

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390188

研究課題名(和文)サルコペニック肥満の病態解明に関する研究

研究課題名(英文)Pathophysiological mechanisms in sarcopenic obesity

研究代表者

小原 克彦(Kohara, Katsuhiko)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30260384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円、(間接経費) 4,410,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニック肥満の定義を提唱し、サルコペニック肥満が、インスリン抵抗性、レプチン抵抗性、さらにアディポネクチン・パラドックスに関連する病態であることを認めた。肥満によるBNP抵抗性にも筋肉量の低下が存在することを認めた。

サルコペニアとフレイルティとの関連を示した。サルコペニア、サルコペニック肥満において、動脈ステイフネスが亢進し、中心血圧にも影響し、白質病変と有意に相関していた。複数のサルコペニア関連遺伝子を見出した。糖尿病マウス筋損傷モデルにおいて、骨格筋内に著しい異所性脂肪沈着が出現することを見出した。今後、サルコペニア、サルコペニック肥満のイベント発症リスクに関する検討を行う。

研究成果の概要(英文)：We proposed the definition of sarcopenia and sarcopenic obesity. Three aspects of sarcopenic obesity, 1) metabolic abnormality, 2) functional change, and 3) causality, were investigated.

1) Metabolic abnormality; Sarcopenic obesity is associated with insulin resistance, leptin resistance, and adiponectin paradox. Sarcopenia is also involved in the BNP resistance observed in obese subjects.

2) Functional changes; Sarcopenia was related to frailty, arterial stiffness, central blood pressure and end organ damages. 3) Causality; Several candidate genes for sarcopenia were identified including KCNQ1 and CHD13. We demonstrated ectopic fat infiltration in the skeletal muscle in cardiotoxin injury model of ob/ob and KK^{Ay} mouse. Causal relationship between sarcopenic obesity and cardiovascular events will be followed in longitudinal study.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般

キーワード：内臓肥満 サルコペニア 動脈ステイフネス 機能障害 代謝異常 アディポカイン

1. 研究開始当初の背景

老化に伴い身体組成は、大きく変化する。筋肉量は低下し、脂肪とくに内臓脂肪が増加する。サルコペニーは、加齢に伴う筋肉の質的・量的な異常を示す病態であるが、特に加齢と共に起こる下肢筋肉量減少は、歩行障害、転倒、関節障害の発症に密接に関連しており、要介護に至る主要な原因として重要であるばかりでなく、生命予後や心血管病発症とも関連する。一方、肥満、特に内臓脂肪の蓄積は、メタボリック症候群を介した動脈硬化や心血管リスクであることは、よく知られた事実である。近年この二つの病態が合併したサルコペニック肥満が、単なる肥満、単なるサルコペニー以上に機能障害や疾病の原因として、に重要であることが注目されてきている。老年者では、加齢に伴って身体組成の変化が起こることから、このサルコペニック肥満こそが肥満あるいは筋肉減少症の病態としてより重要であると考えられる。超高齢化社会において、介護負担を軽減し、健康寿命を延長させるためには、サルコペニーのみならず、サルコペニック肥満の病態を明らかにし、リスク要因の解明が重要である。

加齢に伴う筋肉減少症には、栄養学的、内分泌学的、代謝的、免疫学的異常が関与し、筋運動単位の減少や筋線維の数的・質的減少による筋肉量の減少が起こり、ここに身体非活動性が相互的に影響して病態が進展すると考えられている。さらにインスリン抵抗性、慢性炎症、サイトカインの関与が筋肉減少症と肥満(特に内臓肥満)を結び付ける可能性が提唱されている。欧米の検討では、サルコペニーの評価として、二重エネルギーエックス線吸収測定法(DEXA法)による除脂肪重量の評価が主であり、サルコペニーの病態とより密接に関連する下肢筋の定量的な評価に基づいた検討はなされていない。さらに、肥満の評価もBMIやDEXAであり、メタボリック症候群に直接関連した内臓脂肪でサルコペニック肥満を評価した成績はなかった。しかし、2010 韓国のグループが Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) と称した縦断研究を国家プロジェクトとして発表しており(Diabetes Care)、一歩先んじられた感がある。さらに、韓国グループの一部は、我々と同じ方法論を採用しており、研究面での競争が進むと考えられる。

