

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860489

研究課題名(和文)メタボリック症候群と運動器症候群の発症・進展機構における共通基盤の解明

研究課題名(英文)Elucidation of common mechanism for the development of metabolic and locomotive syndrome

研究代表者

平田 匠(HIRATA, TAKUMI)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教

研究者番号：00383795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メタボリック症候群の関連因子と骨密度・骨代謝マーカー(BAP・TRACP-5b)の関連につき検討した。インスリン抵抗性と高分子量アディポネクチンはいずれも骨密度と有意な関連を認めず、男性と閉経後女性ではBMIにより関連が強く交絡していた。骨代謝マーカーは閉経後女性、男性、閉経前女性の順に低下した。男性と閉経前女性では年齢の増加に伴いTRACP-5bの上昇を認めたが、閉経後女性では年齢の増加に伴いBAPの低下を示し、さらに70歳以上ではTRACP-5bの低下も認めた。肥満者では男女ともBAPが高値となり、閉経後肥満女性ではTRACP-5bが低値を示した。

研究成果の概要(英文)：We clarified the association between various factors related to metabolic syndrome and bone mineral density or markers for bone metabolism. Neither insulin resistance nor high-molecular-weight adiponectin level was significantly associated with bone mineral density, and body mass index was strongly confounded these associations in men and postmenopausal women. Marker levels for bone metabolism, such as BAP or TRACP-5b, decreased in order of postmenopausal women, men, and premenopausal women. TRACP-5b levels, marker for bone absorption, were increased with age in men and premenopausal women, but TRACP-5b levels were decreased in postmenopausal women with over 70 years. On the other hand, BAP levels, marker for bone formation, were decreased with age in postmenopausal women. In addition, BAP levels were significantly higher in obese participants irrespective of gender and menopausal status, and TRACP-5b levels were significantly lower in postmenopausal obese women.

研究分野：疫学

キーワード：骨代謝マーカー 骨密度 インスリン抵抗性 高分子量アディポネクチン 肥満 疫学研究

1. 研究開始当初の背景

骨粗鬆症に伴う骨折や変形性膝関節症に代表されるロコモティブシンドローム(運動器症候群)は患者のADL(activities of daily living)を低下させ、その結果QOL(quality of life)を著しく低下させることが知られている。そのため、ロコモティブシンドロームの発症を予防するストラテジーの確立が社会的に求められている。一方、メタボリックシンドローム(メタボリック症候群)は心血管疾患発症のリスク因子とされており、メタボリックシンドロームの発症予防を目的として、現在我が国ではメタボリックシンドロームに対する保健指導が行われている。近年、メタボリックシンドロームと骨粗鬆症・変形性膝関節症との関連を示す報告が散見され、メタボリックシンドロームに対する介入が骨粗鬆症・変形性膝関節症の発症予防、ひいてはロコモティブシンドロームの発症予防につながる可能性が示唆されるようになった。しかし、これまでの研究結果ではメタボリックシンドロームの各構成要素のうちいずれが骨粗鬆症・変形性膝関節症の発症・進行と関連するかについて検討している報告は非常に少なく、メタボリックシンドロームの各構成要素とロコモティブシンドロームの発症・進展に大きく影響する骨・軟骨代謝との関連についても現段階では不明である。そこで私たちは、メタボリックシンドロームの構成要素(内臓脂肪型肥満、高血圧、脂質異常、高血糖)のうちいずれかが骨代謝・軟骨代謝マーカーの変化を経て骨粗鬆症・変形性膝関節症に代表されるロコモティブシンドロームを発症・進展させる可能性を考え、本研究を実施することとした。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームと骨粗鬆症や変形性膝関節症に代表されるロコモティブシンドロームの発症・進展との関連性が近年疫学研究により報告されているが、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、メタボリックシンドロームの構成要素(肥満・高血圧・脂質異常症・食後高血糖)とロコモティブシンドロームの発症・進展に寄与する骨・軟骨代謝との関連について横断ならびに縦断的に検討することを目的とする。本研究により、メタボリックシンドロームとロコモティブシンドロームの発症・進展に関する共通基盤を明らかにすることができ、両シンドロームの発症・進展予防を目的とした生活指導・治療法の確立につながるものと期待される。

3. 研究の方法

生活習慣病ならびにメタボリックシンドロームを有する者を対象とした脳・心血管疾患

ならびに骨粗鬆症の発症に関する前向きコホートデータベースの新規構築を検討したが、研究フィールドとなりうる医療機関の探索、ならびに当該医療法人との交渉が難航し、最終的に研究実施の合意を得ることができなかった。そのため、本研究期間では、現在進行中であり、かつメタボリックシンドロームの診断に資する項目や骨密度検査を実施している、平成23年より先端医療振興財団で行われている健常者の都市部住民を対象とした前向きコホート研究「神戸研究(神戸トライアル)」のデータを解析し、本研究の目的に合致する研究を行うこととした。なお、各種検討を行うにあたり、本研究期間では、神戸トライアルの保存血清を用いて骨代謝マーカー(BAP値・TRACP-5b値)の測定を実施した。本研究期間で実施した検討は以下の通りである。

