



Time-dependent effects of vitamin K2(menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women

大水流, 理恵子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-07-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2701

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002701>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 175 】

氏 名 ・ (本 籍) 大水流 理恵子 (鹿児島県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博ろ第1883号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の 日 付 平成15年7月9日

【 学位論文題目 】

Time-Dependent Effects of Vitamin K2 (Menatetrenone)
on Bone Metabolism in Postmenopausal Women
(閉経後女性に対するメナテトレノン一年間単独投与の
骨代謝に及ぼす経時的効果)

審 査 委 員

主 査 教 授 千 原 和 夫

教 授 丸 尾 猛

教 授 黒 坂 昌 弘

ビタミン K の一種である MK-4 (メナテトレノン) は、in vitro において骨芽細胞での活性型ビタミン D3 によるオステオカルシンのメッセンジャー RNA 発現促進作用を増強すること、また破骨細胞の形成と活性化を抑制することが報告されており、メナテトレノンの骨形成促進作用と骨吸収抑制作用の存在が示唆されている。また、ビタミン K は undercarboxylated OC を carboxylated OC に変換するカルボキシラーゼの補酵素であり、carboxylated OC にはハイドロキシアパタイト結晶に結合し、その成長を調整する作用が考えられている。一方、undercarboxylated OC は、加齢により高値になることや、大腿骨骨折例では非骨折例に比べて高値となることが報告されており、骨の脆弱性との関連が示されている。

そこで今回我々は、閉経後女性に対するメナテトレノンの投与効果を、骨吸収系、骨形成系両方の骨代謝マーカーと、オステオカルシンのカルボキシル化を指標にして検討し、また、同時に腰椎骨密度の経時的変化、脊椎圧迫骨折発生数の変化も観察した。

対象は 34 名の閉経後女性 (65.4±8.6 歳) であり、1 日 45mg のメナテトレノンを単独投与し、骨代謝マーカーの検討のために、血清 Ca、P、ALP を、HPLC 法で尿中 D-Pyr を、また EIA キットを用いて、オステオカルシン、グルオステオカルシン、グラオステオカルシンを投与前、投与後 4、12、24、48 週に測定した。投与前からの脊椎圧迫骨折例は 10 例で、平均骨折数は 1.6 本であり、腰椎骨密度を Hologic QDR2000 を用いて投与前、投与後 12、24、48 週に測定し、脊椎圧迫骨折の有無を、胸椎、腰椎の X 線撮影を投与前、投与後 48 週に施行し検討した。

投与前の補正 Ca 値、P、ALP、オステオカルシンは何れも正常範囲であったが、骨吸収系マーカーである尿中 D-Pyr は正常範囲より高値を示した。また、腰椎骨密度の平均値は 0.655±0.070、同年代女性との比較スコアである Z-score の平均値は -0.91±0.58 であり、低い値を示した。

メナテトレノン投与前後の Ca、P、骨代謝マーカーの経時的変化を検討の結果、Ca は 24、48 週で有意な上昇を認めたが、その平均値は正常範囲であり、また、P の変化は認められなかった。骨形成系マーカーの ALP は、投与後上昇する傾向にあり、48 週後に +7.4% と統計学的に有意な上昇を認め、一方、骨吸収系マーカーである尿中 D-Pyr は、投与後 4 週の時点で -9.0% となり、一過性ではあるが有意な低下を認めた。

オステオカルシン、グラオステオカルシン、グルオステオカルシンの経時的変化については、オステオカルシン、グラオステオカルシンとも投与開始 4 週後の時点より、すみやかにそれぞれ +48.4%、+64.7% と有意な上昇を示し、一方、グルオステオカルシンは -43.3% と有意な低下を示した。この傾向は一貫して測定終了時点まで継続し、最終 48W ではオステオカルシンが +47.0%、グラオステオカルシンが +58.0% の上昇を示し、一方、グルオステオ

カルシンは -45.2% の低下を示した。以上の結果より、メナテトレノンはグルオステオカルシンを減少させ、グラオステオカルシンを増加させる働き、すなわちオステオカルシンのカルボキシル化に有効であることが臨床的に示された。

骨密度の経時的変化については、それぞれ絶対値、Zscore、投与前値に対する変化率を検討したが何れも統計学上有意な変化は示さなかった。

また、骨折発生の検討の結果、投与前、脊椎圧迫骨折例は 34 例中 10 例で骨折数は 16 本、平均骨折数は 1.6 本だったが、投与 48 週後、新規骨折発生は、この 10 例中 1 例に、1 本から 2 本への増加が認められたのみで、非骨折者では発生しなかった。

以上の結果より、閉経後女性に対するメナテトレノン 1 年間の単独投与は、骨代謝マーカーの検討により、血中 ALP を投与 48 週後で統計学的に有意に上昇させ、尿中 D-Pyr を投与後 4 週で一過性ではあるが有意に低下させたことより、骨形成に促進的に作用すること、骨吸収を抑制する可能性が示唆された。また、血中オステオカルシン、グラオステオカルシンとグルオステオカルシンを投与後 4 週よりそれぞれ有意に上昇と低下させ、その効果は投与終了時まで継続したことから、オステオカルシンのカルボキシル化に有効であることが臨床的に実証された。これまでの報告により、ビタミン K の低い例では、大腿骨骨折の危険性が高いこと、グルオステオカルシンの血中レベルの高い例では、骨密度が低い、あるいは大腿骨骨折の危険性が高いことが示されていることから、メナテトレノンの投与は、これらを改善させる可能性を有すると考えられる。我々の今回の検討でも、腰椎骨密度は有意の変化を認めなかったが、投与中の骨折発生は有骨折例中に 1 例認めたのみで、非骨折例からの新規骨折発生例はなかった。ただし、コントロール群がないこと、検討例が少数であることは考慮すべき必要があると思われる。

