

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19740

研究課題名（和文）筋産生因子アイリシン低値はインスリン抵抗性と骨折リスクを高めるか - 10年追跡研究

研究課題名（英文）Are lower circulating levels of irisin secreted by skeletal muscle associated with higher risks of deterioration of insulin resistance and fracture? A 10-year follow-up study

研究代表者

玉置 淳子（Tamaki, Junko）

大阪医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：90326356

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本課題では筋産生因子でインスリン抵抗性改善作用を有するとされるアイリシンの血中濃度とインスリン抵抗性増悪との関連を前向きに検討した。その結果、追跡開始時の年齢やBMI、運動習慣と関連する血中HDLコレステロール値、追跡開始時のインスリン抵抗性の度合いの影響を排除しても、血中アイリシン値が高い者では、向こう約11年間のインスリン抵抗性増悪の発生リスクが高まる可能性が示された。今回の検討では、血中アイリシン値とその後の脆弱性骨折発生との関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インスリン抵抗性が増悪すると、筋肉や脂肪組織の糖取り込み能及び肝臓による糖新生の抑制が低下し、糖尿病を引き起こしやすいとされる。日本人は欧米人に比べ僅かなインスリン抵抗性の増加が糖尿病発生の引き金となりやすいことも指摘されている。我が国では、加齢に伴い耐糖能異常の割合は増加し、糖尿病が強く疑われる者が、女性の60歳代で1割、70歳以上では約2割に上る。本課題で、アイリシンの血中濃度は糖代謝増悪に先立ち高くなることの関連が明らかとなり、アイリシンは糖代謝異常が関連する健康寿命延伸を阻む様々な病態・疾患のハイリスク者の発見に有用である可能性が示されたと考える。

研究成果の概要（英文）：Irisin secreted by the skeletal muscles contributes to glucose homeostasis. Therefore, we prospectively investigated the relationship between serum irisin levels and insulin resistance. Deterioration of insulin resistance at follow-up was related to higher serum irisin levels, independent of age, body mass index, and HDL cholesterol levels at baseline during the 11-year follow-up period.

The deterioration of insulin resistance seems to trigger diabetes mellitus in the Japanese population compared with that in Western individuals. The prevalence of glucose intolerance in Japanese women increases with age, with approximately 10% in women in their 60s and 20% in those in their 70s. Our findings indicate that serum irisin levels increase before the deterioration of insulin resistance. Thus, irisin may be a beneficial predictive marker for detecting high-risk populations with pathological conditions and diseases related to reduced healthy life expectancy.

研究分野：疫学、公衆衛生学

キーワード：アイリシン インスリン抵抗性 骨折 コホート研究 筋産生因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

2012年に同定されたアイリシン(Irisin)<sup>1)</sup>は、白色脂肪細胞を褐色化し、熱産生機能を活性化し、インスリン抵抗性を改善する新規ホルモンとして注目されている<sup>2)</sup>。骨代謝に対しては、*in vitro*で骨芽細胞形成を促進し、破骨細胞形成を抑制することが示唆されている<sup>3)</sup>。アイリシンは、運動等の刺激が筋細胞の膜タンパク Fibronectin type domain-containing protein 5 (FNDC5) の細胞外ドメインを切断することで、骨格筋から血中に分泌される。マウスの尾部を3週間懸垂した実験ではアイリシンの前駆体 FNDC5 発現量が減少し、骨量も減少した<sup>4)</sup>。ヒトでは骨粗鬆症や骨折既往のある閉経女性でアイリシン値が低いことが報告されている<sup>5)</sup>。アイリシンのインスリン抵抗性と骨代謝の改善効果に加え、動脈硬化<sup>6)</sup>やサルコペニア<sup>7)</sup>の抑制等に対する作用も注目されている。しかし、以上のほとんどが動物実験からの知見で、ヒトからの知見は断面研究に限られている。申請者らは、平成7-8年度から全国7市町在住の女性を対象とした骨粗鬆症疫学研究 Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort 研究を実施し、骨粗鬆症の診断基準値等を明らかにしてきた。2012年に筋産生因子アイリシンが同定され、時を同じくして JPOS 研究の15年次追跡調査では DXA 法による体組成測定と空腹時採血によるインスリン抵抗性と糖尿病の評価を導入した。本課題により15年次の保存血清でアイリシンを測定し、25年次追跡調査を実施することで、アイリシンの向こう10年間におけるインスリン抵抗性、骨脆弱性を含めた多臓器への影響が解明されるのではないかと着想し本研究課題を立案した。

### 2. 研究の目的

本課題では、地域在住女性を対象とした骨領域最長のコホート研究の15年次の保存血清でアイリシンを測定し、25年次追跡研究で耐糖能、骨折、動脈硬化、サルコペニアを調査して、アイリシン低値がこれらのリスクを高めるかどうかを検討することを目的とした。

本申請課題の Primary research question は「日本人女性において、アイリシン低値は向こう10年間のインスリン抵抗性を増悪させるか」Secondary question は「アイリシン低値は骨粗鬆症性骨折リスクを高めるか」とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 調査対象

