

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590699

研究課題名（和文）糖尿病に合併する骨粗鬆症の本態の解明に関する研究

研究課題名（英文）The pathogenesis of osteoporosis associated with diabetes mellitus

研究代表者

山口 徹 (YAMAGUCHI TORU)

島根大学・医学部・准教授

研究者番号：00239899

研究成果の概要（和文）：基礎研究において、AICAR, Metformin, Fasdiul によるメバロン酸経路抑制が骨芽細胞分化促進に関与することを示し、これらの糖尿病・血管疾患治療薬が骨形成促進にも有効である可能性を示唆した。臨床研究において、2型糖尿病では骨密度は椎体骨折リスク評価に有用ではなく、その代替として血中 pentosidine, esRAGE, IGF-I が有用であることを示した。骨芽細胞特異的蛋白である血中 osteocalcin 値は糖尿病、動脈硬化指標と負相関を示し、骨代謝と糖代謝との間に osteocalcin を介する共通の病態が存在することを報告した。

研究成果の概要（英文）：

We showed that inhibition of the mevalonate pathway by AICAR, Metformin, and Fasdiul is involved in osteoblast differentiation, suggesting that these drugs for diabetes mellitus and vascular diseases are also effective for enhancement in bone formation. In clinical studies, we found that bone mineral density is not useful for assessing the risk of vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. Serum levels of pentosidine, esRAGE, and IGF-I could be surrogate markers for its assessment in replace for the insensitiveness of BMD. We also found that serum osteocalcin level, an osteoblast-specific protein, is inversely associated with diabetic and atherosclerotic indices, suggesting the existence of common pathogenesis between bone and glucose metabolism through osteocalcin action.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：老年医学、糖尿病、骨粗鬆症、椎体骨折、骨芽細胞、メバロン酸経路

1. 研究開始当初の背景

本研究の背景

わが国において骨粗鬆症の有病者は約 1

100万人と推定され、高齢者においては普遍的疾患であるが、一方、生活習慣病の代表である2型糖尿病も中高年人口に普遍的に

認められ、その両者の関係が注目されている。

これまで行われた大規模臨床研究に関するメタアナリシスでは、2型糖尿病では骨密度(Bone Mineral Density; BMD)が非糖尿病患者と比較して高いにもかかわらず、骨折危険率が約 1.4 倍に増加することが報告されている (Vestergaard P Osteoporos Int 18:427-444, 2007)。この結果は 2 型糖尿病における BMD 非依存性の骨脆弱性の存在を示すものである。

我々の骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を用いた実験から、高血糖状態は骨芽細胞における最終糖化産物 (Advanced Glycation End-products; AGEs) の受容体である RAGE の発現を促進し、高血糖により産生が亢進した AGEs が RAGE と結合することで、骨芽細胞における石灰化が低下すると考えられた (Ogawa N et al. Horm Metab Res 39:871-875, 2007)。この結果は、2 型糖尿病の本態である高血糖と血中 AGEs 増加が直接的に骨に作用して骨脆弱性を惹起しうる可能性を示唆した。

我々は骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 に adiponectin と、そのシグナル伝達系である AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の刺激剤である AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside) を投与したところ、AMPK のリン酸化レベルが増強することを認め、骨芽細胞が adiponectin に反応して AMPK シグナル伝達系を活性化することを証明した。また、adiponectin 受容体をノックダウンしたところ、石灰化は阻害されたが、逆に adiponectin または AICAR を投与し AMPK を刺激すると、石灰化が有意に促進された (Kanazawa I, et al. BMC Cell Biol. 8:51-62, 2007)。従って、高血糖と血中 AGEs 増加に加えて、2 型糖尿病における内臓脂肪蓄積による adiponectin 欠乏状態も、骨芽細胞の石灰化能低下をもたらす骨脆弱性の原因になる可能性がある。

一方、我々は臨床研究で非糖尿病女性と 2 型糖尿病患者との間で椎体骨折例の BMD の分布を検討したところ、非糖尿病女性では骨折例が腰椎 BMD 0.8g/cm² 以下にはほぼ集簇し骨折閾値の存在を示唆したのに対し、2 型糖尿病

