

氏名	戸松 瑛介
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1162 号
学位授与の日付	平成30年 3月11日
学位論文題名	Serum sclerostin concentration reflects bone turnover and glycation in men with type 2 diabetes mellitus 「血清スクレロスチンは2型糖尿病の男性患者において糖化による骨質の劣化を反映する」 Fujita Medical Journal 4(1):1-5, 2018.2
指導教授	鈴木 敦 詞
論文審査委員	主査 教授 山田 治 基 副査 教授 原田 信 広 教授 長崎 弘

### 論文内容の要旨

#### 【緒言】

糖尿病患者の骨折リスクは、健常者よりも高いことが知られているが、骨脆弱性の評価におけるゴールドスタンダードとなる骨密度値は、骨質の低下する糖尿病患者では骨強度評価指標として不十分と考えられている。骨内のI型コラーゲン線維架橋部分に蓄積する糖化最終産物(AGEs)であるペントシジンが骨質の低下に寄与するとされており、骨質マーカーとして期待されている。スクレロスチンは、主に骨細胞から分泌される骨形成阻害物質であり、糖尿病患者で増加すると報告されている。

#### 【目的】

本研究の目的は、スクレロスチンが2型糖尿病の骨代謝回転を反映しているか否かを明らかにすることである。

#### 【対象】

2009年3月～7月にかけて当院の2型糖尿病患者49人(男性26人、閉経後女性23人)を対象とした。患者の平均年齢は66.0±11.6歳であった。3か月以内に脆弱性骨折をした患者やeGFR≤ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の腎不全患者、骨代謝に影響を与える治療を受けた患者を対象から除外した。

#### 【方法】

血清スクレロスチン及びその他の骨代謝マーカー(インタクトPTH, 25-水酸化ビタミンD, BAP, PINP, オステオカルシン, NTx, ホモシステイン, ペントシジン)を測定した。また、踵骨での超音波検査で音響的骨評価(OSI)を測定した。

#### 【結果】

HbA1cは男性で7.0±0.8%、閉経後女性で7.8±1.5%であった。男性の2型糖尿病患者に

おいて、血清スクレロスチン濃度は年齢、ホモシステイン、及びペントシジンと有意に相関し、骨でのAGEsの蓄積との関連が示唆された。重回帰分析においても、血清ペントシジンは男性の2型糖尿病患者の血清スクレロスチン濃度と独立して関連を認めた。対照的に閉経後女性の2型糖尿病患者において血清スクレロスチンは、ペントシジンや他の骨代謝マーカーとの相関は認めなかった。対象患者のOSI値は血清スクレロスチン濃度とは関連しなかった。

#### 【考察】

スクレロスチンの重要な役割は骨形成の阻害であるため、本研究では、スクレロスチンが2型糖尿病患者におけるAGEsの蓄積に関連して骨形成が抑制されることを示唆している。重回帰分析ではペントシジンのみが血清スクレロスチン濃度との有意な関係を示したことから、ペントシジンの蓄積が独立して骨形成抑制因子であるスクレロスチンの上昇と関係することが示唆された。通常、ペントシジンなどの蓄積により形成される病的架橋は、骨吸収とそれに引き続く骨形成とにより新生骨に置換される。しかしながら、ペントシジン上昇にともなうスクレロスチン分泌の上昇が、骨形成を低下させることで、病的架橋の蓄積を促進し、骨微細構造の劣化、いわゆる骨質の劣化を招くと考えられる。男性糖尿病患者における骨質劣化型骨粗鬆症の発症機序の一部を、本研究の結果が反映していると考えられる。

2型糖尿病の閉経後女性において、血清スクレロスチンと他の骨関連マーカーと相関がない明確な理由は本研究からは明らかではない。血中スクレロスチン濃度はエストラジオール濃度の上昇によって減少する一方、テストステロンの影響はうけにくいことが知られている。閉経後女性における急速なエストロゲン分泌の低下が、スクレロスチン分泌に強く影響し、ペントシジンをはじめとしたAGEsの影響を凌駕してしまっている可能性が考えられる。

#### 【結語】

男性2型糖尿病においてAGEsの蓄積が、血清スクレロスチン濃度の上昇と関連し、その骨質低下を一部反映していることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本論文ではスクレロスチンが2型糖尿病の骨代謝回転を反映するのかが検討された。さまざまな骨関連マーカーの中でペントシジンのみが血清スクレロスチン濃度との有意な関係を示したことから、ペントシジンの蓄積が独立して骨形成抑制因子であるスクレロスチンの上昇と関係することが示唆された。ペントシジンなどの蓄積した病的架橋は骨吸収とそれに引き続く骨形成とにより新生骨に置換されるが、ペントシジン上昇にともなうスクレロスチン分泌の上昇が骨形成を低下させることで、病的架橋の蓄積を促進し、骨質の劣化を招くと考えられた。以上の結果は男性糖尿病患者における骨質劣化型骨粗鬆症の発症機序の一端を反映している。スクレロスチンによる骨形成抑制効果を減弱させる中和抗体の臨床応用が間近に迫っているが、骨形成の低下した糖尿病患者においても抗スクレロスチン抗体による骨形成能の回復がペントシジンの蓄積を防ぎ、骨質の改善につながることも期待される。本論文はスクレロスチンが2型糖尿病患者における糖化終末産物の蓄積に関連して骨形成が抑制されることを示唆している。ペントシジンとスクレロスチンの関連性を示した本論文は、今後の糖尿病関連骨粗鬆症の治療戦略を立てる上で重要な知見となりうることより本論文は学位論文に値するものと評価された。