

# 肥満・生活習慣病におけるサルコペニアの簡便な新規診断法と 効果的治療プログラムの開発

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター  
臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部  
部長 浅原 哲子

(共同研究者)

立命館大学スポーツ健康科学部	教授	真田 樹義
同志社大学スポーツ健康科学部	教授	石井 好二郎
京都医療センター臨床研究センター	センター長	島津 章
京都医療センター臨床研究センター	主任研究員	増田 慎也
京都医療センター臨床研究センター	流動研究員	田中 将志
京都医療センター臨床研究センター	研究員	山陰 一

## はじめに

サルコペニアは加齢に伴う骨格筋量減少と筋力低下・運動機能低下を示すが、超高齢化社会の進む本邦において寝たきり・要介護の主因となる等、社会・医療経済的に問題となっている。また、高齢者糖尿病が糖尿病全体の76%を占めるに至り、サルコペニアは糖尿病の重症化にも影響している<sup>(1)</sup>。さらに、肥満者に見られるサルコペニアであるサルコペニア肥満は、サルコペニアや肥満単独群より、メタボリック症候群 (MetS) や心血管病 (CVD) の高リスク因子となる<sup>(2)</sup>。よって、今後中高年者にて増加する糖尿病・肥満において、サルコペニアの増加とそれに伴う病態・QOLの悪化が予想され、生活習慣病におけるサルコペニアの実態調査、効果的な診断法・早期予知指標の確立と最適な治療プログラムの開発は喫緊の課題である。本研究では、申請者らが構築した本邦初の糖尿病・肥満症コホートを基盤に、肥満患者における骨格筋リモデリング関連因子の病態生理学的意義の検討から、サルコペニアの早期予知バイオマーカーの確立と効果的治療プログラムの開発を目指す。

## 結 果

京都医療センターの肥満外来患者 (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) 74例 (男性30例、女性44例、平均年齢 51.9歳、平均BMI 31.0 kg/m<sup>2</sup>) を対象に、体組成、糖脂質代謝指標に加え骨格筋・脂肪組織重量を測定した (Inbody770, InBody Japan Inc., Japan)。さらに、骨格筋萎縮・肥大に関連する内分泌ホルモン (IGF-1、テストステロン、エストロゲン、fT4等) の血清濃度、及び骨格筋由来液性因子・マイオカインであり骨格筋に作用してその量を負に制御する

myostatinの血清濃度を測定し、代謝指標や骨格筋量との関連を横断的に検討した。

本研究にて、肥満患者の糖脂質代謝能は性別により有意差を示さなかったが、骨格筋量は、女性に比し男性において有意に高くなり [解析集団全体:  $27.4 \pm 6.5$  (mean  $\pm$  SE) kg; 男性 vs. 女性:  $32.1 \pm 1.3$  vs.  $24.1 \pm 0.5$ ,  $P = 0.001$ ]、さらに解析集団全体、男性及び女性いずれにおいても、年齢と逆相関を示した (解析集団全体: 相関係数  $r = -0.304$ ,  $P = 0.009$ ; 男性:  $r = -0.638$ ,  $P < 0.001$ ; 女性:  $r = -0.427$ ,  $P = 0.004$ )。

また、骨格筋リモデリングに関連する液性因子の中で、特に血清myostatin濃度は、女性よりも男性にて有意に高値となるとともに [解析集団全体:  $3702 \pm 1384$  pg/mL; 男性 vs. 女性:  $4341 \pm 274$  vs.  $3266 \pm 168$ ,  $P = 0.002$ ]、解析集団全体にて、骨格筋量 ( $r = 0.294$ ,  $P = 0.011$ ) 及びインスリン値 ( $r = 0.262$ ,  $P = 0.024$ ) と有意な正相関を示すことを見出した (図1)。

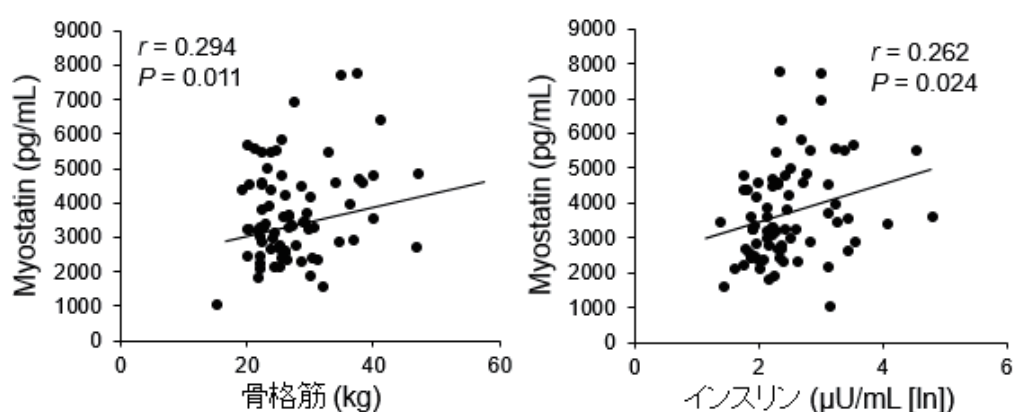


図1. 血清myostatin濃度と骨格筋量(左)及び血清インスリン値(右)との関連

そこで次に、多変量線形回帰分析により、血清myostatin濃度の変動に対する骨格筋量と血清インスリン値の影響を検討した (表1)。すると、血清myostatin濃度との関連を認めた性別を交絡因子として調整した場合においても、血清myostatin濃度は、骨格筋量と血清インスリン値のいずれに対しても有意に関連することを認めた (model 1, 骨格筋量: 標準化回帰係数  $\beta = 0.322$ ,  $P = 0.015$ ; model 2, 血清インスリン値:  $\beta = 0.255$ ,  $P = 0.018$ )。さらに、骨格筋量と血清インスリン値を多変量解

