

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659332

研究課題名(和文) 骨折と循環器疾患予防における終末糖化産物の細胞外受容体の測定意義

研究課題名(英文) The predictive ability of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products for fragility Fractures and cardiovascular diseases.

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) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：藤原京スタディ対象者2012人の5年間追跡期間中の、冠動脈疾患発症の有無別ではesRAGE値に差はなかった。追跡時の頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)値との関連では、esRAGE値が高い程、IMT値が低かったが、esRAGE/ペントシジン比とIMT値とに有意な関連は認めなかった。脆弱性骨折については、年齢・骨密度と独立してesRAGE/ペントシジン比値が高い程、発生リスクが有意に低下する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：We conducted the 5-year follow-up survey of FORMEN Study which enrolled 2012 men at the baseline, as part of a prospective cohort study of Fujiwara-kyo study. There was no significant difference in esRAGE values at the baseline survey in men who suffered coronary artery diseases when compared to men who did not. The higher values of esRAGE were significantly correlated with the lower values of intima-media thickness of carotid artery (IMT) measured at the 5-year follow-up survey, while there was no significant correlation between esRAGE-to-pentosidine ratio and IMT values. Higher values of esRAGE-to-pentosidine ratio were associated with a decreased risk of fragility fractures independently of age and BMD among Japanese elderly men.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：成人保健 骨折 循環器疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 糖尿病患者で血清値が上昇する終末糖化産物 (Advanced Glycation End-products; AGE) は、その受容体である細胞膜結合型の receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) と結合しそのシグナルを細胞内に伝え、糖尿病合併症と関連する事が報告されている。2003 年に発見された RAGE のバリエーションの一つである細胞外分泌型 RAGE (endogenous secretory RAGE : esRAGE) は、AGE と結合するが、細胞膜貫通領域を持たないため、細胞内へのシグナル伝達を抑制するデコイ受容体と考えられている。このため、AGE によってもたらされる糖尿病患者における血管障害や骨強度低下を esRAGE が抑制する可能性が指摘されている。

(2) 近年、メタ分析により 2 型糖尿病では骨密度が高いにもかかわらず骨折のリスクが上がる事が報告され、その機序として AGE の一つであり骨強度を低下させる老化架橋物質 Pentosidine 値の上昇、およびその細胞内へのシグナル伝達を抑制するデコイ受容体 esRAGE 値低下が骨脆弱性を招いている可能性が指摘されている。

(3) 一方、加齢の影響を調整しても骨折既往者や骨密度が低い者では、循環器疾患死亡リスクが高まる事が近年報告され「骨・血管相関」として注目されている。炎症性反応等の両疾患に共通の病態の関与が指摘されており、両疾患に共通した予測因子を測定すれば従来より早期にハイリスク者を同定し得る可能性を示している。

2. 研究の目的

(1) 5 年間の追跡期間における循環器疾患発生について、調査開始時の終末糖化産物 (ペントシジン) と esRAGE 値の影響評価を行う。また、副次的アウトカムとして 5 年次追跡時に動脈硬化指標である頸動脈内中膜壁厚 (IMT) を測定し、ペントシジン及び esRAGE 値と関連を検討する。

(2) ペントシジン及び esRAGE 値と 5 年間の脆弱性骨折発生の関連について検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究の対象

本研究は、「高齢者の QOL と住居環境に関するコホート研究 - 藤原京スタディ - 」(研究代表者、車谷典男) の部分研究である藤原京スタディ男性骨粗鬆症研究 (Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study) のベースライン研究を完遂した 65 歳以上の男性 2,012 人を対象とし、同スタディの部分研究として 5 年次追跡調査を実施し (追跡率、71.1%)、骨折及び冠動脈疾患発症の有無について、5 年次追跡調査時に 1519 人から回答を得た。骨折発生状況については、2010 年時郵送調査の回答と併せ計 1584 人から回答を得た。解析には、esRAGE、ペントシジンを測定し得た 1360 人を用いた。

