

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10505

研究課題名（和文）老化による運動器の形質変化：オステオサルコペニアに関するプロテオーム解析

研究課題名（英文）Proteomic Signatures for Osteosarcopenia

研究代表者

大澤 祐介（Osawa, Yusuke）

慶應義塾大学・健康マネジメント研究科（藤沢）・准教授

研究者番号：20621204

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：骨密度と筋肉量の低下が合併したオステオサルコペニアは、総死亡率など重大な健康関連のアウトカムと強い関連があるが、その機序や早期発見に寄与するバイオマーカーは確立していない。国内外の前向きコホート研究から骨密度と筋肉量・筋力の関連を検討した結果、骨密度と筋肉量の低下は関連をするが性別、国や人種によって関連の強さが異なることが示唆された。骨密度の低下には血漿中のGDF-15が有力バイオマーカーであること、サルコペニア関連では血漿中のヒスチジンとアラニン濃度が歩行速度と関連することを認めた。骨と筋肉の関連の強さが国や人種によって異なったことから、バイオマーカーも国際比較をすることが重要と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界レベルの超高齢化に伴い、オステオサルコペニアの病態生理学や背景因子を明らかにすることは喫緊の課題である。本研究の研究成果から、骨密度と筋肉量の低下は関連することが示されただけでなく、その関連の強さは国や人種によって異なること、男性より女性のほうが関連が強いことを示した。また、骨密度の低下と関連する血漿中のタンパク質に関する性差があった。以上より、運動器の加齢変化を理解する上では、国や人種、性別など属性が重要であることが示唆され、今後、老化による運動器の形質や機能低下に対する運動プログラムなど介入研究を講じる場合には、対象者の属性を考慮することも重要な視点となると考える。

研究成果の概要（英文）：Osteosarcopenia, characterized by bone and muscle weakness, is associated with health-related outcomes, including overall mortality. However, the mechanisms and biomarkers for early detection of it remain unclear. This study examined the relationship between bone mineral density and muscle mass/strength in prospective cohort studies. The main findings suggest that declines in BMD and muscle mass were associated but differ by sex, and the strength of this relationship differs by country and/or race. Additionally, comprehensive proteomic analysis identified GDF-15 as a potential biomarker related to decreased bone density, while in sarcopenia, plasma concentrations of histidine and alanine were associated with walking speed. Taken together, the findings suggest that the strength of the association between bone and muscle losses differs by country and/or race, indicating the importance of international comparisons in identifying biomarkers related to osteosarcopenia in the future.

研究分野：老化疫学

キーワード：オステオサルコペニア プロテオミクス解析 国際比較 老化

1. 研究開始当初の背景

骨密度の低下、つまりオステオペニア (osteopenia) が進行して骨折しやすくなった骨粗鬆症は、患者数は我が国で 1,300 万人以上、世界では 2 億人以上と推定されている。一方、筋力および筋肉量が低下したサルコペニア (sarcopenia) の有病率は、地域在住の 65 歳以上は約 10%、施設入所高齢者では 14~33%と報告されている (Shafiee, J Deabetes Metab Dis 2017; サルコペニア診療ガイドライン 2017 年度版)。骨粗鬆症患者内のサルコペニア有病率またはサルコペニア該当者内の骨粗鬆症有病率の高さから、オステオペニアとサルコペニアは合併しやすいと考えられている。両者が合併した状態であるオステオサルコペニア (osteosarcopenia) は、骨粗鬆症またはサルコペニア単独と比較して、骨折やフレイル、総死亡率をはじめとする重大な健康関連のアウトカムと強い関連がある (Scott, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2019; Kirk, J Sarcopenia Cahexia Muscle 2020)。以上より、オステオサルコペニアの病態生理学や背景因子を明らかにすることは超高齢社会における喫緊の課題である。

これまでの動物実験、臨床・疫学研究では、オステオペニアおよびサルコペニアの機序を解明するために特定のバイオマーカーに重きが置かれていた。骨と筋肉は、ともにメカニカルストレスによって骨形成または筋肥大が促進する以外にも、骨が産生する分泌因子 (オステオカイン)、骨格筋が産生する分泌因子 (マイオカイン) が相互に影響を及ぼす。例えば、マイオカインの一つであるマイオスタチンは、骨格筋形成の抑制因子である一方で、破骨細胞形成の促進作用および骨芽細胞分化の抑制作用があり、骨量減少因子として働く (Rodriguez, Cell Mol Life Sci 2014; Bankbar, Nat Med 2015; Qin, J Biol Chem 2017)。骨と筋肉はクロストークをして双方の形質が変化をすると考えられているが、長期間の縦断データに基づく両者の経時的な相互関係は明らかではない。また、オステオサルコペニアと関連するバイオマーカーに関しては、網羅的に探索することで既知の機序を超えた新しいターゲットを同定することが期待できる。

