

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間： 2008 ~ 2009
 課題番号： 20791039
 研究課題名 (和文) AGEs-RAGE 系と Fetuin-A の骨代謝と動脈硬化に対する病態生理の解明
 研究課題名 (英文) Pathophysiological research of AGEs-RAGE system and Fetuin-A on bone metabolism and arteriosclerosis
 研究代表者
 山本 昌弘 (YAMAMOTO MASAHIRO)
 島根大学・医学部・助教
 研究者番号： 50346392

研究成果の概要 (和文)：

2 型糖尿病であることが椎体骨折の危険因子であり、その骨折は骨密度では予測できないことから、2 型糖尿病では骨質が低下していることを明らかにした。この骨折は骨密度とは独立して終末糖化物質受容体量 (AGEs) の増加、またはその内因性分泌型 AGEs 受容体 (esRAGE) の相対的な量不足と関係することを見だし、AGEs と RAGE が骨質に関わりがあることを明らかにした。一方動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体厚の増加と椎体骨折が関係することを見だし、骨折と動脈硬化が共通の病態を基盤に惹起されることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

Type 2 diabetes is independent risk factor of vertebral fracture. These fractures are not predicted by bone mineral density, indicating that patients with type 2 diabetes have poor bone quality. Vertebral fractures risk is associated with increased serum level of advanced glycation end-products (AGEs) or with relatively insufficient amount of endogenous secretory receptor for AGEs (esRAGE). These results suggest that AGEs-RAGE system affect bone quality. On the other hand, intima media thickness of internal carotid artery, which is one of index of arteriosclerosis, is related with vertebral fractures, suggesting that vertebral fractures and atherosclerosis have common pathologic condition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード： 2 型糖尿病、骨粗鬆症、椎体骨折、ペントシジン、終末糖化物質受容体、esRAGE
骨質

1. 研究開始当初の背景

本邦では心血管疾患による死因が 30%と高く、動脈硬化性疾患の原因究明と防止が求められている。糖尿病は動脈硬化疾患との関連が深く、血糖、血圧、脂質、生活習慣を改善すると心血管障害のリスクが低下することが示されているが、その効果は十分とはいえず、未明の動脈硬化リスク因子を同定し、その改善に取り組まなければならない状況にある。

視点を変えると、原発性骨粗鬆症と血管障害は「骨血管連関」として合併が多いことが知られているが 2 型糖尿病において同様の検討は存在しない。そこで我々は骨代謝異常が動脈硬化に影響を及ぼしていることを想定し、骨代謝異常に対して治療介入を行うことにより、2 型糖尿病患者さんの生命予後を改善しうることを明らかにする研究を計画した。

2. 研究の目的

2 型糖尿病患者において動脈硬化と骨代謝の関連を検討し、骨代謝への治療介入が血管障害の一次・二次予防に対し有用であることを明らかにすることを最終目的とする。国会はその前段階として、2 型糖尿病患者の骨代謝異常の特徴を明らかにするために、次

3. 研究の方法

(1) 2 型糖尿病に骨代謝異常が増加しているかを明らかにするために、椎体骨折リスクの増加の有無を対照群と比較して明らかにする。

(2) 2 型糖尿病の骨代謝の特徴を明らかにするために、骨折の有無で骨密度や骨代謝マーカーを比較検討する。

(3) 骨代謝異常と動脈硬化との関連を明らかにするために、椎体骨折と動脈硬化指標の関連を明らかにする。

(4) (3) の関連を機序を明らかにするために、動脈硬化との関与が知られている終末糖化物質 (AGEs) ならびにその受容体 (RAGE) と椎体骨折の関係を明らかにする。

4. 研究成果

(1) メタ解析により、2 型糖尿病患者では骨密度が保たれていること、ならびに大腿骨頸部骨折のリスクが高いことが示されていたが、その相互の関係は明らかにされていなかった。我々は 2 型糖尿病に罹患していることが、骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子であることを、直接的な統計手法を用いて証明した。転倒のような強い外力によって生じる大腿骨頸部骨折とは異なり、日常生活の軽微な外力により生じる椎体の骨折リスクが高いことを見いだしたことは、2 型糖尿

病において骨脆弱性が亢進していることをより明確に提示し得た。

(2) (1) の研究をさらに推し進め、2 型糖尿病患者の骨折の特徴として、骨密度が対照群より高いにも関わらず骨折が生じ、かつその骨折が骨密度で予見できないことを明らかにした。この結果は 2 型糖尿病では骨質低下の影響を強く受けることを明示した。この成果は先駆的成果として米国の骨代謝領域の旗艦誌に掲載された。

(3) 2 型糖尿病患者において動脈硬化の指標である頸動脈の内膜中膜複合体 (IMT) が増加すると、椎体骨折の相対危険度が高まることを明らかにした。この結果は非糖尿病患者と同様に、糖尿病患者においても骨代謝と動脈硬化が関連する「骨血管連関」が存在することを明示した。

