



島根大学学術情報リポジトリ

S W A N

Shimane University Web Archives of kNowledge

Title

消化管ホルモン GIP と GIP 不活性化物質 DPP-4 は生活習慣病にともなう骨粗鬆症の関連因子となり得るか？

Author(s)

野津雅和、金沢一平、田中小百合、杉本利嗣

Journal

Osteoporosis japan, vol.22 no.4, pp. 672-677

Published

2014

この論文は出版社版ではありません。

引用の際には出版社版をご確認のうえご利用ください。

論文題(課題名)

消化管ホルモン GIP と GIP 不活化物質 DPP-4 は生活習慣病にともなう骨粗鬆症の関連因子となり得るか？

著者名

野津雅和、金沢一平、田中小百合、杉本利嗣

所属

島根大学医学部内科学講座内科学第一

利益相反

本論文に関連して、筆頭演者に開示すべき利益相反はない。

Key words

DPP-4、2 型糖尿病、椎体骨折、多発椎体骨折

1 背景

糖尿病、高血圧症、脂質異常症などの生活習慣病が骨折リスクを高めることが明らかとなってきたが、その関連因子やメカニズムについては未だ不明な点が多い。このうち、2 型糖尿病では骨密度非依存的な骨脆弱性が存在し、骨折リスクを評価するマーカーや予防、治療についての確立されたエビデンスはない。

近年、糖尿病領域でインクレチンとその多面的作用が注目されている。小腸下部 L 細胞から分泌される Glucagon-like peptide (GLP)-1 は、血糖上昇に依存してインスリン分泌を促進するホルモンであり、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)により不活化される。その他のインクレチンの 1 つである Glucose-dependent Insulinotropic polypeptide (GIP)に関しては、骨代謝および骨強度改善作用が報告されており¹⁻³⁾、消化管による骨代謝制御機構として注目されている。

これらのインクレチン活性を阻害する DPP-4 はユビキタスに発現している糖蛋白であり、様々なホルモン、成長因子、サイトカインといった基質を不活化する⁴⁾。近年、血中 DPP-4 の一部は脂肪細胞に由来することが明らかとなり、メタボリック症候群および 2 型糖尿病において血中 DPP-4 濃度が上昇していると報告されている^{5,6)}。GIP は DPP-4 により不活化される基質の一つであり、GIP への骨への作用も血中 DPP-4 濃度に影響を受けると考えられる。実際、2 型糖尿病を対象としたメタ解析において、DPP-4 阻害薬はコントロール並びに他の経口血糖降下薬と比較して、骨折発生を有意に抑制する可能性が報告された⁷⁾。このことは、生活習慣病関連骨粗鬆症に GIP シグナルが関連しており、DPP-4 がその病態

に重要な因子であることを示唆している。しかしながら、血中 DPP-4 および GIP 濃度と骨代謝関連指標との関連性について明らかにした報告はこれまでにない。

2 目的

2 型糖尿病男性における血中 DPP-4 濃度と骨折および骨代謝の関連について明らかにする。

3 対象および方法

2009 年 1 月から 2013 年 3 月まで島根大学医学部附属病院内分泌代謝内科に入院し、治療を行った 2 型糖尿病男性 286 例を対象とした。骨密度測定のないもの、DPP-4 阻害薬や骨粗鬆症治療薬を内服中のもの、eGFR が 30ml/min/BSA 未満のものは除外した。残り 204 例(平均年齢 59.7 歳、罹病期間 11.6 年)を解析の対象とした。

生化学指標、糖代謝指標に加え、DXA 法(QDR-4500、Hologic 社)にて第 2-4 腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位 1/3 の BMD を測定、胸腹部の単純エックス線撮影により既存椎体骨折の有無を判定した。血中 DPP-4 濃度は R & D systems 社の測定キットを用いて ELISA 法により測定した。骨代謝マーカーとして、骨型 ALP(BAP)、オステオカルシン(OC)、低カルボキシ化 OC(ucOC)、TRACP5b を測定した。

