

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10516

研究課題名(和文) オステオカルシン低値は2型糖尿病と動脈硬化のリスクを高めるか—10年追跡研究

研究課題名(英文) Is decreased levels of serum osteocalcin associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis? - A 10-year follow-up study -

研究代表者

由良 晶子 (Yura, Akiko)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：80142595

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：動物では糖代謝を制御するホルモンとされるオステオカルシン(OC)と低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)がヒトでも糖尿病、メタボリック症候群(MS)、動脈硬化のリスクを上げるかどうかを検討した。JPOSコホート研究参加者女性1316人を対象にBaselineでこれらのアウトカムを発症している者を除き、その後10年間の新規発症を把握した。その結果、OCでは有意な関連は認められず、ucOCでは最低四分位群で糖尿病の発生リスクが高い傾向にあり、MSの発生リスクは有意に高かった。ucOCはヒトにおいても糖代謝を制御している可能性があり、またMSの発生に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請課題により、低ucOCがインスリンを介して、血糖値を上げ、アディポネクチンを介してインスリン抵抗性を増強し、もって糖尿病とメタボリック症候群のリスク、動脈硬化進展の度合いを高めるという仮説が証明されれば、ucOCがある値より低ければ、2型糖尿病やメタボリック症候群の発生や動脈硬化が進展するリスクが高いことがわかり、ハイリスク者に重点的な発症予防策を講じることによりこれらの疾患、ひいては循環器疾患の発生を効率的に予防することが可能になる。健康寿命延伸を阻む課題となっている糖尿病や動脈硬化性疾患の発症前発見と対策に道を開くことができる。

研究成果の概要(英文)： We investigated whether osteocalcin (OC) and undercarboxylated osteocalcin (ucOC), which are hormones that regulate glucose metabolism in animals, increase the risk of diabetes, metabolic syndrome (MS), and arteriosclerosis in humans. In 1316 women who participated in the JPOS cohort study, excluding those who had these outcomes at baseline, new onsets were captured during the following 10 years. As a result, there was no significant association with OC, and the lowest quartile of ucOC tended to have a higher risk of developing diabetes, and a significantly higher risk of developing MS. It was suggested that ucOC may regulate glucose metabolism and is involved in the development of MS also in humans.

研究分野：小児のアレルギー関連疾患の大規模疫学研究、骨粗鬆症等の生活習慣病の疫学研究

キーワード：オステオカルシン 低カルボキシル化オステオカルシン 2型糖尿病 動脈硬化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

オステオカルシン (osteocalcin, OC) は骨芽細胞から産生され、永らく骨形成指標として繁用されてきた。血中 OC 濃度は、他の骨代謝指標と同様、骨代謝が高回転となる骨粗鬆症等の病態で上昇し、低回転となる病態で低下する。骨芽細胞から分泌されたばかりの OC は非カルボキシル化 OC で、このグルタミン酸残基がカルボキシル化されてハイドロキシアパタイトとの親和性を獲得し、活性型 OC となって骨基質内に蓄積する。OC は骨蛋白とハイドロキシアパタイトとの結合を掌る重要な蛋白と考えられてきた。ところが、OC 遺伝子のノックアウトマウスでも骨は形成されることから、OC は骨形成に必須のタンパクではないことが示された(1)。また、OC の全てのグルタミン酸残基がカルボキシル化されるわけではなく、一部は低カルボキシル化 OC (undercarboxylated OC, ucOC) として血中に放出されるが、その生物学的機能は不明であった。