結論として、閉経後女性に対するメナテトレノン投与は、ALP、オステオカルシン、グラオステオカルシンを有意に上昇させることにより、骨形成に促進的に作用する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1885 号	氏 名	大木流理恵子
論文題目	Time-Dependent Effects of Vitamin K2 (Menatetrenone) on Bone Metabolism in Postmenopausal Women 閉経後女性に対するメナテトレノン一年間単独投与の骨代謝に及ぼす経時的効果		
審査委員	主 査 千原和夫 副 査 丸尾 勉 副 査 黒坂昌弘		
審査終了日	平成 15 年 6 月 30 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

オステオカルシンは49アミノ酸より成る蛋白質で特異的に骨に存在し、骨マトリックスの非コラーゲン蛋白としては最も多量に含まれている。オステオカルシンは3つの γ -carboxyglutamic acid (Gla)残基を持ちCaイオンを介してハイドロキシアパタイト結晶に特異的に結合する。ビタミンKは undercarboxylated osteocalcin(グルオステオカルシン)を carboxylated osteocalcin(グラオステオカルシン)に変換するカルボキシラーゼの補酵素でありグラオステオカルシン生成上必須のものである。

ビタミンK2の一種であるMK-4(メナテトレノン)は、in vitroにおいて骨芽細胞における活性型ビタミンD3によるオステオカルシンの messenger RNA 発現促進作用を増強すること、更にMK-4は破骨細胞の形成と活性化を抑制することも報告されており、MK-4の骨代謝に対する作用に興味が持たれている。また、ビタミンKの低い例では、大腿骨骨折の危険性が高いこと、グルオステオカルシンの血中レベルの高い例では、骨密度が低い、あるいは大腿骨骨折の危険性が高いことが示されている。

申請者は、ヒトにおいてMK-4が骨代謝に影響を与えるかどうかを見るため、34名の閉経後女性にMK-4(45mg/日)を投与し、その効果を、様々な骨代謝マーカー、腰椎骨密度、脊椎圧迫骨折数の変化などを指標に48週に渡って観察した。投与前の補正血清Ca、P、ALP、オステオカルシン値は何れも正常範囲であったが、骨吸収マーカーである尿中 deoxypyridinoline (D-Pyr)は高値を示した。腰椎骨密度の平均値は $0.655 \pm 0.070 \text{ g/cm}^2$ 、Z-scoreの平均値は -0.91 ± 0.58 と軽度低値を示した。MK-4投与後血中CaおよびALP値は軽度ながら有意の上昇を示し、尿中D-Pyrは有意に低下した。一方血中P値は経過中明らかな変動は示さなかった。

オステオカルシン、グラオステオカルシンはMK-4投与開始後4週で速やかに且つ有意に上昇、逆にグルオステオカルシンは有意に低下を示した。このパターンは投与後観察期間の48週まで継続していた。この結果は、in vitroで観察されたビタミンK2がグルオステオカルシンをグラオステオカルシンに変換するカルボキシラーゼの補酵素として作用するという効果がヒトにおいても認められることを示している。

骨密度のMK-4投与前後での経時的変化を骨密度の絶対値、Z-score、投与前値に

対する変化率で比較したが何れも統計学上有意な変化は示さなかった。また、骨折発生率の変化を投与前後で比較したところ、投与前には脊椎圧迫骨折例は 34 例中 10 例で骨折数は 16 本、平均骨折数は 1.6 本であったが、MK-4 投与 48 週後、新規骨折発生は、この 10 例中 1 例に、1 本から 2 本への増加が認められたのみで、MK-4 投与前に非骨折者であったものでは新しい骨折の発生はなかった。以上の成績より、閉経後女性に対するメナテトレノン(MK-4)の 1 年間単独投与は、血中 ALP を投与 48 週後で統計学的に有意に上昇させ、尿中 D+Pyr を投与後 4 週で一過性ではあるが有意に低下させたことより、骨形成に促進的に、且つ骨吸収を抑制する可能性が示された。申請者達の今回の検討では、腰椎骨密度は MK-4 投与前後で有意の変化を認めなかったが、投与中の骨折発生は骨折が既に有った症例群において 1 例認めたのみで、非骨折例からの新規骨折発生例はなかった。今回の研究には対照群がないため、骨折が既に有った症例群において投与中にもかかわらず骨折を認めた 1 例の評価は正確には出来ていない。

以上、本研究は、閉経後女性の骨代謝改善方法について、骨代謝マーカーの変化を指標にしながらビタミン K 2 の一種であるメナテトレノン(MK-4)経口投与の効果を 1 年間に渡って調べたものであるが、従来ほとんど知られていなかったメナテトレノンの骨形成促進作用および骨吸収抑制作用を初めて明らかにした価値ある知見の集積であると認める。よって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があると認める。