総説

ビタミン K と骨代謝

腰原 康子

(財)東京都老人総合研究所生体情報部門 (〒173 東京都板橋区栄町 35-2)

Vitamin K and Bone Metabolism

Yasuko KOSHIHARA

Department of Biosignal Research Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
(35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 〒173)

Abstract : In a series of recent papers, it has been revealed that vitamin K, a cofactor of γ -carboxylase, might have obviously regulatory effects on bone metabolism. Whereas vitamin K₁ affects *in vitro* mineralization, menaquinone-4 of vitamin K₂, an vitamin with 4 isoprene units at the 3 position of quinone structure, has especially ambidextrous effects, such as inhibition on bone resorption and stimulation on *in vitro* mineralization. Consequently, menaquinone-4 has been developed as a novel medicine for osteoporosis.

Here, a plausible mechanism of vitamin K effects on bone metabolism is presented, suggesting several discrete effects on various metabolic pathways.

Key words : vitamin K, menaquinone-4, bone, osteoblast, osteoclast

ビタミン K は発見されてすでに 50 年になるが、他の脂溶性ビタミンに比べてあまり注目されていなかった。1970 年代になって、ビタミン K 依存性の血液凝固因子が見いだされ、ビタミン K がこれらの因子に含まれるグルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸残基 (Gla) に修飾するカルボキシラーゼの補酵素であることが明らかになった¹⁾。その翌年骨の石灰化部位にカルシウム結合アミノ酸として Gla 残基が検出され、骨代謝においてビタミン K が注目されるようになった²⁾。近年高齢化が進み、骨量が減少して骨折しやすくなる骨粗しょう(鬆)症患者が増加するようになり、骨代謝に対する社会的関心も高まってきた。折しも昨秋 (1995 年 10 月) にビタミン K₂ 製剤が、骨粗鬆症における骨量・とう(疼)痛の改善薬として我が国で発売された。その作用機序は、骨形成に関与する骨特異的 Gla タンパクのオステオカルシンの翻訳後修飾だけでなく多彩な作用があることが明らかになってきた。本稿では、ビタミン K のうちビタミン K₂ に焦点をあてて、骨代謝における最近の話題について述べる。

1 ビタミン K と骨代謝

Bouckaert らによって、ウサギの実験的骨折部位の骨膜仮骨の形成をビタミン K が促進することが報告されたのは³⁾、いまからすでに 35 年も前のことである。そ

の後、骨に Gla 残基を含むオステオカルシン (Bone gla protein, BGP) が発見された⁴⁾。骨はミネラルと基質で構成される。ミネラルの大部分はヒドロキシアパタイトであり、基質の大部分はコラーゲンであるが、オステオカルシンは、非コラーゲタンパクの 10~20% を占めている。Gla 残基を有すオステオカルシンは、ヒドロキシアパタイトと強い親和性を持ち、骨芽細胞および歯芽細胞のみによって産生され、骨の石灰化部分に局在している。このオステオカルシンの発見を契機に、ビタミン K の骨代謝における関心が高まり、基礎研究のみならず疫学および臨床面から数々の報告がなされるようになった (Table 1)。ビタミン K の血清レベルが、骨折を起こした骨粗鬆症患者では低いこと^{5)~8)}、骨粗鬆症発症率の高い高齢者では、Gla 化されていないオステオカルシンが増加していること^{9),10)}、尿中カルシウム排泄の多い骨粗鬆症患者にビタミン K₁ を投与すると、その排泄が抑制される^{11),12)}等生体におけるビタミン K の骨代謝への役割が示唆された。臨床においては、秋口、白木らが骨粗鬆症患者の骨量をビタミン K₂ (MK-4) が増加させることを 1983 年に初めて報告した。その後、折茂らによる第三相の二重盲検試験結果により、退行期骨粗鬆症患者の骨量を改善することから有効性が確認された¹³⁾。この臨床試験に先だって卵巣摘出および低カルシウム食のラットの実験的骨粗鬆症モデ

Fig. 3 Effects of Various Vitamin K on Mineralization by Human Osteoblasts.

