

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16169

研究課題名（和文）レプチン・BDNFのサルコペニア・フレイルにおける意義

研究課題名（英文）Significance of Leptin and BDNF in Sarcopenia and Frailty

研究代表者

藏城 雅文（Kurajoh, Masafumi）

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90598319

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪組織から分泌されるレプチンは、交感神経の活性化を介し、骨吸収の促進・骨形成の抑制に寄与することが動物実験により明らかとなっている。しかしながら、レプチンとサルコペニア・フレイルとの関連は十分に明らかにはされていない。我々は、2型糖尿病患者において、様々な背景因子と独立して、血漿レプチン濃度が橈骨皮質骨厚と関連することを報告した。これらのことから、レプチンがサルコペニア・フレイルに関連することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満患者におけるサルコペニア・フレイルの発症メカニズムは明らかにされていなかったが、本研究により脂肪細胞から分泌されるレプチンの関与が明らかとなった。本研究により、肥満患者における減量をかいしたレプチン抵抗性の改善が、サルコペニア・フレイルの進展予防につながることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Animal studies have shown that leptin, secreted from adipose tissue, contributes to the promotion of bone resorption and suppression of bone formation through activation of the sympathetic nervous system. However, the relationship between leptin and sarcopenia/frailty has not been fully elucidated. We reported that plasma leptin concentrations are associated with radial cortical bone thickness in type 2 diabetic patients, independent of various background factors. These results indicate that leptin is associated with sarcopenia and frailty.

研究分野：代謝内分泌

キーワード：レプチン サルコペニア フレイル

### 1. 研究開始当初の背景

レプチンは主に内臓脂肪より分泌され、中枢神経系を介し食欲を抑制し、熱産生を促進しますが、内臓脂肪が蓄積すると、レプチン濃度は上昇するものの、レプチン抵抗性によりその作用が減弱します。我々の解析でも、内臓脂肪面積と血漿レプチン濃度は有意な正の相関関係を示していました(kurajoh M et al. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:117)。

神経栄養因子の一つである BDNF は主に中枢神経系細胞より分泌され、神経新生や神経発達に寄与するだけでなく(EMBO J. 2000;19:1290-300)、食欲抑制、熱産生作用を有しています(Endocrinology. 2005;146:5612-20)。血漿 BDNF 濃度は肥満度と関連し(PLoS One. 2010;5:e10099)、糖尿病患者では有意に低値を呈している(Diabetologia. 2007;50:431-8)ことを報告してきました。

我々は、内臓脂肪蓄積患者で認められる自律神経障害に、レプチンが関与し(kurajoh M et al. Cardiovasc Diabetol. 2015;14:117)、またレプチンによる自律神経機能調整を介した疲労への関与(kurajoh M et al. Psychoneuroendocrinology. 2016;74:7-12)を明らかにしました。一方 BDNF が、生活習慣病患者において自律神経機能を調整し、夜間血圧変動障害、睡眠機能障害に関与することを示し(Kadoya M, Kurajoh M et al. PLoS One. 2014;9:e105977) (Kadoya M, Kurajoh M et al. PLoS One. 2016;11:e0155116)、レプチン・BDNF による自律神経調整機構及び、自律神経機能調節を介した疲労度・夜間血圧変動・睡眠障害への関与を明らかにしてきました。

サルコペニア(筋力・筋肉量の減少)、フレイル(栄養障害、虚弱)は高齢者のみならず、肥満・糖尿病を代表とする生活習慣病患者でも高頻度に見られ、転倒、骨折、入院、心血管イベントの危険因子であり、その病態解明は生活習慣病患者において最も重要な臨床課題の一つである。応募者の研究グループは、これまで透析患者を対象に、血清マグネシウム濃度、筋肉量と筋肉の質との関係(Inaba M, Kurajoh M et al. Clin Nephrol. 2010;74:266-72) (Okazaki H et al. Magnes Res. 2013;26:182-7)、筋肉の質と全死亡との関係(Yoda M et al. Biomed Pharmacother. 2012;66:266-70)を報告し、サルコペニア・フレイルの病態解明・意義について検討をおこなってきました。しかしながら、生活習慣病患者における、サルコペニア・フレイルの発症・進展メカニズムは明らかではありませんでした。

