

小腸・胎盤におけるカルシウム吸収調節

澤田 浩武

[平成30年6月29日入稿, 平成30年7月12日受理]

はじめに

カルシウムは、筋収縮、分泌、細胞分裂、血液凝固など、多くの生物学的プロセスを調節しており、また骨格形成に必須である。カルシウムの欠乏は、骨粗鬆症、高血圧、動脈硬化をきたし、カルシウムの過剰は、尿路結石、異所性石灰化、前立腺癌、鉄や亜鉛の吸収障害、便秘などを生じる可能性がある。カルシウムは、体重の1~2%を占め、その99%は骨および歯に存在し、残りの1%は血液や組織液、細胞に含まれる。小腸、骨、さらに腎尿細管における仕組みが連携して作用することで、血中カルシウムは極めて狭い正常濃度域(8.5~10.4mg/dl)に維持される。

体内カルシウムの由来は食事で摂取したカルシウムであり、主に小腸で吸収される。腸管からのカルシウム吸収が不十分な時に、ビタミンDや副甲状腺ホルモンの調節を受けて骨吸収促進と骨形成抑制により骨からカルシウムを動員する。すなわち小腸からの適正なカルシウム吸収が正常な骨格維持に重要となる。

本稿では小腸・胎盤におけるカルシウム吸収の調節機構について概説し、このメカニズムに関わる遺伝子の先天性異常により、胎盤におけるカルシウム輸送障害を来し、代償性に骨への重大な障害をきたした新生児例を提示し、理解を深めたい。

小腸・胎盤からのカルシウム吸収

胃・腸管におけるナトリウム、カリウム、クロールの完全吸収とは対照的に、カルシウムの吸収は不完全である。これは、①活性化されたビタミンD(1,25(OH)₂D₃)が腸のカルシウム吸収に必要であること、②腸内腔のカルシウムの一部は特定の陰イオンと結合し、不溶性のカルシウム塩(リン酸カルシウム、シュウ酸カルシウムなど)を形成するために吸収されないこと、の2つの要因のためである。そのため、成人は1日あたり1,000mgのカルシウムを摂取することができるが、そのうち約400~500mgしか吸収することができない。さらに、消化分泌排泄物として、300mgのカルシウムが便中に失われるため、摂取されたカルシウム1,000mgのうち、実際のカルシウム吸収はわずか100~200mgである。定常状態では、この量のカルシウムが尿中に排泄される¹⁾。小腸でカルシウムを吸収する仕組みは、カルシウムの摂取量や、様々な生理代謝による必要量の変化に応じて複雑に調節されている。その経路には、1)受動輸送経路である細胞間経路(Paracellular calcium transport pathway)と、2)能動輸送経路である細胞内経路(Active transcellular calcium transport pathway)の2つの経路がある(図1)。

1) 細胞間経路 (Paracellular calcium transport pathway)

腸管腔内側と腸上皮細胞内との間のカルシウム濃度差に依存した拡散的受動輸送によりカルシウムは吸収される。カルシウムが豊富に含まれる食事を摂

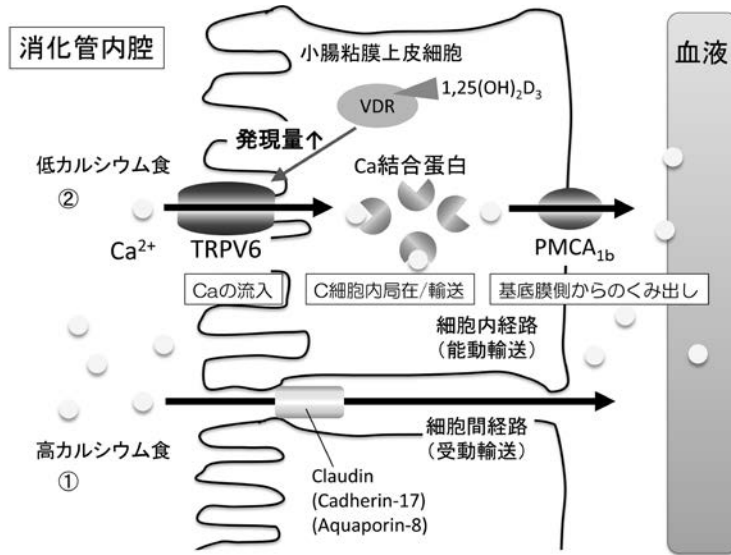


図1. 小腸のカルシウム吸収機構.

