

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間： 2008～2009

課題番号：20890204

研究課題名（和文） 小児糖尿病におけるレプチンの顎骨骨代謝調整作用の解明：骨形態計測および遺伝子解析

研究課題名（英文） Influences of the leptin on jaw bone metabolism in pediatric diabetes  
研究代表者

藤田 優子 (FUJITA YUKO)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：90514670

研究成果の概要（和文）：わが国における脂質の摂取量は食生活の欧米化とともに増加傾向を示し、現在学童期の小児の約1割が肥満であるといわれている。しかし小児期の肥満と骨量、さらに脂肪細胞が分泌するアディポサイトカインと骨代謝に関する研究は非常に少ない。そこで本研究ではまず、高脂肪食肥満マウスを用いて経時的にサンプリングを行い、血清レプチン、アディポネクチン、骨長、骨密度、骨断面積測定、非侵襲的骨強度解析、3D マイクロ CT による骨梁構造の解析、HE 染色標本による脂肪細胞の観察および組織形態計測を行った。高脂肪食摂取における肥満は早期に骨粗鬆症が惹起された。骨内部では、海綿骨における脂肪細胞の浸潤性が増すことによって骨密度が低下し、その後皮質骨密度が低下することが明らかとなった。また、すべてのマウスにおける血清レプチンと海綿骨密度には負の相関性が、皮質骨密度では正の相関性がみられた。一方、血清アディポネクチンと皮質骨密度には正の相関性がみられた。血清レプチンおよびアディポネクチンの作用機序は海綿骨と皮質骨で異なることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In Japan, obesity-associated disorders arise in mildly to moderately obese children and adolescents. However, relationship between overweight with high cholesterol level and bone fragility are unknown. Furthermore, relationship of serum leptin and adiponectin and bone mass during growing phase are still unclear. The propose of this study is to determine whether diet-induced obesity affects bone tissue quantity and bone strength, or combinations of the two. In addition, we evaluated the possible correlations between bone mineral parameters and leptin and adiponectin. A high-fat diet-induced obesity induced bone fragility of the tibia in the growing mice. In trabecular bone, bone density was decreased by an increase in the number of adipocytes, following a decrease in the cortical bone density in the diet-induced obesity mice. In overall mice, there was a significant inverse correlation between leptin and trabecular bone density and bone cross-sectional area. However, there is a significant positive correlation between cortical bone density and bone cross-sectional area. These results

suggested that serum leptin and adiponectin levels were correlated with trabecular and cortical bone density, but these effects in these two sites is regulated differently in the growing mice tibia.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,320,000	396,000	1,716,000
2009年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,480,000	744,000	3,224,000

研究分野：小児歯科

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：レプチン、骨代謝、肥満、骨粗鬆症

#### 1. 研究開始当初の背景

近年、食生活の欧米化により、栄養摂取量の変化が目立つようになった。特に脂質の摂取量は、昭和25年は18.3g (165 kcal)であったが、平成20年には52.1g (470 kcal)と増加している。肥満と脂肪はきわめて高い相関関係を示すといわれ、学童期の小児の約1割が肥満である。小児期の肥満は成人に移行しやすく、糖尿病や動脈硬化などの原因となることが多いため、大きな社会問題となっている。

また人口の高齢化の結果、骨粗鬆症患者は約1200万人にもものぼるといわれている。肥満と骨粗鬆症を合併した患者も多くみられるようになり、現在両者の関係に注目が集められている。しかし肥満者における骨量評価は未だ一致した見解が得られず、特に小児期における肥満と骨量に関する研究は少ない。

さらに、脂肪細胞が分泌する生理活性タンパク質、アディポサイトカインと骨代謝に関する研究も非常に注目を集めている。レプチンは視床下部にある受容体に作用し、食欲、エネルギー代謝を調節します。竹田らの報告によるとレプチンは中枢神経系を介して骨形成を抑制し、骨吸収を促進させ、骨量を減少させるが、相反する報告もある。

アディポネクチンは脂肪細胞で産生、分泌され、肥満者ではアディポネクチンの血中濃度は低下する。培養系では、骨芽細胞の分化を促進させるといわれているが、骨形成を阻害する、という報告もあり、一定の見解を得ていない。

#### 2. 研究の目的

本研究の目的は、高脂肪食を負荷した成長期マウスの経時的な骨量変化を評価するとともにレプチン、アディポネクチンと骨量の関連について検索を行うことである。

#### 3. 研究の方法

生後6週齢のオスマウスを1週間馴化させたのち、標準食摂取 (Control) 群と高脂肪食摂取 (DIO) 群の2群に分け、それぞれ4週 (11週齢)、8週 (15週齢)、12週 (19週齢) 間飼育した。実験終了後、脛骨を摘出し、①脛骨長の計測、②血清生化学検査、③血清レプチン、アディポネクチン測定、④pQCTによる骨密度、骨断面面積、非侵襲的骨強度指数 (SSI) の解析、⑤3DマイクロCT撮影による骨梁構造の解析、⑥HE染色標本による脂肪細胞の観察および組織形態計測を行った。

#### 4. 研究成果

体重はすべての週齢においてDIO群がControl群より高値を認めたが、脛骨長に有意差は認められなかった。

DIO群の総コレステロール値がControl群よりも有意に高値を示した。

海綿骨密度は15週齢以降DIO群がControl群よりも有意に低値を認めた。皮質骨密度は19週齢でDIO群がControl群よりも有意に低値を認めた。皮質骨断面積は15週齢以降DIO群がControl群よりも有意に低値を認めた(図1)。SSIは15週齢以降DIO群がControl群よりも有意に低値を認めた(図2)。