アドレナリンシグナルが骨格筋の構造・機能の保持に重要な役割を果たし、サルコペニアとの関連が示されている(Physiol Rev. 2008;88:729-67)。また自律神経機能障害を有する症例では、フレイルの有病率が有意に高いことが示されています(J Am Geriatr Soc. 2008;56:1698-703)。

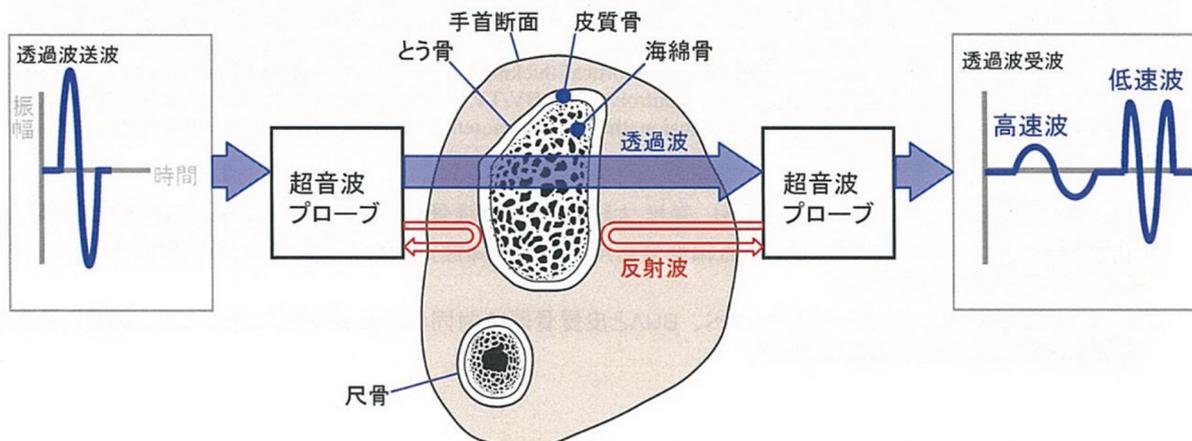
これらの背景から、生活習慣病患者では、レプチン濃度の上昇、BDNF 濃度の低下により、自律神経機能障害を来し、サルコペニア・フレイルの発症に関与するのではないかと想起しました。

### 2. 研究の目的

本研究では、生活習慣病患者におけるサルコペニア・フレイルの発症・進展に、レプチン・BDNF が自律神経機能障害を介して寄与するという仮説を証明し、そのメカニズムを明らかにすることが目的でありました。