- ①高カルシウム食摂取時は、腸管腔内側と腸上皮細胞内との間のカルシウム濃度差に依存した拡散的受動輸送によりカルシウムは吸収される（細胞間経路:Paracellular calcium transport pathway）.
 - ②カルシウムの摂取量が不足している時や、妊娠・授乳中などカルシウム要求量が高い時は、小腸粘膜上皮細胞膜上のカルシウム選択性陽イオンチャネルであるTRPV6（transient receptor potential vanilloid 6）の孔を通して能動的輸送機構によりカルシウムは効率的に吸収される（細胞内経路:Active transcellular calcium transport pathway）.
- (VDR: Vitamin D receptor, PMCA1b: Plasma Membrane Calcium pump 1b)

取していると、この受動的な輸送機構により十分なカルシウム吸収が得られる。この場合、後述の能動的カルシウム吸収機構はほとんど作用しない^{2,3)}。この経路に関わるのは様々な細胞間の陽イオンチャネルである(図1)。Claudinは、細胞間陽イオンチャネルとして機能するtight junctionの主要な膜成分である。Cadherin-17も細胞接着に重要であり、その発現低下は腸の透過性、すなわち腸絨毛上皮細胞における陽イオンの受動輸送を増加させる。同様に、tight junctional channelであるAquaporin-8の発現低下は陽イオンに対するtight junction選択性を調節する。このように、カルシウムの細胞間経路は複雑に調節されており、この調節に1, 25(OH)₂D₃(活性型ビタミンD)の関与が示唆されている³⁻⁵⁾。

2) 細胞内経路 (Active transcellular calcium transport pathway)

この経路は、主にカルシウム摂取量不足～摂取量正常時の生体カルシウム恒常性の維持に大きく貢献している^{3,6,7)}。食事中にカルシウムが豊富に含ま

れ、受動的な輸送機構により十分なカルシウム吸収が得られる場合、能動的カルシウム吸収機構は必要ないが、食事からの摂取量が減少したとき、あるいは、カルシウム要求が高まったときに能動的機構が必要となる。摂取したカルシウムは腸管腔で小腸粘膜上皮細胞膜上のカルシウム選択性陽イオンチャネルであるTRPV6（transient receptor potential vanilloid 6）の孔を通して管腔側細胞外液からカルシウム濃度の低い細胞内へ流入する（Caの流入）。TRPV6の遺伝子発現調節領域には、活性型ビタミンD-ビタミンD受容体（VDR）が作用し、TRPV6遺伝子の発現はビタミンD作用依存的に増加する⁸⁾。次に、粘膜上皮細胞内に流入したカルシウムイオンはcalbindin D9kなどのカルシウム結合蛋白と結合し、細胞内を基底膜側に輸送される（Ca細胞内局在/輸送）。その後、カルシウムイオンは小腸粘膜上皮細胞の基底膜側に局在するPMCA1b（Plasma Membrane Calcium pump 1b）に受け渡され、ATPエネルギーを消費しながら能動的に細胞外液へとくみ出され（基底膜側からのくみ出し）、