2. 研究の目的

地域在住成人男女を対象にした前向きコホート研究を基盤として、骨密度および筋肉量・筋力の相互の関連性および、オステオサルコペニアに関わるタンパク質を網羅的に探索することを通じて以下の点を明らかにすることを目標とした。

- 骨密度と筋肉量または筋力の縦断的関連
- 骨密度低下に関わる血漿中タンパク質の縦断的検討
- サルコペニアに関わる血漿中アミノ酸の横断的検討

3. 研究の方法

本研究では、米国メリーランド州ボルチモアの地域住民を対象にしたコホート研究 (Baltimore Longitudinal Study of Aging, BLSA)、イタリアのコホート研究 (Invecchiare in Chianti, aging in the Chianti area, InCHIANTI)、本邦の川崎市地域在住の 85-89 歳を対象にしたコホート研究・川崎市における高齢者の暮らし方と健康に関する学術調査 (Kawasaki Aging and Wellbeing Project, KAWP) と愛知県大府市と東浦町の 40-79 歳を対象にした動的コホート研究・老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging, NILS-LSA) を基盤とした。

骨密度と筋肉量または筋力の縦断的関連

BLSAおよびNILS-LSAの縦断データを用いて骨密度と筋肉量および膝伸展筋力との縦断的関連を検討した。本解析の対象者は、BLSA対象者のうち、1,129名の男女(平均年齢74.5±7.5歳、女性49.8%)と、NILS-LSAの1,998名の男女(平均年齢70.0±4.5歳、女性51.4%)とした。追跡期間の中央値は、BLSAが4.6年(最小-最大、0-15.4年)、NILS-LSAで4.0年(最小-最大、0-13.4年)だった。二重エネルギーX線吸収法(DXA)で測定した骨密度(bone mineral density, BMD);

全身、骨盤、大腿骨頸部、大転子、Ward三角部のBMD)および筋肉量(四肢の除脂肪量、appendicular lean mass, ALM)を有する訪問回を選択した。筋力は等尺性膝伸展筋力を用いた。統計解析は、各骨部位について、ベースラインの年齢、性別、身長、体重、脂肪量、教育年数、喫煙習慣で調整したコホートで層別した二変量線形混合効果モデルを実施した。BLSAでは、さらに人種も調整した。加えて、性別でも層別した。

骨密度低下に関わる血漿中タンパク質の縦断的検討

InCHIANTI 研究対象者 596 名(ベースライン年齢 65-94 歳、女性 52.4%、平均追跡期間 7.0±3.0 年)において骨密度低下に関わる血漿中タンパク質の縦断的関連を検討した。1,301 種の血漿中タンパク質のうち、幅広い加齢関連疾患において多面的な役割を担う GDF-15 が骨減少症を予測するバイオマーカーとして有力である可能性が予備解析の結果から示唆された。そこで、本解析では、9 年間の追跡期間における血漿 GDF-15 レベルと骨パラメーターの変化率との関係を検討した。血漿 GDF-15 濃度の測定には 1.3k HTS SOMAscan を用いた。末梢型定量コンピューター断層撮影により右脛骨における全骨密度、海綿骨密度、髄質+海綿骨密度、皮質骨密度、全骨面積、皮質骨面積、髄質骨面積、最小慣性モーメント(mMOI)の 8 つの骨パラメーターを測定した。統計解析は、年齢、年齢二乗、教育歴、BMI、体重変化率、喫煙、身体不活動、下腿筋肉と脂肪の断面積、25(OH)D、副甲状腺ホルモン、カルシウム、糖尿病の有無、追跡期間で調整した男女層別線形混合効果モデルを使用した。

