

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09796

研究課題名(和文)健康長寿を目指したフレイルに関する新規内分泌因子の探索と同定

研究課題名(英文) Identification of the factors associated with frailty in the elderly

研究代表者

浦野 友彦 (Urano, Tomohiko)

国際医療福祉大学・医学部・主任教授

研究者番号：20334386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：要介護の前段階で高齢者の活動性が低下することをフレイルと呼ぶようになった。今回、フレイルに関する因子の探索を行った。その結果、フレイルの構成要素である体重減少を抑制する因子として骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートならびに選択的エストロゲン受容体モジュレーターが有効である可能性を見出し、報告した。またフレイルの進行に関する疾患である糖尿病発症に関する液性因子としてオステオカルシンに注目し研究を行った。その結果、オステオカルシンの血中濃度が6.1 ng/mL未満では糖尿病発症のリスクが優位に高いことを見出し報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、要介護の前段階で高齢者の活動性が低下することをフレイルと呼ぶようになり、注目されている。早期にフレイルを見出し、介入することは我が国における高齢者医療費や介護負担が軽減すると期待されている。しかしながら、高齢者の活動性低下に関するメカニズムは十分明らかにされていない。その中で今回の研究成果はフレイル予防に骨粗鬆症治療薬が有効である可能性を示した。骨代謝マーカーであるオステオカルシンの血中濃度測定が糖尿病さらにはフレイルを予測するバイオマーカーとしての可能性を見出している。これら研究成果は超高齢社会を迎えている我が国における高齢者の介護負担の軽減につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Decline of body weight with aging is a major risk factor for frailty, osteoporosis and fracture. Recently, we have shown that treatments with selective estrogen receptor modulator and bisphosphonate prevented age-related weight loss. Our results suggest that selective estrogen receptor modulator and bisphosphonate treatments not only reduces the risk for incident osteoporotic fractures but also for frailty in the elderly. We also investigated whether serum osteocalcin levels are associated with the risk of incident type 2 diabetes mellitus. The group with baseline osteocalcin levels <6.1 ng/mL showed a significantly higher risk for developing diabetes mellitus than the group with baseline osteocalcin levels >6.1 ng/mL during the mean observation period. Our results indicate that a decrease in serum osteocalcin levels is associated with future development of type 2 diabetes mellitus independent of conventional risk factors.

研究分野：老年医学

キーワード：フレイル 骨粗鬆症 糖尿病 高齢者診療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者が寝たきりとなり要介護となる前段階は「フレイル」と称され注目されている。フレイルは健常な状態に復帰できる可逆性を有していることからフレイルの状態を早期に見出すことは重要である。しかしながらフレイルを早期に発見するバイオマーカーは未だ見出されていない。さらにフレイルを予防する治療薬も明らかにされていない。骨粗鬆症、変形性関節症、さらには筋肉の減少であるサルコペニアに代表されるロコモティブ症候群ならびに肥満に代表されるメタボリック症候群はフレイルの要因として重要である。したがって高齢者の活動性低下を早期に発見するため、活動性低下の要因となるロコモティブ症候群、メタボリック症候群さらには認知機能低下に関与する液性因子を明らかにし、バイオマーカーや治療標的を同定することは、超高齢社会を迎えつつある全世界において注目される研究分野である。

#### 2. 研究の目的

1)糖尿病は高齢者においてフレイルを惹起させると考えられている。近年、骨芽細胞から分泌されるオステオカルシン(OC)はインスリン抵抗性を改善させ、糖代謝を改善させることがマウスモデルにおいて示された。その後、ヒト糖尿病患者において血清 OC 濃度は対照群と比して低値となることが明らかにされた。その一方で、血清 OC の低値が糖尿病発症に直接関与するか否かは未だ明らかにされていない。今回、血清 OC 濃度と糖尿病発症との関連を解析した。

2)加齢に伴う体重減少はフレイル、サルコペニアさらには骨折に関連することが明らかにされている。臨床において骨粗鬆症の治療では選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)やビスホスホネートが広く用いられている。これら治療薬における骨量増加作用ならびに骨折抑制効果は多く報告されている。その一方で、骨粗鬆症治療が骨以外の体格に与える影響に関しては十分な報告がなされていない。今回、SERM 治療ならびにビスホスホネート治療継続後の体格特に加齢に伴う体重減少に与える影響に関して検討した。

#### 3. 研究の方法

1)登録時に糖尿病を有さず、経過中にステロイド投与などがなされなかった日本人閉経後女性 1691 名を対象とした。平均観察期間 7.6 年の経過中に 2 型糖尿病を発症した 61 名(糖尿病発症群)、ならびに 2 型糖尿病を発症しなかった 1630 名(コントロール群)において観察開始時の骨密度、体重ならびに骨代謝マーカー、HbA1c をはじめとした血中、尿中マーカーを測定した。OC は ELISA 法または IRMA 法により intact OC を測定した。HbA1c が 6.5% 以上を示し、空腹時血糖が 126 mg/dL 以上または随時血糖 200 mg/dL 以上を呈した場合に糖尿病発症とした。