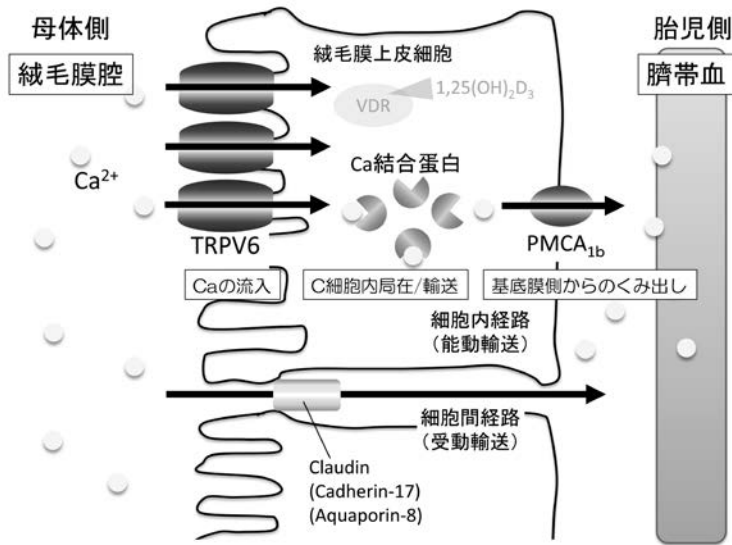


図2. 胎盤のカルシウム輸送機構.

胎盤の胎児由来絨毛膜上皮には、活性型ビタミンD-VDRシグナルとは無関係にTRPV6が非常に多く発現しており、胎児へ能動的にカルシウムが輸送されている。

血液中に移行する（図1）。これら一連の分子群の発現を活性型ビタミンD-VDRシグナルは強力に促進するため、ビタミンD作用依存的にカルシウムは効率的に吸収される⁷⁾。この能動カルシウム吸収機構においてそれぞれのステップ（Caの流入、細胞内局在/輸送、基底膜側からのくみ出し）の重要度には大きな差があり、消化管内から上皮細胞内への（Caの流入）が能動カルシウム輸送において最も重要なステップと考えられている。食事カルシウム量を制限すると、小腸粘膜上皮細胞管腔側の細胞膜表面においてTRPV6の発現量は著しく増加し、小腸上皮細胞へのカルシウム流入が促進され、能動的カルシウム吸収が起こる。逆に食事カルシウム量を増加すると、TRPV6の発現量は減少する。このような変化に活性型ビタミンD-VDRシグナル存在が必要条件であることがKOマウスの実験で明らかにされている^{9, 10)}。またこの活性型ビタミンDによる調節機構は、正常濃度のビタミンD (25-hydroxyvitamin D) を必要とする^{9, 11)}。この能動輸送機構のカルシウム吸収における寄与度は発育段階で異なる。生後しばらくは消化管上皮細胞でのビタミンD作用が弱く（ビタミンD抵抗性）、前述の細胞間

経路よりカルシウムは受動輸送される。離乳期にかけてビタミンD依存的カルシウム吸収能を獲得し、骨の成長に伴う莫大なカルシウム要求分を補充するために高効率なカルシウム吸収機構が作動する¹²⁾。また、食事中にカルシウムが十分に含まれている場合でも、妊娠中や授乳期間はカルシウム要求量が高まり、小腸上皮におけるTRPV6発現量は増加する。これは妊娠中や授乳期間の性ホルモン分泌の変化により活性型ビタミンDが増加するためだけでなく、性ホルモンの分泌の変化そのものが、活性型ビタミンD-VDRシグナルとは独立してTRPV6発現量を増加させ、カルシウム吸収効率をより一層高めると考えられている¹³⁻¹⁵⁾。また、胎盤はビタミンD抵抗性を有する臓器であるが、胎盤の胎児由来絨毛膜上皮には、活性型ビタミンD-VDRシグナルとは無関係にTRPV6が非常に多く発現しており、胎児へ能動的にカルシウムが輸送されていると考えられる¹⁶⁾（図2）。

TRPV6遺伝子異常症

一過性新生児副甲状腺機能亢進症（Transient Neonatal Hyperparathyroidism）はさまざまな病因

表1. TRPV6遺伝子機能喪失型変異の臨床サマリ.

