

研究

骨粗鬆症と亜鉛

ながさき内科・リウマチ科病院 内分泌・骨代謝科 藤山 薫

要 約

骨格筋は生体内亜鉛の主要な存在部位であり、亜鉛代謝を介して骨代謝に影響する可能性がある。一方、筋組織は体重荷重や筋力などの力学的作用を介して骨に anabolic に作用することが知られている。骨粗鬆症と亜鉛欠乏症の関連を明らかにするには、骨格筋が2つの作用機序を通して骨組織に影響を及ぼす可能性を十分に考慮する必要がある。

関節リウマチ (RA) 患者では、骨粗鬆症や亜鉛欠乏を合併する比率が明らかに高いことに加え、女性 RA 患者ではサルコペニア (筋肉減少症) 様の体組成異常を呈する患者比率が高い。女性 RA 患者では、筋肉の骨への力学的な作用を最小化でき、亜鉛欠乏の影響を検出しやすいと考え、亜鉛欠乏の骨粗鬆症化への影響について検討を行った。

亜鉛欠乏は筋の力学的影響とは独立した、明らかな骨粗鬆症危険因子であり、その影響度は腰椎においては体重と同等以上と考えられた。RA 患者の症候学的特徴は、加齢に伴い多くの高齢者に認められるものであり、原発性骨粗鬆症においても亜鉛欠乏の関与は十分考慮されるべきである。

生体内亜鉛の恒常性の維持において、骨代謝回転に伴う付随的亜鉛出納により、骨組織も一定の亜鉛緩衝作用を果たすと考えられる。今日の骨粗鬆症治療の主役であるビスフォスフォネート (BP) 製剤治療は骨代謝回転の抑制により骨粗鬆症化を強力に抑制する一方、亜鉛欠乏を増悪させる可能性があると考え、BP 治療効果に及ぼす亜鉛補充の影響を検討した。亜鉛補充は BP 治療効果不十分例の骨量増加作用改善に極めて有用であり、その効果は BP 治療によって顕在化した亜鉛欠乏によるビタミン D₃ 作用不全の改善によるものと考えられた。亜鉛代謝と骨代謝の接点として、ビタミン D₃ 作用の重要性が明らかとなった。

はじめに

亜鉛は骨代謝に密接に関連するアルカリフォスファターゼをはじめとする様々な酵素の補酵素として、ビタミン D₃ 受容体蛋白などの構成因子として重要な役割を有する細胞内偏在微量元素である。しかし、ヒト骨粗鬆症の病因や病態に及ぼす亜鉛代謝の影響についての報告は乏しく、不明な点が多い。

本稿では (1) 亜鉛欠乏は骨粗鬆症の危険因子

か否か、(2) 亜鉛代謝と骨代謝のクロストーク機構は何か、の2点に関する自らの臨床研究を紹介し、考察を加える。

1. 亜鉛欠乏は骨粗鬆症の危険因子か否か

a. 亜鉛欠乏の評価指標と筋代謝の重要性

ヒト骨粗鬆症の病因・病態と亜鉛代謝との関連に関しては、血中亜鉛濃度を比較し、患者の血中

亜鉛濃度は正常者よりも低いといった報告がなされている。しかし、亜鉛欠乏が骨粗鬆症の危険因子であると考えするには、不十分であると言わざるを得ない。

これまでの報告の問題の第1点は、亜鉛は細胞内偏在微量元素であり、単なる血中濃度による充足度の推定には限界があることである。問題の第2は、骨格筋は骨と亜鉛の関連性を検討するうえで非常に重要な要素であるが、その役割を正しく考慮した研究がなされていないことである。骨格筋は生体内亜鉛の約60%が存在する最大の生体内亜鉛プールであり(表1)、亜鉛恒常性の維持に重要な臓器である一方で、骨格筋は体重としての重力負荷および筋運動による力学的負荷装置と

