

エイジングサイエンスとリン・ビタミンD代謝

鈴木 敦詞

(藤田医科大学医学部・内分泌・代謝内科学教室)

ヒトの成長と老化の過程では常に内分泌環境の変化が素地となる。

成長の速度を規定し、またタイミングを計るのは、性ステロイドと成長ホルモン(GH = Growth hormone)であるが、これらのホルモンは退行期にはいと軒並み低下していく。これらのホルモンの低下が、病的老化の原因となるのであれば、個々のホルモンの補充療法が必要となる。一般にホルモン補充療法は、年齢に対応した平均値よりも著しく低下している症例では、有用性が認められるが、過剰な補充療法は、発がんリスクの上昇を含めた健康被害につながる事が知られている。典型的な例としては、女性ホルモン投与に伴う乳がん・子宮体がんのリスクの増加¹、男性ホルモン投与による前立腺がんの増加²であるが、いずれにせよ、液性因子は受け手側となる標的器官の状態によっても、その影響は変化していくことは重視すべきである。

1. 成長・加齢にともなう内分泌環境

成長段階では筋骨格系の発達が必要であるが、成長のスパートと停止には、適切なタイミングで訪れる思春期、すなわち性ステロイドの分泌が必要である³。性ステロイドにより促された成長のスパートを支えるのは、言うまでもなく成長ホルモン-インスリン様成長因子(IGF-I: Insulin-like growth factor-I)による、骨と軟部組織(筋組織を含む)の成長である。骨の発達の材料としてはカルシウム・リンが、軟部組織の発達の材料としてはアミノ酸と脂質が特に重要である。硬組織である骨では、局所でのリン酸カルシウム濃度の上昇が必要だが、細胞外液中のイオン化カルシウム濃度は、細胞機能に直接影響を与えるため厳密に調節されており、石灰化の促進はおもにリン酸濃度の上昇に依存している。そのため、成長期には、血清リン濃度とアルカリホスファターゼ(ALP: alkaline phosphatase)値は、成人に比し高値に保たれている。

退行期に眼を転じると、内分泌環境の変化としては

「三つのポーズ(停止)」と呼ばれるホルモン分泌の減少が見受けられる(図1)。1つめのポーズは、性ステロイドであり、女性におけるエストロゲン(メノポーズ)男性におけるテストステロン分泌の低下(晩発性性腺機能低下症)である。二つ目のポーズは、成長ホルモン-IGF-I系の分泌低下(ソマトポーズ)である。三つ目は副腎由来性ステロイドの低下(アドレノポーズ)で、性腺機能低下に対する代償機構の不足としてあらわれてくる。これらのホルモン分泌の低下が、病的老化につながるのであれば、ホルモン補充療法を行うことが最も単純かつ直接的な解決策に思われる。しかしながら、単純なホルモン補充療法は、発がんリスクや心血管イベントリスクの増加が報告されるようになり、内分泌環境の変化とともにホルモン作用の受け手側の環境も疾病発生には重要であることが明らかとなった。以上のように成長期には必要なホルモンは、退行期には過剰となると疾病発生につながるが、リン・ビタミンDはどうであろうか? リン利尿因子である線維芽細胞増殖因子-23(FGF-23: fibroblast growth factor -23)の受容体共役タンパクであるklothoの欠損マウスは、高リン血症・高ビタミンD血症を示しながら早期老化のモデルとなる⁶。加齢にともない増加する慢性腎臓病にともなう骨ミネラル代謝異常でも、血清リン濃度の調節が生命予後を規定することから、退行期の高リン環境は、生体の老化に寄与することが考

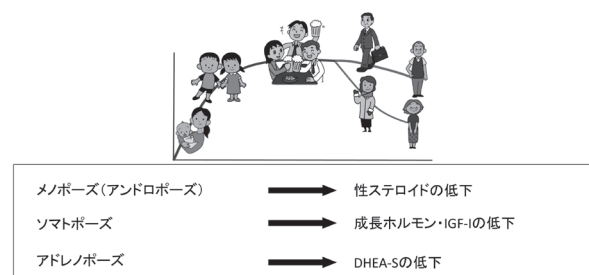


図1 加齢によって内分泌環境はどう変化するのか? 内分泌環境の3つのポーズ

えられる。

2. リン代謝はどのようにおこなわれているか

生体においてリンは主に3つの役割を果たしている。1つ目は細胞の構造保全で、細胞膜ではリン脂質として含まれ、硬組織ではリン酸カルシウムとして細胞間に沈着している。2つめは代謝調節作用で、細胞の生存に必須なアデノシン三リン酸 (ATP) の構成成分として、また細胞内酵素反応の主役 (リン酸化・脱リン酸化) としての役割がある。3つめは、エネルギー代謝におけるグリコーゲン分解・解糖系におけるリン酸の受け渡しである。以上三点のいずれをとっても、リンが生体にとって必要不可欠であることが明らかである。その一方、リンは多くが化合物として存在するため、血中濃度が体内の貯蔵量を直接反映しない、という問題がある。リン酸代謝調節は、主に副甲状腺ホルモン (PTH) によって行われる (図2)。PTHの分泌は、血中イオン化カルシウム濃度に依存するため、低