表1. 血清myostatin濃度に関する多変量解析

従属変数: Myostatin			
独立変数	$\beta$	P-value	R <sup>2</sup>
Model 1:			
男性	0.179	0.186	0.194
骨格筋量	0.322	0.015	
Model 2:			
男性	0.387	< 0.001	0.190
血清インスリン値	0.255	0.018	
Model 3:			
男性	0.200	0.129	0.236
骨格筋量	0.301	0.024	
血清インスリン値	0.230	0.029	

$\beta$ : 標準化回帰係数、Model 3: 強制投入法

析に組み込み検討した結果、血清myostatin濃度は、骨格筋量、血清インスリン値ともに独立して有意に関連することを認め (model 3, 骨格筋量:  $\beta = 0.301$ ,  $P = 0.024$ ; model 3, 血清インスリン値:  $\beta = 0.230$ ,  $P = 0.029$ )、よって、同じ骨格筋量であっても、血清インスリン値が高値である場合には血清myostatin濃度は高値となり、骨格筋萎縮が促進される可能性が示唆された。

## 考 察

本研究において、肥満患者では、骨格筋量を負に制御するマイオカイン・myostatinの血清濃度が、骨格筋量の増加とは独立に、血清インスリン値の上昇に伴い亢進することを世界に先駆け見出した。よって、肥満患者において、骨格筋量が同じであったとしても、血清インスリン値が高値である場合には、低値の場合に比し、血清myostatin濃度上昇に起因して骨格筋量が減少する可能性が示唆される。すると、その結果、骨格筋量減少に伴って基礎代謝能が低下することで肥満が増悪化することが示唆され、さらにこのことは、より一層の高インスリン血症の増悪化・myostatin亢進による骨格筋減少作用の増悪化を導くことを示唆する。以上より、肥満患者では、骨格筋萎縮とエネルギー代謝の増悪化の原因となる、高インスリン血症とmyostatinが密接に関与する新たな悪循環形成が存在する可能性が考えられる (図2)。この点で、肥満患者における血清myostatin濃度は、高インスリン血症関連骨格筋萎縮・サルコペニア肥満発症の効果的な早期予知指標となる可能性がある。

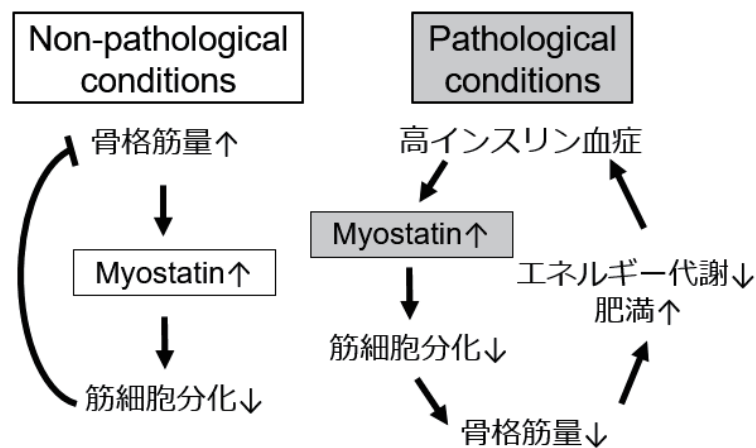


図2. 肥満におけるmyostatinの病態生理学的意義

本研究にて得られた知見に立脚し、今後、前向追跡調査によるさらなる検討とともに、血清myostatin濃度と高インスリン血症との因果関係・機序の解明やサルコペニア肥満の発症・進展におけるインスリン分泌・インスリン抵抗性の病態意義の解明から、サルコペニアの早期予知指標としてのmyostatinの有用性を明らかにする。それにより、サルコペニアの効果的診断法と治療プログラムの開発を目指す。

## 要 約

超高齢社会の進む本邦において、加齢に伴う骨格筋量減少・筋力低下・運動機能低下を示すサルコペニアは健康寿命の重大な支障要因となっており、その早期予知指標・効果的治療法の開発は急務である。さらに、近年、糖尿病・肥満が増加しているが、サルコペニアは糖尿病の増悪化に関わる他、肥満とサルコペニアが合併したサルコペニア肥満では、各単独群より、メタボリック症候群や心血管病リスクが上昇する。申請者は、申請者らにより構築された本邦初の糖尿病・肥満症コホートを基盤に、肥満患者における骨格筋リモデリング関連因子の病態生理学的意義を横断的に検討した。その結果、骨格筋にて産生され骨格筋量を負に制御する液性因子・myostatinの血清濃度が、骨格筋量の増加とは独立に、血清インスリン値の増加に伴い亢進することを見出した。よって、肥満患者では、骨格筋量が同じであっても、血清インスリン値が高値となる場合には、低値である場合に比し、血清myostatin濃度は高値となり、骨格筋萎縮が促進される可能性が示唆された。以上より、肥満患者における血清myostatin濃度は、高インスリン血症関連骨格筋萎縮・サルコペニア肥満発症の早期予知指標となる可能性が考えられる。

## 文 献

1. Perikias S, Vandewoude M, Where frailty meets diabetes, 32 Suppl 1:261-267, 2016
2. Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Gando Y, Kawano H, Kawakami R, Tabata I, Miyachi M, Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women, 66:1093-1098, 2012