しても骨代謝に大きな影響を及ぼす。よって筋量が多いことは亜鉛欠乏に傾きにくくなると予測されるが、骨に作用する力学的作用も増大し、骨粗鬆症化を抑制するだろうと考え得る。筋量の影響は、亜鉛代謝と骨力学的作用の2面性を持つことに留意しなくてはならない。

b. 老化促進モデルとしての関節リウマチ

関節リウマチ(RA)患者には、骨粗鬆症が高頻度に合併することはよく知られているが、その病態には不明な点が多い。これまでの検討で、(1)血清亜鉛濃度低値(60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満)を呈する患者が、高率(36.2%)に存在すること(図1)、(2)体組成では、同年齢の原発性骨粗鬆症患者に比べ、

表1 健康成人(体重70kg)における生体内亜鉛の分布

組織	湿重量 1g 当たりの亜鉛含有量 (μg)	全亜鉛量に占める割合 (%)
骨格筋	51	57
骨	100	29
皮膚	32	6
肝臓	58	5
脳	11	1.5
腎臓	55	0.7
心臓	23	0.4
毛髪	150	< 0.1
血漿	1	< 0.1

(文献1より引用)

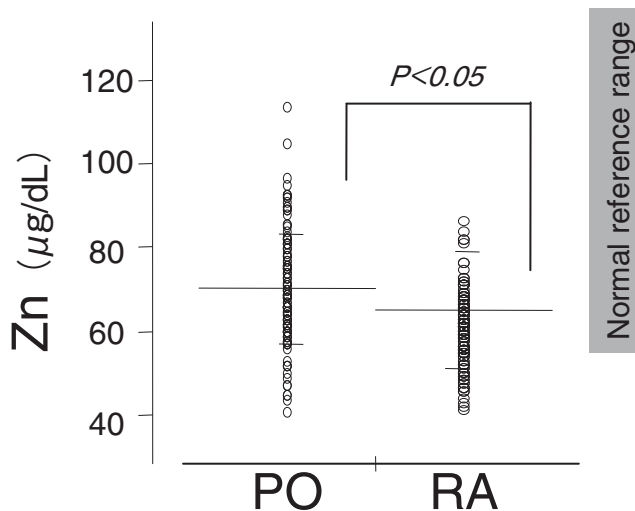


図1 骨粗鬆症患者の血清亜鉛濃度

全例、骨粗鬆症治療歴のない閉経後女性。

PO(原発性骨粗鬆症)群:($n = 129$, 71 ± 8.7 歳), RA(関節リウマチ)群:($n = 152$, 65.5 ± 11.2 歳). 血清亜鉛濃度60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満を示した患者割合は、PO群:17.8%, RA群:36.2%であった。

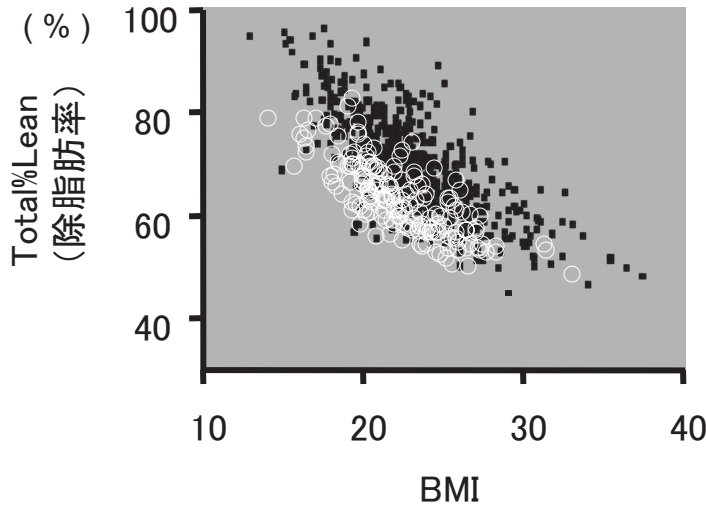


図2 RA患者の体組成異常

同じBMIであっても、RA (○, n = 183) 患者の除脂肪率は対照 (■, Age-, Sex-, BMD-matched control, n = 646) 者に比して低い。