JPOS 研究の対象4地域併せ1469名中、25年次調査受診者は922名(受診率62.8%)であった。このうち、本課題のベースライン調査(15年次調査)を受診した 名について凍結保存血清を用いてアイリシンを測定した。ベースライン時に糖尿病既往が無く HOMA-IR 値が2.5未満であった496名中、25年次調査を受診したのは351名でこのうち追跡時のインスリン抵抗性の値が得られた251名を、本課題のインスリン抵抗性増悪(HOMA-IR 値2.5以上)発生に関する解析対象者とした。脆弱性骨折発生については、501人を解析対象者とした。

#### (2) 調査のデザインと調査内容

##### 調査のデザイン

追跡15年次調査をベースライン時調査として追跡25年次となるコホート研究で結果指標を収集して検討する前向きコホート研究として実施した。

##### インスリン抵抗性

空腹時採血にて、血漿中グルコース、HbA1c、インスリンを測定し、インスリン抵抗性は HOMA-IR で評価した。HOMA-IR 値2.5以上をインスリン抵抗性有りとした。HOMA-IR は以下の式で算出した。HOMA-IR = 空腹時インスリン( $\mu$ U/mL) × 空腹時血糖値(mg/dL) / 405

##### 新規骨粗鬆症性骨折の把握

症候的骨折は問診で把握し、「痛みを伴い、医療機関でレントゲン撮影を受けて医師によって診断された骨折」と定義した。問診時に骨折発生状況も併せて収集し、「段差(50cm未満)のある所で転倒」「平らな所で転倒」「転倒なく骨折」、もしくは骨折した状況が低外力と判断される症候的骨折を骨粗鬆症性骨折とした。

##### アイリシンの測定

追跡15年次調査時の凍結保存血清を用い、ELISA Kit (irisin, recombinant [Human, Rat, Mouse, Canine] - ELISA Kit; Phoenix Pharmaceuticals, Inc.)にて測定した。

### 4. 研究成果

ベースライン時に糖尿病が無く HOMA-IR 値が2.5未満であった251名についての基本的属性を表1に示す。251名中、追跡期間(中央値、11.3年)にインスリン抵抗性有り(HOMA-IR 値2.5以上)の発生を認められたのは23名であった。インスリン抵抗性有りとなった群では無しの群に比べて、ベースライン時のBMI、腹囲、体脂肪量、体脂肪率、HOMA-IR 値が高く、HDL コレステロール値が低かった(表1)。血清アイリシン値は、インスリン抵抗性有りの群で高かった(表1)。インスリン抵抗性有りに関するロジスティック回帰分析の結果、ベースライン時の年齢、BMI、HDL コレステロール値、HOMA-IR 値と独立して、対数変換したアイリシン値が1標準偏差増加す

る毎にインスリン抵抗性有りのリスクが高まる可能性が示唆された(表2)。尚、ベースライン時の年齢、BMI、HDL コレステロール値、HOMA-IR 値に加え腹囲を調整として加えてもアイリシン値 1 標準偏差増加毎にインスリン抵抗性有りのリスクは有意に高かった(調整オッズ比[95%信頼区間]、1.92 [1.1-3.3]、p= 0.018)。ベースライン時に 50 歳以上で体組成を実施した 199 名についてインスリン抵抗性有りに関するロジスティック回帰分析の結果、ベースライン時の年齢、BMI、体脂肪率、HDL コレステロール値、HOMA-IR 値と独立してアイリシン値 1 標準偏差増加毎にインスリン抵抗性有りのリスクは高くなる傾向であった(調整オッズ比[95%信頼区間]、1.72 [0.94-3.17]、p=0.080)。副次的結果指標である脆弱性骨折発生については、501 人中 65 人に脆弱性骨折発生を認めしたが、骨脆弱性骨折発生の有無の 2 群でアイリシン値に有意差を認めなかった(表3)。

今回、地域在住女性における筋産生因子アイリシンのインスリン抵抗性に対する影響を約 11.3 年間の追跡期間で検討した結果、ベースライン時のインスリン抵抗性の度合い等と独立して、血清アイリシン値が高い者ではその後インスリン抵抗性が増悪することが明らかとなった。一方で、血清アイリシン値はその後の脆弱性骨折発生と関連しなかった。今回の結果は、血中アイリシン値とインスリン抵抗性に関する断面的検討に関する 17 の報告を用いたメタ分析の結果と一致していた<sup>8)</sup>。その機序として、インスリン抵抗性が増悪している病態では、補完的にその改善機能を有しているアイリシンの筋産生が促進されることが示唆されている<sup>8)</sup>。最近の縦断的検討で、糖尿病予備群を発症した者では対照群に比べ、発症前である追跡開始時の血中アイリシン値が高かったことが報告されている<sup>9)</sup>。ではなぜ血中アイリシン値が高いにもかかわらず糖尿病予備群を発症したかについては、追跡終了時の糖尿病予備群を発症した者のアイリシン値が対照群に比べ、追跡開始時と逆に低く、アイリシン高値は一次的なものであることが関与していると考えられた。以上より、地域在住の日本人女性において血清アイリシン値が高いものでは、その後のインスリン抵抗性増悪のリスクが高い可能性が示唆された。

