

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15384

研究課題名(和文)骨形成抑制因子スクレロスチンは血管石灰化を抑制するか-多臓器連関長期コホート研究

研究課題名(英文) Are high serum sclerostin levels, bone formation inhibitory factor, associated with a decreased risk of vascular calcification? A long term cohort study for Multi-organ association

研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：90326356

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、地域在住女性において血中スクレロスチン値と頸動脈血管石灰化発生との関連を、290名を対象に縦断的に検討した。追跡15年次調査時の保存血清を用いて血清スクレロスチン値を測定した。追跡10年次・20年次の期間で血管石灰化発生を27名に認めた。スクレロスチン値第1-3三分位の血管石灰化発生割合は、10.4%、10.3%、7.2%と有意な関連を認めなかった(p-value for trend test=0.446)。対数変換したスクレロスチン値1SD増加毎の血管石灰化に関するオッズ比についても有意ではなかった(オッズ比, 1.00, p-value=0.988)。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship of serum sclerostin levels to vascular calcification events at carotid artery using 290 women longitudinally. Serum sclerostin levels were measured using frozen serum obtained in the 15-year follow-up survey. The number of vascular calcification events which occurred during the 10-year and 20-year follow-up survey was twenty-seven. The event rates of the lowest, middle, highest tertile of sclerostin levels were 10.4%, 10.3%, 7.2%, respectively (p-value for trend test=0.446). Odds ratio of 1SD increase in log-transformed sclerostin for vascular calcification events neither indicated statistical significance (Odds ratio, 1.00, p-value of 0.988).

研究分野：衛生学・公衆衛生学

キーワード：スクレロスチン 骨血管相関 動脈硬化

1. 研究開始当初の背景

骨細胞から産生されるスクレロステチンは、骨芽細胞の Wnt シグナルを阻害し骨形成を抑制する蛋白質で¹⁾、スクレロステチン遺伝子のノックアウトマウスでは、下腿や腰椎の骨密度及び骨強度が野性型(WT)に比べ増加していた¹⁾。ヒトにおいても、スクレロステチンは、加齢、耐糖能異常、腎機能低下、肥満、慢性炎症で増加し、骨の脆弱化に關与することが報告されている^{1,2)}。また、抗スクレロステチン抗体の臨床試験が骨粗鬆症女性を対象に行われ、1年間投与で1割の骨密度増加が報告された³⁾。

近年、フラミンガム研究等の疫学研究で低骨量や骨粗鬆症性骨折者で動脈硬化のリスクが高まることが報告され^{4,7)}、ビスフォスフォネート剤投与で骨吸収を抑制すると血管石灰化が抑制されることが指摘されている⁸⁾。従来より、骨粗鬆症に伴い骨吸収が亢進するとリン酸カルシウムが動脈壁に沈着し血管石灰化を招く現象が想定されカルシウム・パラドックスと呼ばれているが、血管平滑筋細胞が骨芽細胞等に分化し骨形成と類似したメカニズムも確認されている。以上の様な骨脆弱性と動脈硬化の両病態の接点が「骨血管相関」として認識されている。骨脆弱性と動脈硬化の両病態の接点が「骨血管相関」として認識されている。既に、JPOS 研究の10年次追跡時に動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚(IMT)値の測定を行い、調査開始時に骨粗鬆症や椎体骨折保有の閉経女性では、骨量が正常や減少の者に比べ、IMT 値が有意に高く、動脈硬化性疾患発症リスクが高まることを明らかにした⁹⁾。

血清スクレロステチン値と動脈硬化の関連を検討した疫学研究については、いずれも断面的な検討で結果の一致をみていない。閉経後女性、糖尿病者、慢性腎臓病者で、スクレロステチン値が高いと IMT 値、血管石灰化、脈波伝搬速度等で評価した動脈硬化の度合いが高かったとする報告¹⁰⁻¹²⁾がある一方で、逆にスクレロステチン高値が動脈硬化抑制と関連していたとの報告もある^{13, 14)}。そこで、スクレロステチン値と動脈硬化の関連を検討するにはコホート研究を用いて縦断的解析が必要であった。