一方、1997 年に、糖尿病患者の血中 OC は一貫して低く、血糖コントロールが達成されると、OC 以外の骨代謝指標は低下するのに対し、OC は上昇することが報告されていた(2)。糖尿病患者で OC 値が低いのは、高血糖によって骨芽細胞が機能不全に陥り、その結果 OC 合成が低下するため、血糖がコントロールされると骨芽細胞の機能が回復し、血中 OC 濃度も上昇すると解釈されてきた。しかし、この原因と結果が逆ではないかとする実験結果が、2007 年に Lee ら(3) によって報告された。OC 遺伝子ノックアウトマウスでは、膵ランゲルハンス島の  $\beta$  細胞の増殖が充分ではなく、血中インスリン濃度が低く、高血糖を来し、これらの現象が OC の投与で改善することを示し、OC はグルコース代謝を制御するホルモンであると主張した。さらに OC はアディポネクチン遺伝子発現を亢進させることにより、インスリン抵抗性を抑制し(3)、体脂肪の減少(4)、メタボリック症候群 (MS) の抑制につながる (5) という。アディポネクチンのアテローム形成抑制(6)はすでに指摘されており、アディポネクチンを介した OC の抗動脈硬化作用が期待されることである。興味深いことに、以上の糖代謝で機能するのは骨代謝で活性型とされる OC ではなく、作用が不明であった ucOC だということ。しかし、ヒトにおいて ucOC が糖代謝に関連するという証拠は得られていなかった。

### 2. 研究の目的

本申請課題の Primary research question は「日本人女性において、ucOC 低値は、向こう 10 年間の 2 型糖尿病発症リスクを上げるか」とし、Secondary question は「ucOC 低値は、MS の発症リスクを上げ、動脈硬化を進展させるか」とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study (7) は 1996 年に開始された骨粗鬆症に関するコホート研究で、全国 7 市町在住の 15 ~ 79 歳の女性から 5 歳階級別に各 50 人、1 市町 650 人、全体で 4550 人を無作為抽出して Baseline 研究が実施され、5 次にわたる追跡調査が実施されて現在に至っている。本研究では、15 年次追跡調査を Baseline とし、40 歳以上の参加者約 1200 人を対象とする。

#### (2) 説明指標

Baseline 時点で空腹時に採取した血清は -80°C で保存され、Baseline 調査が終了後、一括して測定に供された。血清中 OC (ng/ml) は two-site immunoradiometric assay (BGP IRMA kit Mitsubishi, Mitsubishi Kagaku Iatron Inc., Tokyo, Japan) 感度 1 ng/ml で測定し、精度は測定内 CV 4.9%、測定間 CV 3.7%、全 CV 6.1% であった。血清中 ucOC (ng/ml) は electrochemiluminescence immunoassay (Picolumi ucOC, Sanko Junyaku Co. Ltd., Tokyo, Japan) で感度 0.39 ng/ml で測定され、測定内 CV 4.1%、測定間 CV 3.5%、全 CV 5.4% であった。

#### (3) 結果指標 (アウトカム)

##### 糖尿病の診断

追跡調査時点で空腹時 (食後 7 時間以上) に採取した全血から血糖値とヘモグロビン A1c 値を測定し、日本糖尿病学会の基準(8)で糖尿病を診断した。これらの値にかかわらず、糖尿病の治療中の者は糖尿病に含めた。

##### MS の診断

空腹時採血の血液検体を用いて測定した血糖、中性脂肪、HDL コレステロールの各値と血圧、腹囲から日本内科学会等 8 学会の診断基準(9)に基づき、診断した。

##### 動脈硬化の診断

上腕-足首動脈脈波伝播速度 (PWV) と足関節上腕血圧比 (ABI) を血圧脈波検査装置 (日本コーリン、formPWV/ABI) を用いて測定した。PWV > 1800 cm/sec を高 PWV、ABI < 0.9 を低 ABI とし、いずれも動脈硬化進展状態と判断した(10)。

(4) 背景要因

OC・ucOC 値と上記アウトカムとの関係と交絡する可能性のある要因として、年齢、身長、体重、BMI、腹囲、最大血圧、最小血圧、空腹時血糖、HbA1c 値、HDL コレステロール、中性脂肪、エネルギー摂取量、エネルギー消費量、喫煙歴、飲酒歴を Baseline 時点で調査した。