除脂肪量率（ほぼ骨格筋量の割合に相当）が低い（図2）、といった特徴が認められることを明らかにしてきた。つまり、女性RA患者では低骨量、低亜鉛血中濃度、低筋肉量といった高齢者の特徴が促進されていると考えられる。

このような症候学的特徴を有するRA患者では、筋肉の力学的影響が小さく、亜鉛代謝と骨粗鬆症化の関連について感度よく検討を行うものと考え研究を行ったので、その成績の概要を提示する。

c. 亜鉛欠乏率

初診時の血清亜鉛濃度を a 、プロマック D 錠 150mg/日（亜鉛量として、日量 33.9mg/日）を6か月間投与したのちの血清亜鉛濃度を β とし、亜鉛欠乏率 = $(\beta - a) / \beta$ として検討を行った。必要量以上の亜鉛投与を長期間行い、平衡状態となった際の血中濃度 β は、個々の患者の生体内亜鉛貯蔵庫の大きさを反映すると考えたからである（実際、 β は、除脂肪量率 = 筋肉量率との相関を

示した）。

d. 亜鉛不足率と骨量

骨量と体重、筋肉量率、亜鉛欠乏率は、相互に交絡因子であった。そこで、多変量解析を行った結果を表2に示す。腰椎骨量では、亜鉛不足は体重と同等以上の影響因子であり、大腿骨頸部でも、体重よりは弱いものの有意の影響因子であることが示唆された。

さらに、図3に示したように、体重で補正した亜鉛欠乏率を用いても腰椎骨量は亜鉛欠乏の程度と負の相関を示し、亜鉛欠乏は骨格筋代謝異常とは独立した骨粗鬆症の危険因子であることが強く示唆された。

RA 女性患者に高率に認められる骨粗鬆症、亜鉛欠乏症、サルコペニアの合併は、高齢化により非RA患者にも多く合併する病態であり、原発性骨粗鬆症においても亜鉛欠乏が関与する患者が存在することは確かだと考えられる。

表2 多変量相関係数

	体重	除体脂肪率	亜鉛欠乏率
腰椎骨密度	0.2775 *	-0.16029	-0.3641 **
大腿骨頸部	0.3917 **	-0.2755 *	-0.1879 *

