の発展によって、加齢を標的とした包括的治療戦略の手がかりが得られる可能性があると考えられた。

要約

骨粗鬆症の早期診断法を開発することを目的として、骨量正常にもかかわらず脆弱性骨折を引き起こす骨質劣化型骨粗鬆症に着目し、副腎由来ホルモンにおける骨粗鬆症への病態生理的意義を検討した。副腎由来ホルモンは骨質制御に重要な役割を担っていることが明らかとなった。さらに生理的濃度の副腎由来ホルモンの変動においても骨粗鬆症の進展に影響すること、健常人において副腎由来ホルモンに個人差を認めることが明らかとなり、副腎由来ホルモンは有用な骨質サロゲート指標となり得る可能性が示唆された。

文 献

1. Yokomoto-Umakoshi M, Sakamoto R, Umakoshi H, Matsuda Y, Nagata H, Fukumoto T, Ogata M, and Ogawa Y; Q-AND-A study group. Unilateral primary aldosteronism as an independent risk factor for vertebral fracture. **Clin Endocrinol** 92 (3) :206-213, 2020.
2. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Fukumoto T, Matsuda Y, Nagata H, Ogata M, Kawate H, Miyazawa T, Sakamoto R, and Ogawa Y; Q-AND-A study group. Pheochromocytoma and paraganglioma: an emerging cause of secondary osteoporosis. **Bone** 133: 115221, 2020.
3. Baldock PA, Lin S, Zhang L, Karl T, Shi Y, Driessler F, Zengin A, Hörmer B, Lee NJ, Wong IP, Lin EJ, Enriquez RF, Stehrer B, During MJ, Yulyaningsih E, Zolotukhin S, Ruohonen ST, Savontaus E, Sainsbury A, Herzog H. Neuropeptide y attenuates stress-induced bone loss through suppression of noradrenaline circuits. **J Bone Miner Res** 29 (10) :2238-2249, 2014.
4. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Sakamoto R, Fukumoto T, Ogata M, Nakano Y, Iwahashi N, Kaneko H, Mizoguchi N, Hattori A, Miyazawa T, Matsuda Y, Kawate H, and Ogawa Y. Role of deteriorated bone quality in the development of osteoporosis in pheochromocytoma and paraganglioma. **Bone** 142: 115607, 2021.
5. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Iwahashi N, Matsuda Y, Kaneko H, Ogata M, Fukumoto T, Terada E, Nakano Y, Sakamoto R, and Ogawa Y. Protective role of DHEAS in age-related changes in bone mass and fracture risk: A Mendelian randomization study. **J Clin Endocrinol Metab** Jun 22:dgab459, 2021.
6. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Ogata M, Fukumoto T, Matsuda Y, Miyazawa T, Sakamoto R, and Ogawa Y. Coexistence of osteoporosis and atherosclerosis in pheochromocytoma: new insight into its long-term management. **Osteoporos Int** 31 (11) : 2151-2160, 2020.