(5) 実施経過

JPOS 研究の 15 年次追跡調査は 4 市町について 2011 年から 2012 年に、20 年次追跡調査は 5 市町について 2015 年から 2016 年に、25 年次追跡調査は 2 市町について 2022 年から 2023 年に実施された。本研究では 15 年次追跡調査を Baseline とし、20 年次追跡調査を 5 年、25 年次追跡調査を 10 年の追跡調査として分析した。5 年次追跡でアウトカムが発生した場合にはその時点で追跡完了とし、発生しなかった場合に 10 年次追跡の結果を追加した。

(6) 統計解析

Baseline の OC、ucOC 値の最高四分位群を基準に、アウトカム発生のオッズ比(OR)を多変量ロジスティック回帰で Baseline 時点の背景要因を調整して求めた。

4. 研究成果

(1) 参加者の概要

Baseline 調査の 35 歳上の参加者は 1316 人で、内、追跡期間中に糖尿病の有無が判明したのは 1253 人 (95.2%)、MS では 1181 人 (89.7%)、高 PWV と低 ABI で 1044 人 (79.3%) であった。この内、Baseline 時点でアウトカム状態にあった糖尿病 88 人、MS 64 人、高 PWV 221 人、低 ABI 10 人は除いて分析した。

(2) Baseline 時点での対象者の特性

OC、ucOC と糖尿病の新規発生を解析する対象者の Baseline 時点の特性を、OC と ucOC の四分位群別に、それぞれ Table 1A と 1B に示した。OC、ucOC いずれも年齢と強い正の相関をもっていた。新規の糖尿病発生とは有意な関連をもたなかった。

Table 1A. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between OC levels and incident DM

	Quartile groups of OC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	295	287	289	294	-
OC (ng/ml)	4.5±0.7	6.4±0.5	8.1±0.5	11.2±2.4	-
ucOC (ng/ml)	2.9±1.6	4.4±1.7	6±2.4	10.3±6.3	<0.001
Age (year)	56.6±14	61.9±12.4	64.6±11.6	66.6±10.7	<.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4±3.3	22.4±3.3	22.3±3.4	22.4±3.6	0.977
Waist circumference (cm)	80.7±9.8	81.3±9.1	81.4±9.8	80.7±10	0.980
SBP (mm Hg)	128.9±22.1	133.6±18.7	134±21	135.4±21.9	0.000
DBP (mm Hg)	76.3±10.7	77.3±9.9	76.3±11.2	76.8±11.3	0.849
FPG (mg/dl)	88.5±8.6	89.1±8.7	89.1±8.9	89.3±9.2	0.348
HbA1c (%)	5.1±0.4	5.2±0.3	5.2±0.3	5.2±0.4	0.003
HDL-C (mg/dl)	64.7±15.3	64±14.5	64.8±15.2	62.3±17.2	0.109
Triglyceride (mg/dl)	94.6±68.1	96.1±59	99.3±73.8	100.4±63.4	0.237
Energy intake (kcal/day)	1637.7±322.5	1636.9±313.1	1664±317	1616.4±292.7	0.650
Energy expenditure (Mets/min)	339.7±437.7	386.2±451.5	424.4±525.4	445.9±460.7	0.004
Ever-smoker (N, %)	32, 10.8	20, 7	24, 8.3	15, 5.1	0.023
Habitual drinker (N, %)	45, 15.3	30, 10.5	27, 9.3	19, 6.5	0.001
Incident DM (N, %)	22, 7.5	31, 10.8	31, 10.7	34, 11.6	0.119

OC: osteocalcin, DM: diabetes mellitus, ucOC: undercarboxylated OC, Q1-Q4: lowest to highest quartile groups, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic BP, FPG: fasting plasma glucose, HbA1c: glycated hemoglobin A1c, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol

Table 1B. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between ucOC levels and incident DM