申請者の属する愛媛大学では、加齢に特化した抗加齢ドックを世界に先駆けて開設し、加齢に関連した研究を展開している。筋肉減少症を評価するために全例、大腿部のCTスキャンを実施しており、大腿四頭筋、ハムストリングの筋肉量、大腿骨密度の計測を実施している。また、臍部CTによる内臓脂肪の評価と共に、認知機能、脳萎縮、動脈硬化などを含む老年症候群に関連する様々な表現型を集積している。

これまでの検討では、サルコペニック肥満の頻度は、加齢と共に増え、75歳以上の後期高齢者では、単なる肥満よりも頻度が高くなる。サルコペニアでは、筋肉量減少に伴う機能低下が考えられる。われわれの検討でも、重心動揺の増加のリスクであることを認めている[Geriatric Gerontol Int 2010]。一方、筋肉はインスリンの主要な標的臓器であり、筋肉量の減少は、インスリン抵抗性を始めとした様々な代謝性の異常とも関連する。さらに、抗加齢ドックの検討では、サルコペニアの指標である大腿筋横断面積(CSA)が、上腕足首血圧比(ABI)や脈波伝搬速度(baPWV)と関連していることを認めた[J Hypertens 2008, Atherosclerosis 2010]。

内臓肥満と合併したサルコペニック肥満が、これらの機能障害、代謝障害、動脈硬化などサルコペニアに関連する病態をさらに悪化させる可能性がある。しかし、サルコペニック肥満の病態は、サルコペニア以上に解明されておらず、高齢者の主要な肥満形態としてその病態の理解が急がれる。

2. 研究の目的

以上の所見を背景として、本研究では、サルコペニーおよびサルコペニック肥満の定義を大腿部CTによる筋断面積(CSA)、臍部CTの内臓肥満面積計測値から定義し、検診への応用をにらみ、他の計測；大腿径などの身体計測値、インピーダンス法による筋肉率、脂肪率、超音波法による大腿部計測との関連性を検討し、より簡便な定義を検索する。

サルコペニック肥満と老化指標との関連を検討し、老年症候群としてのサルコペニア肥満の位置づけを検討する。サルコペニアおよびサルコペニック肥満の病因を生活習慣、炎症、インスリン抵抗性の面から検討する。これまでの結果をもとに、炎症性サイトカインやアディポカイン等との関連性を調べる。縦断研究を開始し、サルコペニック肥満の定義の妥当性を検討するため、転倒、骨折や要介護度などのイベントとの関連性を検討する。以上の多面的アプローチにより、サルコペニック肥満の病態を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)サルコペニック肥満の定義とフェノタイプの集積

筋肉減少関連フェノタイプとして大腿部CTによる断面筋面積(CSA)および大腿四頭筋、ハムストリングの筋面積、および筋：脂肪比を計測する。さらに、臍部CTによる内臓脂肪面積、BMIからサルコペニック肥満を定義する。サルコペニアは、若年群の大腿CSAの-1SDあるいは-2SDとし、肥満は、BMI25以上、あるいは、内臓脂肪面積100cm²とする。それぞれの組み合わせからサルコペニッ

ク肥満を定義し、老化関連要因との関連性から定義の検証を行う。

(2) 身体計測値等による筋肉量推定の構築

筋肉量の測定の最も信頼性の高い方法は、CTおよびMRIである。二重エネルギーX線吸収法(DXA)も使用されているが、これらの方法は、特別な装置や被爆の影響など、検診で実施するには不向きである。(i)大腿周囲径、ヒップ・ウエスト比、腹囲計測などの身体計測値、(ii)インピーダンス法による脂肪量、筋肉量推定値、(iii)握力などの非侵襲的な計測値から、大腿筋 CSA の近似を求めると共に、サルコペニアをこれらの指標に基づいて定義する。

(3) 老化関連因子、機能障害、臓器障害との関連性の検討

サルコペニック肥満の病態を明らかにするために、これまでに認めている重心動揺との関連性以外に、老年症候群関連フェノタイプである認知機能、脳萎縮、無症候性脳梗塞、動脈硬化指標等との関連を検討する。また、これらの指標との関連性からサルコペニック肥満の定義を検証する。

