

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460900

研究課題名(和文)酸化ストレス・Wnt/ $\beta$ -catenin経路による2型糖尿病の骨代謝異常の解明研究課題名(英文)The investigation on the mechanisms of bone metabolic disorders caused by oxidative stress or Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway under type 2 diabetic condition

研究代表者

山本 昌弘 (YAMAMOTO, MASAHIRO)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：50346392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：2型糖尿病患者では、非糖尿病患者よりも骨密度が高くとも骨折リスクが高いことから、骨質低下に起因する骨脆弱性を有することを我々は報告してきた。しかし骨質低下機序は現在でも十分には解明されていない。本研究において、酸化ストレスの誘導と傷害の代理マーカーであるホモシステインおよび8-OHdGの増加と既存椎体骨折有病率間に、骨密度と独立した有意な関連を認めた。この結果により、2型糖尿病患者の骨質低下機序に酸化ストレスの増加が関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have reported that patients with type 2 diabetes mellitus have an increased bone fragility caused by poor bone quality because the elevated risk of fractures is observed despite their higher bone mineral density compared with non-diabetic subjects. However, any factors associated with poor bone quality remains unclear. Elevated levels of homocysteine and 8-OHdG, which are surrogate markers reflecting induction and tissue damages of oxidative stress, were significantly and positively associated with the presence of vertebral fractures independent of bone mineral density. These findings suggested that elevated oxidative stress was involved in aggravation of bone quality.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：酸化ストレス 骨質 骨脆弱性 2型糖尿病 ホモシステイン

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病では骨密度が高くとも骨折リスクが高く、骨質の低下が骨脆弱性機序に強く影響していると考えられている。我々は骨形成を促進する Wnt/  $\beta$ -catenin 経路の細胞内シグナル伝達経路の阻害因子であるスクレロスチンの増加が、骨密度とは独立して椎体骨折と関係することを報告し、同経路が骨質低下機序の一端であることを報告した。

酸化ストレスの増加時には、FOXO を介して酸化ストレス防御因子の産生が高まることが報告されている。この転写経路の活性化には、上述した骨形成刺激伝達経路の活性化にも関与する  $\beta$ -catenin を必要とする。糖尿病では酸化ストレスが亢進していることから、酸化ストレス防御のため  $\beta$ -catenin が消費され、その結果、Wnt/  $\beta$ -catenin 経路の活性化が相対的に低下し、骨質低下をきたす可能性が想定される。

また、マウスとヒトでは骨リモデリング様式が異なるため、老化した骨代謝を反映する適した動物モデルがない。従って骨粗鬆症の研究では、臨床の知見が重要視されている。

2. 研究の目的

2 型糖尿病の骨粗鬆症の病因に、酸化ストレスの関与の有無を明らかにする。

3. 研究の方法

50 歳以上の男性および閉経後の 2 型糖尿病患者において、(1)酸化ストレス生成と関連が示唆されている血清ホモシステイン濃度、および(2)酸化ストレスによる障害マーカーである尿中 8-OHdG 濃度を指標に、椎体骨折の関連を臨床的に検討した。

4. 研究成果

(1) ホモシステインと骨脆弱性の関連

50 歳以上の男性または閉経後 2 型糖尿病患者 (男性 202 名、女性 140 名) において、血清ホモシステイン濃度の上昇は、男性において骨密度とは独立して既存椎体骨折の増加と有意に関連した [Odds 比 2.66 (95% 信頼区間 1.30-5.44)]。

(2) 8-OHdG と骨脆弱性の関連

50 歳以上の男性または閉経後 2 型糖尿病患者 (男性 140 名、女性 101 名) において、椎体骨折者では性別に関わらず 8-OHdG 濃度が有意に高く、年齢や骨密度と独立して椎体骨折の増加と有意に関連した [男性: Odds 比 4.73 (95% 信頼区間 2.09-10.7)、女性 Odds 比 1.71 (95% 信頼区間 1.03-2.85)]。

2 型糖尿病患者において、酸化ストレスの生成と傷害の 2 つの側面を反映するマーカーと骨折リスク間に有意な関連を認めことから、2 型糖尿病状態の骨粗鬆症の病因として、酸化ストレスの増加が関与していることが示唆された。この関連は骨密度と独立していたことから、酸化ストレスの亢進が骨質低下の病因であることが示唆された。

本研究結果より、2 型糖尿病患者の骨粗鬆症の病態に適した骨粗鬆症の予防方法として、抗酸化治療が有望であることが示唆され

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 41 件)

