

令和 5 年 4 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16525

研究課題名(和文) 副腎由来代謝産物に着目した新規骨粗鬆症診断バイオマーカーの確立

研究課題名(英文) Establishment of novel biomarker for osteoporosis focusing on adrenal-derived metabolites

研究代表者

馬越 真希 (Yokomoto-Umakoshi, Maki)

九州大学・医学研究院・特別研究員(RPD)

研究者番号：20789672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：原発性アルドステロン症や褐色細胞腫と骨粗鬆症との関連性を見出した。メンデルランダム化研究により副腎アンドロゲンの骨保護作用を報告し、生理的条件下での副腎由来ホルモンにおける骨代謝への影響を明らかにした。網羅的ステロイドミクス解析を実施し、クッシング症候群における副腎由来ステロイド代謝物の骨粗鬆症への関与を検討した。特に閉経前女性のクッシング症候群患者では、特徴的なステロイドプロファイルを呈し、副腎腫瘍はグルココルチコイドとミネラルコルチコイド代謝産物を産生し、骨量低下に關与すること、グルココルチコイド過剰は付随副腎を萎縮させて副腎アンドロゲン産生は抑制し、骨質劣化に關与することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

主要な内分泌臓器である副腎は、内外のストレスにตอบสนองしてホルモンを分泌し、生体の恒常性を維持している。副腎は3層構造を呈する皮質と髄質より構成され、皮質では層特異的にステロイドホルモン(ミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎アンドロゲン)が産生され、髄質ではカテコールアミンが産生される。ホルモン過剰状態では、ストレス応答性が破綻し、様々な加齢性疾患を引き起こす。コルチゾールの過剰はステロイド骨粗鬆症を引き起こすことはよく知られているが、その他のホルモンの骨代謝への影響は明らかではなかった。本研究により、多様な副腎由来代謝産物が協調して骨粗鬆症の進展に影響していることが明らかになった。

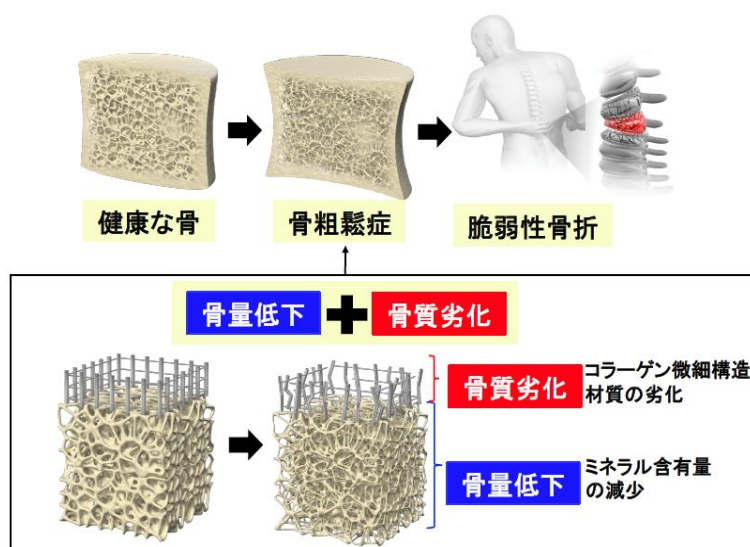
研究成果の概要(英文)：We found an association of primary aldosteronism and pheochromocytoma with osteoporosis. We also demonstrated the protective effects of adrenal androgens in a Mendelian randomization study, suggesting effects of adrenal-derived hormones on bone metabolism under physiological conditions. Comprehensive steroidomics analysis was performed to investigate the involvement of adrenal-derived steroid metabolites in osteoporosis in Cushing's syndrome. We found that adrenal tumors produce glucocorticoid and mineralocorticoid metabolites, which are associated with bone loss, and that glucocorticoid excess atrophies the adrenal glands and suppresses adrenal androgen production, which is associated with bone quality deterioration.

研究分野：副腎、骨代謝

キーワード：副腎 骨粗鬆症 ステロイド

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症は骨強度の低下により骨折リスクが増加する疾患で、骨折を契機に生活の質や生命予後が著しく低下する。骨粗鬆症は加齢や性ホルモン欠乏に起因する「原発性」と特定の原因疾患に起因する「続発性」に分類され、続発性は原因疾患の治療によって骨強度の改善が見込める。主要な内分泌臓器である副腎は、ストレスに応じて副腎由来ホルモンを分泌して生体の恒常性を維持している。皮質と髄質より構成され、皮質は3層構造(球状層、束状層、網状層)を呈し、層特異的にアルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲンが産生され、髄質ではカテコールアミンが産生される。従来、コルチゾールは「ステロイド骨粗鬆症」をもたらし、続発性骨粗鬆症の代表的な原因疾患として知られている。一方でその他の副腎由来ホルモンでは、例えば、カテコールアミンによる交感神経活性化が骨リモデリングを負に制御するが、ヒトにおいて骨粗鬆症の進展に影響するかは解明されていない。



