

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07915

研究課題名(和文)慢性炎症をきたす持続感染症とサルコペニアとの関連の解明

研究課題名(英文)The association between sarcopenia and chronic infection

研究代表者

山梨 啓友 (Yamanashi, Hiroto)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：60709864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：サルコペニアは高齢者の骨格筋量およびその機能低下を表す疾患概念であり、高齢化が進行する日本において喫緊な課題である。本研究は、慢性炎症をきたす持続感染症とサルコペニアとの関連についての研究である。長崎県五島市のNagasaki Islands Studyに研究同意した地域在住成人を対象に、持続感染症としてHuman T-cell lymphotropic virus type-1(HTLV-1)ウイルスの血清抗体価を測定した。2017年から2019年にかけての2811人の40歳以上の成人を対象に解析を行なった。結果として、HTLV-1感染とサルコペニアが有意に相関していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、無症候性HTLV-1感染症がサルコペニアと関連していることが明らかとなり、無症候性HTLV-1のスクリーニングや早期発見はこれまで報告されてきた動脈硬化や歯周病のみならず、サルコペニアの発症や進展に関わることが示唆された。この成果はサルコペニアの病態を明らかにすることはもちろん、HTLV-1に関連したサルコペニアを予防していくという新たな視点を提起した。今後、予防法の開発をはじめ、新たな研究分野の創生や介護予防等に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia is characterized by a progressive skeletal muscle disorder that involves the loss of muscle mass and low muscle strength, which contributes to increased adverse outcomes. Few studies have investigated the association between chronic infection and sarcopenia. This study aimed to examine the association between human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) and sarcopenia. We conducted a cross-sectional study and enrolled 2,811 participants aged 40 years or over from a prospective cohort study in Japanese community dwellers during 2017-2019. HTLV-1 was associated with sarcopenia among community-dwelling adults. Active surveillance and early detection of asymptomatic HTLV-1 infection might be beneficial to reinforce countermeasures to inhibit the progress of HTLV infection-associated sarcopenia.

研究分野：総合診療学

キーワード：サルコペニア

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者の身体機能低下は、長期間の医療的ケアや介護を必要とする重要な健康問題であり、2016年10月に新たな疾患概念であるサルコペニアとして新規分類採用された(国際疾病分類第10版)(Cao L, et al. J Am Med Dir Assoc. 2016.)。サルコペニアは、進行性の骨格筋量が低下する病態として1989年にRosenbergによって提唱され、筋肉量と筋力の低下と定義された(Rosenberg IH. Am J Clin Nutr 1989.)。日本や欧米の研究では、サルコペニアは健常高齢者の10-22%と高頻度に見られ、高齢者で生じる転倒、骨折、日常生活動作の機能低下、死亡のリスクであると報告された(Yamada M, et al. J Am Med Dir Assoc. 2013., Rolland Y, et al. J Nutr Health Aging. 2008.)。サルコペニアを引き起こし悪化させる要因は、一次および二次に分類される。既知の危険因子には、加齢に関連する性ステロイドホルモンおよびサイトカインの変化、遺伝的感受性(原発性サルコペニア)、身体的不活動、喫煙、低1,25-OHビタミンD、低栄養摂取、低タンパク質摂取、およびアテローム性動脈硬化症(続発性)が含まれる。しかし、感染症がサルコペニアの発症・進展に寄与するかどうかについては検討されていない(Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing. 2010.)。

最近の研究では、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の地域コホート研究で、サルコペニアが頻度が高いことが報告された。315人のHIV感染症群と対照群の横断研究では、サルコペニアはHIV感染症群でより多かった。しかし、HIV感染を除いて、慢性感染とサルコペニアとの関連を調査した研究はなかった。一方、Chlamydia pneumoniae、サイトメガロウイルスなどの持続感染症による慢性炎症が動脈硬化を惹起することは様々な基礎・臨床研究で明らかとなっている(Arcari CM, et al. Clin Infect Dis. 2005., Mayr M, et al. Circulation. 2000.)。こうした疫学研究においては、動脈硬化の指標としては、脳卒中や虚血性心疾患との関連が実証され、有用性が確立された指標である頸動脈内中膜複合体厚 Carotid intima-media thickness (CIMT)を用いている。CIMTはBモード超音波検査で非侵襲的に動脈硬化病変を評価でき、CIMTの肥厚は虚血性心疾患、脳血管疾患のリスクであることが判明している(Chambless LE, et al. Am J Epidemiol. 1997., O'Leary DH, et al. N Engl J Med. 1999.)。

ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)は、成人T細胞白血病、HTLV-1関連脊髄症/熱帯性痲痺、多発性筋炎、皮膚筋炎などの疾患を引き起こすことが示された最初のレトロウイルスである。HTLV-1に感染したCD4陽性Tリンパ球は、炎症性筋障害のある患者の筋肉に浸潤し、TAX遺伝子に対する細胞傷害性Tリンパ球の免疫反応は、腫瘍壊死因子と筋肉における細胞傷害を誘発する。しかし、無症候性HTLV-1キャリアーの筋肉における傷害性については検討されていない。研究者らの行ったコホート研究では、持続感染症である無症候性Human T-cell leukemia virus-1(HTLV-1)感染症は、動脈硬化のリスク因子であることを明らかにした。HTLV-1感染症は動脈硬化リスク因子を調整後にも平均CIMTとの有意な正の相関を認めた( $r=0.08$ ,  $p=0.015$ )(Yamanashi H, et al. Clin Infect Dis. 2018.)。

これらの結果からは、持続感染症が慢性炎症を介して動脈硬化性病変の進展、さらにはサルコペニアを進行させる因子である可能性が示唆される。HTLV-1感染によって引き起こされる慢性炎症は、骨格筋と筋力に負の影響を与えるという仮説を立てた。しかしながら、先行研究においてサルコペニアと持続感染症を調査した報告はなく、この病態については未解明である。

## 2. 研究の目的

この研究の目的は、HTLV-1感染とサルコペニアの間に関連性があるかどうかを調査し、慢性炎症がサルコペニアに関連しているかどうかを地域住民を対象とした前向きコホート研究において明らかにすることであった。

## 3. 研究の方法

長崎大学大学院先進予防医学共同専攻の7講座が長崎県五島市で進行中のNagasaki Islands Study(NaIS)に研究同意した地域在住の40歳以上の成人2,811名(2017-2019年度)を対象とした。持続感染症の指標としては、動脈硬化との関連が先行研究で明らかとなったHuman T-cell lymphotropic virus type-1(HTLV-1)ウイルスの血清抗体価(化学発光酵素免疫アッセイ、CLEIA法)を用いた。HTLV-1の確認検査として(real-time RT-PCRないしwestern blotting)を用いた。また、サルコペニアの指標としては、長期予後との関連が実証された握力(Cruz-Jentoft AJ, et al. Age Ageing. 2010.)、四肢筋肉量のマーカーとして国際的なコンセンサス

となった骨格筋量指標 Skeletal muscle index (SMI)を用いた。握力が男性で 26kg 未満、女性で 18 kg 未満、SMI が男性で 7.0 kg / m<sup>2</sup> 未満、女性で 5.7 kg / m<sup>2</sup> 未満の患者は、アジアのカットオフ値を使用してサルコペニアと診断した。

統計解析は、HTLV-1 持続感染の有無で、各変数の平均値または比率の差を、連続変数(年齢、身長、体重、BMI、握力、ASM、身体活動、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、高感度 C 反応性タンパク質および白血球数)の Wilcoxon 順位和検定を使用して分析し、カテゴリ変数(性別、サルコペニア、喫煙状態、飲酒状態、降圧薬の使用、血糖降下薬の使用、脂質低下薬の使用)については McNemar カイ 2 乗検定を用いた。握力と ASM を連続変数としての単変量線形回帰分析をした。次に、握力低値、SMI 低値、サルコペニアについてロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティック回帰分析では、年齢、BMI、SBP、HbA1c、LDL、身体活動(連続変数)、性別(二分変数)および喫煙と飲酒の状態(カテゴリ変数)による調整を行った。

#### 4. 研究成果

平均年齢 70 歳(標準偏差 ± 10.0 歳)の 2,811 人の参加者のうち、CLEIA 法で 502 人(18%)の HTLV-1 感染者を認めた。この 502 人の参加者のうち 488 人からのサンプルでは、リアルタイム PCR (RT-PCR)を行った。474 人が HTLV-1 陽性であり、14 人が RT-PCR 陰性であった。さらに、RT-PCR 陰性の場合、ウエスタンブロッティングを行い、3 例が陽性、1 例は陰性、1 例は不確定であり、Innogenetics ラインイムノアッセイは 7 例が陽性、1 例が不確定、1 例が陰性であった。RT-PCR、ウエスタンブロッティング、またはイノジェネティクスラインイムノアッセイによって HTLV-1 が陽性であった 484 人(17%)の参加者を対象に解析を行った。

HTLV-1 に非感染者と比較して、HTLV-1 感染者では、男性の割合が低く(29.1% vs 39.8%、 $P < 0.001$ )、年齢が高く(平均年齢 74.0 vs 69.4、 $P < 0.001$ )、体重は低く(55.6kg 対 57.8kg、 $P < 0.001$ )、握力は低く(24.7kg 対 28.4kg、 $P < 0.001$ )、ASM は低く(15.4kg 対 16.5kg、 $P < 0.001$ )、降圧剤服用の割合が高かった(50.6% 対 40.7%、 $P < 0.001$ )。BMI、血糖降下薬使用の割合、脂質低下薬使用、身体活動、収縮期血圧、HbA1c、HDL コレステロール、中性脂肪、高感度 C 反応性タンパク質、および白血球数は、HTLV-1 感染者と HTLV-1 非感染者の間で違いはなかった。

