

令和元年6月17日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15837

研究課題名（和文）アグリン分解産物はサルコペニア発生を予知するか 地域在住女性の大規模コホート研究

研究課題名（英文）The predictive ability of agrin fragment on the onset of sarcopenia -from the large cohort study of community-dwelling women

研究代表者

神谷 訓康 (Kamiya, Kuniyasu)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：90780073

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：骨粗鬆症予防のためのコホート研究の平成23年調査時65歳以上であった546名を対象とし、同時点に採取した凍結保存血清を用いてCAF値を測定した。CAF値とサルコペニアの有無との関連について断面的に解析した結果、年齢調整後も有意に関連した。一方、平成27～29年の追跡調査時におけるサルコペニア新規発生との関連を縦断的に解析したが、イベント発生数が少なく、統計的に有意な傾向を示すのみであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
要介護化や死亡のリスク要因であるサルコペニアについて、その発生前に生じると想定されている神経筋シナプスの形態変化のバイオマーカーである血中CAF値について、地域在住女性を対象とし、横断的な解析のみであるがサルコペニアとの関連を確認した。

研究成果の概要（英文）：The study subjects were the participants of the follow-up survey of Japanese Population-based Osteoporosis study and were aged 65 years or older in 2011. C-terminal agrin fragment (CAF) concentration was measured by using frozen serum sample obtained in 2011. In the cross sectional analysis, CAF concentration was associated with sarcopenia even after age-adjustment. The number of events of onset sarcopenia in the follow-up survey in 2015-17 was limited. Therefore, in the longitudinal analysis, CAF concentration was not significantly associated with sarcopenia.

研究分野：疫学

キーワード：アグリン分解産物 サルコペニア

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、要介護化、認知機能低下、死亡のリスク因子とされ、早期に予知する必要性が高い。サルコペニアの発生機序は複雑で、内分泌異常、慢性炎症など様々な要因が関連するが、共通する所見として、神経筋シナプスの形態変化が注目されるようになってきた。

神経筋シナプスの形態変化とは、運動神経終末の退縮やアセチルコリン受容体凝集の断片化などであり、形態変化が進行すると最終的に脱神経状態となる。収縮力の強い速筋では遅筋より先に脱神経が生じ、隣接の遅筋を支配している運動神経の枝が速筋とのシナプスを再形成する結果、速筋は遅筋に変化する。速筋割合の減少はサルコペニアに特徴的な病理学的所見であり、筋力低下を招く。さらに、脱神経の速度がシナプス再形成の速度を上回ると、筋線維が萎縮・消失して筋量が減少する。すなわち、神経筋シナプスの形態変化は、筋力・筋量減少の双方を招くメカニズムの発端である可能性が明らかとなってきた。

マウスでは、神経筋シナプスの形態変化がサルコペニアの病理組織所見を示す筋で特異的に認められ、速筋割合の減少や筋萎縮より先に生じることが示された。このことから、神経筋シナプスの形態変化を捉えることで、サルコペニアを発生前に予知できると期待されている。

神経筋シナプスの形態変化を反映するバイオマーカーとして、アグリンの分解産物 C-terminal agrin fragment (CAF) が最近注目されている。アグリンは約 200kD の糖タンパクであり、シナプスの形態と機能の維持に不可欠である。アグリンは分解酵素であるニューロトリプシンによって切断されると機能を失い、その断端である CAF が血中に移行する。実際、ニューロトリプシン過剰分泌のモデルマウスでは血中 CAF 値が上昇し、運動神経と骨格筋のサルコペニア様変性所見を認めた。

血中 CAF 値は、サルコペニアの予知指標の候補で唯一、筋量および筋力双方の低下を招くメカニズムに関連し、なおかつヒトにおいてサルコペニアとの関連が報告されている。具体的には、血中 CAF 値は年齢と正の相関を示し、地域在住高齢者、脳卒中・心不全患者集団で、サルコペニアを呈すると高値であることが報告されているが、いずれも横断的研究である。

筋量および筋力の低下が発生する以前に CAF 値上昇を捉えることができれば、早期にサルコペニアの発見・予防をすることが可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、骨粗鬆症予防のためのコホート研究 (JPOS 研究) の平成 23 年調査時 65 歳以上を対象とし、平成 23 年時の凍結保存検体を用いて血中 CAF 値を測定する。追跡 4~6 年後となる平成 27~29 年度調査にてサルコペニア発生の有無を追跡し、以下の内容を明らかにする。

(1) 血中 CAF 値とサルコペニア新規発生との関連を縦断的に検討する

血中 CAF 値の指標として、従来から用いられている CAF22 値と、近年測定法が開発された Total CAF 値を用い、サルコペニアとの関連の強さを比較する

(2) 血中 CAF 値と、BMI、腎機能、身体活動量、栄養摂取状況などとの関連を横断的に検討する

3. 研究の方法

本研究は、JPOS 研究で得られたデータならびに血清検体を用いて実施する。JPOS 研究は、日本人女性の骨折・骨粗鬆症予防を目指し、平成 8 年に全国 7ヶ所の調査地で 15~79 歳の 5 歳ごとに 50 人、合計 4,550 人を無作為抽出して調査し、追跡調査が実施されている。本研究は平成 23 年度調査をベースラインとし、平成 27~29 年度調査を実施する 4 地域を対象とした。

平成 27~28 年度に 3 地域、平成 29 年度に北海道芽室町の調査を実施し、サルコペニア新規発生を追跡した。また、平成 23 年調査時の 65 歳以上 546 名を対象として血中 CAF 値を測定した。

(1) 骨格筋指数 (SMI)、握力、歩行速度の測定

- ・ SMI: 四肢の除脂肪量を身長²で除して算出。除脂肪量は、DXA 法測定装置 (ホロジック社製 QDR4500A) の画像データを、解析ソフト (ホロジック社製 Apex Ver2.3) で解析。これまで JPOS 研究にて測定・算出した変動係数は 1.6-2.1%
- ・ 握力: デジタル式握力計 (竹井機器社製 TKK5101) を用いて測定。測定肢位は立位、上肢下垂位。最大努力で左右各 2 回測定し、最大値を採用。変動係数は 1.3-4.8%。
- ・ 歩行速度: 10m 普通歩行時間を、自動計測器 (竹井機器社製 TKK11919) で測定。変動係数は 5.5-5.8%。

(2) サルコペニア判定

アジア人向け判定法 (Chen L. JAMDA. 2014) を採用。筋量低下に該当し、筋力低下および歩行速度低下の無い者をプレサルコペニアとした。

(3) CAF 値の測定

当初使用を予定していた Neurotune 社製 NTCAF ELISA 及び NTtotalCAF ELISA が、販売されなくなったため、Glory Science 社の Human C-terminal agrin fragment ELISA Kit および Human CAF-110KD ELISA Kit を使用。

JPOS 研究の平成 23 年追跡調査で採取された血清検体 (-80 以下にて保存) を使用し、各 ELISA キットの 2well で測定し、平均値を採用した。

(4) データベースの構築

CAF110 値、Total CAF 値のほか、平成 23 年追跡調査時の年齢、身長、体重、Body mass index、SMI、握力、eGFR と、平成 27~29 年次のサルコペニア及びプレサルコペニア発生の有無を加えてデータベースを構築した。

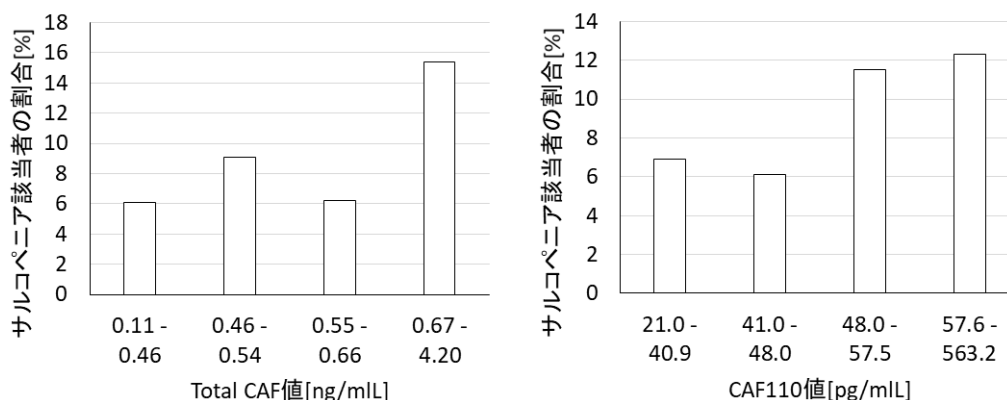
4. 研究成果

(1) 断面的解析

JPOS 研究平成 23 年調査に参加した 65 歳以上は 546 名であり、サルコペニアは 50 名 (9.2%)、プレサルコペニアは 60 名 (12.1%) に認められた。

Total CAF 値は、Median [Inter quartile range: IQR] = 0.543ng/mL [0.460 - 0.660]、CAF110 値は、Median [IQR] = 47.68 pg/mL [40.74 - 57.18] であった。

Total CAF 値及び CAF110 値それぞれの四分位で分けた際の各群におけるサルコペニア該当者の割合を示したのが下のグラフである。ロジスティック回帰分析にて年齢で調整した場合でも、Total CAF 値、CAF110 値いずれも値が高いほどサルコペニア該当者の割合が高くなる傾向を認めた。(P for trend = 0.008(Total CAF 値) ; 0.024 (CAF110 値))



(2) 縦断的解析

JPOS 研究平成 23 年調査に参加した 65 歳以上 546 名のうち、同研究平成 27-29 年調査に参加した者は 371 名 (67.9%) であった。そのうち、サルコペニア新規発生者は 12 名 (3.2%)、プレサルコペニア新規発生者は 24 名 (6.5%) であった。JPOS 研究平成 23 年調査では、サルコペニア及びプレサルコペニアのいずれにも該当せず、平成 27-29 年調査でサルコペニア及びプレサルコペニアのいずれかに該当した者は 35 名であった。

JPOS 研究平成 23 年調査でサルコペニア及びプレサルコペニアのいずれにも該当しなかった 295 名について、平成 27-29 年におけるサルコペニア及びプレサルコペニアのいずれかの発生を従属変数としたロジスティック回帰分析では、四分位で分けた CAF110 値と関連の傾向を認めたものの、有意ではなかった。(P for trend = 0.081)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

Kamiya K, Fukuta H. Effect of a Plural Parallel Cuff System on Anaerobic Metabolism during Low-intensity Exercise Training. J Exerc Physiol Online. 2019; 22(1): 21-29.

(査読あり)

Kamiya K, Adachi T, Kono Y, Shibata K, Kitamura H, Izawa H, Yamada S. The 6-minute Walk Test: difference in explanatory variables for performance by older community-dwelling adults and patients hospitalized for cardiac disease. J Cardiopulm Rehabil Prev (in press) (査読あり)

Tamaki J, Fujimori K, Ikehara S, Kamiya K, Nakatoh S, Okimoto N, Ogawa S, Ishii

S, Iki M for the Working Group of Japan Osteoporosis Foundation. Estimates of hip fracture incidence in Japan using the National Health Insurance Claim Database in 2012-2015. 2019; 30(5): 975-83. (査読あり)

Adachi T, Kamiya K, Takagi D, Ashikawa H, Hori M, Kondo T, Yamada S. Combined effects of obesity and objectively-measured daily physical activity on the risk of hypertension in middle-aged Japanese men: A 4-year prospective cohort study. Obes Res Clin Pract. (Epub ahead of print) (査読あり)

Adachi T, Kamiya K, Kono Y, Iwatsu K, Shimizu Y, Honda I, Yamada S. Estimation of reduced walking speed using simple measurements of physical and psychophysiological function in community-dwelling elderly people: a cross-sectional and longitudinal study. Aging Clin Exp Res. 2019; 31(1): 59-66. (査読あり)

Adachi T, Kamiya K, Kono Y, Iwatsu K, Shimizu Y, Honda I, Yamada S. Predicting the Future Need of Walking Device or Assistance by Moderate to Vigorous Physical Activity: A 2-Year Prospective Study of Women Aged 75 Years and Above. Biomed Res Int. 2018; 1340479 (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

神谷訓康、池原賢代、久藤麻子、顧艶紅、新田明美、伊藤ゆり、小越菜保子、星賀正明、植野高章、玉置淳子。インターバル速歩による体脂肪率と血圧への影響 研究ブランディング事業 高槻モデル。第89回日本衛生学会学術総会(2019.2、名古屋)

Kamiya K, Kajita E, Tachiki T, Kouda K, Sato Y, Ikehara S, Tamaki J, Iki M, Kagamimori S. Hand-grip strength as a predictor of site-specific osteoporotic fracture risk in postmenopausal women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. The 21st World Congress of Epidemiology. (2018.8、さいたま)

〔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 該当なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：玉置 淳子

ローマ字氏名：(Tamaki, Junko)

研究協力者氏名：伊木 雅之

ローマ字氏名：(Iki, Masayuki)

研究協力者氏名：立木 隆広

ローマ字氏名：(Tachiki, Takahiro)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。