(図1) 骨粗鬆症は骨量低下と骨質劣化により規定される

2. 研究の目的

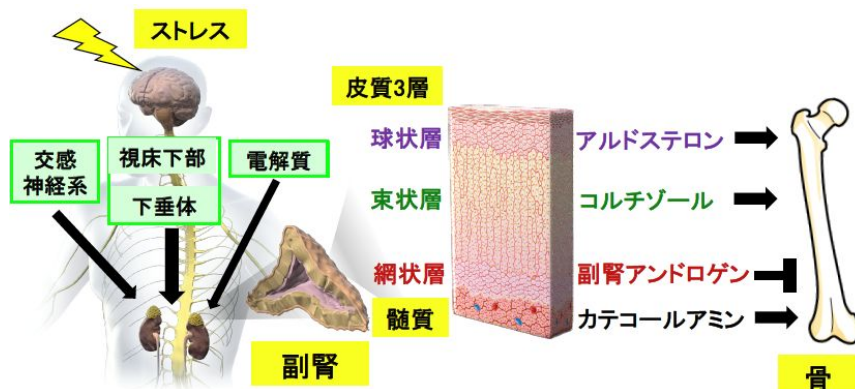
以上の背景を踏まえて、副腎由来ホルモンの骨粗鬆症の進展における病態生理的意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

観察研究により、機能的副腎腫瘍と骨粗鬆症との関連性を検討した。生理的条件下での副腎由来ホルモンが骨粗鬆症に因果関係を有するかを検討するため、メンデルランダム化研究を実施した。さらに LC/MS/MS 法を用いた網羅的ステロイドミクス解析により、クッシング症候群患者における副腎由来ステロイド代謝産物を測定し、骨粗鬆症との関連性を検討した。

4. 研究成果

原発性アルドステロン症では約 30%に代表的な脆弱性骨折である椎体骨折を認め、対照群である非ホルモン産生性副腎腫瘍と比較して高率であった。アルドステロン過剰の重症度のみならず、糖質コルチコイド終末代謝産物であるコ



(図2) 副腎由来ホルモンと骨粗鬆症の関連

ルチゾールが骨折リスクに関連していた。褐色細胞腫では、約 40%に椎体骨折を認め、対照群と比較して約 5 倍高率であったこと、腫瘍摘出術後に骨量は有意に改善したことより、続発性骨粗鬆症の原因であることを明らかにした。また、骨粗鬆症と動脈硬化は相伴って進行することが知られ、分子レベルでの「骨-血管連関」の存在が明らかにされつつある。褐色細胞腫において骨粗鬆症と動脈硬化はしばしば併存し、それにはカテコールアミン濃度が関与することを見出し、副腎由来ホルモンは異所性骨化ともいえる動脈硬化の進展にも重要な役割を担っていることを解明した。一方で、褐色細胞腫における骨折リスクは、骨量だけに規定されないことに着目した。骨強度は骨量と骨質によって規定され、骨質はコラーゲンの微細構造や材質に相当する。酸化・糖化ストレスを促進するカテコールアミン過剰は、主に骨質劣化を介して骨強度の低下に影響するのではないかと考えた。骨微細構造解析である Trabecular bone score を用いて骨質を評価し、褐色細胞腫における骨粗鬆症の進展には、主に骨質劣化が関与することを明らかにした。健常人におけるゲノムワイド関連解析から得られた遺伝子多型を用いて、形質間の因果関係を推論する手法であるメンデルランダム化解析を実施し、副腎アンドロゲンの骨粗鬆症に対する保護的役割を見出した。

LC/MS/MS 法を用いて、網羅的ステロイドミクス解析を実施し、クッシング症候群(コルチゾール産生腫瘍)の患者を対象として、副腎由来ステロイド代謝産物がどのように骨粗鬆症に関与しているのかを検討した。その結果、特に閉経前女性のクッシング症候群患者では、特徴的なステロイドプロファイルを呈しており、副腎腫瘍はグルココルチコイドに加えてミネラルコルチコイド代謝産物(11-デオキシコルチコステロン)を産生し、これは骨量低下に関与すること、グルココルチコイド過剰は付随副腎を萎縮させて副腎アンドロゲン産生は抑制し、これは骨質劣化に関与することが示唆された。一方、女性の主要なアンドロゲンである副腎アンドロゲンは、標的組織で活性型に変換されて非活性化されるため、活性型アンドロゲンの主要な不活性代謝産物であるアンドロステ

