

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 1 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791383

研究課題名（和文） 終末糖化物質受容体と骨血管連関—骨質改善と動脈硬化防止を目指した病態生理の解明—

研究課題名（英文） Linkage between receptor for advanced glycation end-product

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 型糖尿病は骨折の危険因子であり、骨密度では予測できない骨質低下による骨脆弱性が存在する。本研究により、骨質要素である骨代謝回転において、骨質が PTH 分泌低下に基づく骨低骨形成、ならびに骨形成抑制因子スクロスチン増加と関わりがあり、一方腹部動脈石灰化が骨質低下を介して椎体骨折リスク上昇に関与すること明らかとなった。この結果により、骨質を劣化させる機序が骨脆弱性と血管石灰化に関与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

T2DM patients have an increased fracture risk which is not reflected by bone mineral density, suggesting that they had poor bone quality. The results of our research revealed that decreased bone formation and elevated sclerostin were related with bone quality. In addition, abdominal aortic calcification was also associated with vertebral fracture due to poor bone quality. These findings suggest that mechanisms of deteriorating bone quality may be attributed to bone fragility and vascular calcification.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

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

キーワード：2 型糖尿病、椎体骨折、骨質、骨粗鬆症、PTH、スクロスチン

## 1. 研究開始当初の背景

これまでに我々は 2 型糖尿病では骨密度非依存性に骨折リスク上昇があり、骨質低下による骨脆弱性の亢進があることを明らかにしてきた。さらに終末糖化物質 (AGEs) およびその受容体 (RAGE) が 2 型糖尿病患者の骨質低下に関与し骨強度の低下をきたす

ことを見いだした。実験動物系において、AGEs は骨形成の調節因子である PTH 低下と関係することが知られているが、臨床的にこれらがヒトにおいて関係し、骨脆弱性亢進に関与しているかは明らかではない。

一方原発性骨粗鬆症と糖尿病患者では、動脈石灰化が亢進していることが知られて

おり、この関係は前者では「骨血管連関」として認識されている。一方糖尿病患者ではAGEsは頸動脈肥厚と関係があり、また前述のように骨粗鬆症と関係することから、AGEsが動脈硬化・石灰化と骨粗鬆症の共通の病因である可能性が考えられる。しかし2型糖尿病における上記の関係を明らかにした報告は存在しない。

## 2. 研究の目的

2型糖尿病患者の骨粗鬆症と動脈硬化に対する新たな治療介入点を探索することを最終的に、(1)糖尿病患者における骨粗鬆症の病態を明らかにし、(2)動脈硬化に対する(1)の病態の関与、または骨粗鬆症と動脈硬化に共通する病態を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)2型糖尿病の骨脆弱性亢進機序である骨質において、その構成要素の中で骨代謝回転に着目し、骨代謝の調節因子であるPTH、骨代謝マーカーであるBAP、オステオカルシン、P1NP、血清NTX、および近年発見された骨細胞から分泌される骨形成抑制因子のスクレロスチンと椎体骨折の関係を、ヒトにおいて横断的に検討し、その関係を明らかにする。

(2)2型糖尿病の動脈硬化と骨脆弱性との関係を調査するために、動脈硬化の指標として腹部動脈石灰化を指標とし、椎体骨折との関係を検討した。

## 4. 研究成果

(1)①2型糖尿病患者では非糖尿病対照群と比較して有意にPTH、骨形成および骨吸収マーカーが低値であり、またPTHと骨形成・骨吸収マーカーには多変量解析後において正相関があり、PTH分泌低下による低骨代謝回転状態にあることを世界に先駆けて明らかにした。さらに2型糖尿病女性では、対照群と異なり、PTH分泌低下による低骨形成状態にあることは、これらがいない状態と比較して、多変量調整後において有意に椎体骨折リスクが高い事を初めて明らかにした。この関係は骨密度と独立した関係であることから、骨異代謝回転低下が骨質低下をもたらす、骨折リスクになりうることを初めて明らかにした。