* < 0.05, ** < 0.01

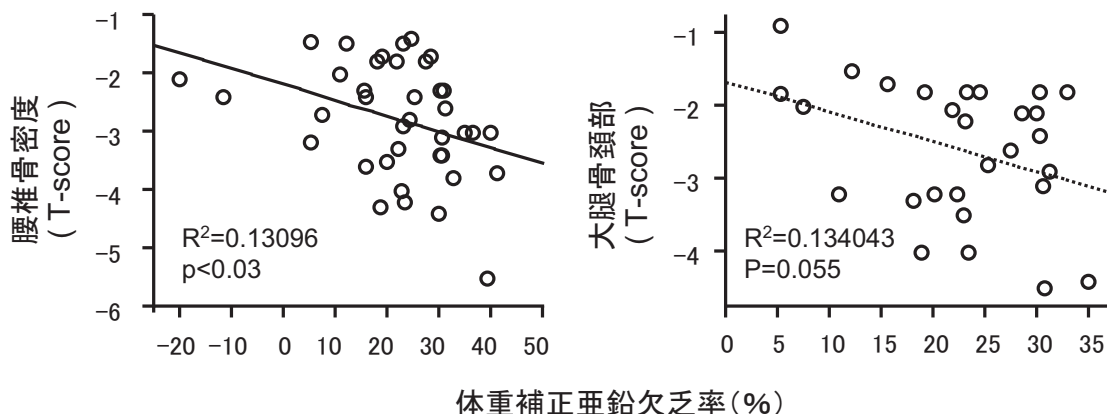


図3 亜鉛欠乏と骨密度

亜鉛欠乏率および骨密度と共に相関を示し、骨密度に大きな影響を及ぼす体重で補正しても亜鉛欠乏率は骨密度と負の相関を示した。

2. 亜鉛代謝と骨代謝のクロストーク機構

a. 骨代謝と亜鉛

骨組織は生体内全亜鉛量のおよそ1/3弱を含有するとされる(表1)。

骨組織に蓄えられる亜鉛の多くは、骨代謝回転に付随して骨器質中に蓄えられ骨代謝回転に伴って血中に放出されるものと考えられている。現在まで亜鉛濃度の変化が骨代謝回転を調節し、骨組織の亜鉛出納を調節するようなメカニズムは知られていない。生体内の亜鉛恒常性の維持は、第一義的に上部消化管からの吸収率の調節と腸管からの内因性亜鉛の分泌によって行われ、骨の主要な役割は生体内亜鉛変動、特に欠乏状態に対する緩衝材的なものと考えられよう。

b. ビスフォスフォネート (BP) 製剤による骨粗鬆症治療

BP製剤は、骨吸収を強力に抑制する薬剤である。アレンドロネートなどの第2世代以降の製剤は、今日の骨粗鬆症治療薬の主役となっている。

骨吸収と骨形成は相互に強く関連し合い、これをカップリングと呼ぶ。BP製剤により骨吸収を選択的に抑制すると、カップリングしていた骨形成はしばらくの間抑制を受けず、結果として骨塩

量が増加する (remodeling transient)。その後、骨吸収の抑制に伴い骨形成も低下していく。よってBP治療では、投与後早期に remodeling transient による明確な骨塩量増加が認められた後、remodeling 時間の延長に伴う石灰化 (= 2次性石灰化) の亢進によって、緩徐な骨塩量の増加が続くとされる。

骨塩量の増加が骨折抑制効果に占める割合については議論があるところであるが、主要な因子であることに異論は無く、BPの治療成績の向上に骨塩量の増加は重要である。欧米からの大規模臨床試験報告では、明確な骨塩量増加期間は3年程度とされる。しかし、本邦での検討では概ね2年程度と考えられ²⁾、欧米に比べて短い、その原因は不明である。

c. BP治療における亜鉛補充の有用性

原発性骨粗鬆症患者には高齢者が多く潜在的な亜鉛欠乏状態の合併が多いと予想される事、BP治療時による骨代謝回転の抑制は骨代謝回転依存的な亜鉛緩衝剤としての骨の機能を低下させ、亜鉛欠乏に対する耐性を弱める可能性が考えられる事、欧米に比べ日本食は亜鉛含量が比較的少ないと予想される事、以上の観点からBP治療時の骨塩量増加量や期間の向上を目的に亜鉛補充療法の併用を試みたのでその成績を紹介する。

ビタミンDの充足状態による影響を除く目的でアレンドロネートと活性型ビタミンD₃製剤の併用治療を原発性骨粗鬆症患者に行い骨塩量を観察した。大部分の症例で2年以内に骨塩量はプラトーとなり、そのような症例にプロマック1g/日(亜鉛量として、日量33.9mg/日)を併用開始した。

図4に示すように亜鉛補充療法は骨塩量の再増加をもたらし、極めて有効であると考えられた。興味深い点は、このような骨塩量の増加は血中の亜鉛濃度やその増加率ではなく、血中の1,25(OH)₂D濃度と相関したことである(図5)。さらに、亜鉛補充前には認めることが出来なかった血中の骨型アルカリフォスファターゼと1,25(OH)₂D濃度の相関、腎カルシウム排泄(fractional excretion of calcium)の副甲状腺ホルモンによる調節が亜鉛補充後には明確に認められるようになった(図6)。骨型アルカリフォスファターゼは遺伝子転写活性を1,25(OH)₂D₃が促進する事が明らかにされており、副甲状腺ホルモンによる腎尿細管のカルシウム再吸収の調節には1,25(OH)₂D₃作用の存在が必要である事が知られている。亜鉛補

