

## 281-am06

ヒトビタミンD依存性クル病I型モデルマウス(CYP27B1-KO)における骨形成異常の改善に対するカルシウム(Ca)補給効果について

○磯元 啓吾<sup>1</sup>, 中川 公恵<sup>1</sup>, 榎 利之<sup>2</sup>, 加藤 茂明<sup>3</sup>, 岡野 登志夫<sup>1</sup>(<sup>1</sup>神戸薬大,  
<sup>2</sup>富山県立大工,<sup>3</sup>東大分生研)

【目的】活性型ビタミンD( $1\alpha,25\text{-D}_3$ )産生の鍵酵素であるCYP27B1遺伝子欠損マウス(CYP27B1-KO)は、ヒトビタミンD依存性クル病I型のモデルマウスであり、著明な低Ca血症および骨形成不全を呈する。 $1\alpha,25\text{-D}_3$ は能動的Ca吸収を促進することにより、Ca恒常性の維持や骨形成に関与している。しかし、 $1\alpha,25\text{-D}_3$ の骨形成作用には、Ca代謝調節を介さない直接的な作用もあると考えられている。そこで今回我々は、CYP27B1-KOに対してCa補給を行うことにより、Ca代謝異常を是正し、その表現型を解析することで、CYP27B1-KOにおける骨形成異常が低Ca血症に起因するものなのか、 $1\alpha,25\text{-D}_3$ 欠乏による影響であるのかを検討した。

【方法】通常飼料あるいは高Ca飼料で飼育した野生型(WT)およびCYP27B1-KOについて、外観、体重、血中Ca濃度、血中PTH濃度を測定した。背骨、大腿骨・脛骨の外観を比較し、大腿骨については染色標本を作製した。骨の石灰化状態はvon Kossa染色により、軟骨形成状態はトルイジンブルー染色により、骨形成速度はcalcein二重ラベルにより評価した。

【結果および考察】高Ca飼料で飼育することにより、CYP27B1-KOはWTと同等まで成長し、血中Ca濃度は、雌雄共に正常域にまで回復した。CYP27B1-KOの背骨や大腿骨・脛骨の外観は、WTと同程度まで回復した。しかし、骨端部の肥大化、成長板軟骨層の肥大化や乱れは、完全には回復されなかった。以上より、CYP27B1-KOの骨形成異常は、Ca代謝異常のみにより起こるのではなく、 $1\alpha,25\text{-D}_3$ の骨に対する直接的な作用の欠落が関与していることが明らかになった。つまり、 $1\alpha,25\text{-D}_3$ は骨や軟骨の細胞に直接作用することにより、正常な骨のモデリングやリモデリングを維持する重要な働きを担っていると推察された。