(4) 病因の検索

サルコペニアの成因と報告されているインスリン抵抗性や炎症との関連性を当該症例で検討する。レプチンやアディポネクチンなどのアディポカインに加え、Hs-CRP、IL-6、TNF- α 等のサイトカインおよび接着因子や MMP などの動脈硬化関連因子との関連性を検討する。

さらに、候補遺伝子的アプローチにより、サルコペニア感受性遺伝子の検索を行う。また、サルコペニアのモデル動物の開発を行う。

(5) 縦断研究の開始

抗加齢ドック受診者を対象として縦断研究を行う。アンケートにより、転倒、骨折、心血管病の新たな発症、要介護状態への移行と要介護度、死亡の発生を調査する。イベントとの関連性から、サルコペニック肥満の定義の検証を行う。

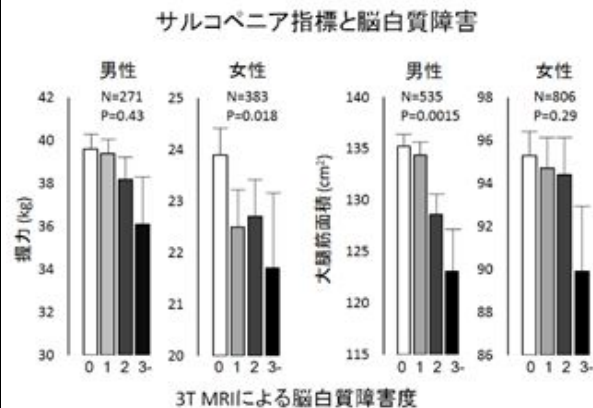
4. 研究成果

(1) **サルコペニック肥満の定義とフェノタイプの集積**：研究期間内に大腿筋 CSA データ約 1600 例、バイオインピーダンスによる骨格筋量 1400 例、握力 1000 例のデータ集積を行った。サルコペニアの定義は、筋肉量、筋力、パフォーマンスの低下であるが、予防的観点から見た場合は、パフォーマンスの低下が起こる以前に早期での検出が必要である。本研究では、サルコペニアの筋肉量に関する定義として、50 歳未満若年群の -1SD 未満および -2SD 未満の 2 つの定義による検討を加えたが、-2SD では、サルコペニアに該当する例が少なく、-1SD の定義においても、後述す

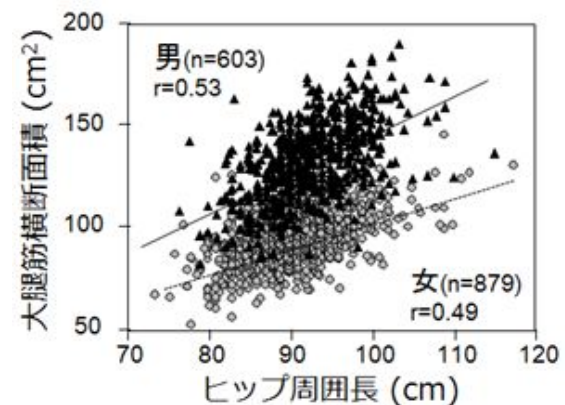
るように機能的な障害を呈しており、-1SD 未満が妥当な定義と考える。また、絶対的な定義ではなく、全集団の下位 20% をサルコペニアとする定義もあり、2 つの定義を併用している。肥満の定義は、BMI ではなく内臓脂肪面積で行っており、メタボリック症候群の基準である 100cm² が広く使用されている。しかし、これまでの検討から、サルコペニアの病態を(1)インスリン抵抗性、(2)機能低下、(3)臓器障害に分けて考えた場合、それぞれの病態ごとに最適な指標・基準が異なることを認めている。さらにこの違いは指標間のみではなく、男女間においても異なる(下図)。

(2) 身体計測値等による筋肉量推定の構築

現在までの検討において、男女ともヒップ周囲径がサルコペニアの身体計測指標として有用となる可能性を認めた[下図]。



サルコペニアのゴールド・スタンダードである大腿筋 CSA に対して、より簡便であるバイオインピーダンス法による骨格筋量と握力が代用指標になるかを検討した。それぞれ (n=1426, r=0.88, p<0.0001) および (n=902, r=0.81, p<0.0001) と極めて強い相関が得られ、それぞれ大腿筋 CSA の臨床的代用指標となると考えられた[Am J Hypertens submit]。