患者では男女とも骨折例の BMD は散在し明らかな骨折閾値は認められなかった (Yamamoto M et al. Calcif Tissue Int 80:353-358, 2007)。このデータは、椎体骨折の予測指標として非糖尿病患者ではゴールドスタンダードである BMD は、2 型糖尿病では指標としては役立たないことを示唆した。そこで、閉経後糖尿病女性を対象に BMD に代わる指標を検索したところ、年齢、糖尿病罹患歴、体重、身長、HbA1c など補正後のロジスティック解析において、血中インスリン成長様因子 (IGF) -I が椎体骨折と有意な相関が認められ、椎体骨折のリスクは血中 IGF-I 値が 1SD 増加するごとに約 1/2 低下することがわかった (Kanazawa I et al. Osteoporos Int 18:1675-1681, 2007)。血中 IGF-I は採血で測定できることから、閉経後糖尿病女性の椎体骨折を予測する簡便なマーカーになりうる可能性がある。

2. 研究の目的

以上の現在までの学術的背景をふまえ、本研究では以下の項目について検討していきたい。

1. adiponectin の骨芽細胞内シグナル検討による 2 型糖尿病における BMD 非依存性の骨脆弱性の本態の解明： AMPK 活性化で抑制されるメバロン酸経路とその下流に存在する Rho kinase に注目し、AMPK 刺激薬である AICAR, Metformin や Rho キナーゼ阻害剤 Fasdiul の骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 における作用を検討する。石灰化促進因子である Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) 産生の変動も測定する。AICAR, Metformin や Fasdiul はメバロン酸経路の抑制を介して糖尿病や動脈硬化に治療的に作用するが、一方、BMP-2 産生増強を介して骨形成促進にも作用するかどうか検討する。

2. 血中 IGF-I および pentosidine 値、esRAGE (the endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products) の糖尿病入院患者での椎体骨折の検出における有用性の臨床的検討： BMD は 2 型糖尿病において椎体骨折リスク評価に有用ではない

が、その代替として AGEs の一種である pentosidine や AGEs の可溶化受容体である esRAGE がリスク評価に有用であるかどうかを、種々の臨床的因子の側面から検討する。

3. Osteocalcin, adiponectin の骨代謝、糖・脂質代謝に対する臨床的検討：骨芽細胞特異的蛋白である osteocalcin のノックアウトマウスでは肥満、好中性脂肪血症、高血糖などの糖脂質代謝異常も合併することが判明した。一方、adiponectin は脂質代謝やインスリン感受性の改善に働くことが知られているが、骨代謝に対する作用は臨床的に不明な点が多い。2型糖尿病入院患者を対象にした横断および縦断研究で、osteocalcin, adiponectin がヒトにおいて骨代謝、糖・脂質代謝にどのような役割をはたしているかを検討する。

3. 研究の方法

平成20年度

adiponectin の骨芽細胞内シグナル検討による2型糖尿病におけるBMD非依存性の骨脆弱性の本態の解明

肝臓ではAMPKはHMG-CoA reductaseを阻害しメバロン酸経路を抑制することが知られているが (Goldstein JL Nature 343: 425-430, 1990)、骨芽細胞においても同様の機序が存在するかどうかは不明である。BMP-2は骨芽細胞分化、異所性骨形成を促進するが、HMG-CoA reductaseを阻害するスタチンは骨芽細胞において特異的にBMP-2のプロモーター活性およびmRNAの発現を亢進させ、骨形成促進作用を発揮する (Mundy G Science 286: 1946-1949, 1999)。MC3T3-E1細胞において、adiponectinによるAMPK活性化が、HMG-CoA reductaseを阻害しメバロン酸経路を抑制することで、スタチン投与と同様にBMP-2発現を増強するかについて、adiponectinやAMPK刺激薬であるAICAR, Metformin添加により検討する。メバロン酸経路の下流に存在するRho-kinaseは、その阻害によってBMP-2発現が増強し骨芽細胞分化を促進させるため (Harmey D J Bone Miner Res 19: 661-670, 2004)、Rho-kinaseの関与もすでに治療薬として臨床応用され