	Quartile groups of ucOC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	291	294	289	291	-
OC (ng/ml)	5.2±1.4	6.7±1.6	7.9±1.8	10.4±2.9	<0.001
ucOC (ng/ml)	2.3±0.6	4±0.5	5.9±0.7	11.5±5.7	-
Age (year)	60.6±14	61±12.1	62.7±12.3	65.4±12	<.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1±3.2	22.3±3.2	22.6±3.3	22.5±3.8	0.099
Waist circumference (cm)	80.1±9.6	81±9.1	81.3±9.2	81.8±10.7	0.035
SBP (mm Hg)	132±21.6	132.8±20	130.5±19.4	136.5±23	0.047
DBP (mm Hg)	76.5±10.4	76.9±10.6	76.5±11.2	76.7±10.8	0.952
FPG (mg/dl)	89.2±9.3	88.4±8.4	88.7±8.6	89.7±9	0.481
HbA1c (%)	5.2±0.4	5.2±0.4	5.2±0.3	5.2±0.3	0.610
HDL-C (mg/dl)	65.7±15.1	64.9±16.6	63.2±15.2	61.9±15.4	0.002
Triglyceride (mg/dl)	91.1±55.5	97±71.3	101.8±74.3	100.6±62	0.057
Energy intake (kcal/day)	1619.8±298.9	1668.7±343.5	1645.6±285.1	1620.3±314.2	0.788
Energy expenditure (Mets/min)	378.1±450.6	353.4±412.8	434.1±505	430.5±506.8	0.056
Ever-smoker (N, %)	28, 9.6	22, 7.5	21, 7.3	20, 6.9	0.229
Habitual drinker (N, %)	39, 13.4	32, 10.9	26, 9	24, 8.2	0.030
Incident DM (N, %)	34, 11.7	25, 8.5	35, 12.1	24, 8.2	0.397

See Table 1A for abbreviations.

OC、ucOC と MS の新規発生を解析する対象者の Baseline 時点の特性を、OC と ucOC の四分位群別に、それぞれ Table 2A と 2B に示した。MS の新規発生割合は ucOC 低値群で高い傾向にあった。

Table 2A. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between OC levels and incident MS

	Quartile groups of OC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	273	281	282	277	-
OC (ng/ml)	4.5±0.7	6.4±0.5	8.1±0.5	11.1±2.4	-
ucOC (ng/ml)	2.9±1.6	4.4±1.8	5.9±2.4	10.1±6.4	<0.001
Age (year)	56.7±13.8	62.3±12	64.5±11.3	66.1±10.4	<.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.3	22.2±3.2	22.2±3.3	22.1±3.4	0.484
Waist circumference (cm)	80.7±10	81±8.9	81.1±9.5	80.1±9.5	0.540
SBP (mm Hg)	128.5±21.7	134±19.2	134.4±20.6	135.2±21.5	0.000
DBP (mm Hg)	76.1±10.4	77±9.7	76±11.1	76.5±11.2	0.894
FPG (mg/dl)	88.6±8.7	91.3±17.6	90.6±12.4	89.8±11	0.443
HbA1c (%)	5.2±0.5	5.3±0.5	5.3±0.4	5.3±0.5	0.014
HDL-C (mg/dl)	65±15.5	64.5±14.5	64.9±15.2	62.7±17.2	0.128
Triglyceride (mg/dl)	91.7±62.5	94.6±56.9	98.2±71.4	98.8±63.5	0.150
Energy intake (kcal/day)	1639.8±325	1624.6±310.8	1651±327.1	1617.5±290.7	0.634
Energy expenditure (Mets/min)	341.1±448.3	380.4±446	430.2±529.6	460.6±470.5	0.002
Ever-smoker (N, %)	30, 11	18, 6.4	24, 8.5	14, 5.1	0.030
Habitual drinker (N, %)	42, 15.4	27, 9.6	23, 8.2	17, 6.1	0.000
Incident MS (N, %)	13, 4.8	19, 6.8	10, 3.5	16, 5.8	0.967

MS: metabolic syndrome, See Table 1A for other abbreviations.

