

〈10〉 糖尿病性骨粗鬆症の病態機序とその性差の解明

The mechanism of diabetic osteoporosis and its sex difference

近畿大学医学部再生機能医学教室 田村 行識

近年、糖尿病に伴う骨折リスクの増加が問題となっているが、その病態機序については明らかではない。本研究において、我々は、1 型糖尿病および糖代謝異常を伴う肥満によって引き起こされる骨粗鬆症の病態機序における線溶系阻害因子 Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) の役割について、PAI-1 遺伝子欠損マウスを用いて検討した。ストレプトゾトシン (STZ) 投与により 1 型糖尿病を誘発した雌マウスでは、雄マウスに比べて、血中 PAI-1 と肝臓の PAI-1 発現の著明な誘導が認められた。雌マウスにおいて、STZ 投与による脛骨の海綿骨密度、皮質骨密度および骨分化因子発現の低下は、PAI-1 遺伝子欠損により阻害されたが、雄マウスではこの骨保護効果は認められなかった。さらに、*in vitro* での検討において、雌マウス由来初代培養骨芽細胞でのみ PAI-1 による骨分化と石灰化の抑制が認められた。一方、高脂肪高ショ糖食を 20 週間与えて肥満を誘導した雌マウスでは、血中の PAI-1 および腫瘍壊死因子 (TNF- α) が対照群に比較して高値を示した。肥満に伴う糖代謝異常および脂質代謝異常は、PAI-1 遺伝子欠損により有意な改善が認められた。しかし、肥満に伴う脛骨の海綿骨密度低下と骨分化因子発現低下に対する PAI-1 遺伝子欠損の効果は認められなかった。一方、血中 TNF- α と海綿骨密度および骨分化因子の発現量の間に有意な負相関が認められた。本研究結果より、PAI-1 が 1 型糖尿病に伴う骨粗鬆症の病態に重要な役割を果たしており、その病態生理的役割には性差があることが示唆された。一方、雌マウスにおける肥満に伴う骨脆弱化には、PAI-1 および糖・脂質代謝異常ではなく、TNF- α が関与することが示唆され、1 型糖尿病と肥満に伴う骨粗鬆症の病態機序は異なる可能性が考えられる。

参考文献

1. Yukinori Tamura, Naoyuki Kawao, Masato Yano et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency ameliorates insulin resistance and hyperlipidemia but not bone loss in obese female mice. *Endocrinology*, in press, 2014.