Cells were treated with C, control; K₁, K₂, K₃, vitamin K₁, K₂, K₃ at 2.5×10^{-6} M, respectively; D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ at 10^{-9} M for 20 d. Alkaline phosphatase (ALP) and mineralization monitored by Ca and P amounts were determined. ** < 0.01 compared with control.

によって細胞分化が起こり細胞表面および細胞外基質に変化が生じて牛のオステオカルシンが接着しやすくなったためと思われる。マウス骨原性細胞 MC3T3E1 において MK-4 によって転写因子 AP-1 および NF-κB の活性化が起こることから²¹⁾ ヒト骨芽細胞においても転写因子の活性化が起こって分化が誘導されたと考えても不思議ではない。

培養ヒト骨芽細胞による石灰化は、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって $10^{-10} \sim 10^{-7}$ M まで濃度に依存して起こる。MK-4 はこの作用をさらに促進する。 10^{-9} M $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に 2.5×10^{-6} M の MK-4 を共存した場合石灰化レベルは 10^{-8} M $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 単独よりも高い石灰化を示した。とくにこの効果は石灰化の初期に顕著にみられた。オステオカルシンの細胞層への蓄積は次に述べるように同様に促進された。一方コラーゲン量は、MK-4 および

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって影響されないが MK-4 では減少傾向がみられた。

3・2 オステオカルシン産生促進作用

骨の石灰化は、酸性リン脂質、カルシウム結合タンパクおよび糖タンパクなどを取り込んだマトリックスベジクル（基質小胞）を骨芽細胞が放出して細胞外でさらにカルシウムやリンを捕らえてヒドロキシアパタイト結晶ができコラーゲンを基盤とした石灰化が起こると考えられている。このカルシウム結合タンパクの一つにオステオカルシンがある。カルシウムとの親和性はウシの場合 $K_d = 3.0$ mM と高濃度であるので細胞内ではなく細胞外でカルシウムと結合することになる。通常はランダムコイルの形状をしているがカルシウムが、結合すると α-ヘリックス構造をとり 3 個ある Gla 残基が外に向く。この Gla 残基と親和性が非常に強いヒドロキシアパタイト結晶のカルシウム部位に 5.45 Å の間隔で結合して、結晶の安定化をするとともにオステオカルシンの他のカルシウム結合部位でカルシウムの濃縮をして石灰化を促進すると考えられている²²⁾ (Fig. 4)。ヒトのオステオカルシンの場合 17, 21, 24 位に Gla 残基をもつ分子量 5,500 のタンパクである。しかし 17 位の Gla 化は、他の動物種の 10~20% であり¹⁹⁾、それがヒトの骨に含まれるオステオカルシンが少ないことの原因とも考えられる。MK-4 単独ではオステオカルシンの産生を誘導しない。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と MK-4 の二つのビタミン共存下では、24 h に培養液中に遊離されるオステオカルシンは、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 単独の場合より減少したが、細胞層に蓄積されたオステオカルシンは著しく増加した。このオステオカルシンはヒドロキシアパタイトに吸着すること、ビタミン K 系抗剤のワルファリンによって蓄積が抑制されたことから、MK-4 添加によってオステオカルシンの Gla 化が増加しと思われる (Fig. 5)。しかし、培養液中の遊離量と蓄積量の総和が、二つのビタミン共存下で増えており MK-4 は Gla 化だけでなく mRNA の発現を介してオステオカルシンの産生も増加することが明らかになった。オステオカルシンは、その遺伝子のプロモーター領域に $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ レセプター応答部位 (VDRE) をもち $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって up-regulation される²⁴⁾。一方グルココルチコイドおよび TNF-α によって down-regulation される。ヒト骨芽細胞 (SaM-1) も $K_d = 10^{-11}$ M の $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ レセプターが存在しており、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ による石灰化に伴ってオステオカルシンの mRNA の発現が起こり産生が促進される。一方 MK-4 処理では mRNA の発現はみられず、微量を検出できる RIA でわずかにオステオカルシンの産生がみられるにすぎない。しかし 10^{-9} M $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ に 2.5×10^{-6} M の MK-4 が共存すると $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ のみで発現された mRNA レベルがこ

Fig. 4 The Pathway of Osteocalcin Biosynthesis and Secretion by Osteoblasts. Modification of reference⁴⁹⁾. X₁₇, X₂₁ and X₂₄ show gla residues. M₁, M₂, M₃ show calcium binding domains.

