

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名

加齢による副腎由来ホルモンの不均衡に着目した骨粗鬆症の病態解明と早期診断法の開発

Age-related Adrenal Hormone Imbalances in Osteoporosis:
Pathophysiology and Early Diagnostic Development

研究期間

令和3年 10月 ～ 令和7年 9月

報告年月

令和7年10月

研究代表者

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野（第3内科）主幹教授
小川 佳宏

Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Distinguished Professor
Yoshihiro Ogawa

概 要

研究の背景と目的

骨粗鬆症は国内患者数 1,500 万人を超える代表的な加齢性疾患であり、脆弱性骨折患者の約 50%は骨量が正常域にあるため、従来の骨塩定量検査では診断困難な「50%の壁」が存在する。この問題の原因は、骨強度が骨量のみならず骨質によっても規定されるためであるが、骨質劣化を早期に診断する有効な方法は確立されていない。副腎は内外のストレスに応じて多種類のホルモンを分泌する内分泌臓器であり、皮質の3層構造（球状層、束状層、網状層）は3層特的にアルドステロン、コルチゾール、副腎アンドロゲンを分泌する。従来、コルチゾールは「ステロイド骨粗鬆症」を誘発することが知られていたが、研究代表者らは既に、ホルモン産生能を有する副腎腫瘍患者の解析により、アルドステロン過剰や褐色細胞腫でも高率に脆弱性骨折が発症し、これに骨質劣化が関与することを発見した。更に、副腎アンドロゲンが骨粗鬆症に保護的に作用することをメンデルランダム化解析により実証した。これらの知見により、多種類の副腎由来ホルモンが全体として骨量と骨質の制御に関与する「副腎-骨連関」の概念を提唱し、加齢に伴う副腎組織の変化による副腎由来ホルモンの不均衡が骨粗鬆症の発症に関与することを想定している。本研究では、この仮説を検証し、骨粗鬆症の早期診断法の開発を目的とした。

研究方法と主要な成果

本研究は「副腎組織の加齢性変化と副腎由来ホルモンの不均衡の統合的理解」と「副腎由来ホルモンの不均衡による骨粗鬆症の発症機構の解明」の2つの課題で実施した。副腎腫瘍組織を用いた解析では、コルチゾール産生腺腫の前駆病変として、2層構造を有するステロイド産生副腎皮質結節（steroids-producing nodules: SPN）を発見し、副腎腫瘍発生の多段階モデルを提唱した（*eBioMedicine* 103: 105087, 2024）。単一細胞マルチオミクス解析により、アルドステロン産生腫瘍内でのコルチゾール不均一産生を発見し、これが椎体骨折発症に関与することを実証した（*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 122: e2421489122, 2025）。ヒト副腎組織の単一細胞解析により、加齢に伴う副腎皮質3層構造の破綻、炎症性変化、ステロイド生合成のコルチゾール産生シフトを見出した（*Mol. Metab.* 84: 101954, 2024）。ステロイド代謝産物の包括的な解析システム（網羅的ステロイドミクス解析）を開発し、従来の単一ホルモン測定では捉えられない質的バランス異常の評価を可能にした（*J. Lipid Res.* 65: 100492, 2024）。副腎腫瘍患者では、複数のステロイド代謝産物の不均衡が骨粗鬆症リスクを増加させることを実証した（*eBioMedicine* 95: 104733, 2023）。更に、非機能性副腎偶発腫瘍患者においても軽微なステロイドバランス異常が糖尿病合併と関連することを明らかにし、明らかなホルモン過剰症状を呈さない段階でも副腎機能の変化が全身代謝に影響することを示した（*J. Endocr. Soc.* 8: bvae140, 2024）。

考察と今後の展望

本研究は副腎腫瘍という病的状態から得られた知見を一般集団の加齢性変化の理解に応用する独自のアプローチにより推進した。副腎老化に伴うホルモン不均衡が骨質劣化をもたらす分子機構を解明することにより、従来の骨塩定量では見逃される骨粗鬆症の早期診断が可能となる。これにより「50%の壁」を克服し、脆弱性骨折の予防による健康寿命の延伸と医療費削減への貢献が期待される。確立された副腎-骨連関の概念と網羅的ステロイドミクス解析技術を基盤として、健常者を対象とした大規模前向きコホート研究による実用的な早期診断指標の確立を目指したい。更に、副腎機能に基づく包括的健康評価システムの開発により、個別化予防医療の実現に向けた基盤構築を推進する。