

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592283

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患における骨脆弱化機序の解明—全身性コラーゲン分析をもとに—

研究課題名(英文) Explaining the mechanism of bone weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A perspective based on analysis of the whole body collagen.

研究代表者

齋藤 充 (Saito, Mitsuru)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50301528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：慢性閉塞性肺疾患(COPD)症例における骨脆弱化の機序を解明するために、剖検例を用いた Case-Control 研究を行った。COPD 例、間質性肺炎(IP)例、糖尿病(DM)例と、これらの罹患のない対照から、骨、肺組織、気管軟骨、胸部大動脈、皮膚を採取し、コラーゲンの終末糖化産物(AGEs)量を解析し比較検討した結果、対照群に比べ COPD 例と DM 例で有意に高値であった。これに対し、骨以外の組織の AGEs 量は各群間に差はなかった。このことから、COPD では、これまでに報告されている骨密度の低下と共に、骨への AGEs の増加という骨質の低下も併発することにより骨の脆弱性が高まると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the mechanism of bone weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), we performed a case-control autopsy study. There were 4 study groups (COPD, interstitial pneumonia (IP), diabetes mellitus (DM) and control group). The collected tissues were: lumbar vertebrae, lung interstitium, tracheal cartilage, aorta and skin. The results of our analysis showed that in all examined tissues the amounts of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) were significantly higher in COPD and DM group than in control group. When AGEs amounts were compared between tissue specimens, they were significantly higher in bones compared to other examined tissues in respective groups. Together with previously reported decrease in bone density in COPD patients our findings suggest that increased amounts of AGEs might contribute to bone weakening process by inducing simultaneous deterioration of bone quality.

研究分野：医歯薬学

キーワード：慢性閉塞性肺疾患 間質性肺炎 糖尿病 終末糖化産物(AGEs) 骨質

1. 研究開始当初の背景

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease:以下 COPD)の日本における患者数は500万人以上と推定されている。これまでの大規模コホート研究から、COPD罹患例では骨折リスクが高まることが知られている。しかし、COPD症例で骨強度が低下するメカニズムは明らかではない。骨強度は、骨量・骨密度と骨質に規定されているが、我々はこれまでに、骨質因子である骨石灰化度とコラーゲンの量的質的分析手法を確立し、原発性骨粗鬆症や糖尿病、動脈硬化による骨質低下のメカニズムの解明、さらに骨質劣化マーカーによる骨折予測判定について、動物モデルの作製、ヒト骨生検、コホート前向き研究を行い、その妥当性を明らかにしてきた。

興味深いことにCOPDでは酸化ストレスの亢進を伴うことが示されており、これによる骨質低下が想定される。全身性の酸化ストレスの増大は、骨のみならず、肺組織や血管、皮膚などの主要な構成成分であるコラーゲン基質の異常を同時にもたらす可能性がある。このような病態(骨・肺・血管連関)を解明するには、同一固体から種々の組織を同時に採取し基質分析を網羅的に行うことが必要である。

2. 研究の目的

これまでに、糖尿病や動脈硬化性疾患といった生活習慣病では、酸化ストレスの亢進により骨強度規定因子であるコラーゲンの分子間架橋に異常が生じ、骨折リスクが高まることを報告してきた。コラーゲンの分子間架橋のうち、生理的な架橋の低形成や非生理的架橋である終末糖化産物(Advanced glycation end products:以下 AGEs)の増加が骨を脆弱にすることを見出してきたが、COPD例における骨質の状況については明らかで

はない。

そこで、本研究は、COPD症例における骨脆弱化の機序を解明することを目的として、剖検例を用いたCase-Control研究を行った。コラーゲン代謝に影響を及ぼす疾患の既往がない例を対照群とし、COPD例、糖尿病(以下DM)例、間質性肺炎(以下IP)例から、骨、肺組織、気管軟骨、胸部大動脈、皮膚を採取して組織AGEs化の程度を評価すると共に、骨質マーカーである血中ホモシステインおよびペントシジンと各組織のAGEs量との相関を解析した。

3. 研究の方法

剖検例は東京都健康長寿医療センターの倫理委員会から承認を得た病理解剖例である。対照群11例(81±6歳)、IP群5例(80±3歳)、DM群5例(84±6歳)、COPD群8例(84±7歳)で全例男性である。各群、年齢、体格指数(BMI)などに差は認めなかった。COPDならびにIPの診断は、肺病理診断および死亡前診療情報録をもとに行った。なお剖検に際し、骨代謝およびコラーゲン代謝に影響を及ぼすような代謝性疾患罹患例(内分泌疾患、先天代謝異常症)は除外した。

分析した組織は、第1腰椎椎体海綿骨、肺実質組織、気管軟骨、胸部大動脈、皮膚および椎間板から髓核と線維輪を同時に採取した。

各組織は、骨髓および血液成分を除いたのち6N共沸点塩酸で24時間加水分解し、組織中の総AGEs量はVashishthらの方法に準じて解析した。また、加水分解物中のコラーゲン量は我々の方法を用いて測定し、総AGEs量を単位コラーゲン量で補正した。