う(亢)進された。これまでビタミン K はオステオカルシンの post-translational modification だけに作用すると考えられていたが、1,25(OH)₂D₃ による mRNA の発現を促進するという transcriptional regulation の可能性が我々によって初めて示された²⁵⁾。

どのようにしてこの遺伝子の発現を制御しているかは、不明である。しかし MK-4 特異的結合タンパクが核に存在することを我々は確認しており²⁶⁾、膜の情報伝達系を介するのではなく MK-4 が核に入って直接作用すると思われる。

4 骨代謝における Gla 化の役割

4.1 オステオカルシンの役割

これまで骨代謝研究を行っている多くの人は、Gla-含有タンパク、とくに骨芽細胞のみが産生する Gla 化されたオステオカルシンが骨形成に重要な役割をはたしていると考えていた。1995 年米国骨代謝学会 (AS-BMR) において、Desbois らによって衝撃的な報告がなされた。それは gene targeting による osteocalcin deficient mice では骨格のパターンは正常であるうえに骨形成が亢進しており 50% も皮質骨幅が増えている

ということであった²⁷⁾。しかし冷静になって考えるとみると 50% も骨幅が増加するということは、生理的骨量の減少が約 20% 位であるからオステオカルシンが欠損したことにより異常な骨形成が生じたと考えられる。ビタミン K きっ抗剤のワルファリンを投与すると Gla 化を抑えるため総体量は変化しないが血中のオステオカルシンが増えて骨中のオステオカルシンが減少する。ラットにワルファリンを投与して骨中のオステオカルシンを正常の 2% 以下に低下させると正常動物では観察されない骨端線閉鎖が引き起こされ、骨端線の過剰な石灰化が観察される²⁸⁾。また臨床的にはワルファリン投与妊婦から生まれた新生児において骨形成不全や骨端軟骨板での異常石灰化が起こる^{29)~31)}。オステオカルシンはヒドロキシアパタイトとの吸着以外に、カテプシン B や L で断片化され破骨細胞前駆細胞や骨芽細胞の走化性因子としても、細胞内カルシウムの遊離を介して作用している³²⁾。またオステオカルシンは、破骨細胞形質を有すヒト巨細胞しゅ(腫)細胞の接着や進展、この場合 β 1 および β 3 インテグリン鎖の focal adhesion のクラスター形成を誘導する骨シアロプロテイン、オステオネクチン、フィブロネクチンの遊離を引き金としている

Fig. 5 MK-4 Promoted 1,25(OH)₂D₃ induced Osteocalcin Accumulation on Cell Layer (a) and Mineralization by Osteoblasts. 10⁻⁹ M 1,25(OH)₂D₃ (D) and/or 2.5 × 10⁻⁶ M MK-4 (K) was added to the culture for 20 d. Warfarin at 2.5 × 10⁻⁵ M (▨) inhibited osteocalcin accumulation and mineralization. * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001 compared with each warfarin untreated group.

が、これを促進する³³⁾。オステオカルシン欠損によって骨吸収に必要な破骨細胞の供給ができないため骨のリモデリングに異常がおき、正常な骨形成ができなくなり一見骨形成の増加が起こったと思われる。血栓塞栓症等でワルファリンを長期投与している患者では骨密度の低下が起こるので、オステオカルシンおよびその Gla 化は骨代謝において重要である。

ビタミン K 依存性の骨基質タンパクは、オステオカルシンのほかに、骨芽細胞で産生分泌が報告されている matrix Gla protein (MGP)³⁴⁾ および protein S (ビタミン K 依存性血液凝固抑制因子)³⁵⁾ がある。いずれも骨芽細胞以外の細胞でも産生されるが、これらはそれぞれ Gla 残基を 10 個および 5 個有し分子量 10,000 お