(2) 調査内容

循環器疾患発症の把握・動脈硬化指標の測定

5 年次調査受診者に対して、質問票により冠動脈疾患発症の有無について回答を得て、問診時に専任の調査員によるインタビューで内容を確認・補完した。頸動脈エコーによる頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) の測定については、専任のスタッフ 2 名によって実施した。頸動脈球部から中枢側 1 cm の間の IMT を左右各々 3 点及び最大値を測定した。解析には、左右併せて最大 IMT 値を用いた。

脆弱性骨折発生の把握

頭・手指・下腿を除いた部位 (肩・上腕骨、臨床的椎体骨折、前腕骨遠位端、大腿骨頸部、鎖骨、肋骨、肘関節近位及び遠位端、骨盤) に低外力によって発生し「痛みを伴い、医療機関で X 線撮影を受けて医師によって診断された骨折」とし、追跡期間中の発生状況を問診にて把握した。5 年次調査受診者に対しては、質問票により脆弱性骨折発生の有無について回答を得て、問診時に専任の調査員によ

るインタビューで内容を確認・補完した。また、5年次調査を受診しなかった者については、2010年に郵送調査による骨折発生の情報を収集した。

ペントシジン、esRAGEの測定
ベースライン時の凍結保存血清を用いて、ペントシジン (the FSK pentosidine ELISA kit)、終末糖化産物の細胞外分泌型受容体 endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE、the B-Bridge esRAGE ELISA Kit)、シスタチンC(N-Latex Cystatin C; Siemens Healthcare Diagnostics, Japan)の測定データを用いた。また、ベースライン調査時に採血した試料にて、空腹時血糖、HbA1cを測定し、日本糖尿病学会のHbA1c値表記の運用指針に従い、換算式[HbA1c(NGSP)(%)=1.02×

HbA1c (JDS) (%) + 0.25]を用いて、HbA1c(NGSP)値(以下、HbA1c)にて表記した。藤原京スタディ及び FORMEN Study は、奈良県立医科大学、近畿大学医学部の倫理委員会から承認され、5年次追跡調査の実施にあたっては、対象者に説明文書を配布し、文書による参加承諾を得た。

4. 研究成果

(1) 対象者の基本的属性、ペントシジン、esRAGE、及び追跡時の IMT 値
年齢階級別にみた対象者の基本的属性、ペントシジン、esRAGE、及び追跡時の IMT 値を表1に示す。年齢が高くなる程ペントシジン値、esRAGE、esRAGE/ペントシジン比が高くなっていった。また、5年次追跡時の IMT 値についても、年齢が高くなる程高くなっていった。

表1. 年齢階級別にみた対象者の基本的属性、血清ペントシジン、esRAGE値、IMT値の分布(N=1360)