症 例	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
性別(男, 女)	女	男	女	男
血族婚(有, 無)	無	無	無	無
父親(=保因者)の身長(cm)	147	170	178	165
母親(=保因者)の身長(cm)	151	156	161	153
羊水過多(有, 無)	Y	Y	N	N
在胎週数(W)	38	39	38	34
分娩形式	帝王切開	経産分娩	帝王切開	経産分娩
APGAR スコア(1分値/5分値)	5/8	6/7	4/9	6/8
出生体重(g)	2,156(-1.89SD)	2,440(-0.31SD)	2,290(-0.87SD)	2,532(+1.14SD)
出生時身長(cm)	44.5(-1.94SD)	48.5(-2.10SD)	43.5(-0.10SD)	45.3(+0.40SD)
頭囲(cm)	34.2(+0.83SD)	34.6(+1.02SD)	35(+2.25SD)	33.8(+1.83SD)
胸囲(cm)	26.1	26.8	25.9	28.6
胸郭低形成	有	有	有	有
出生時人工呼吸管理	要	要	要	要
人工呼吸器装着期間(日)	68	10	91	3
TRPV6 変異(すべて1塩基置換)	C212Y / G428R	I223T / R425Q	G451E / R483W	R425Q / G451E

出生時に、2例で発育不全を認め、全例で頭蓋骨骨化不全による頭囲拡大、胸郭低形成がみられた。胸郭低形成、肋骨強度低下に伴う呼吸不全により出生時から一時的な人工呼吸管理を要した。

表2. 周産期検査結果.

<臍帯血血液検査>

Ca	8.8	mg/dl	TP	5.60	g/dl
Mg	2.0	mg/dl	Alb	3.58	g/dl
Glu	48	mg/dl	BUN	9.3	mg/dl
			Cre	0.55	mg/dl

<血液検査生化学(2生日)>

Ca	8.2	mg/dl
P	4.7	mg/dl
Mg	2.2	mg/dl
cre	0.26	mg/dl
25(OH)Vit.D	11	ng/ml
	(6.8-40.9)	
1,25(OH) ₂ Vit.D	36.8	pg/ml
	(12.9-62.9)	
Intact PTH	2260	pg/ml
	(10.4-65.1)	

<随時尿(2生日)>

Ca	5.8	mg/dl
P	5.7	mg/dl
Cre	21	mg/dl
Ca/cre	0.27	
%TRP	98.5	%

新生児期に軽度の血中カルシウム低下と著明な副甲状腺ホルモンの上昇がみられた。

が考えられる病態である。その病因の1つに、胎盤を介する母体-胎児のカルシウム輸送不全が考えられる。我々は、一過性新生児副甲状腺機能亢進症の病因のひとつにTRPV6遺伝子機能喪失型変異があることを、トロント大学、生理学研究所とともに報

告した¹⁶⁾。胎児のTRPV6遺伝子compound heterozygous変異により、母体から胎児へのカルシウム能動輸送が胎盤内絨毛膜において障害され、胎児のカルシウム欠乏をきたすと考えられる。胎盤からのカルシウム輸送が減少すると、副甲状腺ホルモン