ているRho-kinase阻害剤Fasdiulを用いて検討する。

血中 IGI-I および pentosidine 値、esRAGE の2型糖尿病入院患者での椎体骨折の検出における有用性の臨床的検討、および Osteocalcin, adiponectin の骨代謝、糖・脂質代謝に対する臨床的検討

島根大学附属病院内分泌代謝内科入院患者を対象にパラメータを継続的に収集し、pentosidine, osteocalcin については外注検査で、adiponectin, esRAGE については測定キットを購入して実験室で測定することでデータを集め、十分な統計パワーを満たす母集団数に達すればデータを解析し、新知見の有無を検討する。

平成21年度および平成22年度

上記の基礎および臨床研究を継続し、データをまとめて論文として出版する。

4. 研究成果

平成20年度

メバロン酸経路阻害が骨形成に影響を与えるか否かを骨芽細胞様細胞 MC3T3-E1 を用いて検討した。Real-time PCRによりBMP-2、osteocalcin mRNA 発現の定量を行い、培養14日目にALP染色・活性定量、培養21日目にvon Kossa、Alizarin red染色にて石灰化能の検討を行った。MC3T3-E1細胞において、AICARは濃度・時間依存的にBMP-2およびOC発現を増強し、石灰化促進作用を示した。MevalonateあるいはGeranyl-geranyl pyrophosphateをAICARと同時投与することにより、メバロン酸経路の抑制を解除すると、AICARの作用は消失した。一方、MetforminによるAMPK活性化やFasdiul投与によるメバロン酸経路の下流に存在するROK阻害も同様に濃度・時間依存的にBMP-2発現を増強し、ALP活性、osteocalcin発現、石灰化能を増強した。我々はAICARがMC3T3-E1細胞の分化、石灰化能を増強させることを以前報告したが (BMC Cell Biol. 8:51-62, 2007)、同作用はAMPK活性化によるメバロン酸経路阻害に引き続くBMP-2発現増強を介していることが示された。一方、同経路の下流に存在する

ROK 阻害も BMP-2 発現増強を介して石灰化を促進することが示された。このことより、AICAR, Metformin, Fasdiul によるメバロン酸経路阻害は糖尿病、動脈硬化の治療のみならず、新たな骨粗鬆症の治療手段ともなり得る可能性があり、治療薬を通じた骨血管連関が示唆された (Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 296: E139 -146, 2009; Biochem. Biophys. Res. Commun. 375: 414-419, 2008)。

我々は椎体骨折の予測指標として非糖尿病患者ではゴールドスタンダードである BMD は、2 型糖尿病では指標としては役立たないことを報告した (Calcif Tissue Int 80:353-358, 2007)。そこで、閉経後糖尿病女性を対象に BMD に代わる指標を検索したところ、年齢、糖尿病罹患歴、体重、身長、HbA1c など補正後のロジステック解析において、AGEs の 1 つである血中 pentosidine 濃度が椎体骨折と有意な相関が認められ、椎体骨折のリスクは血中 pentosidine が 1SD 増加することに約 3 倍増加することが判明した。血中 pentosidine は採血で測定できることから、閉経後糖尿病女性の椎体骨折を予測する簡便なマーカーになりうる可能性がある。本論文は内分泌代謝臨床研究の leading journal に掲載され (J. Clin. Endocrinol. Metab. 93:1013-1019, 2008)、当該年度の最も優秀な骨粗鬆症関連の論文に授与される日本骨粗鬆症学会森井賞を受賞した。その後、複数の同様の報告が欧米、本邦よりなされている。

遺伝子改変マウスを用いた研究により、骨芽細胞特異的骨基質タンパクである osteocalcin は、その投与によりマウスの肥満、耐糖能異常を改善することが報告され、骨代謝と糖・脂質代謝の間に相互連関が存在することが示唆されている。我々は、2 型糖尿病患者において、血中 osteocalcin 濃度が空腹時血糖や HbA1c などの糖代謝の指標や、内頸動脈内膜厚や脈波伝導速度などの動脈硬化の指標と負に相関することを示した (J. Clin. Endocrinol. Metab. 94:45-49, 2009)。この結果は、臨床的にも骨代謝と糖・脂質代謝の相互連関の存在する可能性を初めて示唆した。同様の結果はその後、欧米を中心に多数報告され、我々の論文が高頻度に引用さ