	Total	65-69歳 (n=467)	70-74歳 (n=496)	75-79歳 (n=269)	80歳- (n=128)	p-value for trend
ベースライン時						
年齢(歳)	72.5 ± 5.0					
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 2.7	23.3 ± 2.6	23.2 ± 2.7	22.6 ± 2.7	22.0 ± 2.8	<0.001
収縮期血圧、mmHg	146.6 ± 20.2	144.0 ± 19.8	147.5 ± 20.3	148.3 ± 20.0	148.6 ± 21.5	0.002
拡張期血圧、mmHg	77.8 ± 11.6	79.6 ± 10.5	78.8 ± 12.0	75.2 ± 11.4	72.7 ± 12.6	<0.001
総コレステロール(mg/dl)	207.8 ± 33.5	210.7 ± 34.4	208.1 ± 33.2	204.3 ± 30.8	203.1 ± 35.3	0.003
HDLコレステロール(mg/dl)	55.7 ± 14.1	56.2 ± 14.3	55.0 ± 14.1	55.4 ± 13.9	57.7 ± 13.7	0.736
LDLコレステロール(mg/dl)	123.4 ± 29.5	126.1 ± 30.5	124.1 ± 30.1	120.3 ± 25.9	117.4 ± 29.6	<0.001
中性脂肪値	130.6 ± 73.8	136.9 ± 78.1	134.2 ± 78.1	124.5 ± 64.2	106.7 ± 51.2	<0.001
HbA1c(NGSP)%, 幾何平均	5.27	5.25	5.28	5.30	5.25	0.518
高血圧 ^a	74.7%	70.9%	75.8%	78.1%	77.3%	0.028
糖尿病 ^b	17.1%	16.7%	16.9%	17.5%	18.0%	0.701
脂質代謝異常症	58.8%	61.7%	61.9%	55.0%	44.5%	0.001
現在の喫煙者	15.0%	18.4%	15.1%	12.3%	7.8%	0.001
飲酒量(3単位/日以上)	25.0%	29.6%	23.2%	24.5%	16.4%	0.004
糖尿病薬物治療者 ^c	9.6%	7.7%	10.3%	11.2%	10.9%	0.115
IMT値に影響する薬剤治療者 ^c , %	24.4%	22.3%	24.0%	26.4%	29.7%	0.057
Cystatin C (mg/dl), 幾何平均	0.835	0.789	0.830	0.874	0.943	<0.001
血清ペントシジン値(μg/ml), 幾何平均	0.049	0.049	0.049	0.050	0.051	0.201
血清esRAGE値(ng/ml), 幾何平均	237	217	235	257	272	<0.001
esRAGE-ペントシジン比, 幾何平均	0.0049	0.0046	0.0049	0.0052	0.0055	0.001
追跡時						
高血圧 ^d	46.0%	44.3%	49.0%	45.0%	43.0%	0.878
糖尿病 ^b	15.5%	14.6%	16.1%	16.7%	14.1%	0.754
脂質代謝異常症	24.9%	28.3%	26.4%	19.3%	18.8%	0.002
狭心症、冠動脈疾患	14.3%	14.1%	15.1%	13.0%	14.8%	0.915
頸動脈IMT最大値(mm), 幾何平均	1.19	1.13	1.18	1.26	1.28	<0.001
IMT、頸動脈内膜中膜複合体厚						

^a降圧薬内服、又は収縮期血圧140mmHg以上、又は拡張期血圧90mmHg以上の者

^b医師の診断を受けた者、又は随時血糖126mg/dl以上、又はHbA1c6.5%以上の者

^cアンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、HMG-CoA還元酵素阻害薬のいずれかの服用者

^d高血圧の診断を受けていると回答した者

(2) ペントシジン、esRAGE、及び esRAGE/ペントシジン比と追跡時 IMT 値の関連

表2に調査開始時のペントシジン、esRAGE、esRAGE-ペントシジン比の4分位別にみたIMT値を示す。esRAGE値を四分位に分けて検

討すると、esRAGE値が大きい区分程、年齢、体格、血圧、生活習慣で調整したIMT値が有意に低い傾向を認めたが、ペントシジンやesRAGE/ペントシジン比値とIMT値との有意な関連は認めなかった。

