

—特集 (多因子性疾患の遺伝解析と臨床応用)—

骨粗鬆症

細井 孝之

東京都老人医療センター内分泌科

Osteoporosis

Takayuki Hosoi

Endocrinology Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

はじめに

骨粗鬆症とは低骨量と骨組織の微小構造の破綻によって特徴づけられ、骨の脆弱性亢進と骨折危険率の増大に結びつく疾患と定義される¹。骨粗鬆症の合併症として骨折を位置付け、その予防策として骨量の維持ならびに増加をはかることが骨粗鬆症治療の目的となる。合併症としての骨折が発症すると疼痛や変形が引き起こされ、それらによる activity of daily living (ADL) や quality of life (QOL) の低下がもたらされる。

骨密度、骨量は思春期から 20 歳位までに最大値に達し、その後 40 歳位まではその値が保たれ、その後減少する。したがって、退行期の骨量は成長期に得た骨量とそれ以降の骨量減少速度に大きく依存して決定される(図 1)。現在、最大骨量とその後の骨量減少に対して、運動や栄養といったいわゆる生活習慣の因子に加えて、あるいは、それ以上に遺伝的素因が関与していることが示唆されている²⁻⁴。骨粗鬆症の効果的な予防と治療には生活習慣を改善するとともに遺伝的素因を把握することが必要である。これらの要因は複数であり、このため骨粗鬆症は多因子疾患の一つであると考えられる。

1. 骨粗鬆症における遺伝的素因の特徴

一般的に、ある集団における骨量の分布はほぼ正規分布をとる。たとえば、女性の集団を各年齢層ごとの骨量分布は正規分布をとっており、その分布全体が加齢とともに低い方へとシフトする。現在、骨粗鬆症の診断における骨量の判定は若年成人平均値と比較してのものであり、絶対値による診断である^{2,5}。これらのことから、本疾患の罹患率は年齢とともに増加する。一般集団において骨量の分布がほぼ正規分布をとることは骨粗鬆症の遺伝的素因解析の点からは 2 つのことを示唆する。第 1 に、骨量が個々の因子としては寄与率の低い多数因子によって規定されていること、第 2 はその遺伝子(型)を保有するだけで骨粗鬆症に罹患

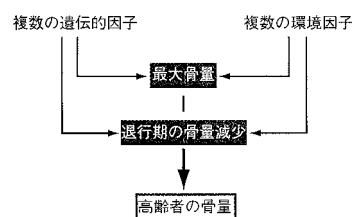


図 1 高齢者の骨量は複数の遺伝的因子と環境因子で決定される

することが決定されるという意味での「骨粗鬆症遺伝子」が存在する可能性は低く、もし存在するにしても骨粗鬆症患者のごく一部のみが保有するであろう、ということである。これらのことから、骨粗鬆症の遺伝的側面を追及するに際しては、骨量決定に寄与する遺伝子群を遺伝疫学的に特定していく作業をおこなっていくことが必要であろう。これらの遺伝子群は、1 不完全浸透性、2 遺伝的多様性、3 表現型模写、などの特徴をもつことが予想される。表現型模写とは、遺伝的素因によって発現される表現型が、遺伝的素因以外、すなわち環境因子によってももたらされうることである。これらの特徴は他の生活習慣病を規定する遺伝子群についても共通なことである。これらのことは疾患の遺伝的素因探求において困難さを増す要因である反面、このような遺伝子の影響は環境因子による介入によって防止できる可能性があることを示唆する。

さて、遺伝子多型性はそれ自体が遺伝子産物(蛋白質)の量的、あるいは質的な差異をもたらすもの(非翻訳領域, non-coding region の多型性)とにわけることができる。前者が発見されれば病態そのものの理解につながるものであり、それをもとにした予防と治療の方策を直接的に求めていくことが可能である。一方、後者の場合は遺伝疫学的な現象として、注目する形質(低骨量や骨折の発症)について、症例/対照研究での有意差が証明されたり、遺伝子型グループ間での有意差が認められた場合にもさらに検討すべきことが生ずる。この場合でもカルシウム摂

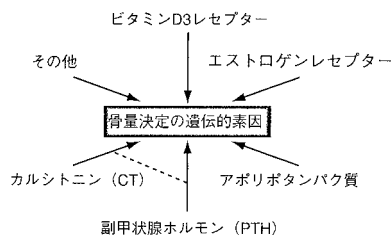


図2 骨量決定の遺伝的素因．これまでに骨量と相関があった遺伝子多型性は，PTHとCT以外は独立した因子として働いている

取を初めとする主要な環境因子との関連などがある程度明らかであれば，それ自体が遺伝子マーカーとして臨床応用できるかもしれない．しかしながら，その場合でも，この多型性と連鎖不均衡にある「真」の疾患遺伝子の探求を進めていくべきであると考えられる．