1. 山本昌弘: 内科医がになう骨粗鬆症 診療と生活指導の最新情報 12 生活習慣病関連骨粗鬆症. *Medicina* 53: 462-464, 2016, 査読なし
2. 山本昌弘, 杉本利嗣: 糖尿病治療の現在と未来 35 糖尿病と骨病変. *診断と治療* 104 増刊: 203-205, 2016, 査読なし
3. 山本昌弘: 糖尿病治療薬 Update 適正使用に向けて 糖尿病治療薬のトピックス 糖尿病治療薬と骨. *Medicina* 53: 133-135, 2016, 査読なし
4. Kiyohara N, Yamamoto M, (他 1 名): Discordance between Prevalent Vertebral Fracture and Vertebral Strength Estimated by the Finite Element Method based on Quantitative Computed Tomography in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One* 10:e0144496, 2015, 査読有 DOI: 10.1371/journal.pone.0144496
5. Yamamoto M: Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. *Endocr J* 62:299-308, 2015, 査読有, DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0129
6. 山本昌弘: 診断と治療の ABC110 骨粗鬆症 第 3 症 診断 生活習慣病と骨粗鬆症. *最新医学別冊* : 81-88, 2015, 査読なし
7. 山本昌弘, 杉本利嗣: 糖尿病患者に多く診られる併発症 糖尿病と骨粗鬆症. *最新医学* 70 増刊: 1519-1527, 2015, 査読なし
8. 山本昌弘: 内分泌疾患に関するコンサルテーション Q&A 画像検査 男性の低骨密度. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 40:173-176, 2015, 査読なし
9. 山本昌弘: 生活習慣病関連骨粗鬆症: 糖尿病. *CLINICAL CALCIUM* 25: 1319-1327, 2015, 査読なし
10. 山本昌弘: 血管石灰化の基礎と臨床 骨・血管連関と血管石灰化. *CLINICAL CALCIUM* 25:655-660, 2015, 査読なし
11. 山本昌弘, 杉本利嗣: 高齢者における糖尿病治療の進歩 4. 高齢者糖尿病と骨粗鬆症. *Geriatric Medicine* 53: 445-450, 2015, 査読なし
12. 山本昌弘, 杉本利嗣: 糖尿病入門 糖尿病と骨粗鬆症. *Diabetes Update* 13:132-137, 2015, 査読なし
13. 山本昌弘, 杉本利嗣: 高齢者の糖尿病 ケア-最近の話題と対応策- 3. 糖尿病