Table 2B. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between ucOC levels and incident MS

	Quartile groups of ucOC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	278	277	280	278	-
OC (ng/ml)	5.2±1.4	6.7±1.5	7.9±1.8	10.3±3	<0.001
ucOC (ng/ml)	2.3±0.6	3.9±0.5	5.8±0.7	11.3±5.7	-
Age (year)	61.1±13.9	61.1±11.9	62.8±11.9	64.6±11.6	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22±3.2	22±3.2	22.3±3.2	22.3±3.7	0.348
Waist circumference (cm)	80.1±9.6	80.7±8.7	80.9±9.1	81.3±10.3	0.136
SBP (mm Hg)	132.8±22.4	131.8±19.5	131.4±18.7	136.2±22.7	0.087
DBP (mm Hg)	76.6±10.2	76.2±10.2	76.4±11.2	76.4±10.7	0.910
FPG (mg/dl)	89.9±10.1	90.7±18.5	89.3±10.2	90.4±10.8	0.986
HbA1c (%)	5.2±0.4	5.3±0.6	5.2±0.4	5.3±0.4	0.643
HDL-C (mg/dl)	65.7±15.4	65.5±16.4	63.7±15.3	62.3±15.1	0.004
Triglyceride (mg/dl)	91.6±60.7	93.5±57.8	100.2±73.2	98.2±62.2	0.122
Energy intake (kcal/day)	1618±297.4	1661.4±348.4	1643.4±287.4	1610.2±317.2	0.622
Energy expenditure (Mets/min)	387±459.3	359.8±426.7	422.6±497.6	442.5±515.3	0.075
Ever-smoker (N, %)	26, 9.4	23, 8.3	19, 6.8	18, 6.5	0.156
Habitual drinker (N, %)	36, 12.9	29, 10.5	23, 8.2	21, 7.6	0.021
Incident MS (N, %)	21, 7.6	14, 5.1	12, 4.3	11, 4	0.052

See Table 2A for abbreviations.

OC、ucOC と高 PWV の新規発生を解析する対象者の Baseline 時点の特性を、OC と ucOC の四分位群別に、それぞれ Table 3A と 3B に、同様に低 ABI について Table 4A と 4B に示した。高 PWV、低 ABI とともにそれらの新規発生割合と OC、ucOC レベルに有意な関連は認められなかった。

Table 3A. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between OC levels and incident high PWV

	Quartile groups of OC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	146	152	143	145	-
OC (ng/ml)	4.5±0.6	6.5±0.5	8.1±0.5	11±2	-
ucOC (ng/ml)	3.1±1.5	4.6±1.8	6.2±2.3	9.7±4.9	<0.001
Age (year)	55.4±11.5	59.6±9.3	60.3±9	63.5±7.8	<.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9±3.7	22.6±3.5	22.1±3.3	22.5±3.9	0.146
Waist circumference (cm)	82.5±11.1	82.7±9.4	81.2±9.8	81.3±10.4	0.177
SBP (mmHg)	125±19.4	130.3±16.7	129.1±18.9	131.5±19.2	0.008
DBP (mmHg)	74.7±10.5	75.7±10	75±10.6	76±11.1	0.423
FBG (mg/dl)	88.6±10.8	90.4±15.2	88.2±9.6	89±10.4	0.789
HbA1c (%)	5.2±0.5	5.2±0.4	5.2±0.4	5.2±0.5	0.973
HDL-C (mg/dl)	64.7±15.5	64.1±14.9	66.5±16.2	62.5±17.1	0.484
Triglyceride (mg/dl)	91.3±69.2	98.5±74.2	98.4±88.4	101.2±61.4	0.281
Energy intake (kcal/day)	1638.7±361.3	1633.9±297.7	1656±317.8	1601.9±286.7	0.452
Energy expenditure (Met/min)	360.1±471.1	370.6±462.1	492.9±607.6	450.6±463.2	0.037
Ever-smoker (N, %)	22, 15.1	14, 9.2	15, 10.5	8, 5.5	0.014
Habitual drinker (N, %)	23, 15.8	19, 12.5	10, 7	12, 8.3	0.016
Incident high PWV (N, %)	39, 26.7	41, 27	42, 29.4	48, 33.1	0.199

PWV: pulse wave velocity, See Table 1A for other abbreviations.