表2 ペントシジン、esRAGE、esRAGE-ペントシジン比の4分位別にみたIMT値

		crude IMT (SD)	モデル1	モデル2	モデル3
			IMT (SE)	IMT (SE)	IMT (SE)
ペントシジン	第1四分位	1.24 (0.40)	1.24 (0.02)	1.25 (0.02)	1.25 (0.02)
	第2四分位	1.25 (0.45)	1.26 (0.02)	1.27 (0.02)	1.27 (0.02)
	第3四分位	1.23 (0.37)	1.22 (0.02)	1.22 (0.02)	1.22 (0.02)
	第4四分位	1.23 (0.39)	1.23 (0.02)	1.21 (0.02)	1.21 (0.02)
	p-value for trend	0.574	0.421	0.086	0.094
esRAGE	第1四分位	1.27 (0.44)	1.29 (0.02)*	1.28 (0.02)	1.28 (0.02)
	第2四分位	1.21 (0.39)	1.21 (0.02)	1.22 (0.02)	1.22 (0.02)
	第3四分位	1.24 (0.40)	1.24 (0.02)	1.23 (0.02)	1.23 (0.02)
	第4四分位	1.21 (0.37)	1.20 (0.02)*	1.21 (0.02)	1.21 (0.02)
	p-value for trend	0.125	0.017	0.081	0.082
esRAGE-ペントシジン比	第1四分位	1.28 (0.44)	1.29 (0.02)	1.27 (0.02)	1.27 (0.02)
	第2四分位	1.21 (0.38)	1.21 (0.02)	1.20 (0.02)	1.20 (0.02)
	第3四分位	1.23 (0.39)	1.23 (0.02)	1.23 (0.02)	1.23 (0.02)
	第4四分位	1.23 (0.38)	1.22 (0.02)	1.24 (0.02)	1.24 (0.02)
	p-value for trend	0.335	0.130	0.492	0.475

IMT、頸動脈内膜中膜複合体厚。SD、標準偏差。SE、標準誤差 * p<0.05, Bonferroni method

モデル1、年齢にて調整

モデル2、年齢、BMI、収縮期血圧、糖尿病、脂質代謝異常症、喫煙習慣、飲酒（1日3単位以上）、IMT値に影響する薬剤治療者にて調整

モデル3、モデル2の説明変数に加え追跡5年時の高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症、冠動脈疾患発症にて調整

(3) 冠動脈疾患発生の有無別にみた対象者の基本的属性、ペントシジン、esRAGE の分布
表3に冠動脈疾患発生の有無別にみた対象者の基本的属性、ペントシジン、esRAGE の

分布を示す。ペントシジン値は、冠動脈疾患発症群(195名)で有意に高かったが、esRAGE、esRAGE/ペントシジン比は有り無しの両群で差がなかった。

表3. 5年間の冠動脈疾患発症の有無別にみた対象者のベースライン時基本的属性、血清ペントシジン、esRAGE値、及び追跡時のIMT値の分布(N=1360)

	冠動脈疾患発症		p-value for trend
	無し(n=1162)	有り(n=195)	
年齢(歳)	71.9 ± 4.9	72.3 ± 5.2	0.286
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 2.7	23.2 ± 2.8	0.423
収縮期血圧, mmHg	146.3 ± 20.5	147.9 ± 18.7	0.334
拡張期血圧, mmHg	78.0 ± 11.7	78.5 ± 11.3	0.101
総コレステロール(mg/dl)	208.7 ± 33.5	202.6 ± 32.6	0.019
HDLコレステロール(mg/dl)	56.0 ± 14.1	54.3 ± 14.2	0.124
LDLコレステロール(mg/dl)	124.0 ± 29.4	119.7 ± 30.0	0.059
中性脂肪値	130.9 ± 75.5	128.8 ± 63.0	0.714
HbA1c (NGSP) %, 幾何平均	5.30	5.30	0.452
高血圧	73.0%	85.1%	<0.001
糖尿病	17.3%	15.9%	0.682
脂質代謝異常症	57.9%	64.6%	0.084
現在の喫煙者	16.2%	7.7%	0.002
飲酒量(3単位/日以上)	25.2%	23.6%	0.656
糖尿病薬治療者, %	9.7%	9.2%	1.000
IMT値に影響する薬剤治療者, %	22.2%	37.4%	<0.001
Cystatin C (mg/dl), 幾何平均	0.828	0.879	<0.001
血清ペントシジン値(μg/ml), 幾何平均	0.049	0.053	0.008
血清esRAGE値(ng/ml), 幾何平均	0.235	0.246	0.322
esRAGE-ペントシジン比, 幾何平均	0.0049	0.0047	0.437
頸動脈 IMT最大値 (mm), 幾何平均	1.19	1.19	0.955

