

## 1

特集 糖尿病に潜む骨折危険性 —糖尿病関連骨粗鬆症の病態と管理—

糖尿病と  
カルシウム・骨代謝

福本誠二

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

骨は生体の支持組織、内臓の保護組織として機能することに加え、カルシウム (Ca) やリンの貯蔵庫としてミネラル代謝にも必須の役割を果たしている。このうち血中Ca濃度は、Ca調節ホルモンである副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone ; PTH) と1,25-水酸化ビタミンD [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] の作用により、狭い範囲に厳密にコントロールされている。糖尿病、あるいは高血糖は、PTH分泌に影響を与えることにより、Ca代謝や骨代謝にも作用しうることが報告されている。さらに近年、骨は内分泌臓器としても機能し、糖代謝にも影響を及ぼすことが明らかにされている。以下本稿では、糖尿病がCaや骨代謝に及ぼす効果と共に、骨が糖代謝にどのように作用するかにつき、概説する。

## はじめに

1型糖尿病に加え、2型糖尿病患者においても骨折頻度が高いことが明らかにされた<sup>1)</sup>。この機序として、糖尿病、あるいは高血糖が、PTH分泌や骨芽細胞機能、骨基質蛋白などにさまざまな影響を及ぼすことが考えられている。ただし、糖尿病とCa代謝や骨代謝の関連の詳細には、現状でも不明な点も多く残されている。

## Ca代謝の概要

成人の体内には、約1 kgのCaと約600 gのリンが存在する。骨は、骨芽細胞が産生するI型コラーゲンを主とする骨基質蛋白に、ハイドロキシアパタイト [Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>] 結晶が沈着することにより形成される。

硬組織である骨は、体内のCaの約99%、リンの約85%を含有し、Caやリンの膨大な貯蔵庫としても機能している。PTHと1,25 (OH)<sub>2</sub>Dは、この骨や腎などに対する作用により、ともに血中Ca濃度を上昇させるように作用する。このうち血中Ca濃度の変化に敏速に反応し、Ca濃度調節に中心的役割を担っているのがPTHである。

PTHは、腎臓と骨を主な標的臓器とし、G蛋白共役受容体のひとつであるPTH1受容体に結合することにより、作用を発揮する。腎臓においてPTHは、近位尿細管でリンの再吸収を抑制するとともに、1,25 (OH)<sub>2</sub>D産生を促進する (図1)。またPTHは、遠位尿細管でのCa再吸収を亢進させる。さらにPTHは、骨芽細胞系細胞に作用し、receptor activator of nuclear factor-κB ligand (RANKL) 発現の促進を介して破骨細胞形成や活性を促進する (図2)。したがってPTH作用により骨から血中にCaやリン酸などが動員される。ただし血中リン濃度を規定する最も重要な因子は、腎尿細管でのリンの再吸収である。したがってPTHの骨と腎臓への作用の総和として、血中Ca濃度の上昇とリン濃度の低下が認められる