よび 80,000 のタンパクである。protein S は、ビタミン K₁ によって分泌や活性が影響されないが、そのきつ抗剤であるワルファリンは、分泌も活性も抑制する。protein S は、産生後細胞内に蓄えられることなく速やかに細胞外に分泌されることからワルファリンは protein S の産生を抑制すると思われる。この抑制作用は、ビタミン K₁ で打ち消されるので、ビタミン K₁ は Gla 化だけでなく産生にも影響を及ぼしていると思われる。ビタミン K₁ だけでは分泌や活性に影響を及ぼさないのは、おそらく培養液中の牛胎児血清中に 10⁻⁹ M 以上のビタミン K₁ が含まれるためその効果が現れないのではないと思われる。遺伝的に protein S が欠損している子供に重篤な osteopenia や骨量の減少が見られており³⁶⁾、骨の石灰化に重要な役割をしていることが推測されるが、詳細は明らかではない。

MGP は、オステオカルシン同様 1,25(OH)₂D₃ によって mRNA が発現され産生が促進されるが、その発現の時期および反応する濃度はオステオカルシンと異なっている。たとえば、ラットの骨肉腫細胞では、オステオカルシンは、1,25(OH)₂D₃ 処理後 48 h に最高の mRNA の発現と産生がみられるが、MGP は、処理の後半になって mRNA の発現がみられ 7 日目が最大の産生量である。さらにオステオカルシン産生の 1,25(OH)₂D₃ 至適濃度は MGP のそれより 1/100 低い濃度である³⁴⁾。MK-4 が MGP 産生にどのような影響を及ぼすのか明らかではない。

4.2 骨吸収抑制作用に対して

MK-4 による骨吸収抑制作用は、ワルファリンによって影響されないで、Gla 化は関与しない。ではどのような機序で抑制が起こるのだろうか。破骨細胞は大量の細胞の単離が不可能であるので詳しい解析がなされていないが、コラーゲンを分解できるカテプシン K の mRNA レベルを MK-4 が減少させるので、遺伝情報に影響していることは確かである。この場合 MK-4 が細胞の中に入るのか、また骨芽細胞に見つけられている MK-4 結合タンパクが破骨細胞にもあるのかは不明である。

5 骨量減少抑制作用

閉経後の女性にエストロゲン欠乏により急激な骨量減少がみられる。ラットにおいても卵巣を摘除すると骨量が減少して骨粗鬆症モデルを作ることができる。MK-4 を 10 mg/kg/bodyweight/d を 2 週間投与すると大たい(腿)骨の重さと骨量減少を有意に抑制する。それは metaphysis でさらに顕著に表れる。6 か月間投与すると 3 mg/kg の MK-4 は骨強度および diaphysis のカルシウムおよびヒドロキシプロリン量の減少を改善しており¹⁴⁾、大腿骨中の Gla 残基量が有意に増加したこと

が示唆された。

MK-4による骨芽細胞による *in vitro* の石灰化促進作用は、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ によって著しく促進される³⁷⁾。さらに臨床試験結果でも血中ビタミン D_3 レベルの高い人の方が顕著な骨量改善が認められている¹³⁾。卵巣摘出ラットにおいても飼料にビタミン D_3 を添加して血中 25-OH ビタミン D_3 が高値を示す群が、ビタミン D_3 非添加群に比べて MK-4 による骨量減少抑制効果が発揮されやすいことが報告されており³⁸⁾、MK-4 の特異な作用である。MK-4 の骨量減少抑制作用は、大腿骨の近位端、骨幹部、遠位端のうちいずれの部位でもみられるが、皮質骨に富むその作用が明確であり、MK-4 は主に皮質骨に作用すると思われる。さらに MK-4 はステロイドによって誘導される骨量減少にも有意な抑制を示した³⁹⁾。