充の前後で1,25(OH)₂D濃度に変化は無く、亜鉛補充は活性型ビタミンD₃作用の改善を通じてアレンドロネートの骨塩量増加作用を改善したと考えられた。

d. 骨代謝における亜鉛の作用点

主に *in vitro* 亜鉛添加実験系により、亜鉛が insulin-like growth factor-I, transforming growth factor-β などの成長因子の合成や作用を増強し、骨器質蛋白の合成や骨芽細胞系細胞の増殖を促進しうる事、エストロゲンの骨芽細胞系細胞増殖効果を増強しうる事などが報告されてきた^{3,4,5)}。しかし、これらの骨同化的な作用がもたらされる機序については不明の点が多い。

骨代謝に密接な作用を有するホルモンであるビタミンD(VD)は、レチノイドX受容体とヘテロダイマーを形成したビタミンD受容体(VDR)に結合、D-VDR複合体が特異的なDNA配列(vitamin D responsive element: VDRE)に結合し、標的遺伝子のプロモーター活性を調節する事でその作用を発揮する。亜鉛がVD標的遺伝子の

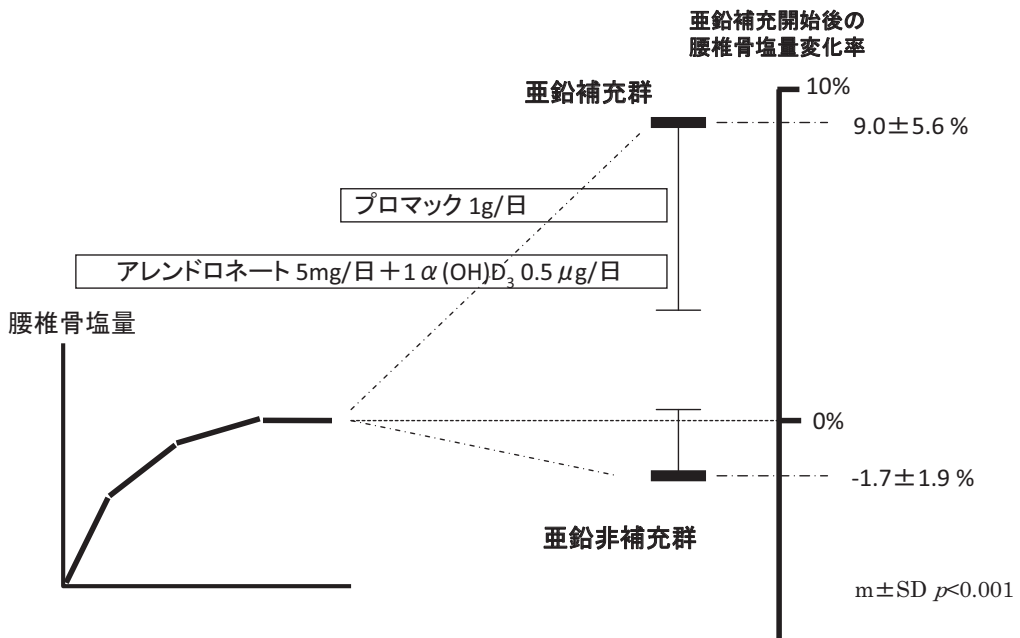


図4 亜鉛補充によるアレンドロネート治療効果の改善

アレンドロネート治療による腰椎骨塩量の明確な増加が認められなくなった原発性骨粗鬆症例に亜鉛補充を開始。2年間の補充併用療法で9%程度の骨塩量増加が認められたが、非補充群では維持に留まった。