サルコペニアに関わる血漿中アミノ酸の横断的検討

KAWP の対象者のうち 133 名(女性 45%、平均年齢 87.0±1.4 歳)を対象に、サルコペニアに関連する血中アミノ酸の同定するため、20 種類の血漿遊離アミノ酸(液体クロマトグラフィー質量分析、LC-MS; 島津 UF-Amino ステーション、島津製作所、京都で濃度レベルを測定)とサルコペニアの主要な 3 つの表現型の測定結果(多周波数生体インピーダンス法による四肢の除脂肪量、握力、5m 通常歩行速度)との関連を検討した。解析には、年齢(85 歳で中心化)、性別、体格指数、教育レベル、喫煙習慣、飲酒習慣で調整した表現型ごとにエラスティックネット回帰モデルを使用して、各表現型と関連するアミノ酸を同定した。

4. 研究成果

骨密度と筋肉量または筋力の縦断的関連

BLSAおよびNILS-LSAの縦断データを用いて全身・部位別骨密度と筋肉量および筋力との縦断的関連を検討した結果、BLSAでは骨格筋量の低下率と全身および骨盤の骨密度(BMD)の低下率とは正の相関を認めた(全身rho=0.30; 骨盤rho=0.24)。NILS-LSAでは筋肉量と全ての骨密度の低下率とは正の相関を認めた(rho=0.20-0.71)。また、男女で比較すると女性のほうが両者の関連は強く、コホート間ではNILS-LSAのほうがBLSAより関連が強かった(図1)。また、骨密度と筋力の縦断的関連は、筋肉量との関連と傾向としては類似していたが、関連の強さは弱かった。

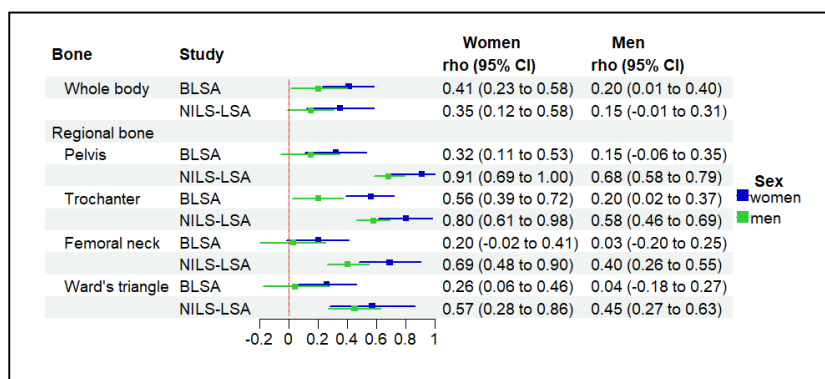


図1 男女別でみたBLSAとNILS-LSAにおける骨密度と筋肉量との縦断的関連

骨密度低下に関わる血漿中タンパク質の縦断的検討

女性の皮質骨密度および mMOI の変化を予測するモデルにおいて、交互作用項「GDF-15*時間」の有意な関連を認め、GDF-15 濃度が高いほど、これらの骨パラメータの低下率は増大した (false discovery rate <0.05; 表 1)。本研究から血漿中 GDF-15 濃度が高いほど、女性では骨パラメータの減少が加速されることが予測されたが、男性ではあまり関連がなかった。

パラメータ	女性				男性			
	β	SE	p値	FDR	β	SE	p値	FDR
全骨密度 (mg/cm ³)	-3.38	1.69	0.046	0.09	-1.92	0.74	0.01	0.08
皮質骨密度 (mg/cm ³)	-7.37	2.00	0.0002	0.001	-0.25	2.29	0.91	0.94
海綿骨密度 (mg/cm ³)	-3.83	1.83	0.04	0.09	0.23	1.01	0.82	0.94
骨髄 + 海綿骨密度 (mg/cm ³)	-5.32	4.62	0.25	0.33	-4.52	4.94	0.36	0.58
全骨面積 (mm ²)	-0.42	1.20	0.73	0.73	-2.75	1.54	0.08	0.16
皮質骨面積 (mm ²)	1.00	1.18	0.4	0.46	-3.49	1.73	0.04	0.11
骨髄面積 (mm ²)	-1.46	1.07	0.17	0.27	-0.12	1.66	0.94	0.94
最小慣性モーメント (g/cm)	0.37	0.37	0.0003	0.001	-14.55	7.17	0.04	0.11

サルコペニアに関わる血漿中アミノ酸の横断的検討

高ヒスチジンおよび低アラニンレベルは歩行速度の低下と関連を認めたが、筋力や筋肉量と相関するアミノ酸はなかった。血漿ヒスチジンやアラニンなどのアミノ酸は、85 歳以上の地域在住の成人における身体能力と関連する新しい血液バイオマーカーである可能性が示唆された。