Table 3B. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between ucOC levels and incident high PWV

	Quartile groups of ucOC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	146	147	147	146	-
OC (ng/ml)	5.3±1.3	6.8±1.6	7.7±1.9	10.3±2.5	<0.001
ucOC (ng/ml)	2.4±0.6	4.1±0.6	6±0.7	11±4	-
Age (year)	58.1±11.2	59.9±10.3	59.6±9	61.2±8.8	0.016
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5±3.6	22.3±3.1	22.7±3.7	22.6±4	0.713
Waist circumference (cm)	82±10.4	81.2±9	82.4±10.3	82.2±11.1	0.679
SBP (mmHg)	127.8±18.3	128±17.9	127.4±18.4	132.9±19.8	0.033
DBP (mmHg)	74.6±9.7	75.2±9.7	75.2±11.8	76.4±10.9	0.167
FBG (mg/dl)	89.2±11	90.2±16.9	87.9±8.7	88.8±8.2	0.451
HbA1c (%)	5.2±0.5	5.2±0.5	5.2±0.4	5.2±0.4	0.995
HDL-C (mg/dl)	66.2±15.6	64.5±16.6	64.1±14.8	62.9±16.6	0.089
Triglyceride (mg/dl)	89±66.5	101.1±100.3	97.2±59.7	102.2±61	0.194
Energy intake (kcal/day)	1612.1±280.2	1661.4±387.2	1631.9±278.6	1624.8±309.9	0.942
Energy expenditure (Met/min)	422.7±493.5	333.3±426.9	460.8±552.5	451.9±535.3	0.255
Ever-smoker (N, %)	18, 12.3	15, 10.2	15, 10.2	11, 7.5	0.197
Habitual drinker (N, %)	15, 10.2	13, 8.8	17, 11.6	64, 10.9	0.635
Incident high PWV (N, %)	41, 28.1	47, 32	41, 27.9	41, 28.1	0.807

See Table 3A for abbreviations.

Table 4A. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between OC levels and incident low ABI

	Quartile groups of OC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	196	207	196	198	-
OC (ng/ml)	4.6±0.7	6.6±0.5	8.3±0.5	11.2±2	-
ucOC (ng/ml)	3.1±1.6	4.6±1.9	6.2±2.3	9.7±4.9	<0.001
Age (year)	59.6±13.1	62.8±10.8	64.8±10.3	66.4±8.8	<.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23±3.7	22.3±3.4	22.5±3.3	22.3±3.6	0.070
Waist circumference (cm)	83±10.8	82.2±9.1	82.3±9.3	81.2±10	0.095
SBP (mmHg)	130.7±21.6	134.9±20.8	134.6±19.5	137.1±20.5	0.005
DBP (mmHg)	75.6±10.1	76.7±10.7	76±10.9	77.9±10.8	0.059
FBG (mg/dl)	90.2±13.6	92.8±20.2	89.2±9.6	89.8±11	0.282
HbA1c (%)	5.3±0.6	5.3±0.6	5.2±0.4	5.2±0.5	0.243
HDL-C (mg/dl)	63.7±16.1	63±14.9	65.3±16	61.9±17.3	0.547
Triglyceride (mg/dl)	100.3±74.2	104.7±71.7	99.7±78.2	105.6±70.1	0.647
Energy intake (kcal/day)	1612.1±351.6	1629±308.5	1666.5±329.1	1600.2±298.2	0.994
Energy expenditure (Met/min)	350.4±450	372.8±437.2	505.9±594.8	460.2±478.3	0.004
Ever-smoker (N, %)	23, 11.7	20, 9.7	15, 7.7	8, 4	0.004
Habitual drinker (N, %)	26, 13.3	22, 10.6	19, 9.7	14, 7.1	0.043
Incident low ABI (N, %)	2, 1	4, 1.9	4, 2	3, 1.5	0.699

ABI: ankle brachial index, See Table 1A for other abbreviations.

Table 4B. Baseline characteristics of participants served for analysis of association between ucOC levels and incident low ABI

	Quartile groups of ucOC				p-value for trend
	Q1	Q2	Q3	Q4	
N	198	200	199	200	-
OC (ng/ml)	5.3±1.4	7±1.6	8±1.9	10.3±2.6	<0.001
ucOC (ng/ml)	2.4±0.6	4.1±0.5	6±0.7	11±4	-
Age (year)	62.3±12.5	63.2±11.1	63.6±10.6	64.5±10.1	0.051
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5±3.7	22.5±3.4	22.5±3.2	22.5±3.8	0.962
Waist circumference (cm)	82.1±10.1	82±9.7	82.3±8.8	82.3±10.7	0.799
SBP (mmHg)	134.5±21.7	133.4±20.4	132.2±20	132.2±20.4	0.281
DBP (mmHg)	76.1±10.4	76.1±10	76.6±11.5	77.4±10.6	0.211
FBG (mg/dl)	91.7±14.4	91.5±20.6	89.2±9.8	89.8±9.6	0.079
HbA1c (%)	5.3±0.5	5.3±0.7	5.2±0.4	5.2±0.4	0.465
HDL-C (mg/dl)	64.9±16.1	63.7±17.1	63.2±15.5	62.1±15.7	0.082
Triglyceride (mg/dl)	96.4±66.1	108±95.2	104.8±69.9	101.1±57	0.643
Energy intake (kcal/day)	1595±299.7	1670.2±356.9	1627.5±293.5	1614.6±333.4	0.883
Energy expenditure (Met/min)	376.5±447.3	359.8±421.5	459.7±542.6	489.6±551.7	0.005
Ever-smoker (N, %)	22, 11.1	16, 8	15, 7.5	13, 6.5	0.102
Habitual drinker (N, %)	22, 11.1	23, 11.5	16, 8	20, 10	0.479
Incident low ABI (N, %)	4, 2	3, 1.5	4, 2	2, 1	0.525

See Table 4A for abbreviations.

### (3) OC、ucOC 値と糖尿病、MS、高 PWV、低 ABI の関連

Baseline 時点の OC、ucOC 値と追跡期間中の糖尿病、MS、高 PWV、低 ABI の新規発生との関連を Table 5A (OC) と 5B (ucOC) に示した。関連はこれらのアウトカムに関連する背景要因を調整した多変量調整 OR で示した。

Table 5A に示したように、OC はいずれのアウトカムとも有意な関連を示さなかった。ucOC では Table 5B に示したように、糖尿病の新規発生について最小四分位群 (Q1) で 1.69 倍と高い傾向の OR を示したが、統計学的に有意には至らなかった (p=0.066)。しかし、MS の新規発生については、最小四分位群 (Q1) で有意に高い OR、2.41 を示し、低四分位群ほど高い OR を示す有意な用量 - 依存性の傾向も認められた。

Table 5A. Multivariate-adjusted OR of different outcomes for quartile groups of serum OC levels

	DM		MS		High PWV		Low ABI	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
OC								
Q1	0.85	0.47, 1.52	1.12	0.51, 2.46	1.42	0.79, 2.56	0.51	0.1, 2.56
Q2	1.10	0.65, 1.87	1.38	0.68, 2.79	0.98	0.56, 1.69	1.78	0.62, 5.14
Q3	1.04	0.61, 1.77	0.68	0.3, 1.55	1.08	0.63, 1.87	0.67	0.18, 2.43
Q4 (reference)	1		1		1		1	
P-value for trend	0.695		0.408		0.707		0.995	

OR: odds ratio, DM: diabetes mellitus, MS: metabolic syndrome, CI: confidence interval, OC: osteocalcin, Q1-Q4: lowest to highest quartile groups, 0, 1 were adjusted for age, BMI, total energy intake, total energy expenditure, and smoking and drinking habits.

Table 5B. Multivariate-adjusted OR of different outcomes for quartile groups of serum ucOC levels

	DM		MS		High PWV		Low ABI	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
ucOC								
Q1	1.69	0.97, 2.96	2.41	1.11, 5.25	1.31	0.74, 2.31	2.33	0.41, 13.23
Q2	1.24	0.68, 2.24	1.65	0.72, 3.83	1.36	0.78, 2.38	1.79	0.29, 11.11
Q3	1.56	0.89, 2.73	1.29	0.55, 3.06	1.17	0.67, 2.04	2.24	0.4, 12.53
Q4 (reference)	1		1		1		1	
P-value for trend	0.137		0.018		0.290		0.426	

ucOC: undercarboxylated osteocalcin, See Table 5A for other abbreviations.

#### (4) まとめ

本研究では、低 ucOC 値が糖尿病発症を高める可能性を示唆し、MS 発症については有意な関連をもつことを、コホート研究で世界で初めて見いだした。この所見は、これまでマウスで報告されていた ucOC の糖代謝における機能がヒトでも認められる可能性を示している。これまでも低 OC や ucOC と糖尿病や高血糖との関連を認めた研究はいくつもあり、メタアナリシスでも認められている(11, 12)。しかし、これらはいずれも断面研究で、低 OC や低 ucOC と糖尿病発生の時間関係を証明できなかった。すなわち、高血糖によって骨芽細胞が機能不全に陥り、OC の産生が低下し、結果として低 OC や低 ucOC が起こると言う疑いを払拭できなかった。本研究では Baseline で糖尿病や MS を発症している対象者を除外した上で、その後 10 年間の追跡期間中に糖尿病や MS の新規発症を把握しているため、低 OC や低 ucOC が先に起こり、糖尿病や MS が時間的に後に起こったことは明らかである。すなわち、低 ucOC が糖尿病と MS の新規発症リスクを上げる、という因果関係の推定にあたり、本研究によって関連の時間性が証明されたと言うことができよう。

上記の関連が OC ではなく、ucOC にのみ認められたことは興味深い。骨代謝では骨ミネラルと親和性の高い OC が活性型と考えられてきたが、OC 遺伝子のノックアウトマウスでも骨は形成されることから、OC は骨形成に必須の要因ではないことが明らかになっている。ucOC は骨ミネラルとの親和性が低いので、もともと骨代謝における役割はわかっていなかった。動物では糖代謝を掌るホルモンであることがわかっているが、ヒトでも同様の機能を担っているかもしれないことを本研究結果は示唆している。マウスと同様の糖代謝機構がヒトでも存在すれば、ucOC は糖尿病や MS の治療や予防のための有力なターゲットとなる可能性もあり、本研究結果は極めて重要な発見と言えよう。

#### (5) 引用文献

- (1) Ducy, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996;382:448-52.
- (2) Okazaki, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915-20.
- (3) Lee, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-69.
- (4) Kindblom, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009;24:785-91.
- (5) Pittas, et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:827-832.
- (6) Yamauchi, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003;278:2461-8.
- (7) Iki M, et al. Cohort profile: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015;44:405-14
- (8) 日本糖尿病学会. 糖尿病ガイドライン 2019.
- (9) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会雑誌* 94:188-203, 2005.
- (10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013. 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. p126.
- (11) Kunutsor SK, et al. Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *Eur. J. Epidemiol* 2015;30:599-614.
- (12) Liu C, et al. Association between Serum Total Osteocalcin Level and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research* 2015;47:813-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

The JPOS Study <a href="https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/">https://www.med.kindai.ac.jp/pubheal/jpos/</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊木 雅之  (Iki Masayuki)  (50184388)	近畿大学・医学部・教授    (34419)	
研究分担者	玉置 淳子  (Tamaki Junko)  (90326356)	大阪医科薬科大学・医学部・教授    (34401)	
研究分担者	神谷 訓康  (Kamiya Kuniyasu)  (90780073)	大阪医科薬科大学・医学部・講師    (34401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------