2. 候補遺伝子の多型性を利用した骨粗鬆症の遺伝的素因解析

1994年，Morrisonらにより，オーストラリア人の集団において，ビタミンD3受容体遺伝子の多型性によって骨粗鬆症の遺伝的背景の多くの部分を説明することができると発表された⁶．その後各国の複数の研究グループにおいて追試がなされたが，それぞれの報告が必ずしも一定の結果が得られていない⁷⁻⁹．骨粗鬆症が多因子性疾患であり，他の複数の遺伝的素因を同時に検討する必要があることや，栄養因子を含めた環境因子が骨量に及ぼす影響が無視できないことなども理由の一つであると考えられる．

我々は骨代謝に関与する様々な遺伝子を候補遺伝子としてとりあげ，それらの多型性と骨密度の関連を検討する作業をすすめている．現在まで，すでに報告のあるビタミンD3受容体(VDR)遺伝子に加えて，エストロゲン受容体(ER)¹⁰⁻¹²，アポリポタンパク質E(ApoE)³，副甲状腺ホルモン(PTH)⁴，カルシトニン(CT)の各遺伝子多型と閉経後女性の腰椎骨密度との間に有意な関連を認めている．また，同一染色体上の近接した位置に存在するPTHとCT遺伝子型以外の遺伝子型分布は独立したものであることは統計学的に判明している(図2)．このことは骨粗鬆症の患者においては，個人レベルで，主な病態生理がさまざまであり，疾患としてheterogeneousであることを示唆する．

一方，現時点ではインターロイキン1アルファならびにベータ(IL1 α ならびに β)，インスリン様成長因子1¹⁵の遺伝子多型性と骨量との関連は見いだされていない．さらに候補遺伝子の種類を加え，環境因子の寄与も合わせた検討を進めている．

おわりに

我々の検討した遺伝子多型性の他にも，transform-

ing growth factor beta, collagen type I¹⁶などの遺伝子多型性と骨量ならびに骨折との関連が報告されてきており，この分野の研究はいまだ発展の途上にあるといえる．これらの遺伝子多型性が加齢に伴う骨量変化のどの部分に影響するのか，つまり，最大骨密度の達成に影響を及ぼしているのか，骨量減少速度に影響があるのか，さらには，骨粗鬆症の薬物療法に対する反応性の多様性との関連性があるか，検討すべきことが多い．

文 献

1. Kanis JA et al: The Diagnosis of osteoporosis. J Bone Mineral Res 1994; 9: 1137-1141.
2. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL et al: Genetic determinants of bone mass in adults. J Clin Invest 1987; 80: 706-710.
3. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ et al: Genetic determinants of bone mass in adult women: A re-evaluation of the Twin model and the potential importance of gene interaction of heritability estimates. J Bone Mineral Res 1991; 6: 561-567.
4. Seeman E, Hopper JL, Bach LA et al: Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. New Engl J Med 1989; 320: 554-558.
5. 折茂 肇ら：原発性骨粗鬆症の診断基準．Osteoporosis Japan 1996; 4: 643-652.
6. Morrison NA et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1994; 367: 284-287.
7. Melhus H et al: Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. Lancet 1994; 344: 949-950.
8. Garnero P et al: Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: The OFELY study. J Bone Mineral Res 1996; 11: 827-834.
9. Cooper GS, Umbach DM: Are vitamin D receptor polymorphism associated with bone mineral density? A meta-analysis. J Bone Miner Res 1996; 11: 1841-1849.
10. Sano M et al: Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun 1996; 217: 378-383.
11. Kobayashi S et al: Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. J Bone Miner Res 1996; 11: 306-311.
12. Mizunuma H et al: Estrogen receptor gene polymorphisms and bone mineral density of pre- and postmenopausal women. Bone 1997; 21: 379-383.
13. Shiraki M et al: Association of Bone Mineral Density with Apolipoprotein E Phenotype. J Bone Miner Res 1997; 12: 1438-1445.
14. Hosoi T et al: Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women. Calcified Tissue Int 1999; 64: 205-208.
15. Miyao M et al: Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density. Calcified Tissue Int 1998; 63: 306-311.
16. Uitterlinden AG et al: Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. New Engl J Med 1998; 338: 1016-1021.

(受付：1999年8月19日)

(受理：1999年8月23日)