

P23

小児期のⅡ型糖尿病が成長発育期の骨形成に与える影響について

○母里麻衣子, 藤田優子, 坂本淑子, 西田郁子, 森川和政, 牧憲司 (九歯大・小児歯)

【目的】近年、小児の肥満傾向が見られ、それに伴う糖尿病(Ⅱ型糖尿病)が問題視されている。Ⅱ型糖尿病では、成人において骨密度の低下を伴わない骨質の低下が指摘されているが、小児期のⅡ型糖尿病が骨形成に及ぼす影響について検討された報告は見られない。そこで我々は、肥満を呈するⅡ型糖尿病モデルマウスの顎骨及び長管骨の骨組織形態を調査することにより、小児期のⅡ型糖尿病が成長発育期の骨形成にどのような影響を及ぼすのかについて比較、検討を行い、若干の知見を得たので報告する。【対象と方法】本研究では5週齢のKK-A^y及び対照群C57BL/6Jを用いた。1週経過後、5週経過後、13週経過後にそれぞれサンプリング(採血及び顎骨、長管骨の摘出)を行った。その後、①軟エックス線及びエックス線セファロ分析による骨長比較② μ CTによる骨密度及び骨構造解析に関して検索を行った。【結果】①骨長比較:長管骨においてはKK-A^yの成長量(骨長)がC57BL/6Jを上回った。顎骨においては計測部位により差が見られ、長軸方向(前下方方向)において有意差を認めた。② μ CTによる骨密度及び骨構造解析:大腿骨において、Ⅱ型糖尿病群は全週齢で骨密度が対照群を上回った。一方、顎関節において骨密度は全週齢において対照群がⅡ型糖尿病群を上回り、週齢を重ねるごとに骨密度の増加を認めたが、糖尿病発症群では若干の増加にとどまり、13週目では、減少した。【考察】Ⅱ型糖尿病群では大腿骨において発症初期段階では骨の成長に関して促進的に作用するが、週齢を重ねるごとに抑制的に働くと考えられる。一方顎関節に関して、骨長に関しては長管骨同様促進的に作用するが、骨密度に関しては週齢を経るにつれ骨吸収が亢進し、対照群との骨密度に差が生じる。このようにⅡ型糖尿病発症群では、部位により作用機序が異なることが示唆された。

P24

小児続発性骨粗鬆症に対する新しい骨吸収抑制剤の開発

○永井香絵, 中村仁美, 福島秀文*, 自見英治郎*, 牧憲司 (九歯大・小児歯, *九歯大・生化学)

(目的) 続発性ステロイド性骨粗鬆症の治療にはビスホスホネート(BP)が第一選択薬として用いられているが、BPの長期投与による骨質の低下や顎骨壊死などの副作用の他に小児にBPを長期投与すると骨の成長を抑制する。そこで、成長期の小児には骨成長を抑制せず、かつリバーシブルな骨吸収抑制剤の開発が望まれている。Src欠損マウスでは、破骨細胞は存在するが、骨吸収できず大理石骨病を呈する。このことはSrcが破骨細胞の骨吸収に必須の分子であることを意味する。インテグリンを介した細胞外刺激によってSrcは活性化され、p130Cas, Shcやパキシリンなどの標的分子をリン酸化し、細胞骨格を制御する。これまでに破骨細胞の接着に伴ってp130Casのリン酸化が亢進すること、Src欠損マウス由来の破骨細胞ではp130Casのチロシンのリン酸化が抑制されることから、p130CasがSrcの下流分子として、骨吸収を調節する可能性がある。そこで破骨細胞による骨吸収におけるp130Casの役割を検討した。(方法と結果) p130Cas shRNAを設計し、テトラサイクリン存在下でp130Casをノックダウンするとアクチンリングを持つ破骨細胞が減少した。また、p130CasのSH3ドメインを欠失したドミナントネガティブ型p130Cas(p130CasDN)をRAW264.7細胞に導入後、RANKLで刺激し、破骨細胞を誘導すると、p130CasDNを過剰発現する破骨細胞ではアクチンリングが減少した。(考察) 破骨細胞の骨吸収にp130Casが重要な役割を担う可能性が示唆された。破骨細胞の骨吸収の分子機構を解明することが小児続発性骨粗鬆症の治療に関する重要な手がかりになると思われる。