(4) (3) の機序を説明するために、動脈硬化と関連のある AGEs のひとつであるペントシジン、ならびに AGEs を認識する受容体 (RAGE) との関連を検討した。閉経後 2 型糖尿病女性において血清ペントシジンが増加すると、椎体骨折リスクが増加することを見だし、AGEs が骨代謝と関連があることを初めて報告した。この結果は他の研究者によっても追認され、注目する研究成果として紹介された (Nat Clin Pract Endocrinol Metab 7 366-7, 2008)。

さらにその機序を明確にするために、細胞外に分泌され AGEs と結合する中和作用を有する RAGE である esRAGE を用いて検討を行った。2 型糖尿病患者において性別に関わらず、AGEs に比して esRAGE が相対的に不足すると椎体骨折リスクが増加することを見だし、世界に先駆けて RAGE を介して骨強度が低下する機序の存在を臨床的に明らかにした。

これらの成果はそれぞれ米国の内分泌ならびに糖尿病学会の旗艦誌に掲載された。これらの一連の成果は米国骨代謝学会、国際骨代謝学会、国際内分泌学会、日本内分泌学会、日本糖尿病学会、日本骨粗鬆症学会において報告し、日本骨代謝学会より第 3 回森井賞受賞ならびに平成 20 年度日本骨粗鬆症学会研究奨励賞の高評価を得た。

近年骨強度評価に際し、骨質の重要性が注目されてきたが、本研究助成により臨床的に利用しうる具体的な評価法ならびに骨質低下機序の一端を明示することでできた。今後骨代謝と動脈硬化の関係を血管石灰化を指標にした研究を通して、強固な関係があることを明らかにするとともに、培養細胞系の検討を行い、骨質低下をもたらす分子生物学的機序を明らかにすることを計画中である。

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 Yamamoto M (3 番目、他 6 名)、Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010(in press), 査読有
- 2 Yamamoto M (3 番目、他 3 名)、Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2010(in press), 査読有
- 3 Yamamoto M (3 番目、他 6 名)、Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010(in press), 査読有
- 4 Yamamoto M (他 4 名)、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, 査読有
- 5 Yamamoto M (他 3 名)、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, 査読有
- 6 Yamamoto M, (3 番目、他 6 名). Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:45-49, 2009, 査読有
- 7 Yamamoto M (3 番目、他 5 名)、Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3031-3037, 2009, 査読有
- 8 Yamamoto M (2 番目、他 6 名)、Bone fragility in male glucocorticoid-induced osteoporosis is not defined by bone mineral density. *Osteoporos Int* 20: 1889-1894, 2009, 査読有
- 9 Yamamoto M (3 番目、他 6 名)、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, 査読有
- 10 Yamamoto M (3 番目、他 6 名)、Parathyroid hormone up-regulates BMP-2 mRNA expression through mevalonate kinase and Rho kinase inhibition in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Horm Metab Res* 41: 861-865, 2009, 査読有
- 11 Yamamoto M, (3 番目、他 5 名). Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 160:265-73, 2009, 査読有
- 12 Yamamoto M (3 番目、他 5 名)、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 s 85: 228-234, 2009, 査読有
- 13 Yamamoto M, (6 番目、他 6 名). BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: Potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 379:261-266, 2009, 査読有
- 14 山本昌弘、骨質マーカーとしてのペントシジン. *腎と骨代謝* 22: 245-250, 2009, 査読無
- 15 山本昌弘 (他 1 名)、糖尿病患者の骨粗鬆症・骨折をめぐる話題. *総合臨床* 58: 2424-2427, 2009, 査読無
- 16 山本昌弘、糖尿病における骨折危険性とその評価. *腎と骨代謝* 23: 27-33, 2009, 査読無
- 17 山本昌弘、(他 1 名): 連載 EBM 講座 2 型糖尿病患者は骨折しやすいか. *骨粗鬆症治療* 8:49-53, 2009, 査読無
- 18 山本昌弘、生活習慣病の PPAR 分子標的薬 チアゾリジンとフィブラート 2 型糖尿病女性に対する骨折のリスクとその対応. *薬局* 60:289-292, 2009, 査読無
- 19 山本昌弘 (他 3 名)、2 型糖尿病における内因性分泌型終末糖化物質受容体 (esRAGE) と骨脆弱性との関連の検討. *Osteoporosis Japan* 17: 659-665, 2009, 査読無
- 20 山本昌弘 (3 番目、他 5 名)、血糖コントロール不良な 2 型糖尿病患者の短期治療介入における骨代謝マーカー、アディポネクチンの経時的推移とその変化量の相互関連性についての検討. *Osteoporosis Japan* 17: 222-225, 2009, 査読無
- 21 Yamamoto M, (他 4 名): Serum pentosidine level is positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1013-1019, 2008, 査読有
- 22 Yamamoto M, (3 番目、他 5 名). Combination of Obesity with Hyperglycemia is a Risk Factor for the Presence of Vertebral Fractures in Type 2 Diabetic Men. *Calcif Tissue Int* 83:324-31, 2008, 査読有
- 23 Yamamoto M, (3 番目、他 6 名). Serum DHEA-S level is associated with the presence of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 55:667-75, 2008, 査読有
- 24 山本昌弘、(他 4 名): 2 型糖尿病女性の血中ペントシジン濃度は椎体骨折の予測因子である. *Osteoporosis Japan* 16:118-122, 2008, 査読無
- 25 山本昌弘、(2 番目他 5 名): 男性ステロイド性骨粗鬆症における腰椎・大腿骨頸部・橈骨骨密度での椎体骨折閾値の検討. *Osteoporosis Japan* 16:110-113, 2008, 査読無
- 26 山本昌弘、(3 番目、他 5 名): 男性 2 型糖尿病において肥満かつ血糖コントロール不良であることは多発椎体骨折の危険因子である. *Osteoporosis Japan* 16:73-75, 2008, 査読無
- 27 山本昌弘、(3 番目、他 5 名): 2 型糖尿病における血中アディポネクチンの骨密度、骨質、骨脆弱性への関与の検討. *Osteoporosis Japan* 16:632-635, 2008, 査読無
- [学会発表] (計 19 件)
- 1 Yamamoto M, 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. 2010/3/26-30, Kyoto
- 2 高岡伸, ストロンチウムの骨芽細胞活性化、骨形成促進作用におけるカルシウム感知受容体の関与, 第83回日本内分泌学会学術総会, 2010/3/26, 京都
 - 3 山本昌弘, 2型糖尿病における可溶性終末糖化物質受容体(esRAGE)は、骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である, 第11回日本骨粗鬆症学会 2009/10/14-16, 名古屋
 - 4 Yamamoto M, 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. American Society for Bone and Mineral Research 31st Annual Meeting. 2009/9/11-15, Denver
 - 5 Yamaguchi T, Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. American Society for Bone and Mineral Research 31st Annual Meeting. 2009/9/11-15, Denver
 - 6 山本昌弘, 腎障害のない2型糖尿病の低骨形成に PTH 分泌障害が関与する割, 第27回日本骨代謝学会, 2009/7/23-25, 大阪
 - 7 山口徹, 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, 2009/4/23-25, 前橋
 - 8 林公美, ステロイド骨粗鬆症に対するビスホスホネート、PTHの薬理作用の解明, 第82回日本内分泌学会学術総会, 2009/4/23-25, 前橋
 - 9 矢野彰三, シナカルセトの血清Ca低下作用に骨吸収、骨形成のアンカップリングが関与する, 第82回日本内分泌学会学術総会, 2009/4/23-25, 前橋
 - 10 金沢一平, 2型糖尿病における血中オステオカルシンの糖・脂質代謝、動脈硬化指標への関与の検討, 第82回日本内分泌学会学術総会, 2009/4/23-25, 前橋
 - 11 Yamamoto M, 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. 2009/3/21-25, Sydney
 - 12 Yamaguchi T, BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: Potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. 2009/3/21-25, Sydney
 - 13 Yamaguchi T, Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian and New

