

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10485

研究課題名（和文）血清CTRP3低値は骨粗しょう症や脆弱性骨折の発症リスクを高めるか

研究課題名（英文）Does low level of serum CTRP3 increase the risk of osteoporosis and fragility fractures?

研究代表者

藤田 裕規 (Fujita, Yuki)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10330797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：近年、新たに発見されたたんぱく質であるCTRP3が骨代謝（古くなった骨が破骨細胞によって壊され、その壊された部位を骨芽細胞が修復し、新しい骨に作り替えること）に関与することが報告された。そこで今回、地域在住の男性において、CTRP3が骨密度と関連し、骨折に影響を与える因子であるのかを検討した。その結果、CTRP3の血液中の濃度が高い程、骨代謝の指標であるオステオカルシンやTRACP-5bの血液中の濃度が低下する傾向がみられた。しかしながら、腰椎骨密度と大腿骨骨密度との関係は見られず、新たな骨折の発症を予測することは示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

支援・介護が必要となる主な原因に骨折・転倒があり、骨折予防対策は公衆衛生上も医療経済上も極めて重要な対策課題と言える。これまで女性における研究や対策は多くなされているが、男性の骨折に関する研究は決定的に不足している。今回の男性における研究成果では、血清CTRP3濃度が骨折を予測することは示されなかったが、骨代謝には何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。このことから、CTRP3が骨粗しょう症の予防や治療に有用な新たな物質であると期待されている。

研究成果の概要（英文）：Adipocytokines secreted by mast cells are known to be associated with obesity. C1q/tumor necrosis factor (TNF)-related protein (CTRP) was identified, and 15 types of the CTRP family have been discovered. Some of these have been reported to have adiponectin-like effects and have protective effects against type 2 diabetes and inflammation. It was reported that CTRP3 is protein a recently discovered is involved in bone metabolism (old bone is destroyed by osteoclasts, and osteoblasts repair the destroyed area and regenerate it into new bone). Therefore, we investigated whether CTRP3 is related to bone mineral density and is a factor that influences fractures in community-dwelling men. The results showed that the higher level of serum CTRP3 tended to the lower level of serum osteocalcin and TRACP-5b, which are indicators of bone metabolism. However, no relationship was found between lumbar vertebral BMD and femoral BMD, and it was not shown to predict the occurrence of new fractures.

研究分野：疫学

キーワード：骨粗鬆症 アディポサイトカイン 男性

1. 研究開始当初の背景

肥満細胞から分泌されるアディポサイトカインは肥満症と関連していることが知られており、特に、アディポネクチンは、2型糖尿病、高血圧や動脈硬化性疾患に対して防御的に働いている。2000年頃には、アディポネクチンに構造が類似したC1q/tumor necrosis factor (TNF)-related Protein (CTRP)が同定され、現在では15種類のCTRPファミリーが見つかっている。これらのいくつかはアディポネクチン様作用をもち、2型糖尿病や炎症に対して防御作用を有することが報告されている。近年、CTRPファミリーのCTRP3が骨代謝と関係することが報告された。In vivoにおいてCTRP3は破骨細胞分化誘導因子(RANKL)誘導性の破骨細胞発生のNegative regulator(抑制的調節因子)として作用していることが報告された(1)。骨は、破骨細胞と骨芽細胞の二つの細胞が一生涯を通じて骨の代謝回転を行い、常に古い骨から新しい骨へと入れ替わり、骨の強度が維持されている。破骨細胞の源は、造血幹細胞で、ホルモン等の刺激を受けて、破骨細胞に分化する。分化した破骨細胞は、骨質が劣化した古い骨の表面に付着し、種々の酵素や酸で骨のカルシウムやコラーゲンを溶かし、骨を吸収(除去)する。除去されたカルシウムは再び血管を通り体内へと運ばれていく。骨が吸収された部位には骨芽細胞が誘導され骨形成が行われる。このような骨のリモデリングサイクルのバランスが崩れると、骨の強度に影響が表れる。高齢者における骨強度の低下の要因の一つとして、骨のリモデリングサイクルにおいて、骨吸収や骨形成の両方が低下しているが、骨形成よりも骨吸収(骨を壊す力)が強く作用し、結果として骨量はゆるやかに減少すると考えられている。CTRP3は破骨細胞分化誘導因子(RANKL)誘導性の破骨細胞発生を抑制し、骨吸収を低下させ、結果として骨量や骨密度の低下を抑制すると考えられる。そのため、CTRP3が低下すると、破骨細胞発生が過剰に起こり、骨形成よりも骨吸収が強く作用し、骨量の減少へとつながることが予想される(仮説)。ヒトを対象とした先行研究を見ると、病院患者の閉経女性384人を対象とした症例対照研究では、血清中のCTRP3濃度は骨密度と正の相関を示し、血清中のCTRP3濃度が高いほど、骨粗しょう症患者の頻度が低いことを報告している(2)。その他に、原発性副甲状腺機能亢進症と診断された患者53人と健常者30人を対象とした症例対照研究が行われた。その結果、血清中のCTRP3濃度は、健常者群よりも患者群で有意に低かった。さらに、患者群を骨粗しょう症の有無で2群に分け比較したところ、血清中のCTRP3濃度は、骨粗しょう症無し群よりも有り群で有意に低いことを報告している(3)。現在、CTRP3と骨粗しょう症に関する疫学研究的報告はこの2報のみである。これらの先行研究はいずれも断面研究であるため、血清中のCTRP3濃度が低下したために骨密度が低下したのか、骨密度が低下したためにCTRP3濃度が低下したのか、原因と結果の時系列、いわゆる関連の時間性を証明することができない。また、いずれも患者を対象とした研究であるため、健常者においてはどうかのことが不明であり、結果を一般化することができない。このように、ヒトにおいてもCTRP3は骨粗しょう症と関係する因子である可能性が高いこと期待されるが、予防や治療へ応用するには全くエビデンスがないと言えるのが現状である。

