

機関番号：24402

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591101

研究課題名 (和文) 副甲状腺の腫瘍化機構とカルシウム感知受容体の意義

研究課題名 (英文) Calcium-sensing receptor agonist inhibits parathyroid proliferation

研究代表者

今西 康雄 (IMANISHI YASUO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：50326253

研究成果の概要 (和文)：シナカルセト塩酸塩は、カルシウム受容体 (CaR) をアロステリックに活性化し、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌を抑制する。原発性副甲状腺機能亢進症モデルマウスを用い、シナカルセト塩酸塩の副甲状腺細胞増殖抑制作用について検討したところ、過形成の部位のみならず、アデノーマ様に CaR の低下した副甲状腺においても細胞増殖抑制作用を呈し、副甲状腺細胞増殖による病態の進行を抑制することが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Cinacalcet HCl (Cinacalcet), a type II calcimimetic compound, suppresses PTH secretion from parathyroid cells in both primary and secondary hyperparathyroidism. Effect of cinacalcet on parathyroid cell proliferation was analyzed in a transgenic mouse model of primary hyperparathyroidism (PC2), in which parathyroid-targeted overexpression of the cyclin D1 oncogene causes chronic biochemical hyperparathyroidism and parathyroid cell hyperplasia. Cinacalcet was mixed into the rodent diet (1 mg/g) and orally administered to 80 weeks-old PC2 mice for 10 days before sacrifice. Compared to untreated PC2 mice, cinacalcet significantly suppressed both serum calcium and PTH. The ratio of BrdU positive cells was significantly increased in untreated PC2 mice compared to wild type mice, and was significantly suppressed by cinacalcet. These data suggest that cinacalcet suppressed both serum PTH level and parathyroid cell proliferation in vivo in this model of primary hyperparathyroidism, and may in part suppress primary hyperparathyroidism by suppressing parathyroid cell proliferation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：副甲状腺アデノーマ、2次性副甲状腺機能亢進症、副甲状腺ホルモン

## 1. 研究開始当初の背景

原発性副甲状腺機能亢進症は2次性骨粗鬆症のひとつとして知られ、高齢社会の中で易骨折性を来す疾患としてあげられる。また、2次性副甲状腺機能亢進症は多くの維持透析患者において認められ、易骨折性を呈するのみではなく、カルシウム(Ca)・リン(P)代謝の異常を介して生命予後にも影響を及ぼしていることが知られている。原発性、2次性いずれの副甲状腺機能亢進症においても、原因となる副甲状腺腫瘍は体細胞突然変異を繰り返し生じることで増殖優勢となり、結果として副甲状腺ホルモン(PTH)の分泌過剰状態が発生することが示されている。一方、近年開発されたシナカルセトは、副甲状腺細胞膜上に存在するカルシウム感受容体(CaR)のアゴニストであり、PTHの分泌を抑制する。

## 2. 研究の目的

がん遺伝子の副甲状腺組織特異的な過剰発現により副甲状腺細胞増殖能が亢進している原発性副甲状腺機能亢進症モデルマウスにおいて、カルシウム感受容体アゴニストであるシナカルセトが副甲状腺細胞の増殖を抑制できるかについて検討を行う。

## 3. 研究の方法

アデノマ様にカルシウム感受容体の発現低下が認められる原発性副甲状腺機能亢進症モデルマウス(PC2)を用い、シナカルセト塩酸塩の副甲状腺細胞増殖抑制作用について検討した。80週齢のPC2マウスに対し、シナカルセト塩酸塩の混餌投与を10日間行った。投与後半の5日間に浸透圧ポンプでBrdUを持続投与し、犠牲死後副甲状腺を抗BrdU抗体で染色し、染色陽性細胞率を細胞増殖の指標とした。

本研究においては、動物に苦痛を与えないように配慮し、屠殺はエーテル麻酔下で施行するなど、大阪市立大学医学部動物実験施設利用の手引きに準じて執り行われた。

## 4. 研究成果

混餌投与によりPC2マウスの血清PTH、Ca値はコントロールレベルまで低下した(図1)。副甲状腺におけるBrdU陽性細胞率はコントロールマウスで $0.7 \pm 0.1\%$  (mean  $\pm$  SE)であった。PC2マウスでは $9.5 \pm 3.1\%$ と有意に上昇を認め、混餌投与により $1.2 \pm 0.2\%$ まで有意に低下した(図2)。以上より、アデノマ様にCaRの低下した副甲状腺においてもシナカルセトは細胞増殖抑制作用を呈し、副甲状腺細胞増殖による病態の進行を抑制することが示唆された。