れている。

平成 21 年度

糖尿病の治療により血糖値が改善すると、骨形成の指標である血中 osteocalcin 濃度が上昇することは知られていたが、その変化を予測する指標が存在するかどうかを検討した研究はなかった。adiponectin は脂肪細胞より特異的に分泌されるホルモンであるが、我々は、治療前の血中 adiponectin レベルは血糖コントロールによる血中 osteocalcin レベルの変化率と正の相関を示すことを報告した。このことは、糖尿病治療前の血中 adiponectin レベルが高いほど、血中 osteocalcin レベルの上昇度も大きいことを示し、糖尿病治療前の血中 adiponectin レベルが、血糖コントロールによる骨代謝改善の変化の度合いを事前に予測しうる指標となることが示唆された (J. Clin. Endocrinol. Metab. 94: 3031 -3037, 2009)。この知見は糖・脂質代謝と骨代謝の相互連関を再び示唆するものであり、米国内分泌学会の広報紙である Endocrine News でも Trends 欄で紹介された。

臨床研究のメタ解析により、2 型糖尿病では約 2 倍程度に大腿骨頸部骨折リスクが上昇するが、BMD はそのリスク評価に有用ではないとされている。大腿骨頸部骨折と比較し椎体骨折は発生頻度が高く、患者の生命予後も大腿骨頸部骨折と同等以上に不良であるが、2 型糖尿病患者における椎体骨折リスクについては不明な点が多かった。我々は 2 型糖尿病男女において、非糖尿病対照群と比較して椎体骨折リスクが上昇することを見だし、そのリスク評価に BMD は、大腿骨頸部骨折におけると同じく有用でないことを報告した。この論文は、日本人において糖尿病患者の骨折リスクを体系的に検討した最初の報告であり、骨代謝研究の leading journal に掲載された (J. Bone Miner. Res. 24:702-709, 2009)。

esRAGE は血中に soluble form で存在する decoy receptor であり、pentosidine を含む AGE 全般に対して、中和作用を有すると考えられている。我々は、血中 esRAGE 濃度が閉経後女性に加えて男性においても、2 型糖

尿病患者の椎体骨折リスクを予測する指標であることを見いだした。このことより pentosidine に限らず AGE 全般が、BMD で規定されない骨脆弱性、おそらく骨質の劣化に関与している可能性が示唆された。この論文の知見は糖尿病臨床研究の leading journal に掲載された (Diabetes Care 32:2263-2268, 2009)。

平成 22 年度

基礎研究では、メバロン酸経路の下流に存在する Rho Kinase の阻害剤である Fasdiul が、BMP-2 発現増強を介して骨芽細胞前駆細胞の分化を促進することを示し、Fasdiul が骨疾患の治療薬としても有用である可能性を示した (Endocr J 57:415, 2010)。臨床研究では、2 型糖尿病治療前の血中 adiponectin 値が、治療 1 年後の骨密度増加と正相関し、血糖改善による骨量増加効果の予測指標として使用可能なことを示唆した (Metabolism 59:1252, 2010)。また、血中 IGF-I 値が 2 型糖尿病閉経後女性において多発椎体骨折数と逆相関しており、血中 IGF-I 値が椎体骨折の重症度評価に有用であることを示した (Osteoporos Int. 2010 Jun 8. [Epub ahead of print])。血中 undercarboxylated osteocalcin 値は 2 型糖尿病において血糖値や体脂肪量と負の相関を示し (Osteoporos Int. 22:187, 2011)、一方、血中 osteocalcin 値は 2 型糖尿病においてインスリン感受性やインスリン分泌と正相関することを示した (Bone in press)。これらの結果は、骨芽細胞から特異的に分泌される osteocalcin が糖代謝に関係することを示し、骨代謝と糖代謝の間に osteocalcin を介する共通の病態が存在する可能性を示唆した。糖尿病治療薬である pioglitazone 内服は日本人 2 型糖尿病患者においても椎体骨折と有意に関係することを示し (J. Bone Miner. Metab. 28: 554, 2010)、その内服による 1 年後の骨密度減少の予測には内服前の動脈硬化指標が有用であることを報告した (Osteoporos. Int. 21: 2013, 2010)。超音波骨密度測定は骨質を評価しうるため 2 型糖尿病の椎体骨折リスク評価に有用である可能性が考えられたが、実際に検討したところ、DXA 法による骨密度測定と同様に椎体骨折リスクの評価には有