血液生化学検査では、骨吸収マーカーであるNTx(型コラーゲン架橋N-telopeptide)、骨質マーカーのホモシステインならびにペントシジンを測定した。

4. 研究成果

(1) 研究成果

解析の結果、各群間で年齢および体格指数 (BMI: 対照群 19.1 ± 3.8 , IP 群 20.4 ± 3.8 , DM 群 17.0 ± 3.4 , COPD 群 17.0 ± 3.0) にも差はなかった。

骨の総 AGEs 量は、対照群に比べて、DM 群および COPD 群では有意に高値であったが、IP 群では差はみとめられなかった(図 1)。これに対して、髄核の総 AGEs 量は対照群に比べ、DM 群で有意に高値を示したが、皮膚、肺実質部、気管軟骨、胸部大動脈、椎間板線維輪における総 AGEs 量は各群間で差はみられなかった。

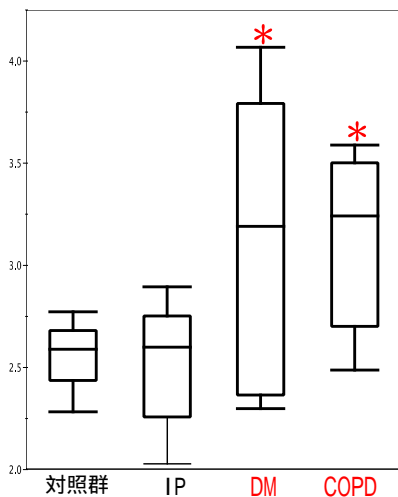


図 1. 椎体海綿骨中の総 AGEs 量

(*vs. 対照群, $p < 0.05$)

($\times 10^2 \text{ ng quinine fluorescence/mag of collagen}$)

各組織中の総 AGEs 量と血中マーカーとの相関を検証したところ、血中ホモシステインおよびペントシジン濃度は、骨の総 AGEs 量とのみ有意な正の相関を認めた(図 2)。

これらのことから、COPD では、これまでに報告されている骨密度の低下とともに、骨への AGEs の増加という骨質の低下も併発することにより骨の脆弱性が高まると推察された。また、COPD では、喫煙や高ホモシステイン血症の存在が、酸化ストレスを高め骨の AGEs 化を促進する可能性が示唆された。さらに、血中ホモシステイン値およびペントシジ

ン値は、骨の AGEs 化のサロゲートマーカーとして有用と考えられる。

	骨 AGEs	
	R	p
年齢	0.028	0.863
血中 NTx	-0.317	0.068
血中 Hcys	0.438	0.010
血中 Pen	0.329	0.042

図 2. 椎体海綿骨における総 AGEs 量と血中マーカーとの相関

(2) 国内外における位置づけ・今後の展望

我々は、世界に先駆け骨コラーゲンの量的、質的低下が骨密度の低下や骨構造の劣化とは独立した機序で、骨の脆弱性に関与していることを動物実験、ヒト骨生検、コホート研究から見出してきた。こうした骨質因子としての骨コラーゲンの重要性は、我が国の「骨粗鬆症と予防と治療のガイドライン 2011 年度版」や「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」にも主たる病因として基礎的、臨床的エビデンスを掲載した。

今回の研究により、COPD では、骨コラーゲンの AGEs 化の過剰という骨質の劣化が生じていることを初めて明らかにした。今後は、COPD 例における抗 AGEs 作用のある薬剤の使用により、肺機能や骨脆弱性の改善が認められるかを検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

齋藤充, 木田吉城, 荒川翔太郎, 丸毛啓史, 沢辺元司.
慢性閉塞性肺疾患における骨脆弱化機序の解明 -間質性肺炎, 糖尿病との比較-.
総合健診, 査読有, 40(6), 2013, 587-592.

〔学会発表〕(計2件)

齋藤充

生活習慣病におけるコラーゲン翻訳後修飾の異常とバイオマーカーのエビデンス
-骨・血管・肺相関はありえるのか?-
慈恵医大線維化病態研究会(招待講演),
2012年7月12日, 東京

木田吉城, 齋藤充, 丸毛啓史, 沢辺元司.
慢性閉塞性肺疾患における骨脆弱化機序の解明 -間質性肺炎, 糖尿病との比較-
第29回日本整形外科学会基礎学術集会
2014年10月9日~10月10日, 鹿児島

〔その他〕

ホームページ:

東京慈恵会医科大学整形外科学講座
<http://www.jikeiseikei.com>

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 充 (SAITO MITSURU)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50301528

(2)研究分担者

木田 吉城 (KIDA YOSHIKUNI)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号: 90328310

(3)連携研究者

沢辺 元司 (SAWABE MOTOJI)
東京都健康長寿医療センター研究所・
加齢医学研究所・研究部長
研究者番号: 30196331