

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463116

研究課題名(和文)小児期糖尿病に対するホルモン療法の効果—顎骨および長管骨への影響について—

研究課題名(英文)Hormone therapy for childhood diabetes - effects on jawbone and long tube bone

研究代表者

佐伯 桂 (SAEKI, Katsura)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：00448812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病発症初期段階にあるマウスの大腿骨骨幹部において、血清レプチン濃度と海綿骨骨密度には正の相関関係がみられた。したがって糖尿病発症初期段階における大腿骨骨幹部海綿骨では、レプチンは骨密度に促進的に作用することが考えられた。また、血清レプチン濃度と大腿骨骨幹部皮質骨および下顎骨の骨密度との相関関係が認められなかったことから、レプチンが膜性骨化の骨組織に及ぼす影響は部位により異なることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found a positive correlation between serum leptin concentration and cancellous bone mineral density in the femoral bone trunk at the initial stage of diabetes onset in model mice. Therefore, it is considered that leptin actively promotes bone mineral density in cancellous bone of the trunk of the femur in patients with early stage diabetes mellitus. On the other hand, there was no correlation between serum leptin concentration and bone mineral density in cortical bone of the femoral bone trunk or mandibular bone tissues, suggesting that the influence of leptin on undergoing membrane ossification varies depending on the site.

研究分野：小児歯科

キーワード：小児期糖尿病 ホルモン療法

### 1. 研究開始当初の背景

糖尿病によって惹起される小児の骨疾患には、続発性骨粗鬆症がある。小児期の骨病変では主に、骨量低下、骨強度低下、成長障害が認められるが、詳しい病態、発症機序については不明な点が多い。また、小児期の骨疾患の治療法についても、確立されていない。

小児期の骨病変において、詳しい病態、発症機序については不明な点が多いことは上述のとおりであるが、その大きな理由の一つに、正確な骨量、骨質解析ができないことがあげられる。これまで当教室で用いてきた末梢骨骨塩定量専用CT (pQCT) は多方向からのスキャンが可能であり、それから得られたデータをコンピューター処理することで三次元的評価が可能となる。そこで本研究では、pQCTを用いて、顎骨骨密度、骨構造、骨強度解析を行う。

小児期の続発性骨粗鬆症治療は、原疾患に有効で、なおかつ、いかに遅滞した骨形成を促進させ、正常な骨代謝回転を導けるか、ということが求められている。そこでこれらの問題点をふまえ、抗糖尿病作用の可能性が示唆されているホルモン、レプチンの骨粗鬆症治療薬としての可能性について検討することにした。レプチンは脂肪細胞より分泌される抗肥満ホルモンとして知られているが、過去の研究により、抗肥満作用以外にも糖、脂質代謝や骨形成など多彩な作用を有していることが明らかにされている。しかし、レプチンが糖尿病モデルマウスの骨疾患に及ぼす影響に関する報告は極めて少ない。

### 2. 研究の目的

当教室では、小児骨疾患における顎骨発育不全の病態解明と治療法に関する研究を行ってきた。本研究では、糖尿病モデルマウスにおける顎骨骨病変に対するレプチンの作用について、力学的解析、組織形態計測学的解析を行い、小児期の糖尿病における両者の顎骨骨代謝調整作用を明らかにする。

### 3. 研究の方法

生後5週齢のマウスを対照群と糖尿病群の2群に分け、それぞれ1週(6週齢)、5週(10週齢)、13週(18週齢)飼育した。

飼育終了後、血清生化学検査、血清レプチン測定、組織標本による骨微細構造の観察、組織形態計測、pQCTによる3次元骨構造解析を行なった。の対象部位は、下顎骨は第一大臼歯近心根付近、大腿骨は全骨長の約1/2の骨幹部とした。

### 4. 研究成果

<組織標本による骨微細構造の観察、組織形態計測>

#### 下顎骨

対照群、糖尿病群は共に1週、5週、13週と週齢を経るに従い、皮質骨領域面積、皮質骨

厚みが増した。また、いずれの週においても対照群に比べ、糖尿病群で皮質骨領域面積、皮質骨厚みが大きく、13週で最も差が大きくなった。特に糖尿病群の歯槽部での肥厚が顕著であった(図1a, c:赤矢印)。また、13週では対照群に比べ、糖尿病群で外周長が増していた。

外膜面には両群とも、主に歯槽部に石灰化面が観察された(図1b, d:白矢印)。石灰化面は週齢を経るごとに小さくなったが、いずれの週でも対照群より、糖尿病群で大きく、1週でもっとも差が大きかった。

内膜面の吸収面は両群とも週齢を経るにつれ、小さくなった。いずれの週でも対照群に比して糖尿病群で小さく、下顎骨において糖尿病群では吸収が抑制されていることが示唆された。内膜面の石灰化面は対照群に対し糖尿病群で1週、5週で小さかった。