- 患者の骨粗鬆症の病態と対応策. 糖尿病の最新治療 6: 178-183, 2015, 査読なし
14. 山本昌弘, 杉本利嗣: アンチエイジングから骨代謝を考える 糖尿病と骨粗鬆症. *Anti-aging Science* 7:23-28, 2015, 査読なし
  15. 山本昌弘, 杉本利嗣: 特集 10 Topics in Diabetes Complications and Diabetes Related Disease -合併症と関連疾患の新たな展望- 7 .糖尿病患者における骨粗鬆症 診断と治療における現況と今後の課題 糖尿病診療マスター 13:45-50, 2015, 査読なし
  16. 山本昌弘, 杉本利嗣: 糖尿病の展望. 17 糖尿病と骨粗鬆症. 診断と治療 102:1393-1397, 2014, 査読なし
  17. 山本昌弘: 特集 生活習慣病と骨 UPDATE 7 糖尿病におけるスクレロスティンと骨代謝. *CLINICAL CALCIUM* 24:1643-1650, 2014, 査読なし
  18. 山本昌弘, 杉本利嗣: ステロイドホルモンと骨 ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果. *CLINICAL CALCIUM* 24:1379-1385, 2014, 査読なし
  19. 山本昌弘, 杉本利嗣: ホルモン、サイトカインと骨. 成長ホルモン(GH)治療と骨代謝. *CINICAL CALCIUM* 24:903-909, 2014, 査読なし
  20. 山本昌弘: ステロイド性骨粗鬆症の新ガイドライン. ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果. *整形・災害外科* 57:877-881, 2014, 査読なし
  21. 山本昌弘: Common disease と骨粗鬆症 メタボリック症候群・生活習慣病 糖尿病に伴う骨代謝異常. *THE BONE* 28:267-273, 2014, 査読なし
  22. 山本昌弘: 糖尿病と骨代謝異常 第 3 回糖尿病と骨粗鬆症 - 骨粗鬆症の診断と骨折リスクの回避 - . *プラクティス* 31:288-292, 2014, 査読なし
  23. 山本昌弘: 糖尿病慢性合併症の新側面 骨粗鬆症 . 糖尿病の最新治療 5:184-190, 2014, 査読なし
  24. 山本昌弘: 糖尿病と骨代謝異常 第 2 回糖尿病と骨粗鬆症 - 糖尿病における骨質低下の病態 - . *プラクティス* 31:148-151, 2014, 査読なし
  25. 山本昌弘: 糖尿病と骨代謝異常 第 1 回糖尿病と骨粗鬆症 - 糖尿病は骨折しやすいのか - . *プラクティス* . 31:17-20, 2014, 査読なし
  26. 山本昌弘: 糖尿病のここがわからない!? シリーズ. 糖尿病と骨粗鬆症のここがわからない!? *Diabetic Strategy* 4:65-71, 2014, 査読なし
  27. 山本昌弘: 糖尿病に潜む骨折危険性 6 . 糖尿病における骨折リスクを予測するマーカー. *月刊糖尿病* 6:38-43, 2014, 査読なし
  28. 山本昌弘: 夏期特集-主な疾患の治療とその展望-骨粗鬆症 ~ 薬剤長期治療の現況と展望 ~ *Medicament News* 2165:15-17, 2014, 査読なし
  29. 山本昌弘, 杉本利嗣: 特集 老年医学の視点から見た高齢者糖尿病 7 高齢者糖尿病と骨粗鬆症. *月刊糖尿病* 6: 49-55, 2014, 査読なし
  30. Takaoka S, Yamaguchi T, Tanaka K, Morita M, Yamamoto M, (他 3 名): Fracture risk is increased by the complication of hypertension and treatment with calcium channel blockers in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab* 31:102-107, 2013, 査読有 DOI: 10.1007/s00774-012-0389-6
  31. Ogawa-Furuya N, Yamaguchi T, Yamamoto M, (他 2 名): Serum osteocalcin levels are inversely associated with abdominal aortic calcification in men with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*, 24:2223-2230, 2013, 査読有 DOI: 10.1007/s00198-013-2289-6
  32. Yamamoto M, (他 2 名): Elevated Sclerostin Levels Are Associated With Vertebral Fractures in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4030-4037, 2013, 査読有 DOI: 10.1210/jc.2013-2143
  33. 山本昌弘: 続発性骨粗鬆症 ~ 骨脆弱性をもたらす病態概念の拡がり ~ 糖尿病と骨代謝異常. *CLINICAL CALCIUM* 23:1327-1335, 2013, 査読なし
  34. 山本昌弘, 杉本利嗣: なぜ、高血糖ではいけないの? 血糖が上がる仕組み・影響を探る. 高血糖が及ぼす影響 高血糖の骨への影響. *糖尿病ケア* 10:784-788, 2013, 査読なし
  35. 山本昌弘, 杉本利嗣: 骨粗鬆症における骨折の連鎖とその予防. 生活習慣病からみた骨粗鬆症とその骨折. *整形・災害外科* 56:337-342, 2013, 査読なし
  36. 山本昌弘, 杉本利嗣: 糖尿病と骨代謝異常. *Diabetes Journal* 41: 146-154, 2013, 査読なし
- [学会発表](計 70 件)
1. 山本昌弘: シンポジウム 7 新たな糖尿病合併症に迫る 骨粗鬆症: 糖尿病治療の新たな課題. 第 30 回日本糖尿病合併症学会、2015 年 11 月 28 日、愛知県名古屋市: ウィンク愛知
  2. Yamamoto M, Kiyohara N, (他 2 名):