IMT、頸動脈内膜中膜複合体厚

(4) 脆弱性骨折発生の有無別にみた対象者の基本的属性、ペントシジン、esRAGE の分布
脆弱性骨折の発生は25名に認められた。脊椎の骨折が10件と最も多く、前腕骨遠位端5件、肋骨4件、骨盤2件、大腿骨頸部骨折2件、肩・上腕骨近位部1件、鎖骨1件であった。脆弱性骨折発生の有無別にみた対象者の基

本的属性、ペントシジン、esRAGE の分布を表4に示す。脆弱性骨折発生者では非発生者に比べ、有意に、年齢が高く、腰椎骨密度値が低く、空腹時血糖値及びHbA1c値が高かった。また、骨折発生者で、ペントシジン値が高く、esRAGE/ペントシジン比、esRAGE値が低かった。

表4 骨粗鬆症性骨折^a発生の有無別にみた対象者のベースライン時の基本的属性

(n=1290)	骨折発生無し (n=1265)	骨折発生有り (n=25)	p-値 ^b
年齢 (歳)	73.1±5.1	75.6±5.7	0.016
BMI (kg/m ²)	22.9±2.7	22.5±3.2	0.426
腰椎骨密度 (g/cm ²)	1.027±0.192	0.915±0.150	0.004
大腿骨頸部骨密度 (g/cm ²)	0.743±0.116	0.701±0.126	0.069
HbA1c (%) 幾何平均	5.3	5.7	0.004
ペントシジン (μg/ml) 幾何平均	0.049	0.057	0.032
esRAGE (ng/ml) 幾何平均	0.240	0.205	0.140
esRAGE / ペントシジン比 幾何平均	0.005	0.004	0.030
現在の喫煙者 (%)	15.3%	12.0%	0.459
飲酒 (1日3単位以上) (%)	24.7%	24.0%	1.000
I型糖尿病 (%)	0.2%	4.0%	0.075
II型糖尿病 (%)	9.5%	8.0%	0.999
胃切除術施行者 (%)	6.1%	16.0%	0.067
前立腺癌にてホルモン療法施行者 (%)	1.3%	4.0%	0.299
関節リウマチ・結合組織病 (%)	0.6%	0.0%	0.999
ステロイド使用歴 (%)	0.9%	0.0%	0.999
既往骨折 (%)	3.2%	4.0%	0.557
両親の大腿骨頸部骨折 (%)	6.6%	4.0%	0.999

^a低外力によって発生した頭、手指、下腿を除いた部位の脆弱性骨折

^bP値は t-test, chi-squared test, またはMann-Whitney U testによって求めた

(5) ペントシジン、esRAGE、esRAGE/ペントシジン比の脆弱性骨折発生に関するハザード比

脆弱性骨折発生について、ペントシジンとesRAGEをモデルに投入し得られた1標準偏差増加毎のハザード比は、ペントシジンでは1.57 (95%CI, 1.05-2.3, p=0.026) esRAGEで0.79 (95%CI, 0.54-1.15, p=0.217)で、ペントシジン値が高い程、またesRAGEが低い程、骨折リスクが高くなる可能性が示唆された。骨密度のTスコアを説明変数に用いたモデル毎の結果を表5に示す。大腿骨頸部骨密度、腰椎のいずれをモデルに用いた場合においても、ペントシジン、esRAGEを変数とし

て投入した場合より、esRAGE/ペントシジン比を変数として用いたほうが、モデルのデータへの適合度を示すAIC値は、有意に小さかった。年齢、骨密度Tスコアで調整したesRAGE/ペントシジン比の調整ハザード比は、大腿骨頸部骨密度を用いた場合では、0.48 (95%CI, 0.25-0.93, p=0.029) 腰椎骨密度を用いた場合では0.46 (95%CI, 0.24-0.89, p=0.021)であった。