2. 研究の目的

地域在住の男性集団において、「血清中のCTRP3は骨量や骨密度と関連し、脆弱性骨折に影響を与える因子であるのか」について検討する。言い換えると、「血清中のCTRP3濃度の低下は、骨量や骨密度を低下させ、脆弱性骨折を引き起こすリスク要因であるのか」ということを検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究は、ベースライン調査時点において65歳以上の一般住民男性2174人を対象とした前向きコホート研究である。本調査では、ベースライン調査から、5年毎に追跡調査を行った。追跡調査に参加しなかった者については、ベースライン調査時に入手した住所・電話番号を用いて、郵送と電話調査で、アウトカムである骨折、心血管疾患、糖尿病の発症状況、要介護の有無、生死、死亡の場合は死因を調査する。

(2) 身体能力や日常生活動作能力、生活習慣、病歴、薬歴等に関するアンケートを行う。アンケートの内容に関しては、対象者とインタビュー形式で聞き取りをするものであり、侵襲を伴うものではない。

(3) 歩行や筋力などの身体運動能力の測定および身長・体重・腹囲の測定を実施する。

(4) ベースライン調査時に採血を行い、血清を-80℃で凍結保存した。この保存血清を用いて、CTRP3濃度をEnzyme-Linked Immuno Sorbent Assayにより測定する。また、骨代謝マーカーであるオステオカルシン(OC)、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ(TRACP-5b)を測定する。

(5) 骨密度は、2重X線吸収法(ホロジック社製 QDR4500A)により、腰椎と大腿骨近位部の骨密度を測定する。測定精度はいずれも約1.2%、被曝量は全体で10 μ Sv以下である。

(6) 新規骨粗鬆症性骨折の判定は、50歳以上で、痛みがあって医療機関を受診し、医師がX線撮影を用いて診断した骨折の内、高度外力によらない頭蓋、手指、下腿以下以外の骨折とする。

4. 研究成果

(1) 血清 CTRP3 と体格、骨代謝マーカー、骨密度との関係 (表1)

血清 CTRP3 濃度を三分位値で分け、三つのグループを作成した。グループ毎の調査参加者の特徴を表1に示した。グループ間の平均値の差の検定には分散分析を用いた。身長、体重、BMIの体格指標においては、グループ間の差は見られなかった。成熟骨芽細胞が産生・分泌する代表的な非コラーゲン蛋白であるOCに関しては、グループ間に差がみられた。また、骨吸収マーカーであるTRACP-5bにおいてもグループ間に差がみられた。しかしながら、腰椎骨密度と大腿骨骨密度に関しては、グループ間の差は見られなかった。