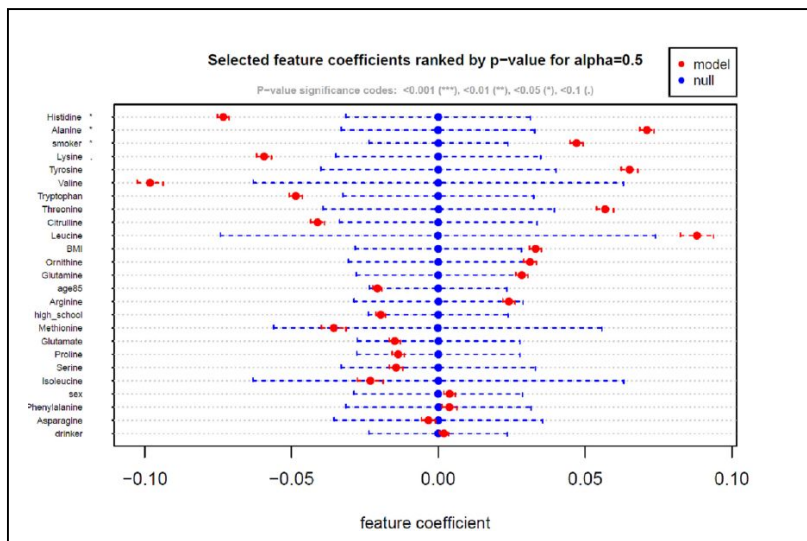


図 2. エラスティックネット回帰分析による歩行速度と血漿中アミノ酸濃度との関連

総括として、これらの研究から、骨密度と筋肉量または筋力でみたとき、骨組織と筋組織における加齢変化は関連をすることを認めたが、国または人種によって関連の強さが異なることが示唆された。骨組織と筋組織の加齢変化に共通するバイオマーカーを同定するために網羅的プロテオーム解析および血漿中のアミノ酸濃度に着目をして試みたが、いずれの方法からも共通するバイオマーカーを認めなかった。しかし、国や人種によっては両者に共通するバイオマーカーを同定することが出来る可能性があるため、今後は国内外の複数のコホート研究データを用いた検討が必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Osawa Yusuke, An Yang, Nishita Yukiko, Matsui Yasumoto, Takemura Marie, Simonsick Eleanor M., Shimokata Hiroshi, Otsuka Rei, Arai Hidenori, Ferrucci Luigi	4. 巻 15
2. 論文標題 Longitudinal association between muscle and bone loss: Results of US and Japanese cohort studies	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 746 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.13438	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osawa Yusuke, Tanaka Toshiko, Semba Richard D., Fantoni Giovanna, Moaddel Ruin, Candia Julian, Simonsick Eleanor M., Bandinelli Stefania, Ferrucci Luigi	4. 巻 76
2. 論文標題 Proteins in the pathway from high red blood cell width distribution to all-cause mortality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 103816 ~ 103816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2022.103816	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osawa Yusuke, Candia Julian, Abe Yukiko, Tajima Takayuki, Oguma Yuko, Arai Yasumichi	4. 巻 178
2. 論文標題 Plasma amino acid signature for sarcopenic phenotypes in community-dwelling octogenarians: Results from the Kawasaki Aging Wellbeing Project	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 112230 ~ 112230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2023.112230	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osawa Yusuke, Tanaka Toshiko, Semba Richard D, Fantoni Giovanna, Moaddel Ruin, Candia Julian, Simonsick Eleanor M, Bandinelli Stefania, Ferrucci Luigi	4. 巻 -
2. 論文標題 Plasma growth and differentiation factor 15 predict longitudinal changes in bone parameters in women, but not in men	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glac079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Zheng Huang, Yuko Oguma, Yukiko Abe, Yasumichi Arai, Yusuke Osawa
2. 発表標題 Physical and Cognitive Activities and Functions and Their Association with Frailty status in a community-dwelling 85 years or older: The Tokyo Oldest Old Survey on Total Health (T00TH) study
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Osawa, Yang An, Yukiko Nishita, Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Eleanor M. Simonsick, Hiroshi Shimokata, Rei Otsuka, Hidenori Arai, and Luigi Ferrucci.
2. 発表標題 Longitudinal Association Between Muscle Mass and Bone Mineral Density: Findings from Baltimore Longitudinal Study of Aging and National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging
3. 学会等名 IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------