

報告番号	乙栄第 93 号
論文内容要旨	
氏名	斎藤 一史
題目	Eldecalcitol replaces endogenous calcitriol but does not fully compensate for its action in vivo (In vivo投与されたエルデカルシトールは生体内の内因性カルシトリオールを置換するが、その作用を完全には補完しない)
<p>世界に類を見ない速度で進行を続けるわが国の超高齢化社会にあつて、骨代謝平衡の破綻による骨粗鬆症は、寝たきりなど、高齢者の自立にとって最大の障害となっている。カルシトリオール (<math>1\alpha,25</math>-ジヒドロキシビタミン <math>D_3</math>, <math>1\alpha,25(OH)_2D_3</math>)は、血中の <math>25</math>-ヒドロキシビタミン <math>D_3</math> が腎臓において水酸化を受けることで生合成され、副甲状腺ホルモン(PTH)や fibroblast growth factor (FGF)-23 と協調して生体内のカルシウム・リン恒常性の調節を担う重要なホルモンである。また、カルシトリオールはビタミン D 受容体(VDR)を介して、腸管に作用してカルシウム(Ca)とリン(Pi)の吸収を促進し、腎臓に作用して Ca の再吸収を促進する。このように、カルシトリオールは、カルシウム代謝改善作用を有する事から、古くより骨粗鬆症の治療薬として使用されている。</p> <p>一方、エルデカルシトールは、骨粗鬆症治療薬として開発した活性型ビタミン <math>D_3</math> (カルシトリオール)誘導体である。大規模な臨床試験において、エルデカルシトールは骨粗鬆症患者の亢進した骨代謝回転を抑制し、骨密度を増加させ、椎体骨折発生頻度を減少させることが示されたことから、2011年に医療用医薬品として製造承認を受け、現在、市販されている。しかしながら、エルデカルシトールの骨密度増加作用機序については、十分に解明されていない。本研究においては、カルシトリオール とエルデカルシトールの Ca 代謝調節に及ぼす作用について比較検討した。さらに、両化合物の <i>in vivo</i> における真の生物活性を比較するために、活性と同時に血中濃度を測定した。</p> <p>まず、VDR 欠損マウス (VDR-KO)を用いて、カルシトリオールおよびエルデカルシトールの効果を比較検討した。カルシトリオールまたはエルデカルシトールを VDR-KO マウスに投与しても血中 Ca 値や尿中 Ca 排泄量は増加せず、腸管及び腎臓におけるビタミン D 標的遺伝子も変化しなかったことから、エルデカルシトールの Ca 調節作用もまた VDR を介していることが示唆された。</p> <p>次に、正常ラットにカルシトリオールを投与すると血中のカルシトリオール濃度は投与量に比例して増加した。一方、エルデカルシトールを投与すると血中エルデカルシトール濃度は投与量に比例して増加すると同時に、血</p>	

中カルシトリオール濃度は速やかに低下し、エルデカルシトール 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  以上の投与量では測定限界以下となった。即ち、エルデカルシトール投与により内因性のカルシトリオールは抑制され、カルシトリオールはエルデカルシトールに置換された状態となった。また、両化合物の活性について血中濃度を基準として比較すると、エルデカルシトールは血中 Ca 上昇作用、血中 FGF-23 増加作用、尿中 Ca 排泄促進作用、血中 PTH 抑制作用のどれもカルシトリオールの 1/4~1/7 の活性であった。次に、腎臓や骨の標的遺伝子の mRNA 発現を比較するとカルシトリールはエルデカルシトールに比べて血中濃度換算で 3~8 倍強いことが示された。しかし腸管においてはエルデカルシトールとカルシトリオールで標的遺伝子の mRNA 発現亢進作用に差は見られなかった。これらの結果から経口投与において、エルデカルシトールは腸管ではカルシトリオールと同じように標的遺伝子を発現亢進するが、腎臓や骨ではカルシトリールに比べて標的遺伝子発現亢進活性が弱いことが示された。

以上より、*in vivo*においてエルデカルシトール投与により体内のカルシトリオール濃度は低下し、エルデカルシトールに置換される事が示された。しかしながら、エルデカルシトールはカルシトリオールの全ての作用を補完しているわけではなく、特に骨に対する弱い作用が逆に強い骨量増加作用に繋がっている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

<p>報告番号</p>	<p>乙栄第 93 号 氏名 齋藤 一史</p>
<p>審査委員</p>	<p>主査 武田 英二 副査 寺尾 純二 副査 馬渡 一諭</p>