用でないことが判明した (J. Bone Miner. Metab. in press)。

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 27 件)

1. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Serum Insulin-like growth factor-I is a maker for assessing the severity of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. Osteoporos. Int. in press
2. Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, Sugimoto T. Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus. Exp. Clin. Endocrinol. Diab. in press
3. Kanazawa I, Yano S, Notsu Y, Yamaguchi T, Nabika T, Sugimoto T. Asymmetric dimethylarginine as a risk factor for cardiovascular disease in Japanese patients type 2 diabetes mellitus. Clin. Endocrinol. Epub ahead of print
4. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. Bone in press
5. Yamaguchi T, Kanazawa I, Takaoka S, Sugimoto T. Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin

- resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* in press
6. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Tanaka N, Nitta E, Fukuma A, Uno S, Sho-no T, Sugimoto T. Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *J. Bone. Miner. Metab.* in press
 7. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos. Int.* 22:187-194 (2011)
 8. Kanazawa I, Yamaguchi T, Sugimoto T. Baseline serum total adiponectin level is positively associated with changes in bone mineral density after 1 year treatment of type 2 diabetes. *Metabolism* 59: 1252-1256 (2010)
 9. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Sugimoto T. Baseline atherosclerosis parameters could assess the risk of bone loss in type 2 diabetes mellitus during pioglitazone treatment. *Osteoporos. Int.* 21:2013-2018 (2010)
 10. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J. Bone Miner. Metab.* 28:554-60 (2010)
 11. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Fasudil hydrochloride induces osteoblastic differentiation of stromal cell lines, C3H10T1/2 and ST2, via bone morphogenetic protein-2 expression. *Endocr. J.* 57:415-421 (2010)
 12. Kanazawa I, Yano S, Yamaguchi T, Notsu Y, Nabika T, Sugimoto T. Relationships between dimethylarginine and the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol.* 73: 463-468 (2010)
 13. Kanazawa I, Yamaguchi T, Hayashi K, Takase H, Shimizu T, Sugimoto T. Effects of treatment with risedronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis. *Am J Med Sci.* 339:519-524 (2010)
 14. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94:45-49 (2009)

15. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 160:265-273 (2009)
16. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Activation of AMP-kinase and inhibition of Rho-kinase induce the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through endothelial NOS and BMP-2 expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 296:E139-146 (2009)
17. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J. Bone Miner. Res.* 24:702-709 (2009)
18. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Hayashi K, Yamauchi M, Sugimoto T. Inhibition of the mevalonate pathway rescues the dexamethasone-induced suppression of the mineralization in osteoblasts via enhancing bone morphogenetic protein-2 signal. *Horm. Metab. Res.* 41:612-616 (2009)
19. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone* 45:174-179 (2009)
20. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94:3031-3037 (2009)
21. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum osteocalcin/bone specific alkaline phosphatase ratio is a predictor for the presence of vertebral fractures in men with type 2 diabetes. *Calcif. Tissue Int.* 85:228-234 (2009)
22. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Intern. Med.* 48:1869-1873 (2009)
23. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:2263-2268 (2009)

24. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93:1013-1019 (2008)
25. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum DHEA-S level is associated with the presence of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Endocr. J.* 55: 667-676 (2008)
26. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 375:414-419 (2008)
27. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Combination of obesity with hyperglycemia is a risk factor for the presence of vertebral fractures in type 2 diabetic men. *Calcif. Tissue Int.* 83:324-331 (2008)

[学会発表] (計 13 件)

1. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Quantitative ultrasound of the calcaneus is not useful for