(3) 老化関連因子、機能障害、臓器障害との関連性の検討

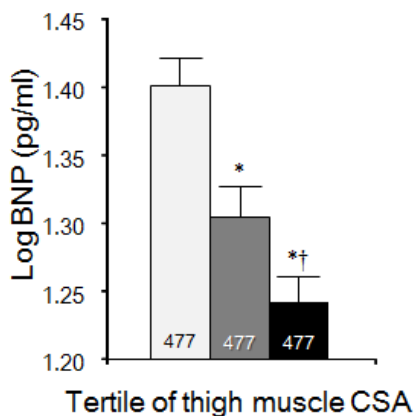
以下の関連性について検討を進めた。

代謝性異常：サルコペニアは、インスリ

ン抵抗性に影響を与え、サルコペニック肥満でインスリン抵抗性がさらに亢進していた。また、筋肉量の減少は、内臓脂肪蓄積とは独立して血中レプチン濃度高値と関連しており、サルコペニック肥満は、最もレプチン抵抗性が亢進している病態であることを認めた[PLoS One 2011]。

さらに、血中アディポネクチンと組み合わせることで、筋肉量の減少に関連したレプチン抵抗性がアディポネクチンの上昇が心血管リスクになるというアディポネクチン・パラドックスの機序に關与することを示した[Atherosclerosis 2014]。

肥満に伴って、血中 BNP 濃度の減少が認められるいわゆる肥満の BNP 抵抗性が広く認められているが、この現象の背景に、筋肉量の低下が存在することを認めた。肥満を BMI で評価した場合には、脂肪組織の増加のみではなく、筋肉量の増加も含まれており、血中 BNP 濃度低下に筋肉量増加も関連することを認めた[Am J Cardiol revised][下図]。

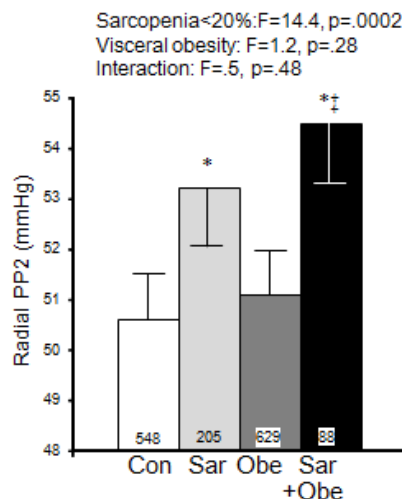


このように、サルコペニアおよびサルコペニック肥満は、インスリン抵抗性のみならず、様々な代謝的・内分泌的異常に關与し、その病態を大きく修飾すると考えられる。

機能障害：サルコペニアでは、重心動揺が大きく、内臓肥満の合併でさらに大きくなることを報告しているが[Geriatric Gerontol Int 2010]、よりサルコペニアは、より総合的な機能障害のリスクとなることを認めた。起立性低血圧、認知機能障害、骨塩減少、開眼片足起立時間短縮、および自覚的 well being の欠如を組み合わせた frailty score との関係を調べたところ、大腿筋 CSA で評価したサルコペニアは、年齢、性別で補正後にも有意な frailty score の低下と関連した($r = -0.09$, $p=0.0003$)。一方、内臓肥満は、片足持続時間短縮とは関連したが、frailty score とは有意に關連しなかった[manuscript preparation]。サルコペニアは、フレイルティの要因の一つであり、さまざまな加齢に伴う機能障害に關連していると考えられる。

臓器障害：

動脈硬化：男性においてサルコペニアは、動脈スティフネスの指標である baPWV の上昇のリスクであることを示した[Atherosclerosis 2010]。その後、さらにサルコペニック肥満が最も baPWV が亢進していることを認めて、報告した[Int J Cardiol 2012]。大腿筋 CSA を指標としたサルコペニア肥満が、単なるサルコペニア、単なる内臓肥満よりも baPWV が高値であった。しかし、中心血圧への効果を見たところ、サルコペニアが主要な規定要因であり、内臓肥満は中心血圧の上昇には効果がなかった[Int J Cardiol 2014] 下図。

