

6

特集 糖尿病と骨粗鬆症：糖尿病がもたらす骨脆弱性の理解と管理に向けて

糖尿病治療薬の骨代謝に及ぼす影響

竹内靖博

虎の門病院 内分泌センター 部長

近年の臨床疫学研究の進歩により、2型糖尿病では、とくに高齢女性において骨折頻度が高いことが明らかにされてきた¹⁾。また、2型糖尿病患者では、その骨密度から推定される骨折リスクを上回る骨折発生が認められることが明らかにされた(図1)¹⁾ことから、その病態が骨脆弱性をもたらす機序に関する研究が精力的に進められている。一方、糖尿病治療薬の大規模な臨床研究の成績から、経口血糖降下薬のうちチアソリジン薬内服群では、他の治療薬群に比べて骨折頻度が高いことが報告され²⁾、その結果を支持する臨床研究の成績が相次いで発表された。この問題を契機にして、糖尿病の病態に加えて糖尿病治療薬が骨代謝あるいは骨折に及ぼす影響についても関心が高まっている。

糖尿病治療薬はインスリンとそれ以外に大別できる。インスリン以外の薬剤には、メトホルミン、チアソリジン薬、スルホニル尿素(SU)薬、グリニド系薬、DPP-4阻害薬、GLP-1、 α グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)がある。現時点では、多くの薬剤についてはその骨折との関連性は不明であるが、いくつかの薬剤は、直接的あるいは間接的に骨代謝に影響を及ぼす可能性が明らかにされている。本稿では、糖尿病治療薬が骨代謝に及ぼす影響について、これまで明らかにされている研究成績を概説する。

骨折リスク評価手法である fracture risk assessment tool (FRAX[®])においても、リスク評価に必要な疾患として取り上げられている⁵⁾。

インスリンはまた、細胞内シグナルのAktを活性化することで、フォークヘッド型転写因子ファミリーのひとつであるFOXOのリン酸化をもたらしことが知られている。FOXOはAktによるリン酸化で核外に移行し、その活性を失う。FOXOは、酸化ストレスから細胞を防御するために必要なスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)などの発現促進に重要な役割を果たす転写因子であることから、インスリン作用によるその不活化は、酸化ストレスが強まった状態においては細胞死をもたらす(図3)。そのため、骨におけるインスリン作用には、骨芽細胞や骨細胞のアポトーシス誘導も含まれる可能性が考えられる。

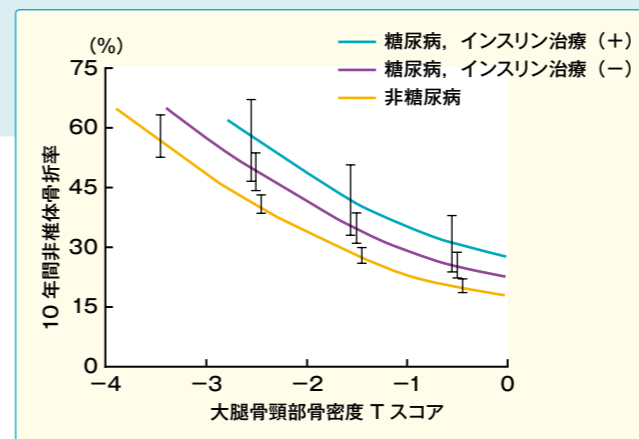


図1 2型糖尿病では同じ骨密度でも骨折しやすい(文献1改変)
女性2型糖尿病患者における大腿骨頸部骨密度と10年間の非椎体骨折率の相関を示す。骨密度が同等の非糖尿病群に比べて、2型糖尿病群では骨折率が高い。また、インスリン使用の有無によっても骨折率が異なることから、2型糖尿病であっても、その病状によって骨折率が異なることが推測される。男性においても同様の成績が報告されている。