図1. マウス血清データの変化

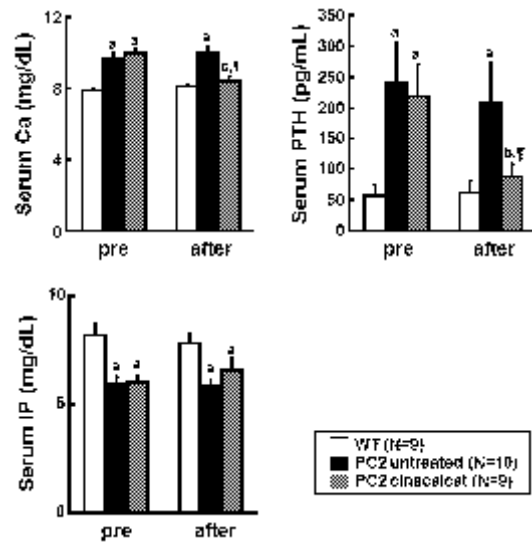
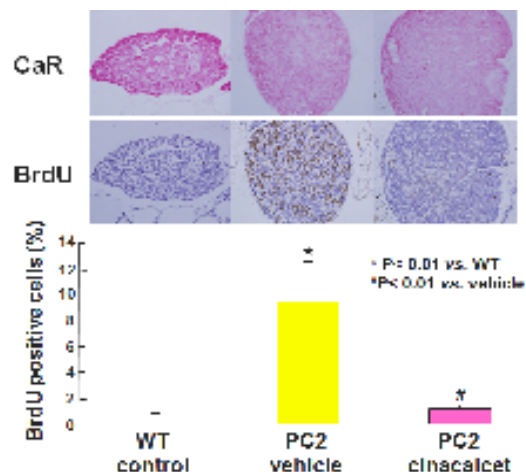


図2. Cinacalcet 混餌投与による副甲状腺細胞増殖抑制作用



cyclin D1 癌遺伝子が高発現し増殖能が亢進している副甲状腺においては、シナカルセトの標的分子であるカルシウム感受容体の発現が低下している。それにもかかわらず、シナカルセトはPTH分泌抑制作用のみならず、副甲状腺細胞増殖抑制作用を持つことが示された。