Zealand Bone and Mineral Society.
2009/3/21-25, Sydney

- 14 金沢一平, 男性 2 型糖尿病患者において骨芽細胞成熟の指標 (オステオカルシン/骨型 ALP 比) は骨密度非依存性に椎体骨折の存在を予測しえる, 第 26 回日本骨代謝学会, 2008/10/31-11/2、大阪
- 15 山本昌弘, 閉経後 2 型糖尿病患者における Hip structure analysis による大腿骨皮質骨構造の解析, 第 10 回日本骨粗鬆症学会, 2008/10/31-11/2 大阪
- 16 金沢一平, 2 型糖尿病における血中アディポネクチンの骨代謝への関与の検討～男性 2 型糖尿病においては総アディポネクチン値が骨脆弱性の指標となりうる～, 第 10 回日本骨粗鬆症学会, 2008/10/31-11/2 大阪
- 17 金沢一平, 男性 2 型糖尿病において肥満かつ血糖コントロール不良であることは多発椎体骨折の危険因子である, 第 10 回日本骨粗鬆症学会, 2008/10/31-11/2 大阪
- 18 山本昌弘, 閉経後 2 型糖尿病女性における動脈硬化指標と椎体骨折危険度との関連性—骨血管連関の存在, 第 81 回日本内分泌学会学術総会, 2008/5/16-18, 弘前
- 19 山本昌弘, 2 型糖尿病には骨密度に反映されない骨脆弱性が存在する, 第 105 回日本内科学会総会・講演会, 2008/4/11-13, 東京

[図書] (計 1 件)

- 1 山本昌弘, 南江堂、糖尿病 最新の治療, 2010-2012, 2010, 250-252

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 昌弘 (YAMAMOTO MASAHIRO)

島根大学・医学部・助教

研究者番号 : 50346392