血中 DPP-4 濃度と BMD、骨代謝マーカーとの関係を重回帰分析、椎体骨折との関連をロジスティック回帰分析にて検討した。

4 結果

患者背景を表 1 に示す。HbA1c は $9.3 \pm 2.3\%$ と血糖状態は不良であった。血中 DPP-4 濃度は平均 801.7ng/mL であり、測定キットにおける健常ボランティアの平均値(415ng/mL)と比較し高値であった。(表 1)椎体骨折患者は 71 例(34.8%)、2 椎体以上の骨折を有する多発椎体骨折患者は 37 例(18.1%)であった。

1) 血中 DPP-4 濃度と各因子の相関関係

血中 DPP-4 濃度は血清アルブミン、 $\log(\text{ALT})$ 、ALP、 $\log(\text{BAP})$ 、 $\log(\text{ucOC})$ 、 $\log(\text{TRACP-5b})$ と有意な正の相関(血清アルブミン： $r=0.204$ 、 $p=0.004$ 、ALP： $r=0.381$ 、 $p<0.001$ 、 $\log(\text{BAP})$ ： $r=0.265$ 、 $p<0.001$ 、 $\log(\text{ucOC})$ ： $r=0.153$ 、 $p=0.041$ 、 $\log(\text{TRACP-5b})$ ： $r=0.193$ 、 $p=0.047$)を認め、年齢と有意な負の相関(年齢： $r=-0.156$ 、 $p=0.026$)を認めた。各部位の骨密度とは相関を認めなかった。(表 2)

各交絡因子(年齢、罹病期間、Body Mass Index(BMI)、血清クレアチニン、HbA1c、血清アルブミン、 $\log(\text{CRP})$ 、 $\log(\text{ALT})$)で補正した重回帰分析において、血中 DPP-4 濃度は各骨代謝マーカー [$\log(\text{BAP})$ 、 $\log(\text{OC})$ 、 $\log(\text{ucOC})$ 、 $\log(\text{TRACP5b})$] と有意な正の相関を認めたが(各 $p<0.05$)、いずれの部位の BMD とも相関は認めなかった。(表 3)

2) 血中 DPP-4 濃度と椎体骨折リスク

表 4 に示す通り、椎体骨折あり群は骨折なし群と比較して、年齢が高く、大腿骨頸部 BMD、橈骨遠位 1/3BMD が低値であった。2 椎体以上の多発椎体骨折あり群は骨折なし群と比較して、年齢が高く、橈骨遠位 1/3BMD が低値であった。(表 4)

多発椎体骨折を従属変数とし、前述した交絡因子で補正したロジスティック回帰分析において、血中 DPP-4 濃度が 1SD 上昇する毎に多発椎体骨折のリスクが 1.61 倍に有意に上昇することが認められ($p < 0.05$)、この関係は各部位の BMD にて追加補正後も有意であった。一方、この関係は $\log(\text{BAP})$ 、 $\log(\text{OC})$ で追加補正後も有意であったが、 $\log(\text{TRACP5b})$ で補正すると有意差は消失した ($p = 0.909$)。(表 5)

5 考察

本検討から 2 型糖尿病男性において、血中 DPP-4 濃度の上昇は多発椎体骨折のリスクであることが示された。この関係は骨密度とは独立しているが、TRACP-5b を調節因子に加えると有意差が消失することから、破骨細胞の活性化や骨吸収が関与している可能性が示唆された。

これまでに、2 型糖尿病において血中 DPP-4 濃度は年齢や性別で調節しても HbA1c と有意な正の相関があることが示されている⁶⁾。メタボリック症候群においても血中 DPP-4 濃度が高値であり、脂肪組織を用いた検討では肥満群が非肥満群と比較して DPP-4 発現が高いこと、皮下脂肪より内臓脂肪において DPP-4 発現が高いことが示された⁵⁾。これらの報告から、血中 DPP-4 濃度上昇は生活習慣病と深く関わっていることが考えられるが、骨折リスクとの関与について検討した報告はなく、今回われわれは初めて血中 DPP-4 濃度高値が多発椎体骨折のリスクとなる事を見出した。