シナカルセトは、副甲状腺細胞増殖抑制作用を介して原発性副甲状腺機能亢進症の進展を抑制することが示唆され、2次性副甲状腺機能亢進症治療薬としてのみではなく、原発性副甲状腺機能亢進症治療薬としても有効と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Kurajoh M, Inaba M, Okuno S, Nagayama H, Yamada S, Imanishi Y, Ishimura E, Shoji S, Yamakawa T, Nishizawa Y: Reduction of whole PTH/intact PTH ratio as a predictor of bone metabolism in cinacalcet treatment of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism, *Osteoporos Int* 2011, 22:923-930, 査読有
- ② Yamada S, Inaba M, Okada S, Imanishi Y, Mori K, Emoto M, Ishimura E, Nishizawa Y: Association of glycated albumin, but not glycated hemoglobin, with calcaneus quantitative ultrasound in male hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism* 2010, 59:390-394, 査読有
- ③ Tamori A, Enomoto M, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Sakaguchi H, Habu D, Shiomi S, Imanishi Y, Kawada N: Add-on combination therapy with adefovir dipivoxil induces renal impairment in patients with lamivudine-refractory hepatitis B virus, *J Viral Hepat* 2010, 17:123-129, 査読有
- ④ Takada J, Miki T, Imanishi Y, Nakatsuka K, Wada H, Naka H, Yoshizaki T, Iba K, Beck TJ, Yamashita T: Effects of raloxifene treatment on the structural geometry of the proximal femur in Japanese women with osteoporosis, *J Bone Miner Metab* 2010, 28:561-567, 査読有
- ⑤ Okamoto K, Inaba M, Furumitsu Y, Ban A, Mori N, Yukioka K, Imanishi Y, Nishizawa Y: Beneficial effect of risedronate on arterial thickening and stiffening with a reciprocal relationship to its effect on bone mass in female osteoporosis patients: a longitudinal study, *Life Sci* 2010, 87:686-691, 査読有
- ⑥ Ishii A, Imanishi Y, Kurajoh M, Nagata Y, Kobayashi K, Miki T, Inaba M, Nishizawa Y: The administration of an active vitamin D(3) analogue reduced the serum concentrations of 1-84 and truncated parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib patients, *Endocr J* 2010, 57:609-614, 査読有
- ⑦ Ishii A, Imanishi Y, Kobayashi K, Hashimoto J, Ueda T, Miyauchi A, Koyano HM, Kaji H, Saito T, Oba K, Komatsu Y, Kurajoh M, Nagata Y, Goto H, Wakasa K, Sugimoto T, Miki T, Inaba M, Nishizawa Y: The levels of somatostatin receptors in causative tumors of oncogenic osteomalacia are insufficient for their agonist to normalize serum phosphate levels, *Calcif Tissue Int* 2010, 86:455-462, 査読有
- ⑧ Inaba M, Kurajoh M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Mori K, Ishimura E, Yamakawa T, Nishizawa Y: Poor muscle quality rather than reduced lean body mass is responsible for the lower serum creatinine level in hemodialysis patients with diabetes mellitus, *Clin Nephrol* 2010, 74:266-272, 査読有
- ⑨ Ohata Y, Yamamoto T, Mori I, Kikuchi T, Michigami T, Imanishi Y, Satomura K, Ida S, Ozono K: Severe arterial hypertension: a possible complication of McCune-Albright syndrome, *Eur J Pediatr* 2009, 168:871-876, 査読有
- ⑩ Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Imanishi Y, Kitazawa R, Nariai Y, Araki A, Kobayashi K, Inaba M, Maruyama R, Yamaguchi T, Sugimoto T: Osteosarcoma in a pregnant patient with McCune-Albright syndrome, *Bone* 2009, 45:603-608, 査読有
- ⑪ Bando H, Hashimoto N, Hirota Y, Sakaguchi K, Hisa I, Inoue Y, Imanishi Y, Seino S, Kaji H: Severe hypophosphatemic osteomalacia with fanconi syndrome, renal tubular acidosis, vitamin D deficiency and primary biliary cirrhosis, *Intern Med* 2009, 48:353-358, 査読有
- ⑫ Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, Nishizawa Y: Cinacalcet in hyperfunctioning parathyroid diseases, *Ther Apher Dial* 2009, 13 Suppl 1:S7-S11, 査読有
- ⑬ Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, Nishizawa Y: Animal models of hyperfunctioning parathyroid diseases for drug development, *Expert Opin Drug Discov* 2009, 4:727-740, 査読有
- ⑭ Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, Nishizawa Y: Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008, 69:189-196, 査読有
- ⑮ Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y: Serum Levels of TRAP5b, a New Bone Resorption Marker Unaffected by Renal Dysfunction, as a Useful Marker of Cortical Bone Loss in Hemodialysis Patients, *Calcif Tissue Int* 2008, 82:278-287, 査読有
- ⑯ Riches PL, Imanishi Y, Nakatsuka K, Ralston SH: Clinical and Biochemical Response of TNFRSF11A-Mediated Early-Onset Familial Paget Disease to Bisphosphonate Therapy, *Calcif Tissue Int* 2008, 83:272-275, 査読有
- ⑰ Kurajoh M, Inaba M, Yamada S, Imanishi Y, Tsuchida T, Ishimura E, Nishizawa Y: Association of increased active PTH(1-84) fraction with decreased GFR and serum Ca in predialysis CRF patients: modulation by serum 25-OH-D, *Osteoporos Int* 2008, 19:709-716, 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① Nagata Y, Coexpressions of FGF-23 and MEPE in causative tumors of oncogenic osteomalacia, ASBMR 32nd Annual Meeting, 2010/10/16, Metro Toronto Convention Center
- ② Kurajoh M, Reduction of Whole PTH/Intact PTH Ratio is a Predictor of Bone Metabolism by Cinacalcet Treatment in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism, ASBMR 32nd Annual Meeting, 2010/10/16, Metro Toronto Convention Center
- ③ Imanishi Y, Suppression of Circulating Fibroblast Growth Factor-23 by Cinacalcet in Patients with Primary Hyperparathyroidism, 12th European Congress of Endocrinology, 2010/4/27, Prague Congress Centre
- ④ Ishii A, Octreotide therapies were unable to improve hypophosphatemia in oncogenic osteomalacia, 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), 2010/3/28, Kyoto International Conference Center
- ⑤ Kurajoh M, Regulation of Circulating Fibroblast Growth Factor-23 by parathyroid hormone in Patients with Primary Hyperparathyroidism, 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010), 2010/3/28, Kyoto International Conference Center
- ⑥ Ishii A, Expressions of Somatostatin Receptors on Responsible Tumors are Insufficient for Their Agonist to Normalize Serum Phosphate Levels in Oncogenic Osteomalacia, ASBMR 31th Annual Meeting, 2009/9/14, Colorado Convention Center
- ⑦ Kurajoh M, Cinacalcet Suppresses Circulating Fibroblast Growth Factor-23 in Patients with Primary Hyperparathyroidism, ASBMR 31th Annual Meeting, 2009/9/13, Colorado Convention Center
- ⑧ Imanishi Y, Activation of Calcium-Sensing Receptor Accelerates Amino-terminal Truncation of Human Parathyroid Hormone (1-84) in the Patients with Primary Hyperparathyroidism, ASBMR 31th Annual Meeting, 2009/9/12, Colorado Convention Center

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今西 康雄 (IMANISHI YASUO)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：50326253

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし