

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08922

研究課題名(和文) 禁煙後の体重増加における食欲抑制系ホルモンとAMPK、オステオポンチンの作用

研究課題名(英文) The influence of AMPK, osteopontin, and appetite suppressor hormone in body weight gain, after smoking cessation

研究代表者

阿部 航 (Abe, Koh)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：80336297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：団塊世代が後期高齢者となる2025年が迫る中、超高齢化社会を迎え骨粗鬆症による骨折は生活の質を落とす大きな問題であり、喫煙は骨粗鬆症のリスクを上昇させる危険因子である。今回、喫煙が骨粗鬆症に与える影響を、禁煙治療の前後で骨代謝マーカーを測定・評価した。評価項目としてTRACP-5b、ucOC、オステオポンチン、RANKLなどを測定した。結果、禁煙後早期にucOC、TRACP-5b、オステオポンチンが増加し、RANKLが減少に転じた。BAP、NTXは不変だった。喫煙が骨形成・骨吸収系マーカーを介して、骨粗鬆症の発症に関係していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：As the baby-boomer generation comes to late elderly in 2025, the fracture due to osteoporosis is a serious problem that degrades quality of life. Smoking is one of the risk factors that increases the rate of bone fracture due to osteoporosis. In the present study, bone metabolism markers were measured and evaluated before and after smoking cessation treatment, for the effect of smoking on osteoporosis. TRACP-5b, ucOC, osteopontin, RANKL, etc. were measured as evaluation items. As a result, ucOC, TRACP-5b, osteopontin increased in early phase of smoking cessation, and RANKL turned to decrease. BAP, NTX was unchanged. It was suggested that smoking is related to the development of osteoporosis via osteogenesis / bone resorption marker.

研究分野：内科学一般

キーワード：禁煙 骨粗鬆症 オステオポンチン RANKL TRACP-5b

## 1. 研究開始当初の背景

平成18年からニコチン依存症が認められ、その治療が保健適応となったのをきっかけに、我々は大学や市中の病院で禁煙外来をもうけ、積極的に治療を行ってきた。その中で、「禁煙成功者の約2/3で体重増加が認められ、禁煙後にメタボリックシンドロームの発症が増加する。」という事実<sup>1)2)</sup>が、禁煙の動機づけに大きなマイナスの影響を与えていること(特に若年女性)に気づいた。平成17-19年度にかけて禁煙が体重増加へ及ぼす影響を前向きに検討した研究を行ない、以下の知見を得ることができた。

1) 禁煙2ヶ月後に平均  $1.7 \pm 2.4\text{kg}$  の体重増加と平均  $1.7 \pm 3.4\text{cm}$  の腹囲増加が認められた。

2)  $^{13}\text{C}$  測定による胃排出能は18分間短縮し有意に亢進していた。

これにより、禁煙後の体重増加には消化管運動の改善が関与していることを初めて明らかにした。さらに平成22-24年度にかけて、この消化管運動に関与するメカニズムを明らかにすることを目的に、摂食中枢関連ホルモンが禁煙後の体重増加へ及ぼす影響を前向きに検討した研究を行い、以下の治験を得ることが出来た。

1) 禁煙1ヶ月後に平均  $1.764 \pm 1.51\text{kg}$  の体重増加が認められた。

2) 摂食中枢を刺激し食欲を亢進させるホルモンであるグレリンは治療後に増加傾向を示した。

3) 摂食中枢を抑制し食欲を低下させるホルモンであるレプチンは有意に低下していた。

4) 同様に摂食中枢に対して抑制的に作用するGLP-1も減少傾向を示した。

以上の知見から、禁煙後の体重増加には摂食中枢刺激/抑制系ホルモンが影響を与え、なかでもレプチンが主たる役割を果たしている可能性を明らかにした。

今回は喫煙と骨粗鬆症の関係性に着目した。慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、喫煙やPM<sub>2.5</sub>などの有害物質を長期間にわたり吸入することで生じる肺の慢性炎症性疾患である。COPDに伴い惹起される全身性炎症は、心臓・血管系疾患のリスク因子になるだけでなく、サルコペニアや栄養障害、骨粗鬆症のリスク因子にもなる。特にCOPDに伴う骨粗鬆症には、COPDの重症度やサルコペニア、体重減少、低酸素血症、全身性のステロイド薬投与、ビタミンD不足、喫煙そのものなどが関わっているとされる。

高齢男性のコホート研究において、COPDあるいは気管支喘息例では腰椎あるいは大腿骨近位部の骨密度が低いことが示され、COPDは男性においても骨粗鬆症の危険因子となる。骨折リスクも、システマティックレビューにおいて、COPD患者における椎体骨折有病率は24~63%で、胸椎骨折が多いとされる。

胸腰椎エックス線像による横断的検討において、対照群の椎体骨折有病率が17.7%であるのに比し、COPDでは30.7%と有意に高いことが示されている。胸部エックス線側面像を用いた横断的検討では男性の41.7%、女性の41.0%に胸椎骨折を認め、COPDでは男性でも骨折リスクが高く、骨折とCOPD重症度の間には強い相関を認める。日本人のCOPD男性を対象とした横断的検討によると、椎体骨折有病率は79.4%と極めて高く、椎体骨折数と1秒率に優位な負相関を認めるとされる。大腿骨近位部骨折については、COPDと気管支喘息を合わせた解析でリスクの上昇は認めないとの報告と認めないとの報告とがある。一方、骨粗鬆症性骨折については大規模な症例対照研究において、COPDがオッズ比1.61(95%信頼区間1.52~1.71)と有意な危険因子であるとされる。英国の大規模コホート研究でも男女とも有意な骨粗鬆症性骨折リスクの上昇を認めている。COPDにおける吸入ステロイド薬投与の骨折リスクへの影響については、投与量に依存し高用量では骨折リスクが高まるとされる。

## 2. 研究の目的

このようにCOPDと骨粗鬆症・骨折には強い関係性があり、高齢者の日常生活に大きな制限を与える大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折などの発症を抑制することは、非常に国民生活にとって有意義なことと考えられる。COPDが骨粗鬆をきたす機序として、TNF- $\alpha$  やIL-6などの炎症性サイトカインによるReceptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)の発現亢進を介した骨吸収の促進が挙げられている。RANKLは、その受容体であるRANKを介して破骨細胞形成を誘導し、その活性化および骨層室をもたらすことが知られている。COPDでは海綿骨の骨梁幅や数、連結性の低下を来すこと、皮質骨の菲薄化や多孔化を認めるとの報告がある。またCOPDではホモシステインの上昇を認め、これによる骨質劣化の可能性も示唆されている。

オステオポンチンは肺気腫患者の喀痰中に健常人と比較して有意に増加していることが知られており、これらは肺気腫の病態に関与する好中球由来のサイトカインであるインターロイキン-8(IL-8)やマトリックスメタロプロテアーゼ-2(MMP-2)と有意に相関しており、オステオポンチンは肺気腫の病態に大きな影響を与えていると考えられている。レプチンは肺気腫を惹起するオステオポンチンの産生にも関与していると考えられており、喫煙が肺気腫を起こすメカニズムの一因となっている可能性が示唆されている。

本研究ではCOPD患者において、喫煙が骨代謝に与える影響について、骨代謝マーカーを対象に禁煙前後での変化を測定すること

で、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

大分大学医学部附属病院を主として、他施設と共同して前向き観察研究を行うこととした。研究に先立ち、大分大学医学部・倫理委員会に研究実施計画を書類により提出し、委員会の審議を経て承認を受けた後、研究を開始した。

研究対象は、禁煙治療を目的に研究登録施設を受診した20歳から80歳未満の成人患者のうち、ニコチン依存症と診断されたものを対象とした。このうち研究対象の除外基準に合致しなかった者に対して、文書により研究についてのインフォームド・コンセントを行い、文書により同意を得られたものについて、研究を実施した。

ニコチン依存症治療の手引きに則り、定期的に通院する期間中、定期的に血液検査を行い、本研究の試料採取を行った。

ニコチン依存症治療の開始前、開始後2、4、8、12週目に、問診、体重測定、呼気CO検査、血液検査を行った。得られた試料は血清・血漿分離後に凍結保存したのち、適当な機会に測定した。

測定項目は骨粗鬆症の代謝マーカーについて測定した。骨吸収系マーカーには、破骨細胞に特異的な酸フォスファターゼ（酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ5b分画（TRACP-5b））と血清型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）を選択した。TRACP-5bは日内変動が少なく、尿中型コラーゲン架橋-N-テロペプチド（尿中NTX）や型コラーゲン架橋-C-テロペプチド（CTX）と異なり腎機能の影響がないなどの特徴がある。同じく骨形成系マーカーとして、骨性アルカリフォスファターゼと体カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）を採用した。ucOCは骨代謝におけるビタミンK不足の有無の判断に利用されることもある骨マトリックス関連マーカーである。

以上の骨代謝マーカーの他に、骨リモデリングに対して、骨形成系に骨芽細胞の初期分化を介して骨形成に働くと同時に、破骨細胞の骨への接着を介して骨吸収系にも働くオステオポンチン、同じく破骨細胞の成熟に必要な破骨細胞分化因子であるRANKLについても測定した。

### 4. 研究成果

本研究期間中に約60名のニコチン依存症患者が研究機関を受診した。このうち約40例が研究にエントリーすることが出来た。

性別は男性が約7割、女性が3割だった。治療薬剤は、約9割が経皮吸収ニコチン製剤、残りの1割がバレニクリン酒石酸塩を用いて治療を行った。治療脱落例が約10例ほど認められた。治療成功率は約75%だった。

#### 治療の結果、

禁煙後開始後から呼気CO濃度は有意に低下した。

禁煙開始後から体重は増加傾向を示し、禁煙二ヶ月後に平均1.5kgの体重増加が認められた。

禁煙開始後早期から食欲は増進する傾向を認めた。

禁煙後から骨代謝マーカーは、ucOCについて、治療後早期に増加傾向が認められた。

TRACP-5bについて、治療後早期に増加が認められた。

BAPについて、治療後早期の変化を認めなかった。

血清NTXについて、治療後早期の変化を認めなかった。

オステオポンチンについて、治療後早期に増加傾向を示した。

RANKLについて、治療後早期に減少傾向が認められた。

以上から禁煙後に骨形成系マーカーであるucOCは禁煙治療後早期に増加傾向を示した。同じく形成系マーカーであるBAPは変化を示さなかった。同様に骨吸収系マーカーである、TRACP-5bは禁煙治療早期に増加傾向を示した。同じく吸収系マーカーであるNTXは変化を示さなかった。

骨形成にも骨吸収にも作用し、骨リモデリングと関係が深いオステオポンチンは、禁煙治療後早期に増加傾向を示した。同様に骨吸収系に深いRANKLは、禁煙治療早期に、減少傾向を示したことがわかった。

以上をまとめると、禁煙後の早期に骨リモデリングは活発化し、骨吸収系へとバランスが傾いていたものを、骨形成系にシフトさせている可能性が示唆された。これには禁煙早期に認められた、骨形成系マーカーであるucOCの増加と骨吸収系マーカーであるRANKLの減少とが関与している可能性が示唆された。翻って、喫煙はucOCの産生を低下させ、骨形成を抑制し、RANKLの活性化を介して骨吸収を亢進させているメカニズムが考えられた。

#### 今後の検討課題として、

禁煙治療の中～後期における、各種骨代謝マーカーの変化について、この傾向が続くかどうか？

禁煙早期に骨リモデリングのマーカーであるオステオポンチンが増加したことの意義について

肺気腫発症・進展との関係性について、  
オステオポンチン以外の骨代謝マーカ  
ーとの関連があるのか？  
などが考えられた。

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)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

阿部 航 ( Koh Abe )  
大分大学・医学部医学科 准教授  
研究者番号：80336297

(2)研究分担者

宮崎 英士 ( Eishi Miyazaki )  
大分大学・医学部医学科 教授  
研究者番号：00264333

(3)連携研究者

石井 稔浩 ( Toshirihō Ishii )  
大分大学・医学部医学科 助教  
研究者番号：00528911