DPP-4 が骨代謝に及ぼす影響についてはいくつかの *in vivo* の系で検討されている。Kyle ら⁸⁾は、DPP-4 遺伝子ノックアウトマウスが骨において有意な表現型を呈さなかったことを示しており、DPP-4 自体の骨代謝への直接的な影響は強くないことが示唆された。しかしながら、血中 DPP-4 濃度が上昇する 2 型糖尿病やメタボリック症候群などの環境下においては、DPP-4 は特異的基質の分解を介して間接的に骨代謝に影響を及ぼしている可能性がある。実際、高脂肪食マウスにおける検討で DPP-4 阻害剤であるシタグリプチン投与により椎体 BMD の増加と骨梁構造の改善が得られた点や、糖尿病モデルラットを用いた検討で 12 週間のシタグリプチン投与により骨梁数が増加し、骨強度が増加する事が報告された⁹⁾。DPP-4 遺伝子ノックアウトによる骨への作用が顕著でないにも関わらず、糖尿病モデル動物において DPP-4 阻害剤により骨代謝指標が改善することから、DPP-4 の骨への作用は糖尿病という状況下において強い影響を与える可能性がある。

今回の検討で、血中 DPP-4 濃度上昇は多発椎体骨折と関与し、 $\text{Log}(\text{TRACP-5b})$ で調整するとこの関係が有意でなくなることから、血中 DPP-4 濃度上昇と多発椎体骨折の関係に骨吸収が関与していることが示唆された。DPP-4 は様々な特異的基質を分解し不活化する事

が知られている。この中には、骨代謝に関与するとされる GIP、GLP-1、GLP-2、IGF-1、ペプチド YY などの基質が含まれ、2 型糖尿病における血中 DPP-4 濃度上昇はこれらの分解にも影響を及ぼすことが考えられる。このうち、GIP ノックアウトマウス^{1,2)}や GIP 過剰発現マウス³⁾の検討により、GIP は骨吸収抑制的に作用する事が示されており、DPP-4 濃度上昇による GIP の分解は骨吸収を促進させる可能性がある。この他にも骨吸収抑制的に作用するとされている GLP-1¹⁰⁾や GLP-2¹¹⁾などが DPP-4 による分解を受けると骨吸収が亢進する可能性がある。一方で、IGF-1¹²⁾やペプチド YY¹³⁾のように、骨吸収促進作用を有する基質も分解することから、DPP-4 は多様な基質を介して複雑に骨代謝に関与していることが考えられる。実際に、食後の GIP や GLP-1 上昇を介した骨吸収マーカー低下に対する DPP-4 阻害剤の影響について検討した報告¹⁴⁾では、ビルダグリプチン投与により GLP-1 の上昇を認めるものの、食後の骨吸収は抑制されなかった。このことは、血中 DPP-4 濃度の変化による骨代謝への作用は、GLP-1 以外の特異的基質を含む総合的な作用として現れる可能性を示唆している。

近年、2 型糖尿病の骨折リスクに対する DPP-4 阻害剤による作用についての報告が増えてきている。前述のメタアナリシス⁷⁾において、2 型糖尿病症例に対する DPP-4 阻害剤の投与は他の経口血糖降下薬の投与と比較して、有意に骨折リスクを低下させると報告された。さらに、閉経後糖尿病女性を対象とした検討では、シタグリプチン投与後は投与前と比較して有意に骨吸収マーカーである DPD が低下し、有意ではないものの BMD が増加したと報告された¹⁵⁾。一方で、DPP-4 阻害剤の内服は骨折リスクに影響を与えなかったとする報告もあり^{16,17)}、DPP-4 阻害剤による骨折リスクへの影響についてはまだ結論が出ていない。

結語

2 型糖尿病男性において、血中 DPP-4 濃度上昇は骨代謝回転亢進に関与し、BMD とは独立した多発椎体骨折のリスク因子であることが明らかとなった。さらに、この関係は log(TRACP5b)で補正後に有意差が消失したことから、血中 DPP-4 は骨吸収亢進を介して骨脆弱性を惹起することが示唆された。

