

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09974

研究課題名(和文) 関節リウマチの関節病変、骨粗鬆症および筋肉減弱症におけるミオスタチンの関与

研究課題名(英文) The role of myostatin for osteoporosis and cachexia in rheumatoid arthritis.

研究代表者

和田 庸子 (Yoko, Wada)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：30608534

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)：本研究では、関節リウマチ患者様における骨粗鬆症および関節リウマチ関連筋肉減弱症において、骨格筋から産生されるマイオカインの1種であるミオスタチンの関与を明らかにし、病態の解明や治療への応用を目指すことを目的とした。関節リウマチ患者98名を対象とした横断研究で、血清ミオスタチン値は体組成、骨密度や関節リウマチの疾患活動性そのものと関連していることがわかり、ミオスタチンが低値であるほど筋肉量が少なく体脂肪率が高く、骨密度が低い、いわゆるrheumatoid cachexiaの傾向を認めることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ関連筋肉減弱症は近年、転倒や骨折の原因としてはもちろん、RA患者で認められる心血管系合併症への関与から、患者の生命予後を低下させる重要な合併症として注目されている。我々は今回、関節リウマチ患者98名を対象とした横断研究で、骨格筋から産生されるマイオカインの1種であるミオスタチンの値が体組成、骨密度や関節リウマチの疾患活動性そのものと関連しており、ミオスタチンが低値であるほど筋肉量が少なく体脂肪率が高く、骨密度が低い傾向があることを明らかにした。このことから、血清ミオスタチン値のサルコペニアやフレイルの予測因子としての有用性も示唆された。

研究成果の概要(英文)：Myostatin, a member of the transforming growth factor-beta superfamily, is a potent negative regulator of skeletal muscle growth and its inactivation can induce skeletal muscle hypertrophy, while its overexpression or systemic administration causes muscle atrophy. In our project, we investigated the possible role of myostatin for altered body composition in patients with RA. From data of 98 patients with RA, we found that serum myostatin level was significantly correlated with body composition and disease activity. Patients with lower level of myostatin showed a trend of decreased skeletal muscle and increased body fat, suggesting serum myostatin as a possible biomarker for rheumatoid cachexia.

研究分野：リウマチ膠原病学

キーワード：関節リウマチ 関節リウマチ関連筋肉減弱症 骨粗鬆症 サルコペニア フレイル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) は、疾患そのものが骨粗鬆症の独立した危険因子として知られており、傍関節性骨粗鬆症と全身性骨粗鬆症を引き起こし、疼痛や運動機能障害、ひいては脆弱性骨折からの寝たきりの原因となりうる。また、RA 関連筋肉減弱症 (Rheumatoid cachexia) は転倒や骨折の原因としてはもちろん、RA 患者で認められる心血管系合併症への関与から、患者の生命予後を低下させる重要な合併症として、改めて注目されている

近年、骨格筋の収縮刺激により骨格筋由来生理活性因子“マイオカイン”が血中へ放出され、全身的な作用を及ぼす可能性が報告されている。代表的なマイオカインとして知られるミオスタチンは transforming growth factor (TGF) - ファミリーに属する分泌蛋白であり、主に骨格筋に発現・作用することで筋組織の成長と再生を負に制御することが知られている。

2015年 Dankber らは、ヒト RA 患者及びモデルマウス由来の滑膜線維芽細胞での発現と、マウス骨髄由来マクロファージを用いた in vitro の破骨細胞分化誘導過程において、ミオスタチンの発現が誘導されることを明らかにした。また、RA 滑膜線維芽細胞と破骨細胞の双方で発現誘導されたミオスタチンは、オートクライン、パラクラインに破骨細胞前駆細胞に働き破骨細胞の分化を促進していた。さらに、ミオスタチン欠損マウスまたは抗ミオスタチン抗体を投与したマウスでは、関節炎が野生型またはコントロール抗体を投与したマウスと比較して軽微であったことも示され、RA の関節病変そのものに対する関与も示唆されたことから注目を集めた。しかし実臨床での RA 患者における、ミオスタチンを始めとしたマイオカインの役割についてはまだ明らかではない。

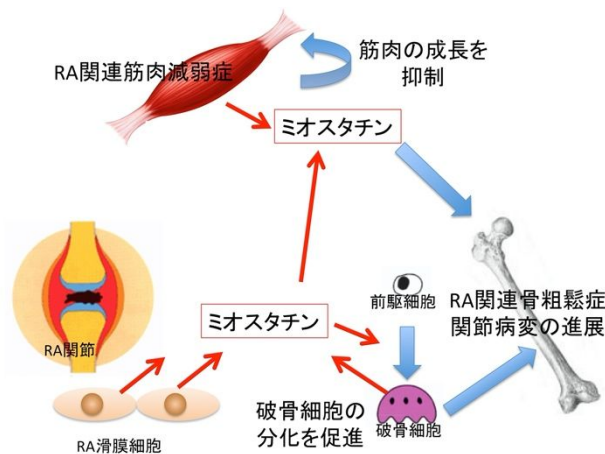


図.RAにおける、ミオスタチンを介した骨関節病変、筋肉減弱の進展機序(仮説)