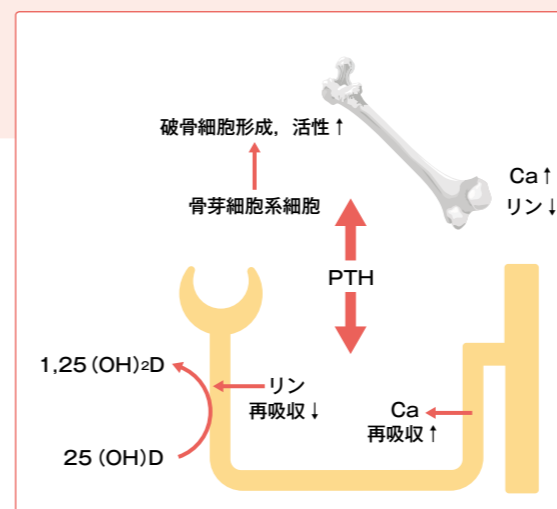


図1 PTHの作用

PTHは骨と腎を標的臓器とし、血中Ca濃度の上昇とリン濃度の低下を惹起する。

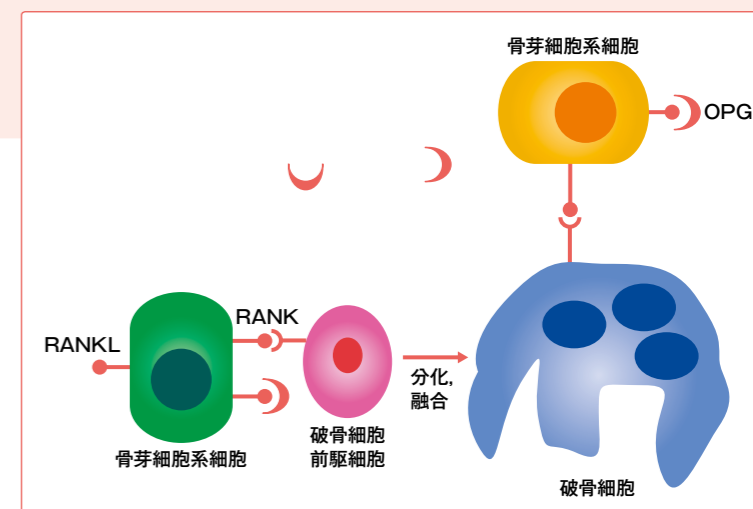


図2 RANKL-RANK系

RANK : receptor activator of nuclear factor-κB, RANKL: RANK ligand, OPG : osteoprotegerin  
RANKLとRANKの結合により、破骨細胞の形成や活性が促進される。OPGは、RANKLのデコイ受容体として機能する。

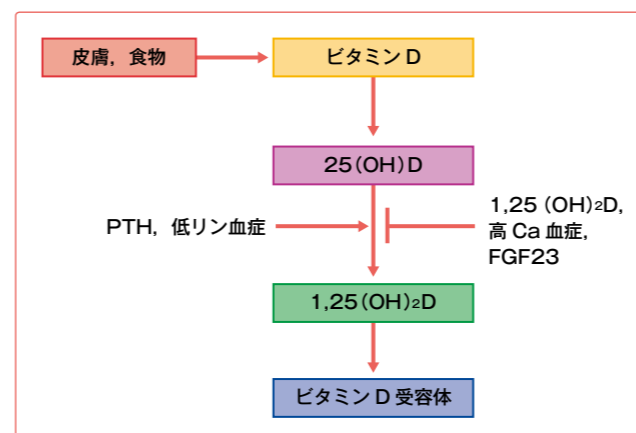


図3 ビタミンD代謝経路

ビタミンDは、1,25 (OH)<sub>2</sub>Dに変換され作用する。

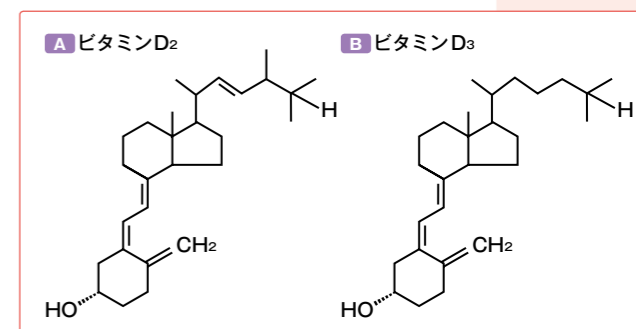


図4 ビタミンD

ビタミンD<sub>2</sub>は植物由来、ビタミンD<sub>3</sub>は動物由来である。

(図1)。これに加えPTHは、骨芽細胞のアポトーシスの抑制や骨芽細胞分化の促進など、骨芽細胞系細胞に多様な影響を及ぼすことも報告されている<sup>2)</sup>。

一方1,25 (OH)<sub>2</sub>Dは、ビタミンDが肝臓と腎近位尿細管で水酸化を受けることにより産生される (図3)。皮膚で紫外線の作用のもとに産生されるビタミンD<sub>3</sub>や、食物中に存在し腸管から吸収されるビタミンD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>は (図4)、まず肝臓で25位に水酸化を受け25-水酸化ビタミンD [25 (OH)D] となる。この肝臓でのビタミンDの25-水酸化反応は厳密な調節を受けておらず、基質依存性に進行するものと考えられている。さらにこの25 (OH)Dは、腎臓近位尿細管で1α位に水酸化を受け、活性型

ホルモンである1,25 (OH)<sub>2</sub>Dに変換される (図3)。この25 (OH)Dの1α-水酸化反応が1,25 (OH)<sub>2</sub>D産生の律速段階であり、前述のPTHや低リン血症により促進され、逆に1,25 (OH)<sub>2</sub>D自身や高Ca血症、線維芽細胞増殖因子23 (fibroblast growth factor 23 ; FGF23) により抑制されるなど、厳密な調節を受けている。

1,25 (OH)<sub>2</sub>Dは、ステロイド受容体スーパーファミリーの一員であるビタミンD受容体に結合することにより、作用を発揮する。1,25 (OH)<sub>2</sub>Dは腸管でのCaやリンの吸収を促進すると共に、腎遠位尿細管ではCa再吸収を促進する (図5)。また腎近位尿細管では、1,25 (OH)<sub>2</sub>Dは自らの産生を抑制し、さらに高濃度では、PTHと同様、骨