2. 研究の目的

地域在住女性の無作為標本を対象とした骨領域で最長の疫学研究 Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study 研究¹⁵⁾の20年次追跡によって、骨形成抑制因子である血清スクレロステチン値と動脈硬化の進展の関連を縦断的に明らかにする(図1)。

3. 研究の方法

(1) 調査対象

1996年に開始された JPOS Cohort Study はコホート研究で、全国の7地域から各650人の女性を層化無作為抽出しベースライン調査を実施し、内、5地域について2015-2017年に満20年の追跡を行った。

(2) 調査のデザインと調査内容

調査デザイン

10年追跡調査時をベースラインとし、20年次追跡調査で頸動脈石灰化発生をアウトカムとして、15, 16年追跡時の血清スクレロステチン値の影響評価を行った(図1)。

血清スクレロステチン値の測定

15年次追跡調査時の凍結保存血清を用いて ELISA 法にてスクレロステチン値を測定した (biotinylated antibody/horseradish peroxidase-streptavidin, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG)。スクレロステチン値の変動係数は3.45%であった。

頸動脈石灰化、頸動脈内中膜複合体厚(IMT)値の測定

10年次調査と同周波数で後継機種種の超音波測定装置を用い、早期動脈硬化研究会のブラーク性状分類に基づき石灰化の有無を評価し、頸動脈内中膜複合体厚(IMT)を測定した。申請者の指導の下、専任の担当スタッフ1名が全対象市町における測定を実施した。専任の担当スタッフによる別集団約30名の被験者を対象とした IMT 値を測定の、再現性(CV)については、CV 値4-6%であった。

血圧・体格の測定

校正済みの日本コーリン社製自動血圧計 BP203 にて標準化された方法で各地域1名専従人員を確保し、血圧を2回測定し、平均値を使用した。また、自動身長体重計(竹井機器工業 TKK-11868h)にて身長・体重を測定し body mass index を算出した。

既往歴は、質問票を用いて専任の保健師による面接調査で回答を補完し収集した。

4. 研究成果

JPOS 研究の10年次追跡調査時50歳以上で頸部エコーを実施した3対象市町在住女性715人について、2015年に香川県S市と沖縄県M市、2016年に福島県N町にて20年次追跡調査を実施した。このうち2015-2016年時調査参加者は466人(65.2%)であった。今回の解析対象は、466名中2006年時に血管石灰化を認めた48名を除き、10年次追跡調査時の保存血清を用いて血清スクレロステチン値を測定した290名とした(図2)。

追跡20年時の血管石灰化発生有無別にみた2006年時の基本的属性、及び追跡15年時血清スクレロステチン値を表1に示す。2015年または2016年調査時に血管石灰化発生を認

めたのは 27 名であった。血管石灰化発生有無別の追跡 15 年次の血清スクレロスチン値に有意差は認めなかった。表 2 に追跡 15 年次血清スクレロスチン値三分位毎の血管石灰化発生割合を示す。三分位毎の発生割合についても、有意差は認めなかった。また、対数変換した血清スクレロスチン値の 1SD 上昇あたりのオッズ比及び三分位毎のオッズ比を表 3 に示す。この結果についても有意差

を認めなかった。

以上より地域在住女性を対象とした 10 年間の追跡期間における頸動脈血管石灰化の発生と、骨形成抑制因子血清スクレロスチン値との関連を検討したが、有意な関連を認めなかった。