②骨形成抑制因子であるスクレロスチンは、多変量解析後において、対照群、糖尿病群の何れも、骨密度およびクレアチニンと正相関し、また糖尿病群男性でのみ骨代謝マーカーと負に関係があり、腎機能正常者では骨形成抑制因子の病的過剰による骨形成抑制状態ではなく、骨量増加に対する負の制御を行う因子であることを見いだした。しかしスクレロスチン過剰であること

は、多変量解析後において、糖尿病、非糖尿病群および性別に関わらず椎体骨折リスクとなることを見いだした。この関係は骨密度と独立しており、またPTHとは関係がないことから、PTH調節を受ける低骨代謝回転とも独立して骨折リスク増加に関与する病態が存在することを、米国骨代謝学会および日本骨代謝学会において発表予定である。

(2)2型糖尿病において腹部動脈石灰化は、性別に変わらず年齢と有意に正相関し、年齢調整後では、糖尿病の利病歴や糖代謝状態とは有意な関係を認めなかった。また多変量調整後において、性別に関わらず腹部動脈石灰化の亢進は椎体骨折リスクの増加と有意に関連することを初めて見いだした。この関係は、既報の非糖尿病群と異なり、骨密度と独立していることから、2型糖尿病においても原発性骨粗鬆症患者と同様に「骨血管相関」が存在するが、骨密度以外の要因、すなわち骨質低下をもたらす因子が両者を関連づけていることを初めて見いだした。この成果は日本内分泌学会で報告し、論文投稿を行い、米国骨代謝学会で報告予定である。

本研究費助成事業による既報を含む一連の成果により、2型糖尿病の骨脆弱性は終末糖化物質(AGEs)の増加とその中和可溶性受容体(esRAGE)の相対的不足、PTH分泌低下による低骨形成および骨形成抑制因子過剰が、いずれも骨質低下をもたらす骨折リスク増加を招くことを世界に先駆けて論文報告し、また骨質低下を招く病態が骨脆弱性と動脈硬化の病態に関与がある可能性を明らかにすることができた。

## 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30件)

1. Yamamoto M, (他5名): Low bone turnover induced by decreased PTH secretion is associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab: 97:1277-1284, 2012, 査読有
2. 山本昌弘, (他1名): 糖尿病診療 Update 7. 骨粗鬆症～新たな合併症. Modern physician 2012 (in press), 査読無
3. 山本昌弘, (他1名): 特集 糖尿病と骨粗鬆症 2型糖尿病における骨代謝と骨脆弱性の病態. 月刊糖尿病 4(3), 20-26, 2012, 査読無
4. 山本昌弘: 糖尿病と骨質劣化型骨粗鬆

