

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791177

研究課題名(和文) 骨形成不全症の診断、重症度判別における尿中骨代謝マーカーの有用性の確立

研究課題名(英文) Importance of Urinary Bone Resorptive Marker in Diagnosis and Classification of Osteogenesis Imperfecta

研究代表者

長谷川 高誠 (Hasegawa, Kosei)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：90467738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)が乳児期骨形成不全症(OI)の診断上のマーカーとなり得るかどうかについて検討を行った。結果OI乳児の尿中NTX値は健常乳児よりも有意に低い重複を認めた。一方生後1ヶ月時における尿中NTX値は健常児と重複を認めず、身長、体重の大小との関連も認めなかった。このことから生後1ヶ月時の尿中NTX値はOIの診断における参考値となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed whether urinary N-telopeptide of type I collagen become a diagnostic marker of patients with infantile osteogenesis imperfecta. Urinary NTX value in OI patients is significantly lower than that of healthy infant although overlap between two groups was observed. In one month old, urinary NTX value in OI infants is significantly lower than healthy control without overlap and without relation to height and body weight. From these results, urinary NTX value at one month old might become a diagnostic marker of OI infants.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 小児科学

キーワード：骨形成不全症 I型コラーゲン プリジノリン架橋 I型コラーゲン架橋N-テロペプチド

1. 研究開始当初の背景

骨形成不全症 (Osteogenesis Imperfecta: OI) は骨の支柱の役割を果たす I 型コラーゲン分子の形成、修飾の障害や骨芽細胞分化の異常などにより、様々な程度の骨の脆弱性を来す疾患である。OI の診断は易骨折性などの臨床症状からの診断や原因遺伝子の解析が行われることでなされているが、臨床診断および遺伝子診断を用いても依然 100% の診断が出来るわけではない。我々は以前骨形成不全症小児において I 型コラーゲン分子間に形成されるピリジノリン架橋に注目し、ピリジノリン架橋を含んだ骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) が健康人に比して低い事を示した (Hasegawa K et al. JBMM 2008; 26(4): 394-9.)。一方年齢の小さい乳児期において OI 患児の骨吸収マーカーの動態については不明な点が多く、診断的意義を持つかどうか不明である。

2. 研究の目的

乳児期において健康児と OI 患児の、尿中 NTX 値の比較検討を行い、尿中 NTX 値が OI の診断、もしくはスクリーニングにおいてマーカーとなりうるかどうかについての検討を行う。

3. 研究の方法

健康乳児 120 名 (平均月齢 5.0 ヶ月)、OI 患児 30 名 (平均月齢 5.2 ヶ月、I 型 15 名、II 型 3 名、III 型 6 名、IV 型 6 名; 遺伝子診断済は 15 名でいずれも COL1A1, COL1A2 遺伝子に変異あり)。随時尿を対象から採取し、OI 患児では初回のパミドロネート投与前に採尿し、健康

児では夏から秋にかけて健診時に採尿を行い、尿中 NTX の値は尿中クレアチニン値で補正した (単位: nmol BCE/mmol · Cr)。

4. 研究成果

全 OI 患者と健康児との比較では健康児: 2622 ± 1202 , OI: 1363 ± 530 , $p < 0.0001$ と有意に OI 患児において低値であった。また I 型 OI と年齢を合わせた健康児との比較でも健康児: 2218 ± 948 , I 型 OI 1504 ± 553 と有意に低値であったが、健康児との重複を認めた。さらに生後 1 ヶ月時において検討したところ健康児 ($n=45$) 3781 ± 1027 , OI 患児 ($n=8$: type I $n=3$, type III $n=4$, type IV: $n=1$) 1622.46 ± 235 と重複無く、有意に OI 患児において低値で有り、身長や体重などの体格の尿中 NTX 値に関する影響は少なかった。これらの事から乳児期においても OI 患児では尿中 NTX 値は健康児に比べて低値を取るが、生後 1 ヶ月においては健康児と OI 患児における重複が無く、この時期の尿中 NTX 値は OI 患児を診断するに当たっての参考値となり得ると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

長谷川高誠, 【ワンランク上の小児の内分泌疾患 Q&A もうこわくない! 苦手意識を克服!】絶対に見逃がさない! 症例から学ぶ内分泌疾患およびその類縁疾患 また骨折した! 骨形成不全症? それとも虐待? それとも..., 小児科学レクチャー, 査読無し, 2013, 5 巻 3 号