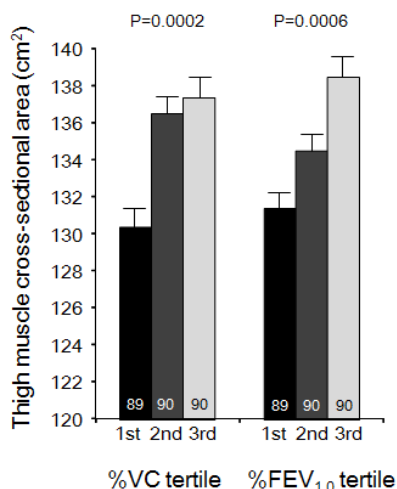


さらに、その後、大腿筋 CSA のみではなく、握力やバイオインピーダンスによる骨格筋量のサルコペニア指標でも同様の結果を認めている[Am J Hypertens submit]。サルコペニアは、心血管事故のリスク因子と報告されているが、その背景に、本研究で認められた動脈スティフネスの亢進や、中心血圧の上昇が関係していると考えられる。

微小血管病：

微小血管病の成因として動脈スティフネスの亢進や中心血圧の上昇が關連することが報告されており、これらを介して、サルコペニアやサルコペニック肥満とも關連することが考えられる。事実、大腿筋 CSA は、他の交絡因子で補正後にも、頭部 MRI で評価した白質病変と有意に關連していた[Atherosclerosis 2014]。

先に示した、サルコペニアと BNP 上昇との関係は、サルコペニア指標が心機能とも關連することを示している[Am J Cardiol revised]。さらに、呼吸機能とも關連していることを認めている。COPD 患者でサルコペニアの頻度が高いことが示されているが、我々の検討では、1 秒率のみではなく、%肺活量も大腿筋 CSA と有意な負の関係を示している。下図。

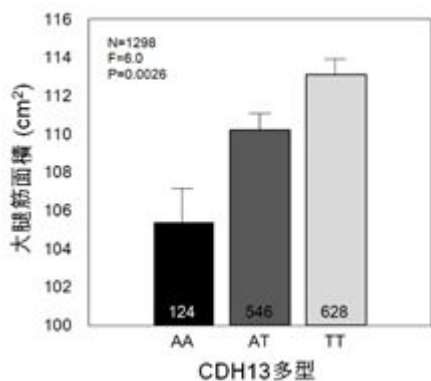


病因の検索

遺伝的要因に関して検討を加えた。肥満やインスリン抵抗性関連感受性遺伝子約100多型とサルコペニアとの関連性を検討した。KCNQ1 や CHD13[右図]を始めとして複数のサルコペニア関連遺伝子を見出している。他集団での再現性の検討を加えて、関連性を明確にする予定である。下図。

動脈硬化関連因子：動脈スティフネスと有意な関連性を認めたことより、中間形質として炎症性サイトカイン(TNF、TGF- β 、MCP-1)、接着因子(VCAM-1, ICAM-1, e-Selectin)、MMP(MMP-3, MMP-9, MMP-13)の動脈硬化関連因子との関係を調べた。9種の可溶性マーカーと、サルコペニア指標との間に、有意な相関を見出すことはできなかった。一方、内臓肥満は、炎症性サ

CHD13遺伝子多型と大腿筋面積

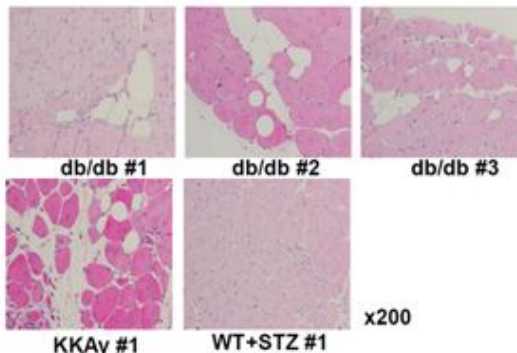


イトカインの有意な上昇に関連しており、この異常がサルコペニアに先行した可能性が考えられる。

モデル動物での検討：共同研究者の茂木らの成績であるが、肥満やインスリン抵抗性がサルコペニアに先行するという仮説を検証した。糖尿病マウス(KKAy と ob/ob)のカルディオトキシン誘導性筋損傷モデルにおいて、骨格筋内に著しい異所性脂肪沈着が出現することを見出した[下図]。すなわち、糖尿病

からサルコペニア進展に至るプロセスが、モデルにより証明された。この詳しい形成メカニズムを検討することにより、分子レベルからサルコペニア肥満の病態解明、治療法の開発を目指す。

Db/dbおよびCTx処置KKAyマウス前脛骨筋における脂肪沈着



縦断研究

ドック受診者を追跡して、心血管イベントの発症や転倒・骨折との関係を調査した。2013年末にアンケート調査を実施し、回答を得ている。研究期間内に集計が間に合わなかったが、今後、サルコペニア、サルコペニック肥満のイベント発症リスクに関する検討を行う。

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13件)

研究代表者(すべて査読あり)

1: Kohara K, (10人中) et al. Clinical Characteristics of High Plasma Adiponectin and High Plasma Leptin as Risk Factors for Arterial Stiffness and Related End-Organ Damage. Atherosclerosis 2014 In press.