(1) 性別・年齢・肥満の有無と骨代謝マーカーの関連(断面研究)

神戸トライアルにおける保存血清522名分(男性154名、閉経前女性100名、閉経後女性268名)を活用し、骨代謝マーカー(BAP値($\mu\text{g/L}$)、TRACP-5b値(mU/dL))の測定を行い、年齢ならびに肥満の有無による骨代謝マーカーへの影響を男女別に検討した。なお、本検討における肥満はBMI 25kg/m^2 以上と定義した。

(2) 高分子量アディポネクチンと骨密度の関連、およびその関連に対するBMIの影響(断面研究)

神戸トライアルのベースラインデータを用いて、日本人における高分子量アディポネクチン(HMW-ADPN)と骨密度の関連、およびその関連に対するBMIの影響につき、断面研究による検討を行った。解析対象者は、神戸研究登録者1,118名のうち、甲状腺機能異常・慢性腎臓病・欠測データありを除く993名(男性293名、閉経前女性164名、閉経後女性536名)であった。骨密度は超音波法により踵骨の音響的骨評価値を測定し、HMW-ADPNと骨密度の関連について、男性・閉経前女性・閉経後女性別に、単変量・多変量線形回帰分析により検討した。その際、HMW-ADPNは3分位で分類し、調整変数は、年齢・BMI・喫煙・飲酒・歩行習慣・推算糸球体濾過量(eGFR)・骨折の既往歴とした。

(3) インスリン抵抗性と骨密度の関連(断面研究)

メタボリックシンドロームの発症の中心的な役割を担うインスリン抵抗性が骨粗鬆症におよぼす影響を検討するため、神戸トライアルのベースラインデータを使用し、甲状腺機能異常・慢性腎臓病を有する対象者、ならびに欠測データを有する対象者を除外した993名(男性(293名)・閉経前女性(164名)・閉経後女性(536名))が本研究の解析対象者

となった。全解析対象者をインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR により男性・閉経前女性・閉経後女性のそれぞれにおいて3分位で3群(低値群・正常群・高値群)に分類した。その上で HOMA-IR 群と骨密度(超音波法で測定した踵骨における音響的骨評価値の対数変換値)の関連を多変量線形回帰分析にて男性・閉経前女性・閉経後女性別に検討した。多変量解析における調整変数は年齢・BMI・喫煙歴・飲酒歴・歩行習慣の有無・eGFR・骨折の既往の有無とした。

(4) インスリン抵抗性と骨代謝マーカーの関連(断面研究)

インスリン抵抗性が骨代謝自体におよぼす影響を検討する目的で、神戸トライアルのベースラインデータの解析対象者のうち、骨代謝マーカー(骨形成マーカーである BAP 値、ならびに骨吸収マーカーである TRACP-5b 値)を測定している者(男性 128 名、閉経前女性 95 名、閉経後女性 231 名)に限定し、HOMA-IR 群と BAP 値、および HOMA-IR 群と TRACP-5b (対数変換値)の関連について多変量線形回帰分析により男性・閉経前女性・閉経後女性別に検討した。多変量解析における調整変数は年齢・BMI・喫煙歴・飲酒歴・歩行習慣の有無・eGFR・骨折の既往の有無とした。

(5) 女性におけるやせと骨密度の関連(断面研究)

女性における若年期のやせ、ならびに中高年期のやせが骨密度におよぼす影響を検討する目的で、神戸トライアルのベースラインデータとして登録されている中高年期(40-74 歳)の女性のデータのうち、欠測データを有さない 749 名について解析を行った。20 歳時の BMI を調査時に聴取した 20 歳時の体重と調査時の身長から推定し、20 歳時の BMI が $18.5\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の場合に若年期のやせと定義した。また、アウトカムは骨密度低値とし、調査時に超音波法により測定した踵骨の骨密度における Tスコアが -1SD 未満の場合と定義した。全解析対象者を若年期のやせの有無と中高年期のやせの有無により計 4 群に分類し、若年期・中高年期ともにやせでない群を対照群として、他群の骨密度低値となるリスクを、多変量ロジスティック回帰分析により検討した。多変量解析における調整変数は年齢・閉経年齢・BMI・喫煙歴・飲酒歴・歩行習慣の有無・乳製品の摂取の有無・カルシウムを含むサプリメントの摂取の有無とした。

