

提出日:2020 年 5 月 17 日

2019 年度 Bio-SPM 技術共同研究事業

## 研究成果の概要

実験課題名		2 型糖尿病合併骨粗鬆症および骨折における骨質劣化マーカー検出法と治療法の確立	
申請者 (実験責任者)	氏名	石井清朗	
	所属機関名・部局名	金沢大学大学院・医薬保健学総合研究科	
	職名	特任教授	
利用した Bio-SPM 技術 (該当の技術の右欄に○)		○	超解像 AFM(FM-AFM 及び、3D-AFM)
			高速 AFM
			SICM
NanoLSI 受入担当教員名		Penedo García Marcos 特任助教、福間剛士 教授	
<p>近年、2 型糖尿病において骨粗鬆症および骨折のリスクが高まるというデータが国内外で報告され、慢性腎臓病と共に生活習慣病関連(合併)骨粗鬆症の原因疾患として、2 型糖尿病が骨粗鬆症及び骨折のリスクファクターであることが認められるようになった。原因や機序について、まだ詳しくは分かっていないが、2 型糖尿病における骨粗鬆症や骨折リスク増加の要因として挙げられているのが、骨のコラーゲン繊維間における異常架橋の蓄積である。このコラーゲンの異常架橋は糖尿病、高血糖、老化の際に血中で上昇する、終末糖化産物、advanced glycation end products(AGEs)によるものだと考えられている。したがって、今研究では、超解像度 AFM 技術を用いて、糖尿病、老化時にコラーゲンの異常架橋は起きているのか、また、起きているのであれば、どのような機序で起きているのかを明らかにし、治療法の確立と検出マーカーとなる遺伝子やタンパク質を同定することが目的である。コラーゲンの異常架橋は、コラーゲンマトリックスの剛性や弾性の低下を招くと考えられるため、AGEs によるコラーゲン繊維の変化を測定した。しかし測定の結果、同一サンプルのコラーゲンマトリックスの弾性が領域によって大きく異なることが分かった。したがって、AGEs の影響を調べるには広範囲に渡って弾性を集中的に測定し、統計的に解析する必要がある、今回の測定系でこれらを調べることは困難であることが分かった。また、コラーゲン線維を広範囲に渡ってトポグラフィー測定したが、AGEs 添加による違いは認められなかった。よって、AGEs は細胞外マトリックス上のコラーゲン線維の長距離配置には影響を及ぼさないと考えられる。次に、高解像度 AFM を使って詳しくコラーゲン架橋の分子構造を調べると、通常培地で培養した骨芽細胞由来のコラーゲン繊維には、今まで知られていなかった周期をもつ内部の構造があることが明らかになった。このことは、現在考えられているコラーゲン繊維モデルよりも、複雑な内部構造が存在することを示している。さらに AGEs 存在下で培養した骨芽細胞の場合、コラーゲン線維に標準液での培養とは異なる不規則な周期性および、らせん状の配置を観察した。よって、AGEs 存在下で培養された骨芽細胞から分泌されたコラーゲン繊維は、異常なコラーゲン架橋の結果として、今まで知られていなかったこれらの分子構造を構築することが考えられる。</p>			

※本様式 3 は、「事業成果報告」として、ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限:2020 年 5 月 8 日(金) ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先:金沢大学 WPI-NanoLSI Bio-SPM 技術共同研究事業担当係 E-mail: [Bio-spmscr\\_nano@ml.kanazawa-u.ac.jp](mailto:Bio-spmscr_nano@ml.kanazawa-u.ac.jp)