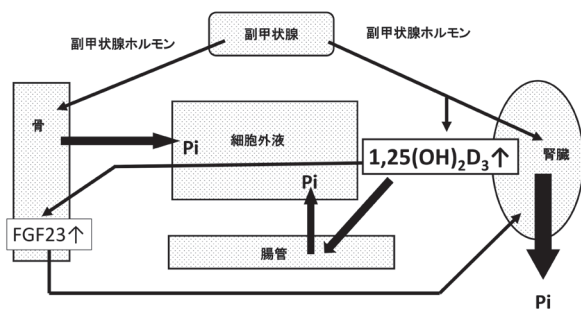


図2 FGF23の登場によるリン代謝経路の変化

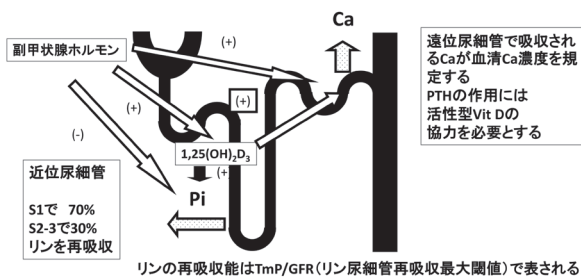


図3 腎臓でのリン酸吸収機構
リン再吸収の60 - 80%を行う近位尿細管でリン酸排泄は決まる。

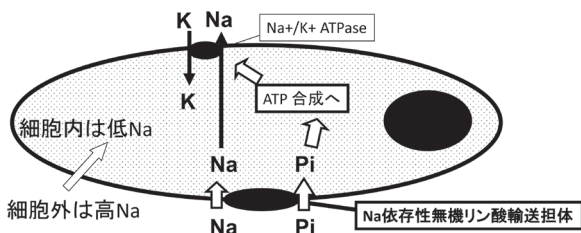


図4 正常な硬組織の石灰化のためには…「必要な時に必要な場所に必要な量の」リン酸カルシウムを沈着させる仕組みが必要である。必要な場所に石灰化をさせるために骨形成系細胞を誘導し、石灰化の核を形成する→無機リンの取り込みが必要。

カルシウム血症にならないように、常にカルシウムを血中に動員する方向で作用する。骨においては、骨基質を分解しリン酸カルシウムを溶出させる。腎においては、ビタミンD活性化を通じて腸管からのリンとカルシウムの吸収効率を向上させるとともに、尿中からのカルシウム再吸収を促進する。これらの作用により血中カルシウム濃度を上昇させるが、同時に血中リン濃度も上昇する危険があるため、腎近位尿細管においては、PTHはリン排泄を促進する (図3)。また、活性型ビタミンD3が、骨からのリン利尿因子 FGF-23分泌を促進し、血中カルシウム x リン積が上昇すぎないように調節する。これら一連の作用により、生体は血中イオン化カルシウム濃度を維持しつつ、異所性石灰化を招かないようにする。

3. 生理的石灰化機構とリン酸輸送担体の役割

では、石灰化がどのように惹起されるのか、その機構について解説する。リン酸カルシウムの結晶化には、以前は不飽和説 (細胞外液中のカルシウム x リン積は石灰化には不十分) と過飽和説 (細胞外液中のカルシウム x リン積は石灰化には十分だが、実際の石灰化を阻害する因子がある) とが唱えられていたが、現在では、ほぼ過飽和説で結論づけられているとよいであろう。一般に細胞内へのリンの取り込みは、細胞膜上に存在するリン酸輸送担体で行われている。リン酸輸送担体は、細胞内外のナトリウム (Na) 濃度勾配を利用してリン酸を共輸送する。細胞内に取り込まれたリン酸は、ATP合成に利用され、Na/K/ATPaseにより能動的にNaを細胞外に汲み出してNaの濃度勾配を保つ (図4)。このNa依存性リン酸輸送担体には三種類あるが、おおまかに言えば生体へのリン酸の吸収・排泄にかかわる輸送担体がⅡ型、細胞の機能維持にかかわる輸送担体がⅢ型である (表1)。Ⅲ型は石灰化においても主役であることも知られている。その機構は基質小胞仮説と呼ばれている (図5)。骨形成系細胞 (骨芽細胞・軟骨芽細胞など) では、細胞分化により細胞膜上にⅢ型Na依存性リン酸輸送担体 Pit-1の発現が上昇する。この Pit-1を多く発現した細胞膜が budding現象をおこして萌出し、細胞外に基質小胞を形成する。基質小胞上に存在する Pit-1は細胞外のリン酸を基質小胞内に輸送し、小胞内でリン酸カルシウム結晶を形成する。このリン酸カルシウム結晶を多く含む小胞が石灰化の核となる。同時に骨形成系細胞は、細胞膜表面にALPを発現させ細胞周囲のピロリン酸を分解し、基質小胞周囲のリン酸濃度を上昇させる。ピロリン酸は、強力な石灰化抑制物質でもあるため、石灰化抑制物質を分解し、石灰化の材料を供給することになる。In vitroで経時的に骨芽細胞の分化