1227-1231

長谷川高誠,【子どもの臨床検査 症候から診断・治療へ】疾患からみる臨床検査の進めかた 骨代謝の異常が疑われるとき,小児科診療,査読無し,2011,74巻,増号,363-369

〔学会発表〕(計14件)

長谷川高誠 骨・カルシウム・リン代謝疾患を診てみませんか? EMICAN symposium 2014.1.11,愛媛大学

長谷川高誠, 山下美保, 田中弘之, 乳児期骨形成不全症患者の尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド値の検討 第47回日本小児内分泌学会学術集会, 2013年10月10日~10月12日, 東京

茂原慶一, 中島久和, 鍋島加名栄, 徳田幸子, 杉原哲, 小坂喜太郎, 藁谷深洋子, 北脇城, 長谷川高誠, 細井創, 胎児CTスキャンを用いた出生前診断が周産期の治療管理に有用であった骨形成不全症III型の2例 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日~10月12日, 東京

Kosei Hasegawa, Miho Yamashita, Hiroyuki Tanaka Comparison of urinary cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen levels between healthy children and patients with osteogenesis imperfecta during infantile period, The Scientific Symposium on Pediatric Bone Disease, Recent Progress in Pediatric Bone Disease, 2013年06月02日, Osaka

Tadashi Moriwake, Daisuke Miyahara, Kosei Hasegawa Severe undermineralisation of skull with dentinogenesis imperfecta, Symposium on Pediatric Bone Disease, Recent Progress in

Pediatric Bone Disease, 2013年06月02日, Osaka

Masanori Takaiwa, Kunihiko Aya, Kosei Hasegawa, Hiroyuki Tanaka, Tsuneo Morishima, Youichi Kondo, Nobuyuki Kodani, Effects of Hexa-D-Arginine on Regulations of Fibroblast Growth Factor 23 and Parathyroid Hormone of Dietary Phosphate Depleted Mice, Symposium on Pediatric Bone Disease, Recent Progress in Pediatric Bone Disease, 2013年06月02日, Osaka

長谷川高誠, 山下美保, 田中弘之, 骨形成不全症患者の低身長に対する成長ホルモン治療 第86回日本内分泌学会学術集会 2013年04月26日~28日, 東京

長谷川高誠, 山下美保, 田中弘之, 森島恒雄 骨形成不全症患者の低身長に対する成長ホルモン治療 第116回日本小児科学会学術集会, 2013年04月19日~21日, 広島

長谷川高誠 骨形成不全症 Update, 2013年01月26日, 第2回福岡若手小児内分泌の会, 福岡

守分正, 宮原大輔, 川田典子, 重光祐輔, 杉峰貴文, 宮井貴之, 高田啓介, 長谷川高誠 第121回日本小児科学会山口地方会 第74回山口県小児科医会学術講演会 O脚・低身長を主訴に受診した Pseudoachondroplasia, 2012年12月9日, 山口

長谷川高誠 小児の骨疾患とその治療 骨形成不全症 Update 札幌小児内分泌検討会 2012年11月02日, 札幌

宮原大輔, 長谷川高誠, 上田晃三, 川田典子, 重光祐輔, 宮井貴之, 杉峰貴文, 高田啓介, 守分

正 Dentinogenesis imperfecta に著明な頭蓋骨
骨化不全を認めた兄妹例の検討 2012 年 09 月
27 日～29 日, 第 46 回小児内分泌学会学術集
会, 大阪

成田鮎子, 高橋郁子, 長谷川高誠, 高橋勉
COL1A2 遺伝子の質的異常による骨形成不全
症の 1 家系 第 46 回小児内分泌学会学術集会
2012 年 09 月 27 日～29 日, 大阪

長谷川高誠 各ライフステージにおける
bone health 小児期の骨の成長と問題点
第 13 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診
分科会 2011 年 11 月 03 日～05 日, 神戸

6 . 研究組織

(1)研究代表者

長谷川 高誠 (HASEGAWA Kosei)

岡山大学 岡山大学病院 助教

研究者番号 : 90467738

(研究協力者)

田中 弘之 (TANAKA Hiroyuki)

岡山済生会総合病院 小児科 部長

山下 美保 (YAMASHITA Miho)

岡山大学 岡山大学病院 助教