6 その他の作用

6.1 カルシウム吸収促進作用

ラットに食塩負荷を行うと尿およびふん(糞)中へのカルシウムの排せつが増えてカルシウムバランスは負に傾く。MK-4 を、1 mg および 10 mg/kg を 5 週間投与すると糞中へのカルシウム排せつが抑制され、1 mg では

ほぼ正常に、10 mg では正の方向にシフトする。これは腸管のカルシウム吸収の低下を MK-4 が改善したことによることが十二指腸の腸管反転モデルで確認された⁴⁰⁾。腸管のカルシウム吸収を促進する 1α -ビタミン D_3 とほぼ同程度の作用がを示しており、腸管からのカルシウム吸収能の促進というビタミン K の新たな作用が判明した。しかし MK-4 単独で起こるのではなく腸管に存在しているビタミン D_3 を介する可能性も考えられる。

6.2 アポトーシス

ビタミン K_2 はレチノイン酸とは異なる機構でヒト白血球細胞の分化を誘導する⁴¹⁾。その濃度は $10^{-7} \sim 10^{-6}$ M である。フィチル基を有するビタミン K_1 や側鎖のないビタミン K_3 に活性がないことから、ゲラニルゲラニオール側鎖が作用部位ということになる。このゲラニルゲラニオールは、骨吸収抑制作用のほかにも種々の白血球細胞や大腸がん(癌)細胞にたいし典型的なアポトーシスを誘導することが最近判明した⁴²⁾。一方イソプレネ側鎖 3 個のファルネソールはアポトーシス誘導能は示さない。ゲラニルゲラニオールは経時的に、細胞質へついで核内に入りタンパク質に取り込まれ、c-myc 遺伝子の発現が減少し、ついでアポトーシス誘導を阻害する

Fig. 6 Putative Active Site on Bone Remodeling. Geranylgeranyl side chain affects on osteoclast formation and activation. Whereas quinon skeleton with one double bond side chain at 3 position affected on *in vitro* mineralization by osteoblasts.

bcl-2 が減少する。またシグナル伝達を介するカルレチキュリンの発現も減少する。ウサギ破骨細胞でもMK-4 はアポトーシスを誘導するがビタミン K₁ では他の細胞と同じように誘導しないことが久米川らによって最近報告された⁴³⁾。MK-4 による骨吸収抑制作用は、破骨細胞のアポトーシスが一部に関与していることが示唆された。

6・3 増殖に対する作用

MK-4 はヒト骨肉腫細胞 (HOS-TE85) の増殖を抑制するが⁴⁴⁾ 正常骨芽細胞の増殖には影響しない。

その他に proto-oncogene である AX1 のレセプターリガンドとして grow arrest specific gene 6 (gas 6) が最近見つかった⁴⁵⁾ が、ビタミン K はこの活性を増加する。N 末のペプチドの抗体との結合が減少しており、この部分に Gla 残基が多いことから、Gla 残基が活性に関与していると思われる。このようにビタミン K は基本的な細胞機能に関与していることも最近になって報告されるようになった。

7 おわりに

MK-4 は一つの化合物で異なった作用部位で骨吸収抑制と骨形成促進と言う二つの作用を持つユニークな化合物である (Fig. 6)。しかし生体内ではβ酸化で代謝されていくのでキノン骨格と側鎖に切れて、作用することはないらしい。また、納豆には MK-7 が非常に多く含まれており、納豆摂取により血中 MK-7 レベルが著しく高くなって、比較的長くこのレベルが保たれる。しかし MK-7 から MK-4 に代謝されるという事実は現在までのところないので、納豆消費量と骨折率が負の関係にあるという疫学的報告の科学的根拠は乏しい。皮質骨および柱状骨にビタミン K₁ および K₂ がビタミン K の貯蔵場所である肝臓と同程度検出されており⁴⁶⁾ ビタミン K の骨代謝での役割が推測できる。