- 症. DITN 407:8, 2012, 査読無
5. 山本昌弘, (他 1 名): 検査 UPDATE ペン トシジン. SRL 宝函 32(4):4-9, 2012
  6. 山本昌弘: 糖尿病と骨質劣化型骨粗鬆症. DITN 407:8, 2012, 査読無
  7. Yamamoto M, (2 番目、他 2 名): Effects of metformin and pioglitazone on serum pentosidine levels in type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 119: 362-365, 2011, 査読有
  8. Yamamoto M, (2 番目、他 10 名): Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. J Bone Miner Metab 29:626-32, 2011, 査読有
  9. Yamamoto M, (9 番目、他 2 名). Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma causes patients to frequently develop the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann Hematol. 90:1293-7, 2011, 査読有
  10. Yamamoto M, (6 番目、他 3 名): Elcatonin is effective for lower back pain and the symptoms of gastroesophageal reflux disease in elderly osteoporotic patients with kyphosis. Geriatr Gerontol Int. 11:215-20, 2011, 査読有
  11. Yamamoto M, (4 番目、他 3 名): Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int 22:187-94, 2011, 査読有
  12. 山本昌弘, (他 1 名): グルココルチコイド Up to Date グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症. リウマチ科 46:237-244, 2011, 査読無
  13. 山本昌弘, (他 1 名): 生活習慣病における骨と歯 I. 骨 4. 糖尿病合併症としての骨粗鬆症とその評価. THE BONE 25:395-399, 2011, 査読無
  14. 山本昌弘, (他 4 名): 2 型糖尿病患者の高血糖状態ではオステオカルシンおよび ucOC は低値である. 第 13 回 Vitamin & Aging 研究会 75-77, 2011, 査読無
  15. 山本昌弘 (他 3 名): 閉経後骨粗鬆症におけるラロキシフェン治療の終末糖化物質および内因性分泌型受容体に対する効果 SERM 9:90-91, 2011, 査読無
  16. 山本昌弘, (他 1 名): 骨形態・組織による骨代謝の解析 10. 病態における骨組織 3) 糖尿病. CLINICAL CALCIUM 21:598-602, 2011, 査読無
  17. 山本昌弘, (他 1 名): 糖尿病と骨粗鬆症. 糖尿病診療マスター 9:337-342, 2011, 査読無
  18. 山本昌弘, (他 4 名): 閉経後 2 型糖尿病女性の低 PTH 分泌に伴う低骨形成状態は, 骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である. Osteoporosis Japan 19:21-24, 2011, 査読無
  19. 山本昌弘, (他 4 名): 2 型糖尿病患者の高血糖状態ではオステオカルシンおよび ucOC は低値である. 第 13 回 Vitamin & Aging 研究会 75-77, 2011
  20. Yamamoto M, (3 番目、他 1 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. 28:554-60, 2010, 査読有
  21. Yamamoto M, (4 番目、他 3 名): Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int 21:2013-8, 2010
  22. 山本昌弘, (他 1 名): 生活習慣病の骨折リスクと骨質. THE BONE24: 265-268, 2010, 査読無
  23. 山本昌弘, v: 【糖尿病性細小血管症 (第 2 版) 発症・進展制御の最前線】 IV. その他話題の糖尿病合併症 3. 骨粗鬆症. 日本臨牀 68 増刊 652-655, 2010, 査読無
  24. 山本昌弘: Relation 整形外科でみられる他領域疾患の診療のコツ 糖尿病の骨代謝異常, Ortho Community 35:7-8, 2010, 査読無
  25. 山本昌弘, (他 1 名): 【糖尿病性細小血管症 (第 2 版) 発症・進展制御の最前線】 IV. その他話題の糖尿病合併症 3. 骨粗鬆症. 日本臨牀 68 増刊 652-655, 2010, 査読無
  26. 山本昌弘, (他 1 名): 生活習慣病の骨折リスクと骨質. THE BONE24: 265-268, 2010, 査読無
  27. 山本昌弘, (2 番目、他 1 名): 肝細胞癌による非  $\beta$  細胞性腫瘍性低血糖症で認知症が顕性化した Alzheimer 病の 1 例. 日本内科学会雑誌. 99:1648-1649, 2010, 査読無
  28. 山本昌弘, (6 番目、他 3 名): 骨粗鬆症患者の腰背部痛および胃食道逆流症 (GERD) 症状に対するエルカトニン投与効果の縦断的検討. Osteoporosis Japan 18: 51-53, 2010, 査読無

29. 山本昌弘, (他1名): XIII章 その他の合併症 7. 骨病変. 河盛隆造, 岩本安彦編: 糖尿病 最新の治療, 2010-2012, 南江堂, 東京, pp250-252, 2010, 査読無
30. 山本昌弘, (他1名): 糖尿病合併症と専門医との連携 2. 慢性合併症 f) その他 ④骨病変. 岩本安彦, 門脇孝監修. 渥美義仁, 稲垣暢也, 加来浩平, 春日雅人, 羽田勝計編: 日本医師会雑誌特別号 生涯教育シリーズ 79【糖尿病診療 2010】, 日本医師会雑誌, 302-303 (348項), 2010, 査読無

[学会発表] (計 31 件)