題 目 Eldecalcitol replaces endogenous calcitriol but does not fully compensate for its action in vivo  
(In vivoで投与されたエルデカルシトールは生体内の内因性カルシトリオールを置換するが、その作用を完全には補完しない)

著 者 Hitoshi Saito, Suguru Harada

2013年11月発行 Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology の電子版

(PMID: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.013>)に発表済

要 旨

世界に類を見ない速度で進行を続けるわが国の超高齢化社会にあって、骨代謝平衡の破綻による骨粗鬆症は、寝たきりなど、高齢者の自立にとって最大の障害となっている。カルシトリオール ( $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン  $D_3$ ,  $1\alpha,25(OH)_2D_3$ ) は、血中の25-ヒドロキシビタミン  $D_3$  が腎臓において水酸化を受けることで生合成され、副甲状腺ホルモン(PTH)や fibroblast growth factor (FGF)-23 と協調して生体内のカルシウム・リン恒常性の調節を担う重要なホルモンである。また、カルシトリオールはビタミン D 受容体(VDR)を介して、腸管に作用してカルシウム(Ca)とリン(Pi)の吸収を促進し、腎臓に作用して Ca の再吸収を促進する。このように、カルシトリオールは、カルシウム代謝改善作用を有する事から、古くより骨粗鬆症の

治療薬として使用されている。

一方、エルデカルシトールは、骨粗鬆症治療薬として開発した活性型ビタミンD<sub>3</sub>(カルシトリオール)誘導体である。大規模な臨床試験において、エルデカルシトールは骨粗鬆症患者の亢進した骨代謝回転を抑制し、骨密度を増加させ、椎体骨折発生頻度を減少させることが示されたことから、2011年に医療用医薬品として製造承認を受け、現在、市販されている。しかしながら、エルデカルシトールの骨密度増加作用機序については、十分に解明されていない。本研究においては、カルシトリオールとエルデカルシトールのCa代謝調節に及ぼす作用について比較検討した。さらに、両化合物の*in vivo*における真の生物活性を比較するために、活性と同時に血中濃度を測定した。

まず、VDR欠損マウス(VDR-KO)を用いて、カルシトリオールおよびエルデカルシトールの効果を比較検討した。カルシトリオールまたはエルデカルシトールをVDR-KOマウスに投与しても血中Ca値や尿中Ca排泄量は増加せず、腸管及び腎臓におけるビタミンD標的遺伝子も変化しなかったことから、エルデカルシトールのCa調節作用もまたVDRを介していることが示唆された。

次に、正常ラットにカルシトリオールを投与すると血中のカルシトリオール濃度は投与量に比例して増加した。一方、エルデカルシトールを投与すると血中エルデカルシトール濃度は投与量に比例して増加すると同時に、血中カルシトリオール濃度は速やかに低下し、エルデカルシトール0.1 µg/kg以上の投与量では測定限界以下となった。即ち、エルデカルシトール投与により内因性のカルシトリオールは抑制され、カルシトリオールはエルデカルシトールに置換された状態となった。また、両化合物の活性について血中濃度を基準として比較すると、エルデカルシトールは血中Ca上昇作用、血中FGF-23増加作用、尿中Ca排泄促進作用、血中PTH抑制作用のどれもカルシトリオールの1/4~1/7の活性であった。次に、腎臓や骨の標的遺伝子のmRNA発現を比較するとカルシトリオールはエルデカルシトールに比べて血中濃度換算で3~8倍強いことが示された。しかし腸管においてはエルデカルシトールとカルシトリオールで標的遺伝子のmRNA発現亢進作用に差は見られなかった。これらの結果から経口投与において、エルデカルシトールは腸管ではカルシトリオールと同じように標的遺伝子を発現亢進するが、腎臓や骨ではカルシトリオールに比べて標的遺伝子発現亢進活性が弱いことが示された。

以上より、*in vivo*においてエルデカルシトール投与により体内のカルシトリオール濃度は低下し、エルデカルシトールに置換される事が示された。しかしながら、エルデカルシトールはカルシトリオールの全ての作用を補完しているわけではなく、特に骨に対する弱い作用が逆に強い骨量増加作用に繋がっている可能性が示唆された。

本研究は、ビタミンDアナログであるエルデカルシトールのカルシウム・リン代謝における影響を調べたものであり、骨粗鬆症治療薬としての有用性を示唆するものである。よって博士(栄養学)の学位授与に値するものと判定した。