表1

	血清CTRP3									
	第一分位群			第二分位群			第三分位群			p値
	人数	平均 \pm 標準偏差		人数	平均 \pm 標準偏差		人数	平均 \pm 標準偏差		
年齢(歳)	407	74.0 \pm 5.2		408	72.8 \pm 5.1		407	74.2 \pm 5.6		<0.01
身長(cm)	407	162.8 \pm 5.4		408	162.7 \pm 5.2		407	162.8 \pm 6.0		0.98
体重(kg)	407	60.3 \pm 8.3		408	61.0 \pm 8.0		407	60.6 \pm 8.6		0.50
BMI(kg/m ²)	407	22.7 \pm 2.8		408	23.0 \pm 2.7		407	22.8 \pm 2.7		0.33
OC(ng/ml)	403	6.07 \pm 2.5		402	5.43 \pm 2.1		405	5.34 \pm 2.2		<0.01
TRACP-5b(mU/dl)	405	274.0 \pm 123.4		408	245.1 \pm 112.9		406	232.5 \pm 130.4		<0.01
CTX(ng/ml)	403	0.23 \pm 0.1		407	0.23 \pm 0.1		400	0.24 \pm 0.1		0.59
腰椎骨密度(g/cm ²)	395	1.04 \pm 0.2		393	1.02 \pm 0.2		396	1.02 \pm 0.2		0.26
大腿骨骨密度(g/cm ²)	407	0.88 \pm 0.1		408	0.88 \pm 0.1		406	0.87 \pm 0.1		0.79

(2) 血清 CTRP3 とベースライン調査時の生活習慣、病歴、追跡期間中の骨折との関係 (表2)

血清 CTRP3 濃度の三グループ毎の飲酒習慣において、血清 CTRP3 値が高いグループ程、飲酒習慣ありの割合が高い傾向を示したが、統計学的有意な関連は見られなかった。喫煙習慣や、2型糖尿病歴、心血管疾患歴においても統計学的有意な関連は見られなかった。追跡期間中の新規骨粗鬆症性骨折においても、血清 CTRP3 値との関係は見られなかった。

表2

	血清CTRP3								
	第一分位群		第二分位群		第三分位群		p値		
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)			
ベースライン調査時									
飲酒習慣あり	250	(61.9)	257	(63.3)	265	(65.8)		0.51	
喫煙習慣あり	67	(16.5)	75	(18.4)	61	(15.1)		0.46	
2型糖尿病	48	(11.8)	41	(10.0)	35	(8.6)		0.33	
心血管疾患	35	(8.6)	40	(9.8)	39	(9.6)		0.85	
追跡調査時									
骨粗鬆症性骨折	29	(7.1)	34	(8.3)	29	(7.1)		0.77	

(3) 新規骨折発症における血清 CTRP3 のリスク (表3)

血清 CTRP3 濃度の第三分位群(高値群)を参照値として、第一分位群、第二分位群における新規骨粗鬆症性骨折発生のオッズ比を表3に示した。第一分位群、第二分位群共に第三分位群と同等のオッズ比を示し、血清 CTRP3 濃度の低値が、新規骨粗鬆症性骨折発生のリスクを高めることは示されなかった。

表3

血清CTRP3	オッズ比	95%信頼区間
第三分位群	1.00	
第二分位群	1.19	0.71 - 1.98
第一分位群	1.00	0.59 - 1.71

今回の研究結果において、血清 CTRP3 濃度が高値ほど、骨代謝回転が低下している可能性が示唆された。しかしながら、骨密度やその後の骨粗鬆症性骨折への影響は示されなかった。本研究の限界点として、研究参加者は募集法により集められたため、選択バイアス、健康者バイアスが結果に影響を及ぼしていた可能性がある。今後は、これらの限界を改善した研究デザインにより研究をおこなう必要がある。

参考文献

- (1) Kim JY, Min JY, Baek JM, Ahn SJ, Jun HY, Yoon KH, Choi MK, Lee MS, Oh J. CTRP3 acts as a negative regulator of osteoclastogenesis through AMPK-c-Fos-NFATc1 signaling in vitro and RANKL-induced calvarial bone destruction in vivo. *Bone*. 2015;79:242-51. doi: 10.1016/j.bone.2015.06.011.
- (2) Xu ZH, Zhang X, Xie H, He J, Zhang WC, Jing DF, Luo X. Serum CTRP3 Level is Associated with Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018;126:559-563. doi: 10.1055/s-0043-124365.
- (3) Demirtas D, Acıbuca F, Baylan FA, Gulumsek E, Saler T. CTRP3 is Significantly Decreased in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Closely Related with Osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128:152-157. doi: 10.1055/a-0899-5210.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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	伊木 雅之 (Iki Masayuki) (50184388)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	
研究分担者	甲田 勝康 (Kouda Katsuyasu) (60273182)	関西医科大学・医学部・教授 (34417)	

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