表 1 Na 依存性リン酸輸送担体には 3 種類ある

	Type I	Type II	Type III
名称	NaPi-1 NPT-1 Npt-1	NaPi-2 NaPi-3 NaPi-7	Pit-1 Pit-2
アミノ酸数	465	635	679, 656
Km値 (Piへの親和性)	5-10 nM	0.1-0.2 mM	0.025 mM
発現している組織	肝臓 腎臓	腎臓 肺 小腸	腎臓 脳 肺 心臓 肝臓 筋肉など 多くの組織で発現

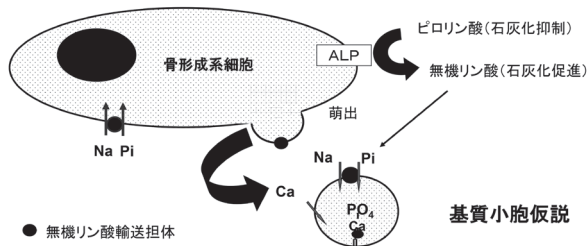


図 5 正常な石灰化のためのリンの役割
石灰化を惹起するために石灰化の核を形成する。
→石灰化の核となる基質小胞の合成 ALP による局所でのリンの供給。

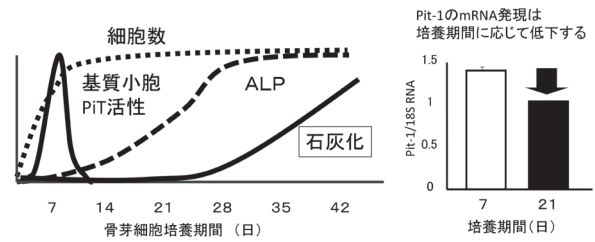


図 6 石灰化を促進する因子=骨芽細胞数+リンの取込速度
・細胞膜を越えてリンを運ぶリン輸送担体の量 (Pit-1)
・細胞外の無機リンの供給(アルカリホスファターゼ活性= ALP)

表 2 Pit-1 過剰発現による組織障害

臓器	障害
骨	骨形成低下による骨量低下
歯牙	エナメル化障害
目	レンズ蛋白異常による白内障
腎臓	糸球体障害による蛋白尿
脂質代謝	脂質異常症
蛋白代謝	排泄亢進による低アルブミン血症
大動脈	弾性線維形成異常

を観察すると、細胞の増殖と共に Pit-1 活性の高い基質小胞を細胞周囲に撒き、その後 ALP 活性を高めつつ石灰化が進行していくさまが見取れる(図 6)。その一方、細胞分化がある程度すすんでくると、リン酸ストレスが細胞に強くかかりすぎないように、Pit-1 の発現が徐々に低下することも確認される。まさに、「必要なときに必要な場所に」リン酸を届ける仕組みが構築されているのである。実際、この Pit-1 を遺伝子改変により強制的に全身で発現させると、白内障、歯牙エナメル化障害、骨粗鬆症、腎糸球体障害、大血管弾性線維形成異常など、様々な細胞傷害が確認される(表 2)。

4. ビタミン D の役割

ビタミン D は、皮膚でのコレステロールからの合成ならびに食物摂取によって供給される^{14,15}。ビタミン D は肝臓で 25 位が水酸化され、25 水酸化ビタミン D (25-OHD) となり体内で貯蔵される。25-OHD は、PTH