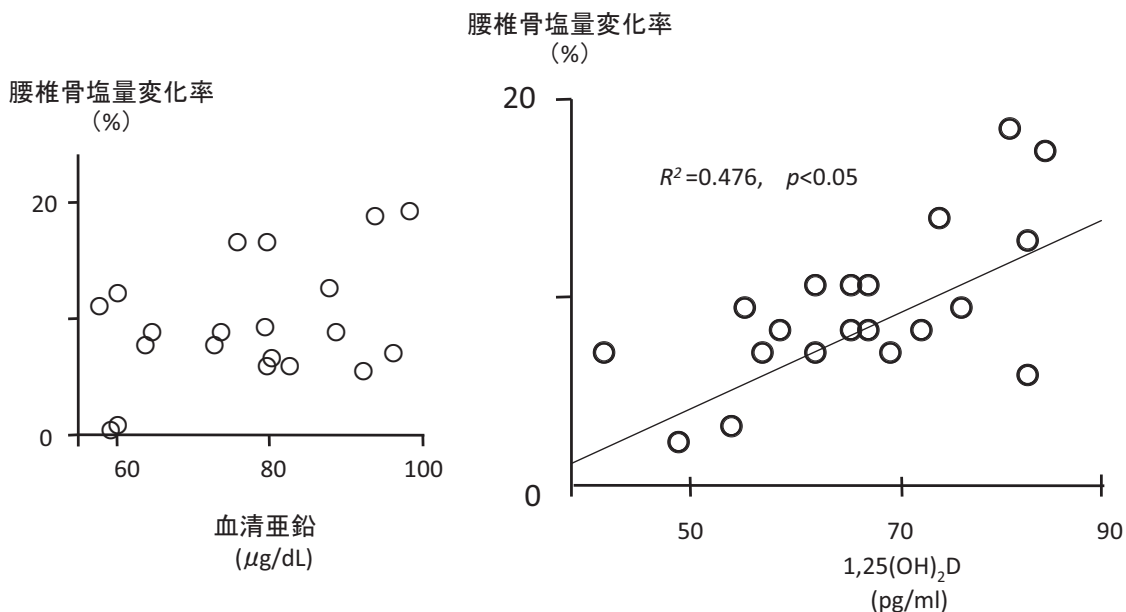


図5 亜鉛補充後の腰椎骨塩量変化率と血清亜鉛・活性型ビタミンD濃度
亜鉛補充後の腰椎骨塩量増加率は補充後の血清亜鉛濃度ではなく、1,25(OH)₂D濃度と有意の正相関を示した。

