

# 胃で産生されるグレリンの欠乏は胃切除後骨粗鬆症を発症させる

丸 岡 春 日 [北海道大学大学院歯学研究院／専門  
研究員]

## 背景・目的

胃癌のため胃切除を行うと、重篤な骨粗鬆症を発症するが(胃切除後骨粗鬆症)、その原因として、「胃におけるビタミンD吸収抑制による血中Ca低下が要因の1つである」といった説明がなされている。しかし、血中Ca濃度・1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度が正常値を示しても、胃切除後骨粗鬆症が発症することを考えると、原因として血中Ca・ビタミンD濃度ではなく、別の発症メカニズムを考える必要がある。本研究では、胃で産生されるグレリンの欠乏が胃切除後骨粗鬆症を発症させる可能性を推測し(図1)、胃切除後骨粗鬆症モデルマウス大腿骨の解析を行った。

## 研究の成果

スリーブ状胃切除術を施したマウスでは、Shamマウスと比較して、血清Ca、IP,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度が低下しないにもかかわらず、大腿骨骨幹端部の海綿骨骨量(BV/TV)が有意に減少し、骨梁数(Tb.N)や骨梁幅(Tb.Th)も減少する一方、骨梁間隙(Tb.Sp)が有意に増加していた(図2)。

このことから、胃切除マウスでは、血清Caや1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の低下に依存せず、骨量減少が誘導される可能性が示唆された。骨形成を担う骨芽細胞と骨吸収を担う破骨細胞の挙動を組織学的に解析したところ、胃切除マウスではALP陽性骨芽細胞系細胞、PHOSPHO1陽性成熟破骨細胞が減少する一方、TRAP陽性破骨細胞が増加していたことから、胃切除により骨形成低下と骨吸収亢進が生じた結果、骨量減少が誘導された可能性が推測された。また、胃切除マウスでは、残胃でグレリン遺伝子の発現が有意に低下していたことから、胃由来グレリンシグナルの抑制が推測された。

以上のことから、胃切除後骨粗鬆症モデルマウスの大腿骨では、血中Ca、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の低下に依存せず、骨形成低下および骨吸収亢進が生じ、骨量減少が誘導される可能性、また、これには胃由来グレリンシグナルの抑制が寄与する可能性が示唆された。

## 将来展望

本研究から、胃切除後骨粗鬆症による骨量減少は、従来報告されていた血中Caや1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度ではない可能性が示された。今後、胃切除後骨粗鬆症へのグレリンシグナルの寄与が明らかとなれば、グレリンと同様の作用を有するがん悪液質治療薬であるアナモレリンによる治療実験も進めてゆきたい。

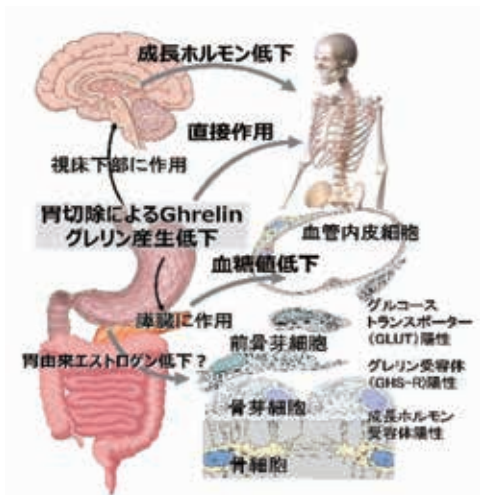


図1:グレリンを介した胃切除後骨粗鬆症発症機序の予想図

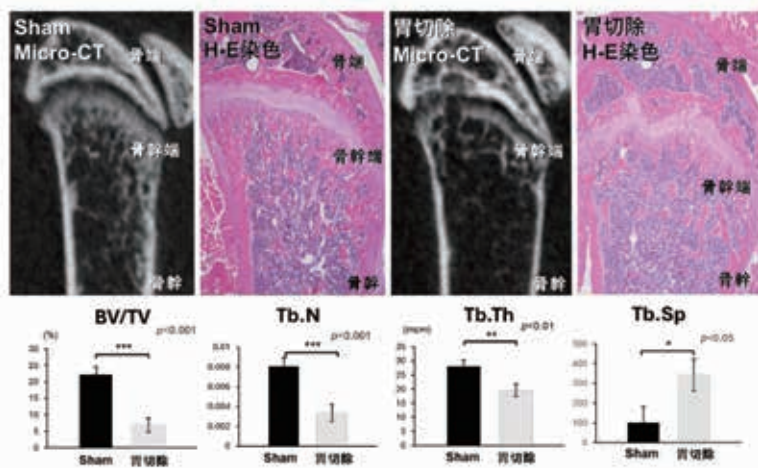


図2:胃切除後骨粗鬆症モデルマウス大腿骨のmicro-CT像、HE染色像および骨形態計測結果