以上のことから、糖尿病群の下顎骨では1w(6週齢)での石灰化の亢進と吸収の抑制が皮質骨厚みと皮質骨面積の増加に大きく寄与していると考えられる。

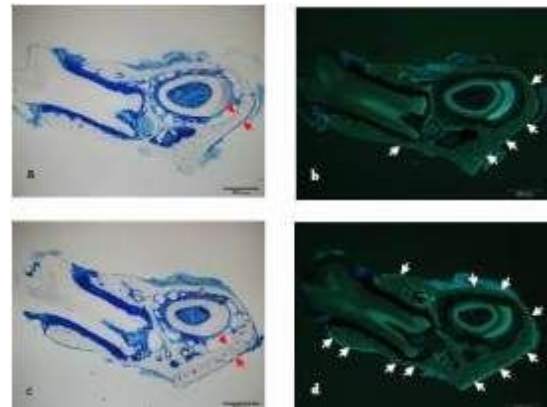


図1 1週の対照群(a, b)と糖尿病群(c, d)の下顎骨 a, c: 明視野、b, d: 暗視野、いずれも40倍

#### 大腿骨

対照群、糖尿病群は共に1週、5週、13週と週齢を経るに従い、皮質骨領域面積、皮質骨厚みが増した。また、いずれの週においても対照群に比べ、糖尿病群で皮質骨領域面積、皮質骨厚みが大きく、5週、13週では糖尿病群で外周長が増していた。

糖尿病群では1週、5週、13週いずれにおいても、特に背側皮質骨の肥厚が顕著であった(図2a, c:赤矢印)。

外膜面では対照群および糖尿病群で、背側に石灰化面が観察され(図2b, d:白矢印)、週齢を経ると共に減少した。しかし石灰化面は対照群に対し糖尿病群でやや大きく、外周長の増加や、皮質骨面積や厚みの増加に關与

しているものと考えられる。

髓腔面積は1週、5週で対照群で糖尿病群に比して大きかった。このことは、1週で糖尿病群における内膜面の吸収が対照群に比して抑制されており、内周長も小さいことと符合する。

内膜面では吸収面は主に背側に観察され、石灰化面は腹側に観察された(図2 b, d:黄矢印)。

以上のことから、糖尿病群の大腿骨骨幹部では内膜面の吸収抑制と、外膜面の石灰化亢進が皮質骨面積と厚みの増加に寄与していると考えられる。

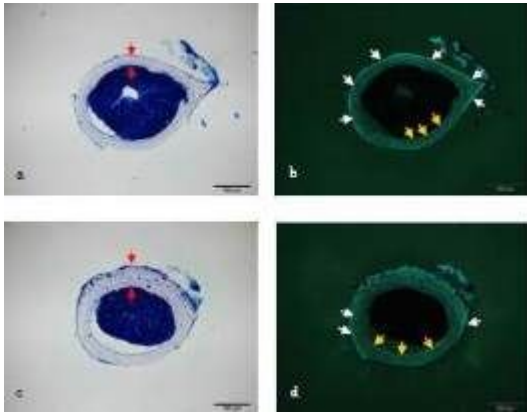


図2 1週の対照群(a, b)と糖尿病群(c, d)の大腿骨骨幹部。写真上部が背側、下部が腹側。a, c: 明視野、b, d.: 暗視野、いずれも40倍

< pQCTによる3次元の骨構造解析 >

下顎骨(図3-1,3-2)

皮質骨および海綿骨骨密度は全週齢において対照群が糖尿病群を上回った。また、週齢を経るごとに皮質骨および海綿骨骨密度は増加した。

下顎骨 pQCT 画像

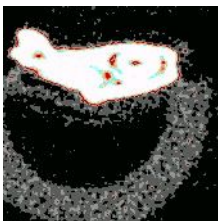


図3-1: 皮質骨

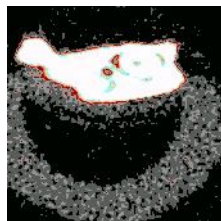


図3-2: 海綿骨

大腿骨(図4-1,4-2)

皮質骨および海綿骨骨密度は全週齢において糖尿病群が対照群を上回った。対照群では週齢を重ねるごとに骨密度の増加が認められたのに対し、糖尿病群海綿骨では5週目(10週齢)から13週目(18週齢)では減少がみられた。

大腿骨 pQCT 画像

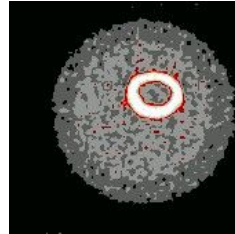


図4-1: 皮質骨

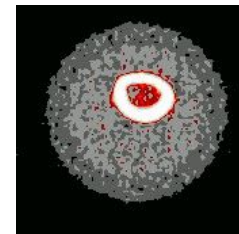


図4-2: 海綿骨

< 血清レプチン濃度との関連 > 糖尿病群の大腿骨において、血清レプチン濃度と海綿骨骨密度には正の相関関係がみられた。

したがって糖尿病発症初期段階における大腿骨海綿骨では、レプチンは骨密度に促進的に作用することが考えられた。また、血清レプチン濃度と大腿骨皮質骨および下顎骨の骨密度との相関関係が認められないことから、レプチンが膜性骨化の骨組織に及ぼす影響は部位により異なることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 2 件)

1. 佐伯 桂、岸 岳宏、竹島 勇、母里麻衣子、牧 憲司: 小児期の糖尿病が骨形成に及ぼす影響について. 日本小児歯科学会九州地方会, 2016.10.29-30. 宮崎市.

2. 佐伯 桂、竹内靖博、高橋 忠、牧 憲司: 小児期の2型糖尿病が骨組織に及ぼす影響 膜性骨化部位について-. 日本小児歯科学会九州地方会, 2014.11.23, 北九州市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐伯 桂 ( SAEKI KATSURA )  
九州歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：00448812

(2) 研究分担者

牧 憲司 ( MAKI KENSHI )  
九州歯科大学・歯学部・教授  
研究者番号：60209400