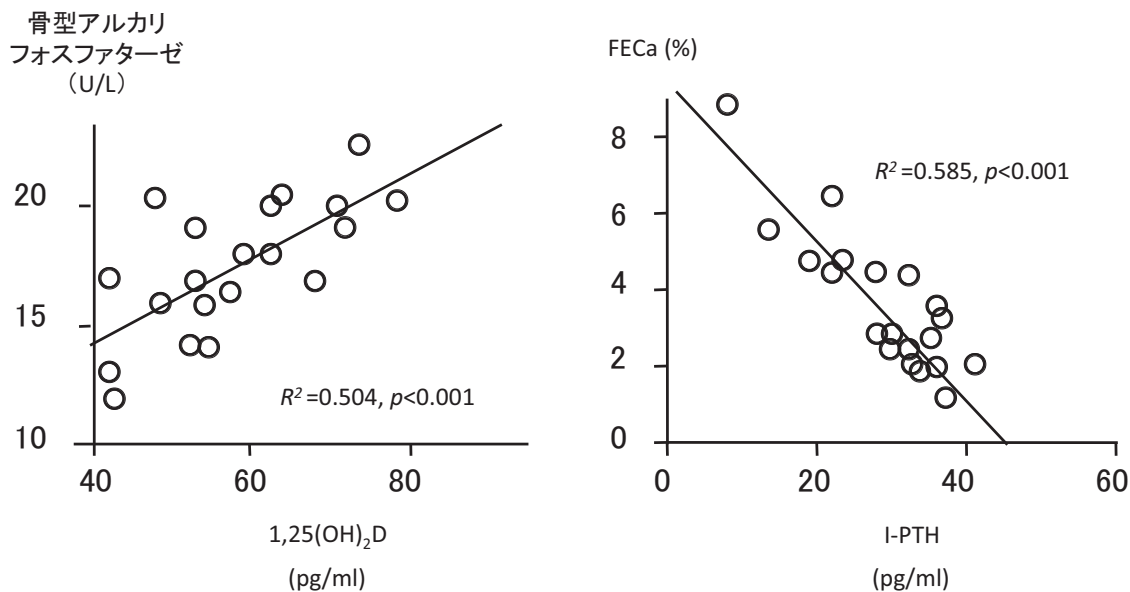


図6 亜鉛補充後の活性型ビタミンD濃度と骨型アルカリフォスファターゼ、副甲状腺ホルモンと fractional excretion of calcium の相関

亜鉛補充前には認めることが出来なかった活性型ビタミンD濃度と骨型アルカリフォスファターゼ、副甲状腺ホルモンと FECa (fractional excretion of calcium) の相関が、補充後には明確に認められた。

発現を調節しうる事、その機序に関しては比較的
に検討が進んでいる。

VDRの3次構造はVDREへの結合によって決

定的な意味を持つが、亜鉛はVDRのDNA結合
領域の構造に重要な役割を果たす^{6,7)}。VDRと
VDREの結合にはVDR蛋白1molあたり2mol

の亜鉛イオンの存在が必要であり, VDR 蛋白 1mol あたり 4mol までの亜鉛イオンの存在は VDR-VDRE 複合体の形成に促進的に作用するが, それ以上の亜鉛イオンの存在は VDR-VDRE 複合体の形成を阻害するという⁸⁾. 細胞外亜鉛濃度は, VDR 数や VD と VDR の結合親和性に影響する事無しに VD 標的遺伝子の発現を増強させる事

が報告されており⁹⁾, 他の亜鉛関連転写因子による転写活性の亢進の他, VDR-VDRE 複合体の形成促進によるものである可能性が考えられよう. 今回の成績からも, ヒト生体においても亜鉛代謝が, ビタミン D の作用を介し, 骨代謝と密接な関連を持つことが強く示唆される.

◆文 献

- 1) Jackson MJ : Physiology of zinc : general aspects. In : Zinc in Human Biology (Mills CF, ed), Springer-Verlag, London, pp1-14, 1989
- 2) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al : Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis : a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 22 : 462-468, 2004
- 3) Yamaguchi M, Hashizume M : Effect of beta-alanyl-L-histidinato zinc on protein components in osteoblastic MC3T3-E1 cells : increase in osteocalcin, insulin-like growth factor-I and transforming growth factor-beta. *Mol Cell Biochem* 136 : 163-169, 1994
- 4) Matsui T, Yamaguchi M : Zinc modulation of insulin-like growth factor's effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* 16 : 1063-1068, 1995
- 5) Yamaguchi M, Kitajima T : Effect of estrogen on bone metabolism in tissue culture : enhancement of the steroid effect by zinc. *Res Exp Med (Berl)* 191 : 145-154, 1991
- 6) Craig TA, Veenstra TD, Naylor S, et al : Zinc binding properties of the DNA binding domain of the 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochemistry* 36 : 10482-10491, 1997
- 7) Craig TA, Benson LM, Tomlinson AJ, et al : Analysis of transcription complexes and effects of ligands by microelectrospray ionization mass spectrometry. *Nature Biotech* 17 : 1214-1218, 1999
- 8) Veenstra TD, Benson LM, Craig TA, et al : Metal mediated sterol receptor DNA complex association and dissociation determined by electrospray ionization mass spectrometry. *Nature Biotech* 16 : 262-266, 1998
- 9) Lutz W, Burritt MF, Nixon DE, Kao PC, Kumar R : Zinc increases the activity of vitamin D-dependent promoters in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 271 : 1-7, 2000