ビタミン K₁ は Gla 化および *in vitro* の石灰化を起こすが破骨細胞には影響を及ぼさない。しかしこれとは反対にビタミン K₁ も MK-4 と同じように骨吸収を抑制するという報告もある⁴⁷⁾。ビタミン K₁ を摂取すると MK-4 の血中レベルが上昇することから⁴⁸⁾、ビタミン K₁ は MK-4 の precursor なのかもしれない。血中ビタミン K₁ レベルは MK-4 の約 10 倍で 10⁻⁹ M の濃度で存在しているが、*in vitro* の実験系でこのような代謝が起こるのは考えづらい。二つの異なる結果は解明されなければならない。

ビタミン K は血液凝固因子として作用するにもかかわらず、最小必要量の 500 倍の MK-4 を投与しても、ラット大動脈内の血液凝固促進は認められずむしろ若干の凝固遅延がみられている。この作用機序も解明されていない。

骨粗鬆症の治療薬は、多数あるがビタミン K₂ のように日本で開発され外国が追随しようとしている治療薬は珍しい。ビタミン K の骨代謝への作用機序の解明は緒についたばかりであり、これからの詳細な解明が待たれる。

(受付: 1996 年 1 月 10 日, 受理: 1996 年 2 月 6 日)

文 献

- 1) J. Stenflo, P. Fernlund, W. Egan, P. Roepstovff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71, 2730 (1974).
- 2) P.V. Hauschka, J.B. Lian, P.M. Gallop, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 3925 (1975).
- 3) J.H. Bouckaert, A.H. Said, *Nature*, 185, 849 (1960).
- 4) P.A. Price, J.W. Poser, N. Raman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 3374 (1976).
- 5) J.P. Hart, M.J. Shearer, L. Klenerman, A. Catterall, J. Reeve, P.N. Sambrook, R.A. Dodds, L. Bintensky, J. Chayen, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60, 1268 (1985).
- 6) L. Bintensky, J.P. Hart, A. Catterall, S.J. Hodges, M.J. Pilkington, J. Chayen, *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 70B, 663 (1988).
- 7) S.J. Hodges, M.J. Pilkington, T.C.B. Stamp, A. Catterall, M.J. Shearer, L. Bintensky, J. Chayen, *Bone*, 12, 387 (1991).
- 8) S.J. Hodges, K. Akesson, P. Vergnaud, K. Obrant, P.D. Delmas, *J. Bone Miner. Res.*, 8, 1241 (1993).
- 9) L. Plantalech, M. Guillaumont, P. Vergnaud, M. Leclercq, P.D. Delmas, *J. Bone Miner. Res.*, 6, 1211 (1991).
- 10) P. Szuc, M.C. Chapuy, P.J. Meunier, P.D. Delmas, *J. Clin. Invest.*, 91, 1769 (1993).
- 11) M.H.J. Knapen, K. Hamulyak, C. Vermeer, *Ann. Intern. Med.*, 111, 1001 (1989).
- 12) M.H.J. Knapen, K.G. Jie, K. Hamulyak, C. Vermeer, *Calcif. Tissue Int.*, 53, 81 (1993).
- 13) 折茂 肇, 藤田拓男, 小野村敏信, 井上哲朗, 串田一博, 白木正孝, 臨床評価, 20, 45 (1992).
- 14) Y. Akiyama, K. Hara, I. Ohkawa, T. Tajima, *Jpn. J. Pharmacol.*, 62, 145 (1993).
- 15) Y. Akiyama, K. Hara, A. Matsumoto, S. Takahashi, T. Tajima, *Biochem. Pharmacol.*, 49, 1801 (1995).
- 16) K. Hara, Y. Akiyama, T. Tajima, M. Shiraki, *J. Bone Miner. Res.*, 8, 535 (1993).
- 17) Y. Koshihara, K. Hoshi, M. Shiraki, *Biochem. Pharmacol.*, 46, 1355 (1993).
- 18) K. Hara, Y. Akiyama, T. Nakamura, S. Murota, I. Morita, *Bone*, 16, 179 (1995).
- 19) Y. Akiyama, K. Hara, T. Tajima, S. Murota, I. Morita, *Eur. J. Pharmacol.*, 263, 181 (1994).
- 20) 腰原康子, *Osteoporosis Japan*, 印刷中
- 21) 高崎育子, 北島 勲, 丸山征郎, 酒井 達, 飛騨隆之, 中谷一泰, 日本骨代謝学会雑誌, 13, 49 (1995).
- 22) P.V. Hauschka, S.A. Car, *Biochemistry*, 21, 2538 (1982).