1. 高岡伸, 山口徹, 田中賢一郎, 守田美和, 山本昌弘, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 2型糖尿病閉経後女性患者において高血圧症の合併は骨折リスクを増加させる. 日本糖尿病学会中国四国地方会第49回総会. 2011/11/11-12, アスティとくしま(徳島)
2. 山本昌弘, 山口徹, 山根雄幸, 杉本利嗣: 閉経後骨粗鬆症におけるラロキシフェンおよびビスフォスフォネート治療の終末糖化物質受容体および内因性分泌型受容体に対する効果. 第13回日本骨粗鬆症学会. 2011/11/3-5, 神戸国際会議場 (神戸)
3. 小川典子, 山本昌弘, 篠原雅幸, 山内美香, 山口徹, 杉本利嗣: 腹大動脈石灰化は2型糖尿病患者における骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である. 第13回日本骨粗鬆症学会. 2011/11/3-5, 神戸国際会議場 (神戸)
4. 高岡伸, 山口徹, 田中賢一郎, 守田美和, 山本昌弘, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 2型糖尿病閉経後女性患者において高血圧症の合併は骨折リスクを増加させる. 第13回日本骨粗鬆症学会. 2011/11/3-5, 神戸国際会議場 (神戸)
5. 山口徹, 山本昌弘, 金沢一平, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 超音波種骨骨密度測定での2型糖尿病における椎体骨折予知能の検討. 第13回日本骨粗鬆症学会. 2011/11/3-5, 神戸国際会議場 (神戸)
6. 金沢一平, 山口徹, 山内美香, 山本昌弘, 矢野彰三, 杉本利嗣: 2型糖尿病男性では血中低カルボキシル化オステオカルシン濃度は血糖、内臓脂肪指標と負に相関する. 第13回日本骨粗鬆症学会. 2011/11/3-5, 神戸国際会議場 (神戸)
7. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Yano Shozo, Sugimoto T: The presence of atherosclerosis is a risk factor for vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. 16<sup>th</sup> Japan-Korea Symposium on Diabetes Mellitus, 2011/10/21-22, Hilton Tokyo Bay(Tokyo)
8. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Yano Shozo, Sugimoto T: The presence of atherosclerosis is a risk factor for vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. American Society for Bone and Mineral Research 33<sup>rd</sup> Annual Meeting, 2011/9/16-20, San Diego, USA
9. Tada Y, Yano S, Okazaki K, Ogawa N, Morita M, Yamamoto M, Yamaguchi T, Sugimoto T: Advanced glycation end-products-induced vascular calcification is mediated by oxidative stress: functional roles of NAD(P)H-oxidase. 47<sup>th</sup> European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting, 2011/9/13-16, Lisbon, Portugal
10. Yamaguchi T, Yamamoto M, Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Quantitative ultrasound and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. 47<sup>th</sup> European Association for the Study of Diabetes (EASD) Annual Meeting,

- 2011/9/13-16, Lisbon, Portugal
11. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 2型糖尿病において動脈硬化の存在は椎体骨折の危険因子である. 第29回日本骨代謝学術集会. 2011/7/28-30, 大阪国際会議場 (大阪)
  12. 多田祐子, 矢野彰三, 岡崎恭子, 小川典子, 守田美和, 山本昌弘, 山口徹, 杉本利嗣: Advanced glycation end products (AGEs)はNAD(P)H オキシダーゼによる酸化ストレスを介して欠陥石灰化を促進する. 第29回日本骨代謝学術集会. 2011/7/28-30, 大阪国際会議場 (大阪)
  13. 山口徹, 山本昌弘, 金沢一平, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 超音波種骨骨密度測定の2型糖尿病における椎体骨折予知能の検討. 第29回日本骨代謝学術集会. 2011/7/28-30, 大阪国際会議場 (大阪)
  14. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 矢野彰三, 杉本利嗣: 2型糖尿病の動脈硬化は椎体骨折の危険因子である. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011/5/19-21, さっぽろ芸術文化の館 (札幌)
  15. 山口徹, 金沢一平, 山本昌弘, 杉本利嗣: 2型糖尿病における糖尿病治療薬と既存椎体骨折の関係. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011/5/19-21, さっぽろ芸術文化の館 (札幌)
  16. 多田祐子, 矢野彰三, 岡崎恭子, 小川典子, 高岡伸, 守田美和, 山本昌弘, 山内美香, 山口徹, 杉本利嗣: Advanced glycation end-products (AGEs)によるラット血管平滑筋細胞石灰化とその機序. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011/5/19-21, さっぽろ芸術文化の館 (札幌)
  17. 矢野彰三, 守田美和, 鈴木恵子, 高岡伸, 山本昌弘, 山口徹, 杉本利嗣: 血液透析患者におけるアログリブチンの効果. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011/5/19-21, さっぽろ芸術文化の館 (札幌)
  18. 山本昌弘, 山口徹, 名和田清子, 山内美香, 杉本利嗣: 低PTH分泌に伴う低骨代謝回転は、骨密度とは独立した閉経後2型糖尿病女性の椎体骨折の危険因子である. 第84回日本内分泌学会学術総会. 2011/4/21-23, 神戸国際会議場 (神戸)
  19. 岡崎恭子, 山口徹, 小川典子, 矢野彰三, 山本昌弘, 山内美香, 杉本利嗣: 最終糖化物質 (Advanced glycation end-products AGEs)はマウス骨髄間質細胞の骨芽細胞への分化を抑制する. 第84回日本内分泌学会学術総会. 2011/4/21-23, 神戸国際会議場 (神戸)
  20. 仲田典子, 小川典子, 高岡伸, 山本昌弘, 山内美香, 山口徹, 杉本利嗣: 診断後20年間無治療で経過したACTH単独欠損症. 第20回臨床内分泌Update. 札幌コンベンションセンター (札幌), 2011/1/28-29
  21. 田中小百合, 小川典子, 山本昌弘, 山内美香, 山口徹, 杉本利嗣: 副腎皮質機能低下により重篤化したサイアザイドによる低Na血症. 第20回臨床内分泌Update. 札幌コンベンションセンター (札幌), 2011/1/28-29
  22. 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 Regional Singapore's 10<sup>1st</sup> Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Singapore. 2010/12/10-13
  23. 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 Annual Meeting of the Korean Society of Osteoporosis, Seoul, South Korea, 2010/12/7