【謝辞】

本研究に対しまして、研究奨励を賜りました日本骨粗鬆症学会に深謝いたします。

文献

- 1) Xie D, Cheng H, Hamrick M, et al. Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor knockout mice have altered bone turnover. *Bone* 2005; 37: 759-69
- 2) Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, et al. Gastric inhibitory polypeptide as an

endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-51

3) Ding KH, Shi XM, Zhong Q, et al. Impact of glucose-dependent insulinotropic peptide on age-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 536-43

4) Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)--role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999; 85: 9-24

5) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; 60: 1917-25

6) Lee SA, Kim YR, Yang EJ, et al. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2553-61

7) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-6

8) Kyle KA, Willett TL, Baqqio LL, et al. Differential effects of PPAR- γ activation versus chemical or genetic reduction of DPP-4 activity on bone quality in mice. *Endocrinology* 2011; 152: 457-67

9) Glorie L, Behets GJ, Baerts L, et al. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 307: E445-55

10) Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 2008; 149: 574-9

11) Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2180-9

12) Wang Y, Nishida S, Elalieh HZ, et al. Role of IGF-I signaling in regulating osteoclastogenesis. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1350-8

13) Wong IP, Driessler F, Khor EC, et al. Peptide YY regulates bone remodeling in mice: a link between gut and skeletal biology. *PLoS One* 2012; 7: e40038

14) Bunch MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012; 4: 181-5

15) Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2014; Epub ahead of print

16) Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Bone* 2014; Epub ahead of

print

17) Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-26

表1 患者背景

年齢	59.7	±	15.0
罹病期間	11.6	±	11.9
身長(cm)	165.3	±	8.0
体重(kg)	68.1	±	14.8
BMI(kg/m ²)	24.8	±	4.5
Alb(g/dL)	4.1	±	0.7
ALT(U/L)	31	±	24
ALP(U/L)	278	±	112
血清クレアチニン(mg/dL)	0.84	±	0.29
eGFR(ml/min/BSA)	81.9	±	27.6
HbA1c(%)	9.3	±	2.3
CRP(mg/dL)	0.32	±	0.78
DPP-4(ng/mL)	801.7	±	211.8
BAP(U/L)	31.3	±	12.5
OC(ng/mL)	5.4	±	2.9
ucOC(ng/mL)	3.17	±	3.48
TRACP5b(mU/dL)	307	±	154
腰椎 BMD(g/cm ²)	1.033	±	0.212
大腿骨頸部 BMD(g/cm ²)	0.760	±	0.143
橈骨遠位1/3 BMD(g/cm ²)	0.719	±	0.093

平均値±標準偏差

表2 椎体骨折の有無と骨折数

椎体骨折	あり	なし		
人数(人)	71	133		
骨折数	0	1	≥2	
人数(人)	133	34	37	

表3 血中DPP-4濃度と各因子との単相関

男性		
	<i>r</i>	<i>p</i>
年齢	-0.156	0.026
糖尿病罹病期間	-0.021	0.765
身長	0.016	0.822
体重	0.113	0.109
BMI	0.134	0.056
血清アルブミン	0.204	0.004
Log(ALT)	0.299	<0.0001
ALP	0.381	<0.0001
血清クレアチニン	-0.099	0.107
eGFR	0.086	0.221
HbA1c	0.112	0.110
Log(CRP)	-0.075	0.306
Log(BAP)	0.265	0.0001
Log(BAP/OC)	0.094	0.192
Log(OC)	0.105	0.145
Log(ucOC)	0.153	0.041
Log(TRACP5b)	0.193	0.047
腰椎 BMD	0.029	0.682
腰椎Z score	-0.050	0.482
大腿骨頸部 BMD	0.083	0.243
大腿骨頸部Z score	0.093	0.191
橈骨遠位1/3 BMD	0.131	0.064
橈骨遠位1/3Z score	0.064	0.369

表4 血中DPP-4濃度と各因子の重回帰分析

男性(n=204)		
	<i>r</i>	<i>p</i>
Log(BAP)	0.253	<0.001
Log(BAP/OC)	0.025	0.718
Log(OC)	0.165	0.030
Log(ucOC)	0.213	0.007
Log(TRACP5b)	0.297	0.002
腰椎 BMD	0.017	0.825
大腿骨頸部 BMD	-0.056	0.395
橈骨遠位1/3 BMD	0.040	0.527