- 23) M.J. Shearer, *The Lancet*, **345**, 229 (1995).
- 24) A. Morrison, J. Shine, J.-C. Fragonas, V. Verkest, M.L. McMenemy, J.A. Eisman, *Science*, **246**, 1158 (1989).
- 25) Y. Koshihara, K. Hoshi, M. Shiraki, *Calcif. Tissue Int.*, in press.
- 26) K. Hoshi, Y. Koshihara, *J. Bone Miner. Res.*, **9** (sup. 1), S173 (1994).
- 27) C. Desbois, K. Hagihara, G. Pinero, B. Boyce, J. Bonadio, K.F. Iseng, R. Goulet, S. Goldstein, E. Loyer, A. Bradley, G. Karsenty, *J. Bone Miner. Res.*, **10** (sup. 1), S139 (1995).
- 28) R. Feteih, M.S. Tassinari, J.B. Lian, *J. Bone Miner. Res.*, **5**, 885 (1990).
- 29) J.M. Pettifor, R. Benson, *J. Pediatr.*, **86**, 459 (1975).
- 30) J. Warkany, *Am. J. Dis. Child.*, **129**, 287 (1995).
- 31) J.G. Hall, R.M. Pauli, K.M. Wilson, *Am. J. Med.*, **68**, 122 (1980).
- 32) G.R. Mundy, J.W. Poser, *Calcif. Tissue Int.*, **35**, 164 (1983).
- 33) C. Chenu, S. Colicci, M. Grano, P. Zigrino, R. Barattolo, G. Zambonin, N. Baldini, P. Vergnound, P.D. Delmas, A.Z. Zallone, *J. Cell Biol.*, **127**, 1149, (1994).
- 34) J.D. Fraser, P.A. Price, *Calcif. Tissue Int.*, **46**, 270 (1990).
- 35) C. Maillard, M. Berruyer, C.M. Serre, M. Dechanne, P.D. Delmas, *Endocrinology*, **130**, 1599 (1992).
- 36) E.Y. Pan, E.D. Gomperts, R. Millen, V. Gilsanz, *Thromb. Res.*, **58**, 221 (1990).
- 37) 腰原康子, 星 和子, 白木正孝, 医学のあゆみ, **161**, 439 (1992).
- 38) 原久仁子, 秋山康博, 富宇賀孝, 小林正敏, 中村哲也, 田島鉄弥, 日本薬理学雑誌, **104**, 101 (1994).
- 39) K. Hara, Y. Akiyama, I. Ohkawa, T. Tajima, *Bone*, **14**, 813 (1993).
- 40) 原久仁子, *Osteoporosis Japan* 印刷中
- 41) I. Sakae, S. Hashimoto, M. Oda, T. Hida, S. Oh-sawa, S. Nakajo, K. Nakaya, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **205**, 305 (1994).
- 42) 中谷一泰, 生化学, **67**, 525 (1995).
- 43) 久米川正好, *Osteoporosis Japan* 印刷中.
- 44) Y. Akedo, T. Hosoi, S. Inoue, A. Ikegami, Y. Mizuno, M. Kaneki, T. Nakamura, Y. Ouchi, H. Orimo, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **187**, 814 (1992).
- 45) B.C. Varnum, C. Young, G. Elliott, A. Garcia, T.D. Bartley, Y.-W. Fridell, R.W. Hunt, G. Trail, C. Clogston, R.J. Toso, D. Yanagihara, L. Bennet, M. Sylber, L.A. Merewether, A. Tseng, E. Esobar, E.J. Liu, H.K. Yamane, *Nature*, **373**, 623 (1995).
- 46) S.J. Hodges, J. Bejue, M. Leclercg, P.D. Delmas, *J. Bone Miner. Res.*, **8**, 1005 (1993).
- 47) K. Notoya, K. Yoshida, Y. Shirakawa, S. Taketomi, M. Tsuda, *Bone*, **16**, 349s (1995).
- 48) H.H.W. Thijssen, M.J. Drijt-Reijnders, *Br. J. Nutr.*, **72**, 415 (1994).
- 49) P.V. Hauschka, J.B. Lian, D.E. Cole, C.M. Gundberg, *Physiol. Rev.*, **69**, 990 (1989).

