

活性型ビタミンDは受容体を介さずに軟骨を形成できる！

ビタミンD合成酵素（*Cyp27b1*）およびビタミンD受容体（*Vdr*）遺伝子欠損マウスの比較から、活性型ビタミンDである $1\alpha, 25\text{-ジヒドロキシビタミンD}_3$ はVdrを介さずに軟骨を形成する

Nongenomic effects of $1\alpha, 25\text{-dihydroxyvitamin D}_3$ on cartilage formation deduced from comparisons between *Cyp27b1* and *Vdr* knockout mice

Biochem Biophys Res Commun. (2017) 483, 359-365. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.139. Epub 2016 Dec 24.

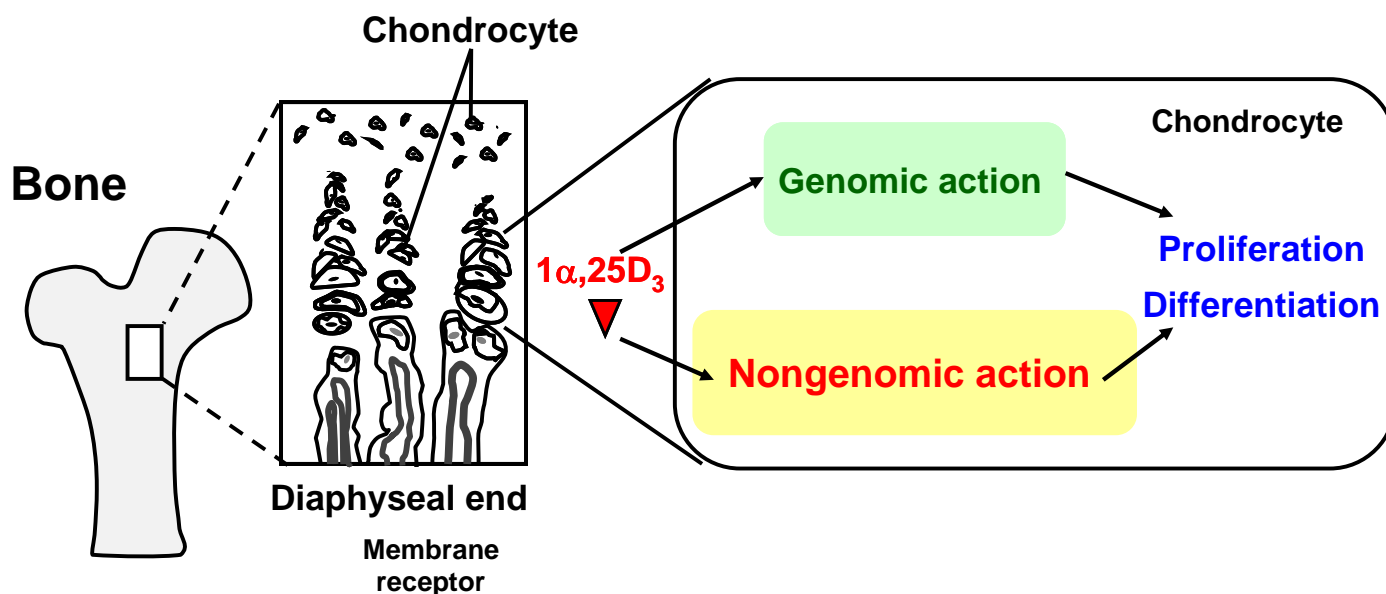
発表者

*廣田佳久(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・助教)
 中川公恵(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・准教授)
 三松史野(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・修士課程(当時))
 澤田夏美(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・博士研究員(当時))
 久保寺登(活性型ビタミンD誘導体研究所・所長)
 鎌尾まや(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・助手)
 津川尚子(大阪樟蔭女子大学・健康栄養学部・健康栄養学科・教授)
 須原義智(芝浦工業大学・システム理工学部・生命科学科・教授)
 榊利之(富山県立大学・工学部・生物工学科・教授)
 *岡野登志夫(神戸薬科大学・薬学部・薬学科・名誉教授)

*責任著者

発表概要

ビタミンDはビタミンD受容体（VDR）を介して様々な生理作用を発揮しますが、近年、ビタミンDがVDRを介さない新たな作用が報告されています。そこで、本研究では活性化ビタミンD（ $1\alpha, 25\text{D}_3$ ）合成の鍵酵素であるCYP27B1の遺伝子欠損マウス（*Cyp27b1^{-/-}*）とVdr欠損マウス（*Vdr^{-/-}*）の表現型を比較しました。その結果、 $1\alpha, 25\text{D}_3$ が軟骨細胞の増殖・分化をVDRを介さずに直接制御していることが示唆されました。