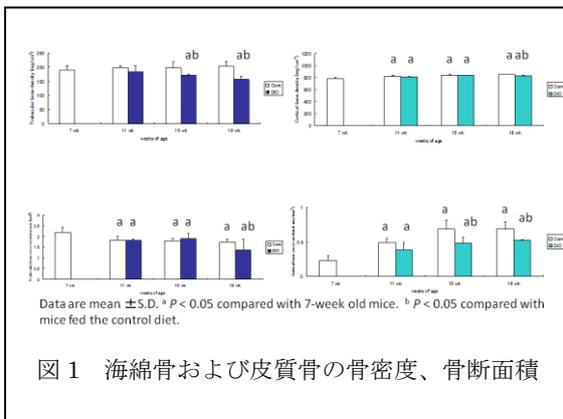


図1 海綿骨および皮質骨の骨密度、骨断面積

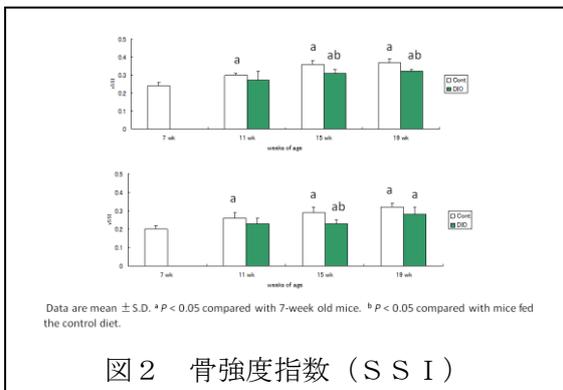


図2 骨強度指数 ( S S I )

3DマイクロCT画像では、19週齢のDIOマウスの骨梁構造に著しい破綻が認められた(図3)。

病理組織所見では、DIO群の骨幹端部海綿骨における脂肪細胞は週齢を増すごとにその浸潤性が強く認められた(図4)。

すべてのマウスにおいて血清レプチン濃度と海綿骨密度は負の相関関係が、皮質骨密度とは正の相関関係がみられた。血清アディポネクチン濃度と皮質骨密度には正の相関関係がみられた。

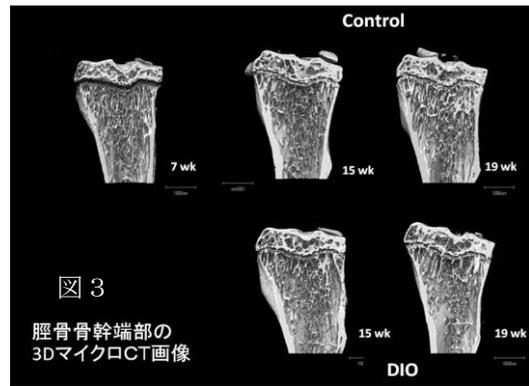


図3

脛骨骨幹端部の3DマイクロCT画像

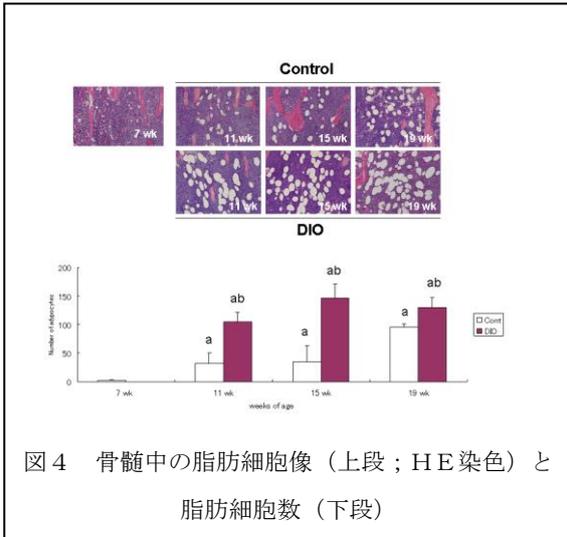


図4 骨髄中の脂肪細胞像(上段; HE染色)と脂肪細胞数(下段)

成長期の高脂肪食摂取による肥満は骨の長さには影響せず、断面積(幅)の成長遅延を引き起こす。それに付随して、骨強度は早期から低下し、骨粗鬆症を惹起する。また、高脂肪の骨に対する反応速度はすべての部位で同一ではなく、まず海綿骨に脂肪細胞が浸潤し、骨密度が低下したあとで皮質骨密度が低下する。したがって成長期の肥満における骨の病態は肥満の発症時期、さらに海綿骨と皮質骨で変化するといえる。

血清レプチン、アディポネクチン濃度と骨密度との関係には相反する報告が多数存在する。本研究において海綿骨と皮質骨で明らかに結果が異なっていたことから、過去の一致しないデータは、海綿骨と皮質骨を分離しないで測定するDXAなどを用いた測定法の問題が考えられる。したがって今後正確な骨量測定による評価が必要である。

さらに、骨代謝関連遺伝子と脂質代謝関連遺伝子の関連性についても検索を行う予定にしている。

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0件)

[学会発表] (計2件)

1. 藤田優子、渡辺幸嗣、牧 憲司 小児期の肥満が骨の成長発育に与える影響—血清レプチン、アディポネクチン濃度と骨密度の関連— (第48回日本小児歯科学会大会 平成22年5月20日 名古屋)
2. 藤田優子、牧 憲司 高脂肪食肥満マウスにおける骨密度とレプチンおよびアディポネクチンとの関連 (第70回九州歯科学会 平成22年5月23日 北九州)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 優子 (FUJITA YUKO)  
九州歯科大学・歯学部・助教  
研究者番号：90514670