調節因子: 年齢、糖尿病罹病期間、BMI、血清クレアチニン、HbA1c、血清アルブミン、log(ALT)、log(CRP)

表5 椎体骨折の有無における各因子の比較

	男性(n=204)				
	椎体骨折なし	椎体骨折あり	<i>p</i>	多発椎体骨折あり	<i>p</i>
人数(人)	133	71		37	
年齢(歳)	57.3±15.1	64.3±13.7	0.001	62.9±14.1	0.046
罹病期間(年)	10.8±11.3	13.1±13.0	0.198	13.4±9.9	0.208
BMI(kg/m ²)	25.2±4.7	24.1±4.1	0.121	24.4±4.0	0.397
血清アルブミン(g/dL)	4.2±0.6	4.1±0.7	0.286	4.0±0.7	0.117
ALT(U/L)	31.3±23.6	29.9±24.3	0.702	29.9±24.5	0.757
血清クレアチニン(mg/dL)	0.85±0.30	0.84±0.29	0.833	0.83±0.29	0.759
eGFR(ml/min/BSA)	83.0±28.1	79.9±26.6	0.444	81.5±27.6	0.776
CRP(mg/dL)	0.32±0.82	0.33±0.70	0.991	0.35±0.73	0.850
HbA1c(%)	9.4±2.4	9.0±2.0	0.168	8.9±2.1	0.270
DPP-4(ng/mL)	802.0±197.9	801.0±237.2	0.972	859.1±276.5	0.159
BAP(U/L)	30.6±11.3	32.6±14.4	0.281	34.1±17.3	0.147
BAP/OC	6.88±4.51	7.58±5.29	0.337	8.08±6.60	0.216
OC(ng/mL)	5.4±2.8	5.2±3.0	0.665	5.2±3.0	0.752
ucOC(ng/mL)	3.4±4.1	2.8±1.9	0.352	3.1±1.9	0.701
TRACP5b(mU/dL)	292.6±117.4	326.1±192.0	0.270	307.0±140.5	0.639
腰椎 BMD(g/cm ²)	1.039±0.219	1.022±0.199	0.580	1.004±0.171	0.371
腰椎Z score	0.52±1.17	0.38±1.14	0.416	0.29±1.08	0.264
大腿骨頸部 BMD(g/cm ²)	0.776±0.141	0.730±0.157	0.034	0.727±0.156	0.069
大腿骨頸部Z score	-0.69±1.12	-1.07±1.21	0.024	-1.10±1.18	0.054
橈骨遠位1/3BMD(g/cm ²)	0.733±0.087	0.692±0.099	0.003	0.690±0.096	0.010
橈骨遠位1/3 Z score	0.57±1.42	0.26±1.81	0.186	0.05±1.77	0.064

椎体骨折あり群(中列)、多発椎体骨折あり群(右列)をそれぞれ、椎体骨折なし群(左列)と比較
 平均値±標準偏差

表6 多発椎体骨折に対するオッズ比(ロジスティック回帰分析)

男性 (n=204)		
オッズ比(95%信頼区間)	<i>p</i>	調節因子
1.27 (0.91-1.79)	0.165	なし
1.61 (1.05-2.49)	0.030	Model1
1.63 (1.06-2.53)	0.026	Model1 + L2-4 BMD
1.60 (1.03-2.49)	0.036	Model1 + Neck BMD
1.63 (1.06-2.52)	0.028	Model1 + Radi BMD
1.59 (1.01-2.51)	0.045	Model1 + log(BAP)
1.64 (1.05-2.56)	0.031	Model1 + log(OC)
1.56 (1.00-2.42)	0.049	Model1 + log(ucOC)
0.96 (0.50-1.84)	0.909	Model1 + log(TRACP5b)

従属変数: 多発椎体骨折の有無

1標準偏差増加あたりの多発椎体骨折リスク

Model 1: 年齢、糖尿病罹病期間、BMI、血清クレアチニン、HbA1c、Alb、log(ALT)、and log(CRP)で調整