ロン・グルクロニドは骨組織での副腎アンドロゲン作用を反映する指標となると考えられた。以上より、クッシング症候群におけるステロイド骨粗鬆症の病態には、副腎腫瘍と萎縮した付随副腎の双方に由来するステロイド代謝物が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katsuhara Shunsuke, Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Matsuda Yayoi, Iwahashi Norifusa, Kaneko Hiroki, Ogata Masatoshi, Fukumoto Tazuru, Terada Eriko, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Impact of Cortisol on Reduction in Muscle Strength and Mass: A Mendelian Randomization Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e1477 ~ e1487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab862	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Iwahashi Norifusa, Matsuda Yayoi, Kaneko Hiroki, Ogata Masatoshi, Fukumoto Tazuru, Terada Eriko, Nakano Yui, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Protective Role of DHEAS in Age-related Changes in Bone Mass and Fracture Risk	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e4580 ~ e4592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Hiroki, Umakoshi Hironobu, Ogata Masatoshi, Wada Norio, Iwahashi Norifusa, Fukumoto Tazuru, Yokomoto-Umakoshi Maki, Nakano Yui, Matsuda Yayoi, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Machine learning based models for prediction of subtype diagnosis of primary aldosteronism using blood test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88712-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto Umakoshi Maki, Sakamoto Ryuichi, Umakoshi Hironobu, Matsuda Yayoi, Nagata Hiromi, Fukumoto Tazuru, Ogata Masatoshi, Ogawa Yoshihiro, the Q AND A study group	4. 巻 92
2. 論文標題 Unilateral primary aldosteronism as an independent risk factor for vertebral fracture	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 206 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Fukumoto Tazuru, Matsuda Yayoi, Nagata Hiromi, Ogata Masatoshi, Kawate Hisaya, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 133
2. 論文標題 Pheochromocytoma and paraganglioma: An emerging cause of secondary osteoporosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115221 ~ 115221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto-Umakoshi M., the Q-AND-A study group, Umakoshi H., Ogata M., Fukumoto T., Matsuda Y., Miyazawa T., Sakamoto R., Ogawa Y.	4. 巻 31
2. 論文標題 Coexistence of osteoporosis and atherosclerosis in pheochromocytoma: new insights into its long-term management	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 2151 ~ 2160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-020-05527-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Sakamoto Ryuichi, Fukumoto Tazuru, Ogata Masatoshi, Nakano Yui, Iwahashi Norifusa, Kaneko Hiroki, Mizoguchi Noriko, Hattori Akiko, Miyazawa Takashi, Matsuda Yayoi, Kawate Hisaya, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 142
2. 論文標題 Role of deteriorated bone quality in the development of osteoporosis in pheochromocytoma and paraganglioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115607 ~ 115607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogata Masatoshi, Umakoshi Hironobu, Fukumoto Tazuru, Matsuda Yayoi, Yokomoto Umakoshi Maki, Nagata Hiromi, Wada Norio, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro, the Q AND A Study Group	4. 巻 94
2. 論文標題 Significance of aldosterone gradient within left adrenal vein in diagnosing unilateral subtype of primary aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 24 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukumoto Tazuru, Umakoshi Hironobu, Ogata Masatoshi, Yokomoto-Umakoshi Maki, Matsuda Yayoi, Motoya Misato, Nagata Hiromi, Nakano Yui, Iwahashi Norifusa, Kaneko Hiroki, Wada Norio, Miyazawa Takashi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 106
2. 論文標題 Significance of Discordant Results Between Confirmatory Tests in Diagnosis of Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 e866 ~ e874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokomoto-Umakoshi Maki, Umakoshi Hironobu, Miyazawa Takashi, Ogata Masatoshi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 143
2. 論文標題 Investigating the causal effect of fibroblast growth factor 23 on osteoporosis and cardiometabolic disorders: A Mendelian randomization study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115777 ~ 115777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115777	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yano Chieko, Yokomoto-Umakoshi Maki, Fujita Masamichi, Umakoshi Hironobu, Yano Seiichi, Iwahashi Norifusa, Katsuhara Shunsuke, Kaneko Hiroki, Ogata Masatoshi, Fukumoto Tazuru, Terada Eriko, Matsuda Yayoi, Sakamoto Ryuichi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Coexistence of bone and vascular disturbances in patients with endogenous glucocorticoid excess	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 101610 ~ 101610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2022.101610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------