	計 (n=251)	HOMA-IR 2.5以上の発生		p-値
		無し (n=228)	有り (n=23)	
年齢(歳) mean (SD)	59.0 ( 10.2 )	58.9 ( 10.2 )	60.9 ( 9.6 )	0.356
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	22.0 ( 3.1 )	21.8 ( 3.0 )	23.8 ( 3.4 )	0.003
腹囲(cm) mean (SD)	80.1 ( 9.1 )	79.6 ( 9.2 )	84.2 ( 7.8 )	0.022
四肢骨格筋量* (kg) mean (SD)	13.6 ( 1.7 )	13.7 ( 1.7 )	13.1 ( 1.9 )	0.156
四肢骨格筋指数* (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	5.8 ( 0.6 )	5.8 ( 0.6 )	5.7 ( 0.6 )	0.421
体脂肪量* (kg) mean (SD)	18.1 ( 4.7 )	17.8 ( 4.5 )	21.3 ( 5.7 )	0.016
体脂肪率* (%) mean (SD)	34.1 ( 5.1 )	33.6 ( 4.9 )	38.4 ( 5.0 )	<0.001
総コレステロール(mg/dL) mean (SD)	212.8 ( 29.5 )	212.7 ( 29.3 )	213.6 ( 32.4 )	0.885
HDLコレステロール (mg/dL) mean (SD)	66.9 ( 15.7 )	67.9 ( 15.8 )	57.1 ( 10.7 )	<0.001
中性脂肪(mg/dL) mean (SD)	92.5 ( 49.8 )	91.1 ( 50.2 )	107.3 ( 44.6 )	0.137
空腹時血糖 (mg/dL) mean (SD)	87.1 ( 7.6 )	86.8 ( 7.7 )	89.2 ( 7.0 )	0.155
HbA1c (%) mean (SD)	5.2 ( 0.4 )	5.2 ( 0.4 )	5.2 ( 0.4 )	0.534
HOMA-IR mean (SD)	1.0 ( 0.5 )	0.9 ( 0.4 )	1.6 ( 0.5 )	<0.001
血清アイリシン (ng/ml) 幾何平均	7.5	7.4	8.3	0.049

\*ベースライン時50歳以上の199名(無し; 180名、有り; 19名)について測定

変数(ベースライン時)	調整オッズ比 <sup>a</sup> (95%信頼区間)	p-値
年齢	1.02 ( 0.97 - 1.07 )	0.542
BMI	0.99 ( 0.84 - 1.17 )	0.925
HDLコレステロール	0.97 ( 0.93 - 1.01 )	0.174
HOMA-IR	10.70 ( 3.45 - 33.16 )	<0.001
対数変換アイリシン値 1 SD増加毎 <sup>b</sup>	1.99 ( 1.17 - 3.38 )	0.011
SD, 標準偏差		

a 表内の説明変数をモデルに投入し算出した。

表3 脆弱性骨折発生有無別にみたベースライン時の基本的属性 (N=501)							
	計		脆弱性骨折発生		p-値		
	(n=501)		無し (n=436)	有り (n=65)			
年齢 (歳) mean (SD)	61.1	( 8.8 )	60.6	( 8.9 )	64.6	( 7.4 )	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) mean (SD)	22.5	( 3.2 )	22.4	( 3.2 )	22.9	( 3.2 )	0.256
大腿骨頸部骨密度 (g/cm <sup>2</sup> ) mean (SD)	0.667	( 0.109 )	0.675	( 0.110 )	0.616	( 0.085 )	<0.001
血清アイリシン (ng/ml) 幾何平均	7.6		7.6		7.4		0.442

#### 引用文献

- 1) Nature.481:463-8, 2012
- 2) Int J Obes. 38:1538-44, 2014
- 3) Proc Nati Acad Sci USA.112:12157, 2015
- 4) Calcif TissueInt. 103:24-34, 2018
- 5) Med Sci Monit.23:4278-83, 2017
- 6) Front Endocrinol. 10:524, 2019
- 7) Geriatr Gerontl Int 17:2266-73, 2017
- 8) Metabolism 65:825-34, 2016
- 9) J Diabetes Investig 12:747-755, 2021

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〕

ホームページ: The JPOS Study  
[https://www.ompu.ac.jp/u-deps/hyg/JPOS\\_Homepage/](https://www.ompu.ac.jp/u-deps/hyg/JPOS_Homepage/)

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	立木 隆広 (Tachiki Takahiro) (10734650)	高知県立大学・看護学部・准教授  (26401)	
研究分担者	千葉 康敬 (Chiba Yasutaka) (80362474)	近畿大学・大学病院・准教授  (34419)	

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
---------	---------