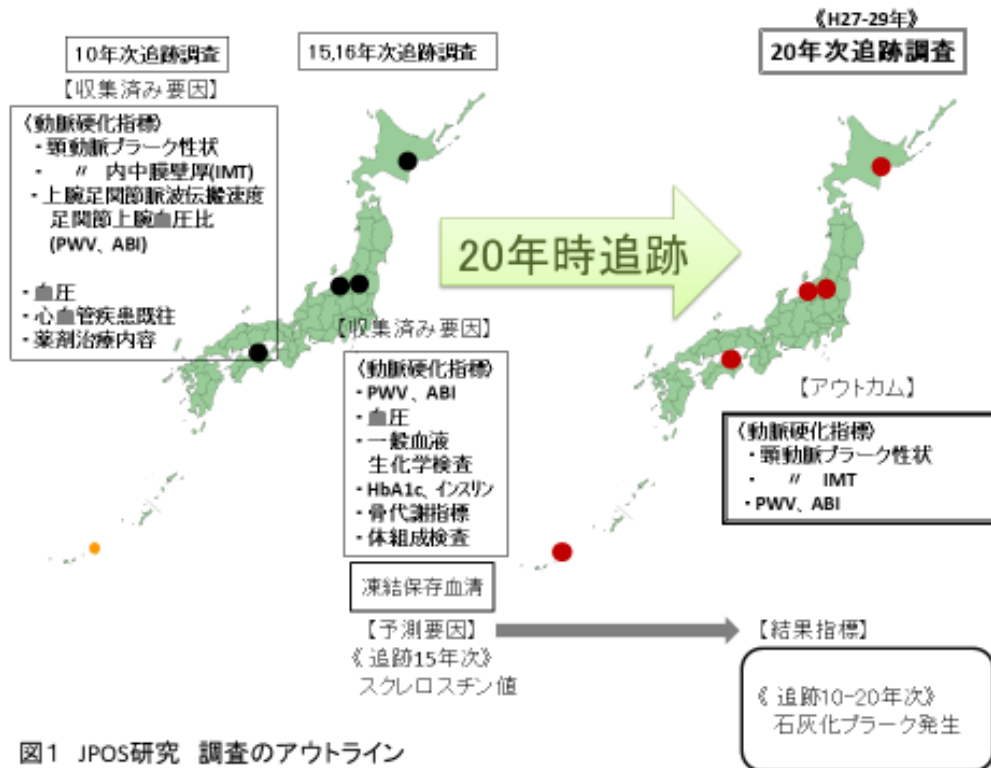


図1 JPOS研究 調査のアウトライン

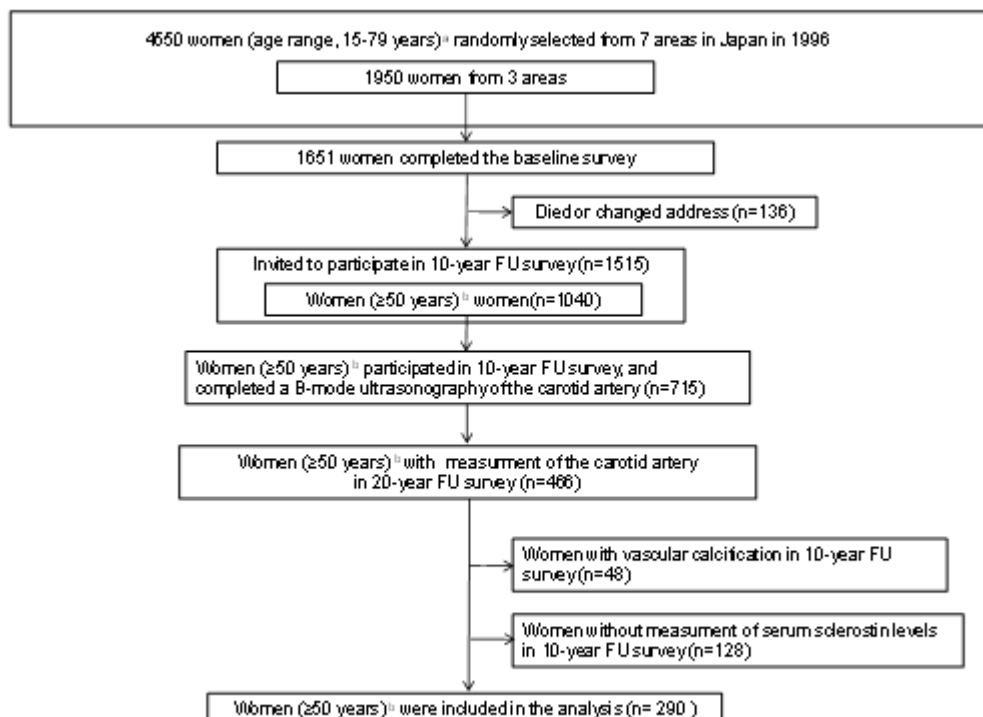


Figure 2. Participant flow diagram FU: Follow up ^aAt baseline survey ^bAt 10-year follow-up survey