- Vertebral strength index calculated by finite element method using bone material properties of non-diabetes subjects does not reflect the bone fragility of the patients with type 2 diabetes mellitus. American Society for Bone and Mineral Research 2015 Annual Meeting. Oct. 10<sup>th</sup>, 2015, Washington convention center, Seattle, Washington, USA
3. 山本昌弘: シンポジウム 6 糖尿病学会関連骨粗鬆症 Update 糖尿病における骨折リスクの臨床評価. 第 17 回日本骨粗鬆症学会、2015 年 9 月 19 日、広島県広島市: 広島国際会議場
  4. 山本昌弘: Current Topics of Osteoporosis, Diabetes and Osteoporosis. 第 17 回日本骨粗鬆症学会、2015 年 9 月 18 日、広島県広島市: 広島国際会議場
  5. 清原信昭, 山本昌弘, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者に対する有限要素法で算出された椎体骨折強度指数は、椎体骨折の存在と関連がない. 第 33 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2015 年 7 月 23 日、東京都新宿区: 京王プラザホテル
  6. 山本昌弘: シンポジウム 4 糖尿病と骨 S4-2 糖尿病における骨脆弱性の病態とその臨床評価. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、2015 年 5 月 21 日、山口県下関市: 下関市民会館
  7. 山本昌弘, 清原信昭, (他 4 名): 2 型糖尿病患者では椎体海綿骨構造の劣化による骨脆弱性が存在する. 第 88 回日本内分泌学会、2015 年 4 月 23 日、東京都: ホテルニューオータニ東京
  8. 山本昌弘, 清原信昭, 仲田典子, 守田美和, 山口徹, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者の椎体海綿骨構造の低下は椎体骨折と関係する. 第 29 回日本糖尿病合併症学会、東京都中央区: シェーンパツハ・サポー、2014 年 10 月 4 日
  9. Yamamoto M, Yamaguchi T, Kiyohara N, (他 2 名): Microarchitectural Deterioration of Lumbar Spine Estimated by Trabecular Bone Score (TBS) is Associated with Vertebral Fractures Independent of Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral Research. Sep. 14<sup>th</sup>, 2014, George R. Brown Convention Center, Houston, USA.
  10. Yamamoto M, Yamaguchi T, Kiyohara N, (他 2 名): Microarchitectural Deterioration of Lumbar Spine Estimated by Trabecular Bone Score (TBS) is Associated with Vertebral Fractures Independent of Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. ASBMR symposium: The Effect of Diabetes and Disordered Energy Metabolism on Skeletal Health. Sep. 11<sup>th</sup>, 2014, George R. Brown Convention Center, Houston, USA.
  11. 山本昌弘: 臨床研究の計画・実行・データ解析・発表の実際 酸化ストレスが 2 型糖尿病の骨脆弱性に及ぼす影響の臨床的解明. 日本骨粗鬆症学会サマーセミナー2014、2014 年 8 月 2 日、千葉県千葉市: クロスウェーブ幕張
  12. 山本昌弘: カレントコンセプト 2 糖尿病に伴う骨代謝異常. 第 32 回日本骨代謝学会学術集会、2014 年 7 月 25 日、大阪府大阪市: 大阪国際会議場
  13. 山本昌弘, (他 3 名): 閉経後 2 型糖尿病女性において、椎体海綿骨スコア (Trabecular bone score: TBS) は骨密度と独立して椎体骨折と関係する指標である. 第 32 回日本骨代謝学会学術集会、2014 年 7 月 24 日、大阪府大阪市: 大阪国際会議場
  14. 山本昌弘: 第 10 回内分泌若手研究者発表 YEC2-1 糖尿病と骨代謝異常. 第 32 回内分泌代謝学サマーセミナー. 2014 年 7 月 11 日、山梨県南都留郡: 富士レークホテル
  15. Morita M, Yamamoto M, (他 1 名): Impact of glycemic variability on Cardio-ankle vascular index in type 2 diabetes. American Diabetes Association 74<sup>th</sup> scientific sessions, June 16<sup>th</sup>, 2014, Moscone Center, San Francisco, USA.
  16. 山本昌弘: シンポジウム 1 腎疾患と糖尿病からみた骨代謝異常 糖尿病患者の骨代謝異常の病態. 第 34 回日本骨形態計測学会. 2014 年 6 月 13 日、北海道札幌市: さっぽろ芸文館
  17. 山本昌弘, 守田美和, 山口徹, 杉本利嗣: 2 型糖尿病患者において骨形成抑制因子スクレロスタチンの増加は糖尿病早期腎症の存在と関係する. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪市北区: リーガロイヤルホテル、2014 年 5 月 24 日
  18. 山本昌弘: 研究奨励賞受賞講演 2 型糖尿病における骨代謝異常の臨床的病態解明. 第 87 回日本内分泌学会学術総会、2014 年 4 月 26 日、福岡県福岡市: 福岡国際会議場
  19. 山本昌弘, (他 2 名): 酸化ストレスの増加は 2 型糖尿病の骨脆弱と関係する. 第 87 回日本内分泌学会、2014 年 4 月 24 日、福岡県福岡市: 福岡国際会議場
  20. 山本昌弘, (他 3 名): 慢性腎臓病の存在は、アルブミン尿と骨密度とは独立