単変量線形回帰分析では、HTLV-1 感染はサルコペニアと正の関連があった( $\beta = 0.09$ 、 $P < 0.001$ )。標準化係数は、年齢、降圧薬の使用、血糖降下薬の使用、収縮期血圧および白血球数と正の相関があり、男性、身長、体重、BMI、喫煙と飲酒の状態、拡張期血圧、HDL コレステロールと負の相関があった。ロジスティック回帰分析では、HTLV-1 感染は握力低下と有意に関連していた(オッズ比[OR] 2.06、95%CI 1.62-2.62、 $P < 0.001$ )。この関連は、年齢、性別、BMI、身体活動、収縮期血圧、HbA1c、LDL コレステロール、および喫煙と飲酒状態の調整後も有意であった(調整 OR [aOR] 1.35、95%CI 1.04-1.76、 $P = 0.024$ )。HTLV-1 感染は SMI と関連していた(OR 1.24、CI 1.01-1.53、 $P = 0.040$ )が、この関連は多変量による調整後は、有意ではなかった(aOR 1.11、95%CI 0.87-1.40、 $P = 0.402$ )。HTLV-1 感染はサルコペニアと有意に関連しており(OR 2.12、95%CI 1.54-2.92、 $P < 0.001$ )、多変量による調整後も有意であった(aOR 1.46、95%CI 1.03-2.07、 $P = 0.034$ )。

本研究は、無症候性 HTLV-1 感染がサルコペニアの危険因子であることを示した。サルコペニアは、HIV 感染の新たな問題として認識されてきた。米国の 7,000 人以上の HIV 患者を対象とした多施設エイズコホート研究では、HIV 感染者は、非感染対照者と比較して握力と歩行速度が急速に低下したことが報告された。これらの研究において、身体機能低下の背景メカニズムは、C 型肝炎ウイルスの同時感染、糖尿病、慢性腎臓病、または末梢神経障害に誘発された炎症に起因する可能性があることを示唆した。マレーシアの横断研究では、HIV 感染者は、HIV 非感染者よりもサルコペニアの割合が高かった。その研究では、研究代表者らは HIV 感染者のサルコペニア感受性が高いことは慢性免疫活性化と炎症に関連していることを示唆した。抗レトロウイルス療法下の症候性 HIV 感染とは対照的に、本研究の参加者は HTLV-1 感染の無症候性キャリアであり、ウイルス療法による治療は受けていなかった。したがって、本研究では HTLV-1 感染とサルコペニアとの関連において薬剤性の慢性炎症は認めなかった。しかし、研究結果からは、HTLV-1 感染は無症候性の段階においてもサルコペニアの累積的リスクを持っている可能性が示唆された。

本研究の限界は、横断的研究であるため、因果関係を検証することができない点である。また第二に、各参加者の感染期間に関するデータがない点である。サルコペニアの進行に対する HTLV-1 感染の影響は累積的であると考えられるため、感染期間の違いが結果にバイアスをかける可能性がある。第三に、研究参加者は健康な地域住民から募集されたが、HTLV-1 感染患者と多発性筋炎または皮膚筋炎の合併の可能性を否定できない。

結論として、HTLV-1 は日本の地域在住者においてサルコペニアと関連していた。HIV 感染と同様に、無症候性 HTLV-1 感染の積極的なサーベイランスと早期発見は、HTLV-1 感染に関連したサルコペニアの進行を予防、低減する施策に資する可能性がある。

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 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamanashi Hiroto, Nobusue Kenichi, Nonaka Fumiaki, Honda Yukiko, Shimizu Yuji, Kawashiri Shin-Ya, Izumida Mai, Kubo Yoshinao, Tamai Mami, Nagata Yasuhiro, Yanagihara Katsunori, Kulkarni Bharati, Kinra Sanjay, Kawakami Atsushi, Maeda Takahiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Human T-cell lymphotropic virus type-1 infection associated with sarcopenia: community-based cross-sectional study in Goto, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 15504 ~ 15513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.103736	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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	延末 謙一 (Nobusue Kenichi)  (20823272)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教  (17301)	
研究分担者	前田 隆浩 (Maeda Takahiro)  (40284674)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授  (17301)	
研究分担者	高橋 健介 (Takahashi Kensuke)  (40567294)	長崎大学・病院(医学系)・助教  (17301)	
研究分担者	中道 聖子(中山聖子) (Nakamichi Seiko)  (60457520)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授  (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	泉田 真生  (Izumida Mai)  (90567299)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教    (17301)	

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