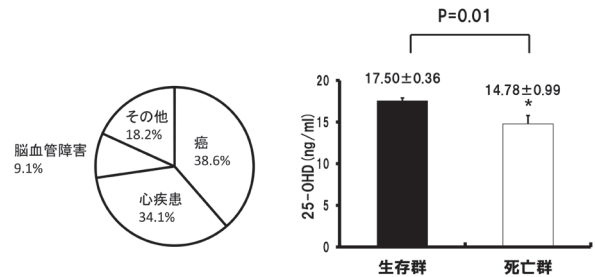


図 7 7 年間生存した群と比べ、途中で死亡した群ではビタミン D 欠乏がより顕著である

の作用により腎近位尿細管で 1α 位が水酸化されることで活性型ビタミン D [$1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$] となる。活性型ビタミン D は、腸管からの Ca 吸収ならびに腎での Ca 再吸収を通じて、血中イオン化 Ca 濃度の維持に寄与している。最近、ビタミン D の Ca 代謝以外の作用について注目が集まっている。筋骨格系については 25-OHD 濃度と易転倒性の関係についてよく知られているが¹⁶、さらに末梢組織での 1α 水酸化による活性型ビタミン D の局所作用も重視されるようになってきた。ビタミン D の多面的作用については、いまだ結論の出ないものも多いが、自己免疫疾患の発生、心血管イベントリスクの上昇についての関連を示唆する報告は多い。我々の検討でも、血清 25-OHD 濃度が低い 2 型糖尿病患者は生命予後が不良となる結果をえている。

おわりに

超高齢者社会の進展にしたがい、臓器間連携への配

慮の重要性が高まっている。臓器間連関のシグナルとなるホルモンは、病的老化を防止するために欠くべからざるものである。リン・ビタミンDについては、加齢にともなう細胞傷害ひいては臓器障害を考える上で、ますますその重要性が高まるものと思われる。

文 献

- 1) Liang J and Shang Y : Estrogen and cancer. *Annu. Rev. Physiol.* 2013 ; 75 : 225 – 240.
- 2) Klap J, Schmid M, and Loughlin KR : The relationship between total testosterone levels and prostate cancer : a review of the continuing controversy. *J. Urol.* 2015 ; 193 : 403 – 413.
- 3) Satoh M and Tanaka T : Bone Age at Onset of Pubertal Growth Spurt and Final Height in Normal Children. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 1995 ; 4 : 129 – 136.
- 4) Anisimov VN and Bartke A : The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013 ; 87 : 201 – 223.
- 5) Labrie F and Labrie C : DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species. *Climacteric.* 2013 ; 16 : 205 – 213.
- 6) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, and Nabeshima YI : Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997 ; 390 : 45 – 51.
- 7) Sekercioglu N, Angeliki Veroniki A, Thabane L, Busse JW, Akhtar-Danesh N, Iorio A, Cruz Lopes L, and Guyatt GH : Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes : A systematic review and NMA. *PLoS One.* 2017 ; 12 : e0171028.
- 8) Blau JE and Collins MT : The PTH-Vitamin D-FGF23 axis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015 ; 16 : 165 – 174.
- 9) Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, and Miyamoto K : The Role of Sodium-Dependent Phosphate Transporter in Phosphate Homeostasis. *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo).* 2015 ; 61 Suppl : S119 – S121.
- 10) Caverzasio J and Bonjour JP : Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism. *Kidney. Int.* 1996 ; 49 : 975 – 980.
- 11) Suzuki A, Ammann P, Nishiwaki-Yasuda K, Sekiguchi S, Asano S, Nagao S, Kaneko R, Hirabayashi M, Oiso Y, Itoh M, and Caverzasio J : Effects of transgenic Pit-1 overexpression on calcium phosphate and bone metabolism. *J. Bone. Miner. Metab.* 2010 ; 28 : 139 – 148.
- 12) Sekiguchi S, Suzuki A, Asano S, Nishiwaki-Yasuda K, Shibata M, Nagao S, Yamamoto N, Matsuyama M, Sato Y, Yan K, Yaoita E, and Itoh M : Phosphate overload induces podocyte injury via type III Na-dependent phosphate transporter. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011 ; 300 : F848 – F856.
- 13) Yoshioka H, Yoshiko Y, Minamizaki T, Suzuki S, Koma Y, Nobukiyo A, Sotomaru Y, Suzuki A, Itoh M, and Maeda N : Incisor enamel formation is impaired in transgenic rats overexpressing the type III NaPi transporter *Slc20a1*. *Calcif. Tissue. Int.* 2011 ; 89 : 192 – 202.
- 14) Thomas MD and Demay MB : Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2000 ; 29 : 611 – 627.
- 15) Reid IR : Vitamin D and fracture prevention. In : New SA, Bonjour JP (eds) Nutritional aspects of bone health. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK. 2003 ; pp.175 – 192.
- 16) Bischoff-Ferrari HA : Relevance of vitamin D in fall prevention. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2017 ; 15 : E1 – E7.
- 17) Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyere O, Cooper C, Cutolo M, Kanis JA, Kaufman JM, Reginster JY, Rizzoli R, and Brandi ML : Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults : research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine.* 2017 ; 56 : 245 – 261.