骨質指標である終末糖化産物の一つであるペントシジンの値が高く、その作用を抑制すると考えられるesRAGE値が低いほど、一般高齢男性における脆弱性骨折発生のリスクが上昇することが示された。

表5 脆弱性骨折発生に関するペントシジン、esRAGE、esRAGE/ペントシジン比の調整ハザード比

	大腿骨頸部骨密度T-スコアにて調整			腰椎骨密度T-スコアにて調整		
	HR	(95%CI)	p値	HR	(95%CI)	p値
モデル1 (年齢を説明変数に含む)						
ペントシジン (1SD増加毎)	1.47	(1.00 2.18)	0.053	1.51	(1.02 2.21)	0.037
esRAGE (1SD増加毎)	0.71	(0.48 1.05)	0.086	0.69	(0.47 1.02)	0.065
骨密度のT-score	0.71	(0.46 1.10)	0.124	0.68	(0.52 0.90)	0.008
AIC	327.2			319.2		
モデル2 (年齢を説明変数に含む)						
esRAGE/ペントシジン比 (1SD増加毎)	0.48	(0.25 0.93)	0.029	0.46	(0.24 0.89)	0.021
骨密度のT-score	0.71	(0.45 1.11)	0.130	0.68	(0.51 0.91)	0.009
AIC	325.3			317.5		

AIC: Akaike's information criterion. AIC = -2(logM - k). Mは最大尤度、kは説明変数の数。

HR: Harad ratio

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura

A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N, Renal function and bone mineral density in

community-dwelling elderly Japanese men:
The Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men
(FORMEN) Study, Bone, 査読有, 56,2013,
61-66

DOI:10.1016/j.bone.2013.05.004.

Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura
A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K,
Okamoto N, Kurumatani N, Serum
undercarboxylated osteocalcin levels are
inversely associated with glycemic status
and insulin resistance in an elderly
Japanese male population: Fujiwara-kyo
Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study,
Osteoporosis International, 査読
有, 23,2012, 761-770

DOI:10.1007/s00198-011-1600-7.

Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura
A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K,
Okamoto N, Kurumatani N, Association
between vitamin K intake from fermented
soybeans, natto, and bone mineral density
in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo
Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study,
Osteoporosis International, 査読
有, 23,2012, 705-714

DOI:10.1007/s00198-011-1594-1.

[学会発表](計4件)

玉置淳子、男性骨粗鬆症コホート研究5年
次追跡による脆弱性骨折のリスク要因の検
討-FORMEN Study、第72回日本公衆衛生学会
総会、2013年10月23日、三重

Tamaki J, Serum Pentosidine and its
Decoy Receptor, endogenous secretory
receptor for Advanced Glycation End
Products, Predict Fragility Fractures in
Elderly Men: the Fujiwara-kyo

Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study,
ASBMR 2013 Annual Meeting, October 4, 2013,
Baltimore, Maryland, USA

Iki M, INCIDENT CLINICAL FRACTURE
INCREASES THE RISK OF MORTALITY IN
COMMUNITY-DWELLING ELDERLY MEN:
FUJIWARA-KYO OSTEOPOROSIS RISK IN MEN
(FORMEN) STUDY, the IOF Regionals - 3rd
Asia-Pacific Osteoporosis Meeting,
December 13,2012, Kuala Lumpur, Malaysia

伊木雅之、高齢男性の新規骨折は生命予後
を悪化させる：藤原京スタディ男性骨粗鬆症
研究、第71回日本公衆衛生学会総会、2012
年10月24日、山口

[その他]

特に無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉置 淳子 (TAMAKI, Junko)
大阪医科大学・大学院医学研究科・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

佐藤 裕保 (SATO, Yuho)
仁愛大学・生活科学学科・教授
研究者番号：10337115

甲田 勝康 (KOUDA, Katsuyasu)
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号：60273182