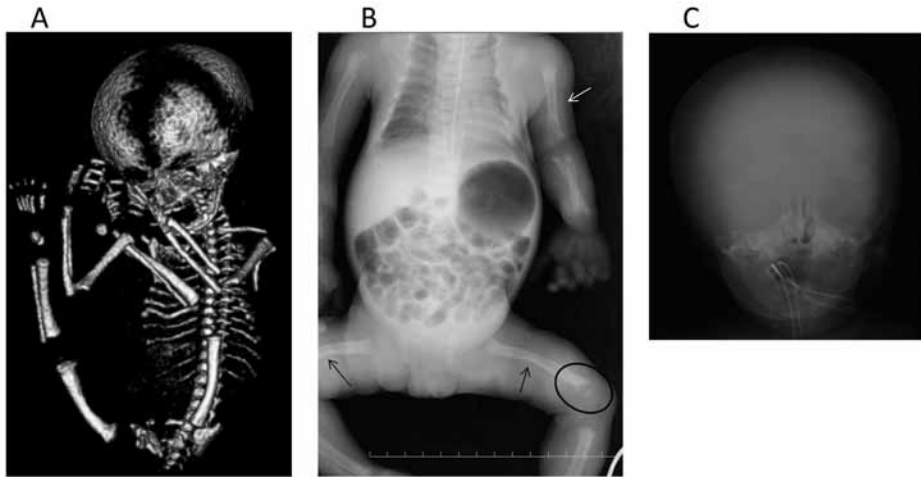


図3. 胎児期および出生時画像.

- A) 胎児ヘリカルCT像：頭蓋骨の形成不全，頭囲拡大，肋骨の細小・変形を認める。
 B) 出生時X線像：胸郭の低形成，上腕骨の骨透亮亢進（白矢印），大腿骨の変形と骨透亮亢進（黒矢印）を認める。大腿骨遠位骨端は不明瞭でくる病様変化がみられる（円内）。
 C) 出生時X線像：頭蓋骨の石灰化障害により頭蓋骨が不鮮明。頭蓋底のみ描出されている。

(parathyroid hormone : PTH) 分泌が高まる。PTH作用は腎臓でビタミンDを活性化し，活性型ビタミンDの血中濃度は上昇する。PTHや活性型ビタミンDはそれぞれ骨芽細胞での破骨細胞分化を誘導するreceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand(RANKL)発現を直接促進し，骨を破壊する破骨細胞を増やす^{10, 17-19)}。TRPV6機能喪失型変異では，骨組織においては活性型ビタミンD-VDRシグナルが正常に機能しているため，胎盤からのカルシウム輸送が減少しても，代償機構としての副甲状腺機能亢進により，著明な骨吸収促進，骨形成抑制による骨からのカルシウム動員で血中カルシウム濃度を正常に保つと考えられる。

本疾患では，出生時に，発育不全，頭囲拡大，胸郭低形成がみられた（表1）。胎児ヘリカルCTでは頭蓋骨形成不全，新生児期全身X線では胸郭低形成，骨透亮亢進，長管骨の変形，頭蓋骨石灰化不全がみられた（図3）。血液検査では，軽度の低カルシウム血症と著明な副甲状腺ホルモン（intact PTH）上昇がみられた（表2）。出生後，カルシウム製剤および活性型ビタミンD製剤の投与を開始し，血清カルシウム値は直ちに正常化，intact PTH値は生後60日以内に正常化し，骨所見も徐々に改

善した。TRPV6変異のため，小腸におけるビタミンD依存のカルシウム能動輸送能は獲得できていないことが想定されるが，全例，無治療で血中カルシウム低下や副甲状腺機能亢進が出現することなく経過している。

日本において，その食文化の特性上，欧米よりもカルシウム摂取量は少なく，「日本人の食事摂取基準2015年版」における目標量に到達していない。カルシウムが欠乏している母体からの母乳栄養や，極端な紫外線暴露回避，牛乳や卵アレルギーによる食物除去により，乳幼児においてビタミンD欠乏やくる病が問題となっている。最近の日本人小児は，夏期に14%，冬期に25%がビタミンD不足で，特に乳児では57%が不足していたと報告されてる²⁰⁾。また，超高齢化社会が進行する中で，ロコモティブシンドロームが懸念されており，生涯を通じて運動器機能を適正に保つために，十分な骨量を確保する必要があり，食事からのカルシウム吸収効率の改善に努めることが重要となる。小腸カルシウム吸収機構では，ビタミンD依存的な能動輸送系が最も高効率であるが，生体のカルシウム要求に応じた能動カルシウム吸収には，ビタミンD作用とは独立した機構が存在することも明らかにされつつある。その中