2: Ohara M, Kohara K, Tabara Y, Ochi M, Nagai T, Igase M, Miki T. Sarcopenic obesity and arterial stiffness, pressure wave reflection and central pulse pressure: The J-SHIPP study. Int J Cardiol. 2014. In press. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.194.

3: Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. Endocrine. 2014;45:15-25.doi:10.1007/s12020-013-9992-0.

4: Min LJ, Mogi M (12人中) et al. Direct Stimulation of Angiotensin II Type 2 Receptor Initiated After Stroke Ameliorates Ischemic Brain Damage. Am J Hypertens. 2014 in press.

- 5: Ohshima K, **Mogi M (31人中)** et al. Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade. Hypertension 2014;63:e53-59.doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02426.
- 6: **Kohara K**, Igase M, Tabara Y, Miki T. Atherosclerotic indices for the prediction of cognitive impairment in a middle-aged to elderly general population: shimanami health promoting program study. J Am Geriatr Soc. 2012;60:1996-7. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04184.x.
- 7: Kawamoto R, **Kohara K (6人中)** et al. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio is the best surrogate marker for insulin resistance in non-obese Japanese adults. Cardiovasc Diabetol 2012;11:117.doi: 10.1186/1475-2840-11-117.
- 8: **Kohara K**. Central blood pressure and end-organ damage. Curr Hypertens Rev 2012; 8: 100-107.
- 9: Igase M, **Kohara K (8人中)** et al. Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. Menopause 2012;19:1294-9. doi:10.1097/gme.0b013e318259c04e.
- 10: Kamogawa K, **Kohara K (8人中)** et al. Potential utility of soluble p3-alcadein α plasma levels as a biomarker for sporadic Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2012;31:421-428. doi: 10.3233/JAD-2012-120601.
- 11: **Kohara K**, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Arterial stiffness in arcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIPP study. Int J Cardiol. 2012;158:146-148. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.033.
- 12: Kido M, **Kohara K (6人中)** et al. Perceived age of facial features is a significant diagnosis criterion for age-related carotid atherosclerosis in Japanese subjects: J-SHIPP study. Geriatr Gerontol Int 2012;12: 733-740.doi:10.1111/j.1447-0594.2011.00824.x.
- 13: **Kohara K**, Ochi M, Tabara Y, Nagai T,

Igase M, Miki T. Leptin in sarcopenic visceral obesity: possible link between adipocytes and myocytes. PLoS One 2011;6:e24633. doi: 10.1371/journal.pone.0024633.

〔学会発表〕(計2件)

1: **Kohara K** (Invited)
Arterial aging and sarcopenia. Presidential symposium: arterial component of age-related diseases. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seoul, Korea, June 23-27, 2013.

2: **Kohara K** (Invited)

Clinical implication of pulse wave analysis; from radial to central BP.
The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Osaka, Japan, July 3rd-7th, 2013.

〔図書〕(計4件)

1: **小原克彦**
頸動脈エコー
脂質異常症・肥満 動脈硬化
監修 荻原俊男.
メディカルレビュー社、東京
pp.106-107, 2011

2: **小原克彦**

ポリピル
高血圧療法における併用療法
檜垣実男編
フジメディカル出版、大阪、
pp.64-68, 2012

3: **小原克彦**

高齢者の高血圧
今日の循環器疾患治療指針 第3版
井上博、許俊鋭、檜垣実男、代田浩之、筒井裕之編
医学書院、東京、pp.690-692, 2013
版、荻原俊雄 監修
メディカルレビュー社、東京、2013

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小原 克彦 (Kohara Ktsuhiko)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 30260384

(2) 研究分担者

茂木 正樹 (Mogi Masaki)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 20363236