24. 山本昌弘、山口徹、名和田清子、山内美香、杉本利嗣：閉経後2型糖尿病女性の低PTH分泌に伴う低骨形成状態は、骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である。第12回日本骨粗鬆症学会。大阪国際会議場（大阪）、2010/10/21-23
25. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Kiyoko Nawata, Sugimoto T: Decreased PTH secretion is associated with low bone formation and vertebral fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes. American Society for Bone and Mineral Research 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Toronto, 2010/9/16-20
26. Kanazawa I, Yamaguchi T, Tada Y, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum osteocalcin exerts beneficial effects on insulin sensitivity and secretion. American Society for Bone and Mineral Research 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Toronto, 2010/9/16-20
27. 高岡伸、山口徹、矢野彰三、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣：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受容体の関与。第28回日本骨代謝学術集会。京王プラザホテル（東京）、2010/7/21-23
28. 原恭子、山口徹、小川典子、矢野彰三、山内美香、山本昌弘、杉本利嗣：最終糖化産物(Advanced glycation end-products; AGE)はマウス骨髄間質細胞(ST2)の増殖、骨芽細胞への分化を抑制する。第28回日本骨代謝学術集会。京王プラザホテル（東京）、2010/7/21-23
29. 高岡伸、山口徹、山本昌弘、山内美香、矢野彰三、杉本利嗣：2型糖尿病患者における血清カルシウム値、PTH値が糖尿病関連指標に及ぼす影響の検討。第53回日本糖尿病学会学術総会。岡山コンベンションセンター（岡山）、2010/5/27-29
30. 山口徹、山本昌弘、金沢一平、山内美香、栗岡聡一、矢野彰三、田中延子、新田江里、福岡麻子、宇野誓子、庄野智子、杉本利嗣：超音波種骨骨密度測定での2型糖尿病における椎体骨折予知能力の検討。第53回日本糖尿病学会学術総会。岡山コンベンションセンター（岡山）、2010/5/27-29
31. 山本昌弘、山口徹、山内美香、栗岡聡一、矢野彰三、杉本利嗣：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)の低下は椎体骨折の危険因子である。第53回日本糖尿病学会学術総会。岡山コンベンションセンター（岡山）、2010/5/27-29

〔図書〕（計1件）

1. 山本昌弘、杉本利嗣、小室一成監修、山岸昌一編集、株式会社メディカルレビュー社『循環器医から寄せられる「糖尿病と血管合併症」に関する100の質問』、2012、76-77

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