発表のポイント

- 世界的に報告が少ないCyp27b1^{-/-}を作出し、表現型の解析を行いました。
- Cyp27b1^{-/-}とVdr^{-/-}の表現型を比較した結果、脱毛はVdr^{-/-}にのみ認められ、軟骨塊の形成がCyp27b1^{-/-}にのみ認められました。
- 毛周期の維持には、25D₃がビタミンD受容体（Vdr）を介した作用が存在すると考えられます。
- 軟骨形成は1α,25D₃が、Vdrを介さずに、軟骨細胞の増殖や分化を直接制御する作用が存在すると示唆されました。

発表内容

ビタミンDは、腎臓で25-hydroxyvitamin D 1α-hydroxylase (CYP27B1) により1α位が水酸化されて、活性型の1α,25-dihydroxyvitamin D₃ (1α,25D₃) となります。1α,25D₃は、核内に存在するvitamin D receptor (VDR) を介して、カルシウム (Ca) 恒常性の維持や骨形成、細胞の増殖・分化などに重要な役割を果たします。これまでに1α,25D₃産生に必須の鍵酵素であるCYP27B1の遺伝子欠損マウス (Cyp27b1^{-/-}) 作出の報告は世界的に少なく、Cyp27b1^{-/-}とVdr欠損マウス (Vdr^{-/-}) の表現型の違いを詳細に解析した報告はありません。ビタミンDの生理作用に関して、Cyp27b1欠損とVdr欠損による影響を解析することは、1α,25D₃とVDRの各々の生理的意義を明らかにすることにつながります。そこで著者は、Cyp27b1^{-/-}を作製し、Vdr^{-/-}と表現型を比較検討しました。作出したCyp27b1^{-/-}は、Vdr^{-/-}と同様に低Ca血症、成長不全、骨格形成不全を呈することが明らかとなりました。また、Cyp27b1^{-/-}とVdr^{-/-}の大きな違いとしては、脱毛はVdr^{-/-}にのみ認められ、軟骨塊の形成や後肢の歩行困難はCyp27b1^{-/-}にのみ認められることが明らかとなりました。さらに、Cyp27b1欠損により生じるCa代謝異常を高Ca飼料で飼育することにより是正したCyp27b1^{-/-}について、表現型の解析を行い、Ca代謝調節作用を介さない1α,25D₃の作用について検討しました。その結果、血中Ca濃度を是正してもCyp27b1^{-/-}では成長不全や軟骨組織の形成異常は改善されないことから、1α,25D₃が軟骨細胞の増殖・分化を直接制御していることが示唆されました。本研究で作出したCyp27b1^{-/-}を用いることによって、内因的な1α,25D₃が存在しない状態で新規ビタミンD誘導体の生理作用を解析することができます。このような結果から本研究は、骨粗鬆症の治療や予防に有効な新規ビタミンD製剤の開発に有用な動物モデルを提供するという点で、貢献できるものといえます。

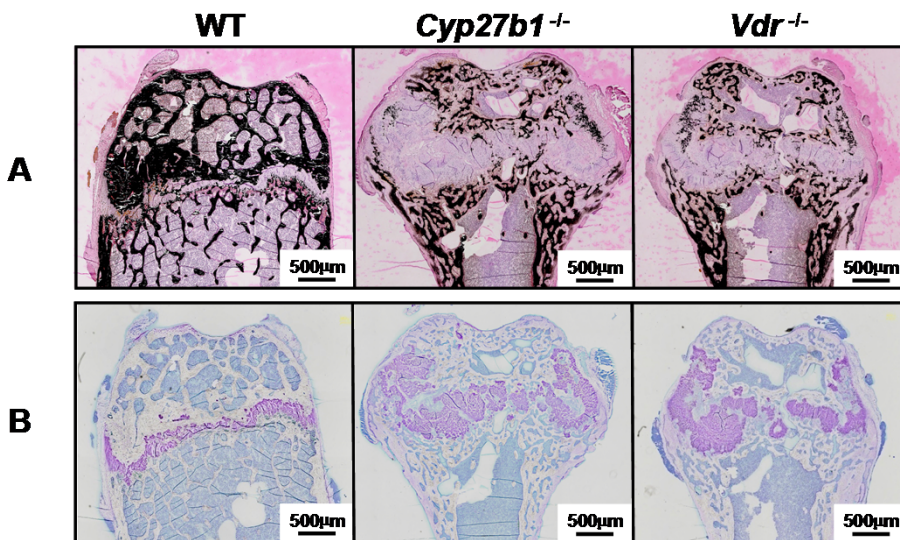


図:野生型マウス、Cyp27b1^{-/-}、Vdr^{-/-}の大腿骨の組織染色
(A) 骨の石灰化を評価するvon Kossa染色、(B)軟骨形成を評価するトルイジンブルー染色