### 3. 研究の方法

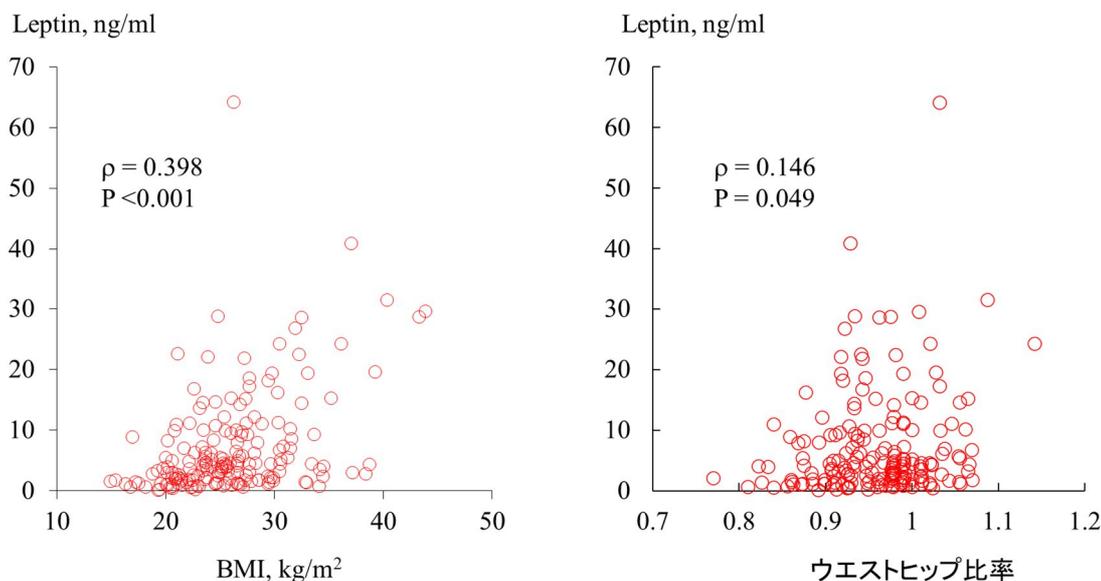
大阪市立大学医学部附属病院生活習慣病・糖尿病センターに入院された、2型糖尿病患者 182 名(男性 93 名、女性 89 名)を対象に、2波検出型超音波骨密度計(LD-100®)(以下)を用い、骨指標(橈骨遠位端皮質骨厚および海綿骨骨密度)を測定した。肥満度と皮質骨厚の関係と、血中レプチンの関与を単回帰・重回帰分析により検討した。



#### 4. 研究成果

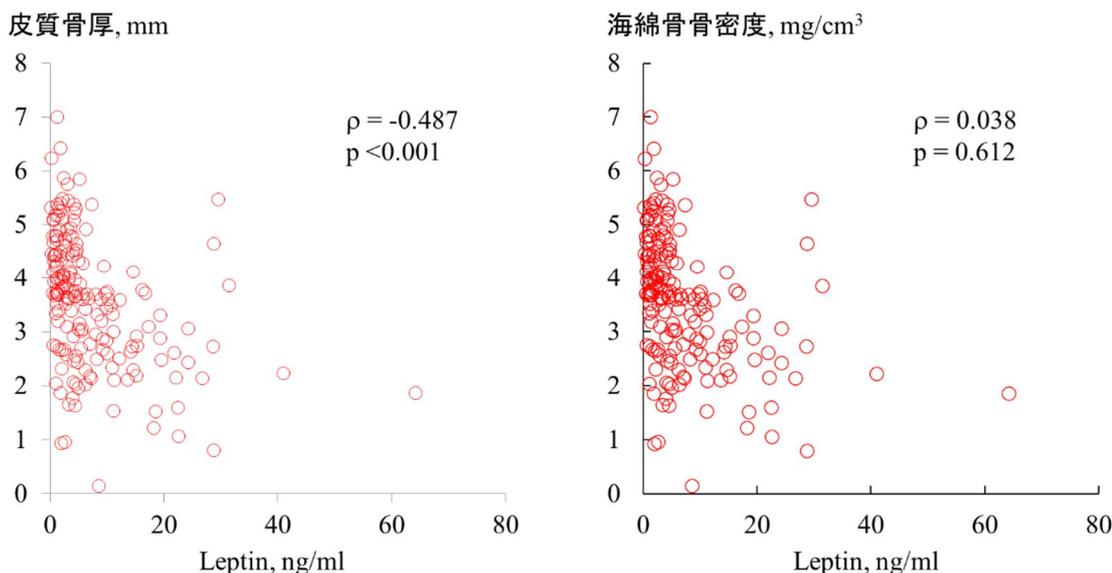
BMI、ウエストヒップ比、レプチン濃度、海綿骨骨密度、皮質骨厚の中央値はそれぞれ、25.4 kg/m<sup>2</sup>、0.97、4.2 ng/mL、167.6 mg/cm<sup>3</sup>、3.68 mmであった。BMI ( $\rho = 0.398$ ,  $p < 0.001$ )、ウエストヒップ比( $\rho = 0.146$ ,  $p = 0.049$ )は、レプチン濃度と有意な正の相関関係を認めた(図2)。

