

2. ビタミンDによる骨代謝調節

Regulation of bone metabolism by vitamin D

高橋 直之・中道 裕子・宇田川信之

Naoyuki Takahashi(所長), Yuko Nakamichi(講師) / 松本歯科大学総合歯科医学研究所,
Nobuyuki Udagawa(教授) / 同 歯学部口腔生化学講座

key words

破骨細胞
骨芽細胞
ビタミンD受容体
 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$
エルデカルシトール

ビタミンD欠乏はくる病・骨軟化症を発症する。さまざまな遺伝子改変動物の解析は、小腸におけるカルシウム(Ca)吸収の抑制がくる病・骨軟化症の発症にかかわることを示す。一方、 $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ やエルデカルシトールの薬理量を長期間投与すると、骨吸収抑制を伴う骨量増加作用を示す。この骨作用において、活性型ビタミンDが破骨細胞・破骨細胞前駆細胞に作用し骨吸収を抑制する可能性と、骨芽細胞に作用し破骨細胞形成支持環境を抑制する可能性が指摘される。

はじめに

ビタミンD₃は紫外線照射によって皮膚で作られる抗くる病因子である。皮膚で作られたビタミンD₃は血流を介して肝臓に運ばれ、肝臓の25水酸化酵素によって25ヒドロキシビタミンD₃ [$25(\text{OH})\text{D}_3$]となる。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ はさらに腎臓に運ばれ、 1α 位が水酸化されて活性型ビタミンD₃である $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (カルシトリオール)に代謝される。腎臓から分泌された $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ は、核内受容体であるビタミンD受容体(VDR)を介しその作用を発揮する^{1,2)}。ビタミンD欠乏やVDRの異常は低Ca血症およびくる病・骨軟化症をもたらす。VDRは小腸、腎臓、副甲状腺、骨などCa代謝を担う組織をはじめ

めとして、皮膚、リンパ球、単球、筋、乳房や下垂体前葉など広範な組織・細胞に発現する。最近、さまざまな組織特異的なVDR欠損マウスが作製され、活性型ビタミンD₃の生理的作用と薬理的作用が明らかになってきた¹⁾。本稿では、骨代謝制御にかかわるビタミンD作用に焦点をあて、ビタミンDが骨組織で何を行っているかを論じた。

骨におけるVDRの分布

造血系細胞をはじめ、さまざまな細胞がVDRを発現している。骨芽細胞、骨細胞、破骨細胞、軟骨細胞、血管内皮細胞、造血系細胞など、多種類の細胞が骨組織に存在するが、これらの細胞

にVDRが発現することは報告されている¹⁾。実際に、これらの細胞は、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に反応して24水酸化酵素を発現する。すなわち、活性型ビタミンDの標的組織では、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ が作用すると $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ を分解しようという準備がなされる。これまで、VDR発現細胞を免疫染色で調べる試みはなされてきたが、我々はCell Signaling社の抗体 (α VDRmAb, Clone D2K6W) がVDRの免疫染色に極めて有用であることを突き止めた。この抗体を用いた免疫染色は、十二指腸上皮細胞、皮膚毛嚢角化細胞、腎臓尿管細胞など、活性型ビタミンDの標的細胞で強く発現していること示し、一方、VDR欠損マウスのこれらの組織では結合反応が認められないことより、こ