- した 2 型糖尿病患者の椎体骨折リスクである。第 111 回日本内科学会講演会、東京、2014 年 4 月 12 日、東京都：東京国際フォーラム
21. 山本昌弘：Update 2 副甲状腺・骨カルシウム代謝 糖尿病患者の骨代謝異常。第 23 回臨床内分泌 Update。2014 年 1 月 24 日、愛知県名古屋市：名古屋国際会議場
  22. 山本昌弘：シンポジウム 2 骨粗鬆症における薬剤長期治療の現状と課題 テリパラチドの治療成績と今後の課題。第 15 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2013 年 10 月 11 日、大阪府大阪市：大阪国際会議場
  23. 清原信昭、山本昌弘、(他 2 名)：高齢 2 型糖尿病患者の骨強度に対する有限要素法 (FEM) を用いた検討。第 15 回日本骨粗鬆症学会。2013 年 10 月 11 日、大阪府大阪市：大阪国際会議場
  24. Yamamoto M、(他 4 名)：Mild to Moderate Chronic Kidney Disease is Associated with Vertebral Fracture Independent of Albuminuria or Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. The 35th American Society for Bone and Mineral Research 2013 Annual Meeting. Oct. 6th, 2013, the Baltimore Convention Center, Baltimore, USA
  25. 山本昌弘、(他 4 名)：軽度から中等度 (G2~G3) の慢性腎臓病の存在は、アルブミン尿および骨密度とは独立した 2 型糖尿病患者の椎体骨折リスクである日本骨代謝学会、第 28 回日本糖尿病合併症学会、2013 年 9 月 13 日、北海道旭川市：旭川グランドホテル
  26. Yamamoto M、(他 4 名)：Mild to Moderate Chronic Kidney Disease is Associated with Vertebral Fracture Independent of Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society 23<sup>rd</sup> annual scientific meeting. Sep. 8<sup>th</sup>, 2013, Hilton on the Park, Melbourne, Australia.
  27. Yamauchi M、Yamamoto M、(他 4 名)：Relationships between serum sclerostin levels and bone metabolism-related indices as well as bone fragility. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society 23<sup>rd</sup> annual scientific meeting. Sep. 8<sup>th</sup>, 2013, Hilton on the Park, Melbourne, Australia.
  28. Yamamoto M、(他 3 名)：Serum sclerostin, an inhibitor of Wnt/ -catenin signaling pathway, is associated with the presence of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. American Diabetes Association 73<sup>rd</sup> scientific sessions. June 24<sup>th</sup>, 2013, McCormick Place Convention Center, Chicago, USA
  29. 山本昌弘、(他 4 名)：軽度から中等度の慢性腎臓病の存在はアルブミン尿と独立した 2 型糖尿病患者の椎体骨折と関係する。第 31 回日本骨代謝学術集会。2013 年 5 月 30 日、兵庫県神戸市：神戸国際会議場
  30. 山本昌弘、(他 3 名)：2 型糖尿病患者において骨形成抑制因子スクレロスタインの増加は糖尿病網膜症の有無と関係する。第 56 回日本糖尿病学会年次集会。熊本市中央区：くまもと県民交流館、2013 年 5 月 16 日
- 〔図書〕(計 10 件)
1. 山本昌弘、杉本利嗣、西村書店、糖尿病学、2015、623 (547-551)
  2. 山本昌弘、メディカルレビュー社、ファーマナビゲータ 糖尿病と骨代謝、2015、353 (36-143)
  3. 山本昌弘、メディカルレビュー社、ファーマナビゲータ 糖尿病と骨代謝、2015、353 (250-256)
  4. 山本昌弘、株式会社医薬ジャーナル社、「骨」を知る 53 の質問 ~ウェルエイジングをサポートするために~、2015、211 (124-126)
  5. 山本昌弘、株式会社医薬ジャーナル社、「骨」を知る 53 の質問 ~ウェルエイジングをサポートするために~、2015、211 (170-172)
  6. 山本昌弘、株式会社技術情報協会、骨・関節・軟骨治療のための新製品開発と臨床ニーズ、2015、378 (100-108)
  7. 山本昌弘、診断と治療社、内分泌代謝専門医セルフスタディ 230、2015、155 (47-65)
  8. 山本昌弘、杉本利嗣、株式会社メディカルレビュー社、老化物質 AGEs ワールドに迫る!、2014、277 (144-145)
  9. 山本昌弘、杉本利嗣、株式会社メディカルレビュー社、老化物質 AGEs ワールドに迫る!、2014、277 (146-147)
  10. 山本昌弘、診断と治療社、内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100、2014、200 (91)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
山本 昌弘 (YAMAMOTO MASAHIRO)  
島根大学・医学部・講師  
研究者番号：50346392
  - (2) 連携研究者  
清原 信昭 (KIYOHARA NOBUAKI)  
島根大学・医学部・助教  
研究者番号：50733656