4. 研究成果

(1) 性別・年齢・肥満の有無と骨代謝マーカーの関連(断面研究)

神戸トライアルにおける保存血清のうち、骨代謝マーカー(BAP 値($\mu\text{g}/\text{L}$)、TRACP-5b 値(mU/dL)の測定が可能であった 522 名(男

性 154 名、閉経前女性 100 名、閉経後女性 268 名)を解析対象とし、性別・年齢ならびに肥満の有無による骨代謝マーカーへの影響につき検討した。

その結果、BAP 値・TRACP-5b 値ともに閉経後女性 > 男性 > 閉経前女性の順に高値を示した(BAP: 閉経後女性 16.5 ± 5.3 、男性 14.1 ± 4.4 、閉経前女性 10.5 ± 2.8 、TRACP-5b: 閉経後女性 432.7 ± 140.6 、男性 323.7 ± 100.0 、閉経前女性 241.3 ± 112.6)。男性・閉経前女性では年齢の増加に伴い TRACP-5b 値の上昇を認めたと、BAP 値は有意な変化を認めなかった。一方、閉経後女性では年齢の増加に伴い有意な BAP 値の低下を示すとともに(50 歳未満: 17.0 ± 5.1 、50-59 歳: 16.8 ± 5.2 、60-69 歳: 16.5 ± 5.5 、70 歳以上: 15.6 ± 5.0)、70 歳以上で TRACP-5b 値の低下を認めた(70 歳未満: 436.1 ± 144.7 、70 歳以上: 408.2 ± 104.7)。また肥満者では非肥満者と比較し男女とも BAP 値は高値を示し(男性: 肥満者 15.7 ± 4.4 、非肥満者 14.1 ± 3.9 、女性: 肥満者 15.1 ± 6.1 、非肥満者 14.8 ± 5.4)、閉経後肥満女性では閉経後非肥満女性より TRACP-5b 値が有意に低値を示した(非肥満 437.6 ± 142.2 、肥満 371.9 ± 104.7)。

(2) 高分子量アディポネクチンと骨密度の関連、およびその関連に対する BMI の影響(断面研究)

神戸トライアルの登録時データを用いて、日本人における高分子量アディポネクチン(HMW-ADPN)と骨密度の関連、およびその関連に対する BMI の影響につき、断面研究による検討を行った。解析対象者は、神戸研究登録者 1,118 名のうち、甲状腺機能異常・慢性腎臓病・欠測データありを除く 993 名(男性 293 名、閉経前女性 164 名、閉経後女性 536 名)であった。HMW-ADPN と骨密度の関連について、男性・閉経前女性・閉経後女性別に、単変量・多変量線形回帰分析により検討した。その結果、男性・閉経前女性・閉経後女性のいずれにおいても、HMW-ADPN 群では低値群と比較し、BMI が高値を示した、単変量解析の結果、閉経後女性では、HMW-ADPN 高値群($\geq 6.96 \mu\text{g}/\text{mL}$)と比較し低値群($< 4.26 \mu\text{g}/\text{mL}$)で骨密度が有意に高く($\beta = 0.034$, $p = 0.002$)、男性においても HMW-ADPN 高値群($\geq 3.83 \mu\text{g}/\text{mL}$)と比較し、低値群($< 2.26 \mu\text{g}/\text{mL}$)で骨密度が高い傾向を認めた($\beta = 0.032$, $p = 0.050$)。しかし多変量解析の結果、それらの有意な関連は消失した。一方、BMI を除くすべての調整変数で調整した場合、HMW-ADPN と骨密度は有意な負の関連を認めた。以上の結果より、HMW-ADPN は骨密度と有意な関連を認めなかったが、特に男性と閉経後女性において、HMW-ADPN と骨密度の関連は BMI により大きく交絡していた。今後は対象者を増やして BMI で層別化した評価が必要であると考えられた。

(3) インスリン抵抗性と骨密度の関連(断面研究)

メタボリックシンドロームの発症の中心的な役割を担うインスリン抵抗性が骨粗鬆症におよぼす影響を検討することとした。神戸トライアルのベースラインデータを使用し、甲状腺機能異常・慢性腎臓病を有する対象者、ならびに欠測データを有する対象者を除外した 993 名を解析対象とした。全解析対象者を HOMA-IR により男性(293 名)・閉経前女性(164 名)・閉経後女性(536 名)のそれぞれにおいて 3 分位で 3 群(低値群・正常群・高値群)に分類した。その上で HOMA-IR 群と骨密度(超音波法で測定した踵骨における音響的骨評価値の対数変換値)の関連を多変量線形回帰分析にて男性・閉経前女性・閉経後女性別に検討した。