2)非血縁日本人女性を対象とした。非骨粗鬆症無治療(コントロール)群ならびに SERM 治療中もしくはビスホスホネート治療中の骨粗鬆症群治療前ならびに経過観察後の骨密度、体重ならびに骨代謝マーカーをはじめとした血中、尿中マーカーを測定した。無治療ならびに SERM 治療ならびにビスホスホネート治療におけるベースラインデータから約 5 年経過したところで再度、骨密度、体重を測定した。経過観察中に新規骨折を発生した例、コントロール不良の糖尿病患者は除外した。またビタミン D3 もしくはビタミン K 併用症例は除外した。

#### 4. 研究成果

1)対象者 1691 名において、血清 OC 値と HbA1c は有意に負の相関を呈した。観察開始時の OC 濃度は糖尿病発症群で有意に低値を示した。Receiver operator characteristic (ROC) 解析により糖尿病発症における OC 濃度のカットオフ値は 6.1 ng/ml と設定された。糖尿病発症リスクをカプランマイヤー曲線と log-rank test で評価した結果、OC 値 6.1 ng/ml 未満の群では、6.1 ng/ml 以上の群と比較し、観察中に有意に 2 型糖尿病の発症が高率であった (log-rank test,  $P < 0.0001$ )。多変量 Cox 比例ハザードモデルにおいて、年齢、体格やアディポネクチン/レプチン比などで補正を行っても、OC 低値は糖尿病発症の独立した危険因子であった<sup>1)</sup>。他の骨代謝マーカー (NTX, Pentosidine) は糖尿病発症との間に有意の関連はなかった。今回 OC 低値が糖尿病発症に關与する独立した危険因子であること見出した。今回の知見は骨形成の低下が骨以外の疾患発症に關与する可能性を示唆する。

2) SERM 治療群ならびにビスホスホネート治療群では経過 5 年において腰椎骨密度の有意な上昇が認められた。骨代謝マーカーでは有意な抑制を認めた。体重に関してはコントロール群では 5 年間で 3% の体重減少が認められたのに対し SERM 治療群では有意に体重減少が抑制された<sup>2)3)</sup>。BMI に関してはコントロール群では 5 年間で 2% の減少が認められたのに対し SERM 治療群ならびにビスホスホネート治療群において、統計学的に有意に BMI 減少を抑制した。年齢や骨代謝マーカーなどで補正を行っても、SERM 治療ならびにビスホスホネート治療群は体重、BMI の減少を抑制する独立した因子であった。今回 SERM ならびにビスホスホネート治療の中期的治療が体重ならびに BMI 減少を抑制すること見出した。今回の知見は SERM ならびにビスホスホネート治療が骨以外の筋肉もしくは脂肪に作用する可能性を示唆する。今後、SERM の骨以外の運動器や脂肪に対する作用に関して詳細な検討が望まれる。

#### <引用文献>

- 1) Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 2018 Jul;36(4):470-477.
- 2) Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Uenishi K, Inoue S. Preventive effects of raloxifene treatment on age-related weight loss in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):108-113.
- 3) Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S. Bisphosphonates prevent age-related weight loss in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2018 Nov;36(6):734-740.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Urano T, Walters K.	4. 巻 20
2. 論文標題 Factors Associated With Improvement in Frailty Status Defined Using the Frailty Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Med Dir Assoc.	6. 最初と最後の頁 1647-1649.e2.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jamda.	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Urano Tomohiko, Shiraki Masataka, Kuroda Tatsuhiko, Tanaka Shiro, Urano Fumihiko, Uenishi Kazuhiro, Inoue Satoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 470～477
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-017-0857-0	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Urano Tomohiko, Shiraki Masataka, Kuroda Tatsuhiko, Tanaka Shiro, Urano Fumihiko, Uenishi Kazuhiro, Inoue Satoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Bisphosphonates prevent age-related weight loss in Japanese postmenopausal women	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 734～740
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00774-017-0891-y	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Sato Wataru, Ikeda Kazuhiro, Urano Tomohiko, Abe Yayoi, Nakasato Norie, Horie-Inoue Kuniko, Takeda Satoru, Inoue Satoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Efp promotes in vitro and in vivo growth of endometrial cancer cells along with the activation of nuclear factor- B signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0208351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0208351	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 -

1. 著者名 Takayama Ken-ichi, Suzuki Takashi, Tanaka Tomoaki, Fujimura Tetsuya, Takahashi Satoru, Urano Tomohiko, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 TRIM25 enhances cell growth and cell survival by modulating p53 signals via interaction with G3BP2 in prostate cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-017-0095-x	査読の有無 有
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 Ando Katsutoshi, Ishii Masaki, Yonenaga Akihiko, Shibasaki Koji, Yamaguchi Yasuhiro, Urano Tomohiko, Ogawa Sumito, Akishita Masahiro	4. 巻 55
2. 論文標題 The development of pneumothorax in an elderly woman during treatment for nontuberculous mycobacterium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Japanese Journal of Geriatrics	6. 最初と最後の頁 136 ~ 142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3143/geriatrics.55.136	査読の有無 有
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 Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Bisphosphonates prevent age-related weight loss in Japanese postmenopausal women.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0891-y.	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-017-0857-0.	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 該当する