には性ホルモンによる調節や、食事成分によって導かれる細胞内カルシウム輸送機構も含まれている。また、TRPV6機能喪失型変異において乳幼児期以降に低カルシウム血症や代償性副甲状腺機能亢進を来していないことから、TRPV6の関与しない小腸における細胞内カルシウム能動輸送機構の存在も示唆される。それらの生理的な意義やカルシウム恒常性における役割を明らかにし、より効率的なカルシウム吸収機構の解明が求められている。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

謝 辞

看護学科に異動後も研究に御協力いただいている盛武浩教授をはじめとする宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野のメンバー、貴重な症例を経験させていただいた児玉由紀教授をはじめとする宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座産婦人科学分野のメンバー、本原稿作成にあたりわかりやすくご教示いただいた長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子硬組織生物学分野准教授の増山律子先生に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 1177-89.
- 2) Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : G561-9.
- 3) Christakos S, Lieben L, Masuyama R, et al. Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep* 2014 ; 3 : 496.
- 4) Kutuzova GD, DeLuca HF. Gene expression profiles in rat intestine identify pathways for 1, 25-dihydroxyvitamin D(3)stimulated calcium absorption and clarify its immunomodulatory properties. *Arch Biochem Biophys* 2004 ; 432 : 152-66.
- 5) Benn BS, Ajibade D, Porta A, et al. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology* 2008 ; 149 : 3196-205.
- 6) Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Duodenum and proximal jejunum Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 373-422.
- 7) Bouillon R, Carmeliet G, VerlindenL, et al. Vitamin D and human health : lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008 ; 29 : 726-76.
- 8) Meyer MB, Watanuki M, Kim S, et al. The human transient receptor potential vanilloid type 6 distal promoter contains multiple vitamin D receptor binding sites that mediate activation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal cells. *Mol Endocrinol* 2006 ; 20 : 1447-61.
- 9) Cui M, Li Q, Johnson R, et al. Villin promoter-mediated transgenic expression of transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6(TRPV6)increases intestinal calcium absorption in wild-type and vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 2097-107.
- 10) Masuyama R, Nakaya Y, Tanaka S, et al. Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology* 2001 ; 142 : 494-7.
- 11) Lieben L, Verlinden L, Masuyama R, et al. Extra-intestinal calcium handling contributes to normal serum calcium levels when intestinal calcium absorption is suboptimal. *Bone* 2015 ; 81 : 502-12.
- 12) Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D : effects on the intestine, kidney and bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 25 : 561-72.
- 13) Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockrnans I, et al. Intestinal calcium transporter genes are up-regulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 1725-36.
- 14) Fudge NJ, Kovacs CS. Pregnancy up-regulates intestinal calcium absorption and skeletal mineralization independently of the vitamin D receptor. *Endocrinology* 2010 ; 151 : 886-95.
- 15) Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, et al. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis : regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3)lalpha hydroxylase gene by prolactin. *Endocrinology* 2010 ; 151 : 2974-84.
- 16) Suzuki Y, Chitayat D, Sawada H. et al. TRPV6 Variants Interfere with Maternal-Fetal Calcium Transport through the Placenta and Cause Transient Neonatal Hyperparathyroidism. *Am J Hum Genet* 2018 ; 102 : 1104-14.
- 17) Kim S, Yamazaki M, Zella LA, et al. Activation of receptor activator of NF-kappaB ligand gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple long-range enhancers.

澤田 浩武：小腸・胎盤におけるカルシウム吸収調節

- Mol Cell Biol 2006 ; 26 : 6469-86.
- 18) Fu Q, Manolagas SC, O' Brien CA. Parathyroid Hormone Controls Receptor Activator of NF- κ B Ligand Gene Expression via a Distant Transcriptional Enhancer. Mol Cell Biol 2006 ; 26 : 6453-68.
- 19) O' Brien CA. Control of RANKL gene expression. Bone 2010 ; 46 : 911-9.
- 20) 高橋千恵, 田中裕之, 長崎啓祐, 他. 日本人小児の血中ビタミンD濃度に関する実態調査. 第51回日本小児内分泌学会学術集会. 2017.
-