その結果、男性および閉経後女性では、BMI 以外を調整変数とした解析において HOMA-IR 高値群と骨密度に有意な正の関連を認めたが(男性: $\beta=0.03$, $p=0.037$ 、閉経後女性: $\beta=0.02$, $p=0.044$)、BMI 調整後に有意な関連は消失した。また、閉経前女性に関しては HOMA-IR と骨密度に有意な関連を認めなかった。したがって、インスリン抵抗性と骨密度の関連は BMI により交絡しており、インスリン抵抗性自体が BMI と独立して骨密度と関連しないことが示された。

(4) インスリン抵抗性と骨代謝マーカーの関連(断面研究)

インスリン抵抗性が骨代謝自体におよぼす影響を検討する目的で、先ほどの解析で使用した神戸トライアルのベースラインデータの解析対象者のうち、骨代謝マーカー(骨形成マーカーである BAP、ならびに骨吸収マーカーである TRACP-5b)を測定している者(男性 128 名、閉経前女性 95 名、閉経後女性 231 名)に限定し、HOMA-IR 群と BAP の関連、および HOMA-IR 群と TRACP-5b(対数変換値)の関連について多変量線形回帰分析により男性・閉経前女性・閉経後女性別に検討した。その結果、HOMA-IR と BAP の関連については、男性・閉経前女性・閉経後女性のいずれにおいても有意な関連を認めなかった。一方、HOMA-IR と TRACP-5b の関連については、男性において有意な負の関連を認めた(正常群: $\beta=-0.14$, $p=0.040$ 、高値群: $\beta=-0.22$, $p=0.001$)。また、閉経後女性においても、BMI 以外を調整変数とした解析において HOMA-IR 高値群と TRACP-5b に有意な負の関連を認めたが($\beta=-0.14$, $p=0.015$)、BMI 調整後に有意な関連は消失した。したがって、少なくとも男性において、インスリン抵抗性が高くなると骨吸収の抑制をきたしている可能性が示唆された。

(5) 女性におけるやせと骨密度の関連(断面研究)

女性における若年期のやせ、ならびに中高年

期のやせが骨密度におよぼす影響を検討した。解析対象は神戸トライアルのベースラインデータとして登録されている中高年期(40-74 歳)の女性のうち、欠測データを有さない 749 名とした。全解析対象者を若年期のやせの有無と中高年期のやせの有無により計 4 群に分類し、若年期・中高年期ともにやせでない群を対照群として、他群の骨密度低値(超音波法により測定した踵骨の骨密度における Tスコアが -1SD 未満)となるリスクを、多変量ロジスティック回帰分析により検討した。

その結果、骨密度低値となるリスクは、若年期・中高年期ともにやせであった群、ならびに中高年期のみやせであった群において、有意に高値を示した(若年期・中高年期:OR 3.94, 95%信頼区間 1.97-7.89、中高年期のみ:OR 2.95, 95%信頼区間 1.67-5.24)。一方、若年期のみのやせでは、骨密度低値の有意なリスク上昇は認められず、若年期にやせていても、それ以降にやせが改善すれば、中高年期の骨粗鬆症を予防できる可能性が示された。

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 1 件)

(1) Tatsumi Y, Higashiyama A, Kubota Y, Sugiyama D, Nishida Y, Hirata T, Kadota A, Nishimura K, Imano H, Miyamatsu N, Miyamoto Y, Okamura T. Underweight young women without later weight gain are at high risk for osteopenia after midlife: the KOBE study. *Journal of epidemiology* 2016; 26:572-578. (doi:10.2188/jea.JE20150267)
(査読:有)

〔学会発表〕(計 2 件)

(1) 辰巳 友佳子、東山 綾、久保田 芳美、杉山 大典、西田 陽子、平田 匠、門田 文、西村 邦宏、今野 弘規、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教. 女性における 20 歳時及び 40-75 歳時の Body mass index と骨密度の関連:神戸トライアル. 第 74 回日本公衆衛生学会年次学術集会(2015 年 11 月 4 日:長崎新聞文化ホール(長崎県長崎市))

(2) 平田 匠、東山 綾、久保田 芳美、西村 邦宏、杉山 大典、門田 文、西田 陽子、今野 弘規、西川 智文、宮松 直美、宮本 恵宏、岡村 智教. 高分子量アディポネクチンと骨密度の関連は BMI により交絡する:神戸研究. 第 33 回日本肥満症治療学会(2015 年 6 月 27 日:幕張国際研修センター(千葉県千葉市))

〔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

平田 匠（HIRATA TAKUMI）
慶應義塾大学・医学部・特任助教
研究者番号：00383795

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

（ ）