## 2. 研究の目的

関節リウマチの関節病変、骨粗鬆症および RA 関連筋肉減弱症におけるミオスタチンの関与を明らかにし、病態の解明、およびミオスタチン産生抑制による治療への応用を目指すことを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)RA 患者を対象に血清ミオスタチンを測定し、同時に患者の RA 疾患活動性指標、レントゲン写真による関節病変評価、治療内容、身長、体重、BMI、筋肉量、体脂肪量、骨密度を評価し、これらの臨床的指標とミオスタチンの関連について横断的に検討する。特に治療薬によるこれらの臨床指標の傾向と、ミオスタチン値との関連について検討する。

(2) これらを経時的に経過観察し、ミオスタチン値の変化と臨床的な指標の変化の傾向との関連およびこれに与える薬物治療の影響について前向きに検討し、関節破壊、RA 関連骨粗鬆症や筋肉減弱症の危険因子としての血清ミオスタチン値の妥当性について検討する

#### 4. 研究成果

(1) 2017年4月～6月に新潟大学医歯学総合病院リウマチ膠原病内科外来で診察したRA患者のうち、同意を得た98名(男性26名,女性72名,平均年齢66歳)を対象とした横断研究を行った。バイオインピーダンス(BIA)法を用いて体組成を測定し、同時に治療内容、検査所見、疾患活動性を調査した。血清ミオスタチン値はELISA法を用いて測定し、体組成及び各臨床所見との関連を検討した。Spearman順位相関分析でRA患者の血清ミオスタチン値は骨格筋量指数(SMI)、徐脂肪量指数(FFMI)と有意な正の相関を、体脂肪率及び脂肪量指数(FMI)と有意な負の相関を、それぞれ認めた。また腫脹関節数、赤沈1時間値、およびDAS28-ESR(4)と有意な負の相関を認めた。治療内容との関連は認めなかった。ステップワイズ重回帰分析では、血清ミオスタチン値に対してFFMIが有意な正の独立因子( $\rho=0.3620$ ,  $p=0.00019$ )、DAS28-ESR(4)が有意な負の独立因子( $\rho=-0.2298$ ,  $p=0.0154$ )として、それぞれ選択された。また、女性患者のうち $FFMI < 13.82$ であった22名(低FFMI群)とそれ以外の50名(標準FFMI群)とを比較すると、低FFMI群では体脂肪率およびFMI/FFMI比が有意に高値であり、血清ミオスタチン値は有意に低値であった。これらの研究成果は2019年度の日本リウマチ学会、アメリカリウマチ学会でそれぞれ報告した。

同じコホートのうち、同意を得た83名(男性16名,女性67名,平均年齢66歳)を対象として、骨密度との関連を横断研究で検討した。二重エネルギーX線吸収法(DEXA)を用いて右大腿骨頸部骨密度、バイオインピーダンス(BIA)法を用いて体組成を測定し、同時に治療内容、検査所見、疾患活動性を調査した。また、血清ミオスタチン、IL-6、およびFGF-2値はELISA法を用いて測定した。それぞれの所見と骨密度、体組成との関連について比較検討した。Spearman順位相関分析では、RA患者の右大腿骨頸部骨密度は年齢と極めて強い負の相関を認め、骨格筋量、徐脂肪量、血清ミオスタチン値との間に有意な正の相関、体脂肪率、脂肪量指数、腫脹関節数との間に有意な負の相関を認めた。血清IL-6やFGF-2値、治療内容との関連は認めなかった。ステップワイズ重回帰分析では、右大腿骨頸部の骨密度に対して徐脂肪量が有意な正の独立因子、年齢と腫脹関節数が有意な負の独立因子として、それぞれ選択された。これらの研究成果は2020年度ヨーロッパリウマチ学会で報告した。

これらの研究から、RA患者の骨密度は既存の健常人での報告と同様に体組成と強く関連しており、マイオカインの中では血清ミオスタチン値と正の相関がみられた。すなわち、血清ミオスタチン値が低いほどRAカヘキシアおよび骨粗鬆症となる傾向が見られた。当初の仮説とは逆の結果が示されたことになるが、近年主にフレイルを合併した高齢者を対象とした研究で我々の研究と同様の結果が報告されており、RA患者においても同様に、血清ミオスタチン値のサルコペニア、フレイルの予測因子としての有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 和田 庸子
2. 発表標題 関節リウマチ患者の体組成における血清ミオスタチンの関与
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会、学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Wada
2. 発表標題 Serum myostatin in patients with rheumatoid arthritis and its correlations with body compositions and the disease activity
3. 学会等名 Annual meeting of American college of Rheumatology, 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoko Wada
2. 発表標題 Serum myostatin in patients with rheumatoid arthritis and its correlations with body compositions and the disease activity.
3. 学会等名 Annual meeting of European league against Rheumatology, 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 和田庸子
2. 発表標題 関節リウマチ患者の骨密度と体組成および血清マイオカインの関与
3. 学会等名 第64回日本リウマチ学会総会、学術集会
4. 発表年 2020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
研究 分担 者	黒田 毅  (Kuroda Takeshi)  (00372475)	新潟大学・保健管理・環境安全本部・准教授    (13101)	