- assessing the risk of vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. IOF Regionals Singapore '10 1st Asia-Pacific Osteoporosis Meeting Singapore December 10-13, 2010
2. 山口徹、杉本利嗣 シンポジウム：生活習慣病と骨粗鬆症：糖尿病・メタボリック症候群と骨折リスク 第 12 回日本骨粗鬆症学会 大阪 2010 年 10 月 22 日
3. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T. Decreased PTH secretion is associated with low bone formation and vertebral fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes. The 32th American Society for Bone and Mineral Research, Toronto, Ontario, Canada October 15-19, 2010
4. Toru Yamaguchi 日韓合同シンポジウム Interplay between osteoporosis and diabetes mellitus. 第 28 回日本骨代謝学会 東京 2010 年 7 月 23 日
5. 山口徹 パネルディスカッション：骨粗鬆症診療の動向と今後生活習慣病を合併した骨粗鬆症治療戦略 第 6 回 SERM 学術研究会学術集会 東京 2010 年 5 月 22 日
6. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum level of an endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products (esRAGE) is useful for assessing the risk of prevalent vertebral fractures independent of BMD in patients with type 2 diabetes. 14th

- International Congress of Endocrinology, Kyoto, Japan, March 26-30, 2010
7. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum Level of an Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-products (esRAGE) Is Useful for Assessing the Risk of Prevalent Vertebral Fractures Independent of BMD in Patients with Type 2 Diabetes. The 31th American Society for Bone and Mineral Research, Denver, CO, USA September 11-15, 2009
 8. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. The 31th American Society for Bone and Mineral Research, Denver, CO, USA September 11-15, 2009
 9. 山口徹、杉本利嗣 ミニシンポジウム：糖・脂質代謝と骨 第 27 回日本骨代謝学会 大阪 2009 年 7 月 23-25 日
 10. 山口徹、金沢一平、林公美、矢野彰三、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣 シンポジウム：骨芽細胞における AMP-kinase およびメバロン酸経路の役割 第 82 回日本内分泌学会学術総会 前橋 2009 年 4 月 23-25 日
 11. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Undercarboxylated osteocalcin / osteocalcin ratio is negatively associated with hyperglycemic conditions, but not with the presence of vertebral fractures, in patients with type 2 diabetes. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. Sydney, Australia, March 23-27, 2009
 12. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T: Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in patients with type 2 diabetes. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. Sydney, Australia, March 23-27, 2009
 13. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Hayashi K, Yamauchi M, Sugimoto T. Inhibition of the mevalonate pathway rescues the dexamethasone-induced suppression of the mineralization of osteoblastic cells. The 30th American Society for Bone and Mineral Research, Montreal, Canada, September 12-16, 2008
- [図書] (計 5 件)
1. 分担執筆 山口徹、杉本利嗣 骨粗鬆症と生活習慣病 寺内康夫、伊藤裕、石橋俊 編：Annual Review 2011 糖尿病・代謝・内分泌 中外医学社 p224-p231 (2011)
 2. 分担執筆 山口徹 第 2 章 骨折リスクに関連する生活習慣病：1. 糖尿病、

3. メタボリック症候群;第4章 生活習慣病の治療と骨折リスク:2.生活習慣病の治療による骨代謝の改善効果とその予測 杉本利嗣 編:生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド ライフサイエンス出版 p26-29, p34-37, p72-74 (2011)
3. Kanazawa I, Yamaguchi T. Serum levels of Insulin-like growth factor-I, pentosidine, and adiponectin as markers for assessing bone condition in women with type 2 diabetes. Nova Science Publishers p1-30 (2010)
4. 分担執筆 山口徹 Q.5 糖尿病と骨粗鬆症発症に関連性がありますか? 糖尿病が骨代謝に与える影響について教えてください。西沢良記、中村利孝 編: かかりつけ医でみる骨粗鬆症 Q&A 先端医学社 p28-p31 (2010)
5. 分担執筆 山口徹 各論:各種マーカーとその特徴 C. その他のマーカー 1. ucOC 西沢良記、三浦雅一、稲葉雅章 編:これだけは知っておきたい骨代謝マーカー 医薬ジャーナル社 p67-p71 (2010)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山口 徹 (YAMAGUCHI TORU)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号: 00239899

(2)研究分担者

山本 昌弘 (YAMAMOTO MASAHIRO)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 50346392

金沢 一平 (KANAZAWA IPPEI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 50452553

(3)連携研究者

該当なし ()