表1 追跡20年時の血管石灰化発生有無別にみた2006年時の基本的属性、及び追跡15年時血清スクロスチン値、2006-2015、2016年 (N=290)

	(n=290)	血管石灰化発生		p値
		有 (n=27)	無 (n=263)	
年齢 (歳) mean (SD)	62.9 (7.6)	66.9 (7.6)	62.5 (7.5)	0.005
身長(cm) mean (SD)	150.1 (6.0)	148.8 (5.2)	150.3 (6.1)	0.225
体重 (kg) mean (SD)	53.4 (8.6)	53.7 (11.3)	53.4 (8.3)	0.865
BMI (kg/m ²) mean (SD)	23.7 (3.7)	24.2 (4.9)	23.7 (3.5)	0.464
収縮期血圧(mmHg) mean (SD)	126.5 (19.1)	134.9 (18.6)	125.7 (19.0)	0.017
拡張期血圧(mmHg) mean (SD)	72.5 (10.8)	75.7 (9.6)	72.2 (10.9)	0.113
高血圧* no (%)	107 (36.9%)	13 (48.1%)	94 (35.7%)	0.215
糖尿病** no (%)	8 (2.8%)	2 (7.4%)	6 (2.3%)	0.165
脂質異常症** no (%)	64 (22.1%)	9 (33.3%)	58 (22.1%)	0.229
循環器疾患既往	9 (3.1%)	0 (0.0%)	9 (3.4%)	0.999
頸動脈球部内中膜壁厚(mm) geometric mean	1.18	1.20	1.17	0.694
血清スクロスチン値(pmol/l) geometric mean	35.40	35.50	35.40	0.988

* 収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上、または降圧薬服用中の者とした

** 問診の現病歴と薬剤情報より得た

表2 追跡15年時血清スクロスチン値の三分位毎の血管石灰化発生、2006-2015、2016年 (N=290)

	第1三分位	第2三分位	第3三分位	p-value for trend
血管石灰化発生, n	10	10	7	0.446
(%)	10.4%	10.3%	7.2%	
第1三分位数、31.64pmol/l	第2三分位数、41.6pmol/l			

表3 追跡15年時血清スクロスチン値の血管石灰化発生に関するオッズ比、2006-2015、2016年 (N=290)

	オッズ比	(95%信頼区間)	p値
1SD増加毎 ^a	1.00	(0.67-1.49)	0.988
第1三分位	1		
第2三分位	0.99	(0.39-2.50)	0.980
第3三分位	0.67	(0.24-1.84)	0.435

^a対数変換した血清スクロスチン値の1標準偏差(SD)増加毎の値を示す

第1三分位数、31.64pmol/l 第2三分位数、41.6pmol/l

引用文献

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Endocr Rev. 2012; 33:747 2) Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76:797 3) N Eng J Med. 2014; 370: 412 4) Stroke. 2014;45:373 5) Calcif Tissue Int 2001;68:271 6) Am J Epidemiol. 2009;169:186 7) J Bone Miner Res. 2014;29:968 8) Am J Epidemiol. 2009;15;169:186 | <ol style="list-style-type: none"> 9) Osteoporosis Int. 2009;20:53 10) J Heart Valve Dis 2013;22:317 11) Diabetes Care 2013; 36:1667 12) Kidney Int. 2015 Sep 2. doi: 10.1038/ki.2015.194 13) J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:315 14) J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:3221 15) Int J Epidemiol 2015;44:405 |
|---|---|

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90326356

(2)研究分担者

伊木 雅之 (IKI, Masayuki)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 50184388

梶田 悦子 (KAJITA, Etsuko)
名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・
教授
研究者番号: 50135373

新田 明美 (NITTA, Akemi)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00737744