図1



レプチン濃度は皮質骨厚と有意な負の相関関係を認めたが( $\rho = -0.487$ ,  $p < 0.001$ )、海綿骨骨密度とは有意な相関関係を認めなかった( $\rho = 0.038$ ,  $p = 0.612$ )(図3)。

図2



BMIは、年齢、性別、糖尿病罹病期間、アルブミン濃度、eGFR、握力、Whole-PTHと独立して、皮質骨厚( $\rho = -0.158$ ,  $P = 0.005$ )と有意な負の関連性を示した。本重回帰モデルにレプチン濃度を加えると、BMIの有意な関連性は消失し、レプチン濃度は皮質骨厚( $\rho = -0.237$ ,  $P < 0.001$ )と独立した有意な負の関連性を示した。さらに、ウエストヒップ比の共変量への追加を行っても、レプチン濃度は皮質骨厚( $\rho = -0.243$ ,  $P < 0.001$ )と独立した有意な負の関連性を示した(表1)。なお、レプチン濃度と皮質骨厚との関連性に、性別による交互作用は認めなかった( $P$  for interaction=0.596)。

肥満度と橈骨皮質骨厚との間に有意な負の関連性が示され、この関連性に血中レプチン高値が関与した。2型糖尿病患者において、肥満に起因する高レプチン血症は、橈骨皮質骨厚の菲薄化に寄与することが示唆された。

本研究により脂肪細胞から分泌されるレプチンの本研究により、サルコペニア・フレイルへの関与が明らかとなった。本研究により、肥満患者における減量をかいしたレプチン抵抗性の改善が、サルコペニア・フレイルの進展予防につながることを示唆された。

表 1

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
年齢	-0.321	<0.001	-0.370	<0.001	-0.336	<0.001	-0.340	<0.001
性別 (男/女, 1/0)	0.314	<0.001	0.412	<0.001	0.319	<0.001	0.296	<0.001
Log (糖尿病罹病期間+ 1)	-0.009	0.867	-0.041	0.487	-0.011	0.845	-0.010	0.865
HbA1c	0.069	0.203	0.061	0.276	0.066	0.228	0.061	0.263
Albumin	0.090	0.103	0.059	0.299	0.088	0.112	0.091	0.103
eGFR	-0.260	<0.001	-0.275	<0.001	-0.264	<0.001	-0.260	<0.001
握力	0.236	0.001	0.257	<0.001	0.241	0.001	0.251	<0.001
Whole PTH	-0.074	0.190	-0.050	0.393	-0.072	0.205	-0.066	0.246
Log leptin	<b>-0.258</b>	<b>&lt;0.001</b>			<b>-0.237</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.243</b>	<b>&lt;0.001</b>
BMI			<b>-0.158</b>	<b>0.005</b>	-0.039	0.541	-0.069	0.340
ウエストヒップ比率							0.054	0.393
Adjusted R <sup>2</sup> /p	0.587/	<0.001	0.557/	<0.001	0.586/	<0.001	0.585/	<0.001

Masafumi kurajoh et al. J Diabetes Investig. 2020;11(1):174-183.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kurajoh Masafumi, Inaba Masaaki, Motoyama Koka, Kuriyama Nagato, Ozaki Etsuko, Koyama Teruhide, Yamada Shinsuke, Morioka Tomoaki, Imanishi Yasuo, Emoto Masanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Inverse association of plasma leptin with cortical thickness at distal radius determined with a quantitative ultrasound device in patients with type2 diabetes mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 174 ~ 183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13071	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藏城雅文、元山宏華、栗山長門、尾崎悦子、小山晃英、山田真介、森岡与明、今西康雄、絵本正憲、稲葉雅章
2. 発表標題 2型糖尿病患者における肥満度と橈骨皮質骨厚菲薄化の関連 - 血中レプチンの関与 -
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藏城雅文、元山宏華、栗山長門、小崎悦子、小山晃英、山田真介、森岡与明、今西康雄、絵本正憲、稲葉雅章
2. 発表標題 2型糖尿病患者における血漿レプチン濃度と橈骨皮質骨厚との関連
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------