[総説] ビタミンDの構造と活性相関

岡野 登志夫

神戸薬科大学 衛生化学研究室
(〒658 神戸市東灘区本山北町4-19-1)

ビタミンD3の活性型である $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ は、ビタミンD3に特徴的な内分泌系を介して多彩な生理作用を発揮する。この内分泌系は、小腸や骨などカルシウム代謝調節にあずかるのみならず、免疫系や、正常あるいは癌細胞の増殖・分化過程、あるいは様々な内分泌ホルモン産生細胞の機能にも関係している。 $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ の構造修飾、特に側鎖やA環の構造を修飾することにより、様々な生理機能をもつビタミンD誘導体を産みだすことができる。ビタミンD内分泌系では、ビタミンD結合蛋白質(DBP)とビタミンD受容体(VDR)が $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ の活性発現に重要な働きをする。従って、これら蛋白質に対する結合性を通してビタミンD誘導体の構造と活性相関を研究することはとても有意義であり、ビタミンD内分泌系の詳細な仕組みや難治性疾患(骨粗鬆症、腎性骨異栄養症、癌など)の治療薬開発のコンセプトを理解する道ともなる。

(連絡者: 岡野登志夫) Vol. 45, No. 5, 415 (1996).

[総説] ビタミンE輸送タンパク質と先天性ビタミンE欠乏症

新井 洋由・有田 誠・井上 圭三
東京大学 薬学部 衛生化学・裁判化学教室 (〒113 東京都文京区本郷7-3-1)

ビタミンE ($\alpha\text{-tocopherol}$) は生体膜を酸素ストレスから防御する脂溶性の抗酸化物質である。天然には8種類のビタミンE同族体が存在し、哺乳動物はこれらを食餌から摂取しているが、動物体内には $\alpha\text{-tocopherol}$ のみが蓄積している。摂取されたビタミンEの体内動態が調べられた結果、 $\alpha\text{-tocopherol}$ を選択的に保持する機能は肝臓にあることが分かったが、こうした現象の分子レベルでのメカニズムは全く解明されていなかった。我々は $\alpha\text{-tocopherol}$ と特異的に結合する蛋白質($\alpha\text{-tocopherol transfer protein}$, αTTP)をラット肝臓サイトゾール中に見だし、その精製、遺伝子クローニングに成功した。さらに最近、 αTTP が先天性ビタミンE欠乏症の原因遺伝子であることを証明した。こうした発見により、 αTTP がビタミンE同族体の識別や、血液中のビタミンE濃度の決定などを司る重要な因子であることが明らかになった。

(連絡者: 新井洋由) Vol. 45, No. 5, 425 (1996).

[総説] ビタミンKと骨代謝

腰原 康子

(財) 東京都老人総合研究所 生体情報部門 (〒173 東京都板橋区栄町35-2)

最近、 γ -カルボキシラーゼの補助因子であるビタミンKが骨代謝を調節していることを示唆する論文が、多数報告されている。ビタミンK2、そのうちイソプレノ側鎖4個を持つメナキノ4は、骨吸収抑制作用と石灰化促進作用の二つの作用を有すが、ビタミンK1は石灰化促進作用のみである。骨代謝における二つの重要な作用を持つメナキノ4は、最近新しい骨粗鬆症治療薬として開発された。

本総説では、これまで明らかにされたビタミンKの骨代謝におけるメカニズムを述べるとともに、骨代謝以外でのビタミンKの作用にも言及する。

(連絡者: 腰原康子) Vol. 45, No. 5, 435 (1996).