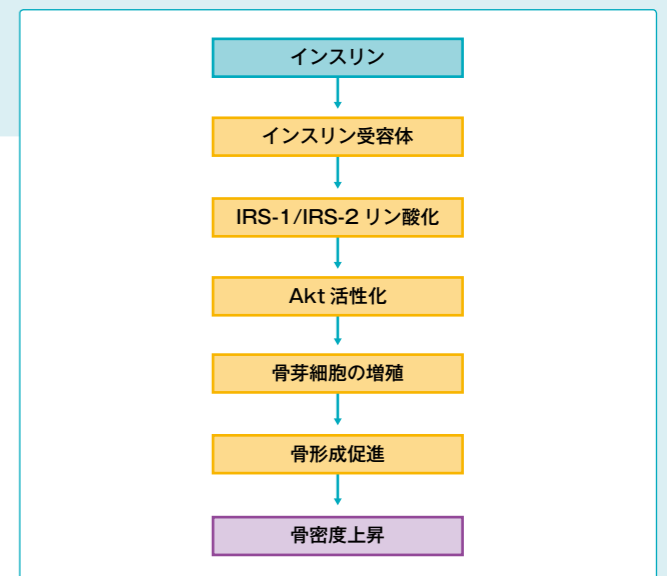


図2 インスリンの骨形成促進作用
インスリンは骨芽細胞に作用し、細胞内シグナル伝達経路であるIRS-1やIRS-2を介してAktなどを活性化することにより増殖を促進する。その結果、骨形成が促進され、骨密度が上昇すると考えられている。

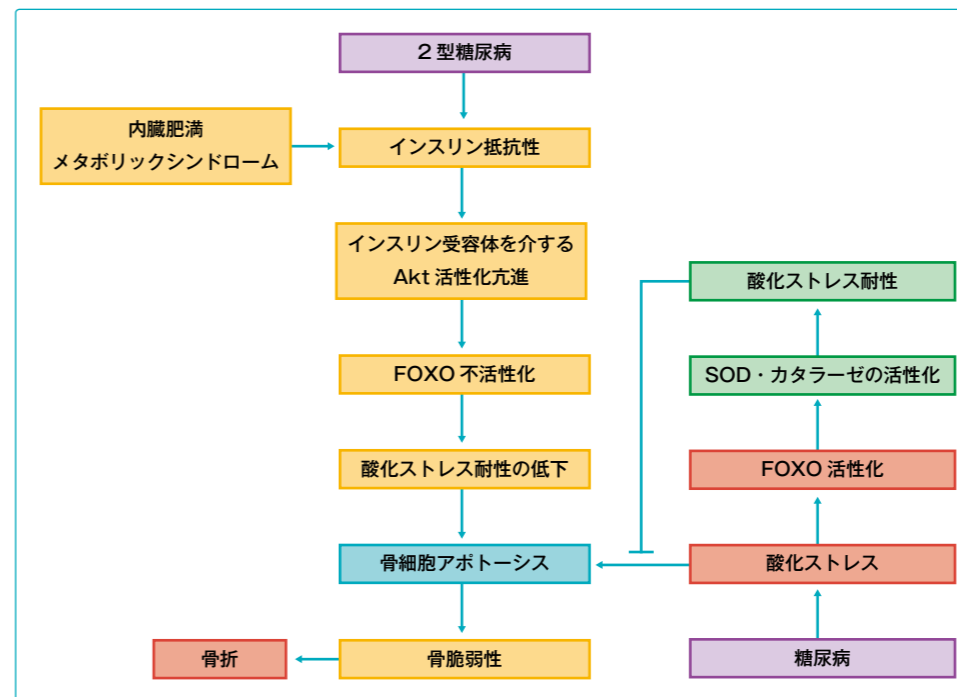


図3 酸化ストレスによる骨細胞のアポトーシスにおけるインスリン作用
糖尿病では酸化ストレスが増大し、骨細胞のアポトーシスが誘導される。酸化ストレス増大に対して、FOXOが活性化されることによりスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)やカタラーゼ(catalase)などの酸化ストレスを消去する分子が誘導される。一方、インスリンによりFOXOがリン酸化されると、FOXOの転写因子活性が阻害されるために、酸化ストレスに対する抵抗性が減弱し、アポトーシスが生じやすくなると考えられる。

インスリン

インスリンは、成長因子様の作用を持つアナボリックホルモンとしての役割を持つことが知られている。骨代謝においては、骨芽細胞に作用することでその増殖を促進する(図2)。また、インスリンにより活性化される細胞内シグナル伝達機構において必須とされるIRS-1とIRS-2が、骨芽細胞による骨形成維持に重要な役割を果たすことが報告されている^{3,4)}。臨床的には、1型糖尿病患者では骨形成の低下が認められ、著しい骨密度の低下によって骨粗鬆症を発症することが知られている。1型糖尿病は、続発性骨粗鬆症の代表的疾患であると認識されており、骨

一方で、遺伝子改変マウスを用いた最近の研究から、インスリンの骨芽細胞に対する作用はその増殖の促進のみならず、骨吸収抑制シグナルであるosteoprotegerin(OPG)の発現阻害を介して、破骨細胞による骨吸収を促進する

ことが報告されている(図4)⁶⁾。インスリンは骨芽細胞による骨基質蛋白であるオステオカルシンの合成を促進することが知られている。破骨細胞による骨吸収は、骨基質中に存在するオステオカルシンを酸性環境に曝すことに