1. 著者名 Migita T, Takayama KI, Urano T, Obinata D, Ikeda K, Soga T, Takahashi S, Inoue S.	4. 巻 108
2. 論文標題 ACSL3 promotes intratumoral steroidogenesis in prostate cancer cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2011-2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13339.	査読の有無 有
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 Ashikari D, Takayama K, Tanaka T, Suzuki Y, Obinata D, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Inoue S.	4. 巻 36
2. 論文標題 Androgen induces G3BP2 and SUMO-mediated p53 nuclear export in prostate cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6272-6281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2017.225.	査読の有無 有
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 Takumida H, Yakabe M, Mori H, Shibasaki K, Umeda-Kameyama Y, Urano T, Mano T, Hayashi A, Ikemura M, Ogawa S, Akishita M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Geriatr Gerontol Int	6. 最初と最後の頁 2623-2625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13174.	査読の有無 有
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 Ando K, Ishii M, Yonenaga A, Shibasaki K, Yamaguchi Y, Urano T, Ogawa S, Akishita M.	4. 巻 55
2. 論文標題 The development of pneumothorax in an elderly woman during treatment for nontuberculous mycobacterium.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Ronen Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 136-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3143/geriatrics.55.136.	査読の有無 有
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 Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Inoue S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Preventive effects of raloxifene treatment on agerelated weight loss in postmenopausal women.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab	6. 最初と最後の頁 108-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-015-0733-8	査読の有無 有
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 Yamada Y, Takayama KI, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Takahashi S, Ikeda K, Kakutani S, Urano T, Fukuhara H, Homma Y, Inoue S.	4. 巻 108
2. 論文標題 A novel prognostic factor TRIM44 promotes cell proliferation and migration, and inhibits apoptosis in testicular germ cell tumor.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 32-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13105	査読の有無 有
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 Misawa A, Takayama K, Urano T, Inoue S.	4. 巻 291
2. 論文標題 Androgen-induced Long Noncoding RNA (lncRNA) SOCS2-AS1 Promotes Cell Growth and Inhibits Apoptosis in Prostate Cancer Cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 17861-17880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.718536	査読の有無 有
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 Yamada Y, Nakagawa T, Sugihara T, Horiuchi T, Yoshizaki U, Fujimura T, Fukuhara H, Urano T, Takayama K, Inoue S, Kume H, Homma Y.	4. 巻 6
2. 論文標題 Prognostic value of CD66b positive tumor-infiltrating neutrophils in testicular germ cell tumor.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fukuda N, Nagase H, Fujimura T, Urano T, Homma Y, Aburatani H, Takahashi S, Inoue S.	4. 巻 35
2. 論文標題 Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6350-6358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/onc.2016.171	査読の有無 有
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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Takahiro SHIBA, Tamae SATO, Yohei SAWAYA, Masahiro ISHIZAKA, Akira KUBO, Kaori SADAKEYO, Akihiro YAKABI, Ko ONODA, Hitoshi MARUYAMA, Tomohiko URANO
2. 発表標題 Relationship between Mini-Nutritional Assessment short form and body composition in daycare service center
3. 学会等名 ACPT Congress 2018 (アジア理学療法学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦野友彦
2. 発表標題 教育講演：骨粗鬆症・フレイル
3. 学会等名 第83回日本泌尿器科学会東部総会教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦野友彦
2. 発表標題 日本骨代謝学会学術賞受賞講演：遺伝学ならびに老年医学からみた骨代謝研究
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 浦野友彦
2. 発表標題 シンポジウム：高齢者における骨代謝の変化が他臓器に影響を及ぼす疫学データの解析
3. 学会等名 第18回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S.
2. 発表標題 Preventive Effects of Treatment for Osteoporosis on Age-Related Weight Loss in Postmenopausal Women.
3. 学会等名 IAGG 2017 World Congress (国際老年会議) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴隆広、石坂正大、浦野友彦
2. 発表標題 通所施設利用者における栄養状態と身体的特性
3. 学会等名 全国老健大会 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S.
2. 発表標題 Serum Osteocalcin Concentration is an Independent Risk for Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Japanese Postmenopausal Women
3. 学会等名 ASBMR(アメリカ骨代謝学会) 2016 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 浦野友彦、白木正孝、黒田龍彦、田中司朗、上西一弘、井上聡
2. 発表標題 血清オステオカルシン低値は糖尿病発症の独立した危険因子である
3. 学会等名 第34回日本骨代謝学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 竹内靖博、浦野友彦	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 196 (5ページ分担当)
3. 書名 jmed 49 あなたも名医!もう悩まない!!骨粗鬆症診療 jmedmook	

〔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
研究分担者	井上 聡  (Inoue Satoshi)  (40251251)	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長   (82674)	