

高齢者における活動性低下を予測するバイオマーカーの探索と同定

国際医療福祉大学 医学部老年病学講座

主任教授 浦野 友彦

(共同研究者)

白木医院・院長 白木 正孝

はじめに

近年、ヒトをはじめとした生物においては、内分泌・代謝系や各々の臓器は独立して機能しているのではなく、互いに連携しホメオスターシスを維持するという多臓器連関の概念が定着している。多臓器連関の、生理的な役割や詳細な分子機構が明らかとなりつつある。こう言った考えから、骨も臓器連関の一翼を担う器官であると認識されている。本研究テーマでは、高齢者における活動性低下を予測するバイオマーカーの探索と同定を目指して、高齢者の動脈硬化の原因となる糖尿病発症に関与する新規バイオマーカーを探索した。

骨芽細胞から分泌されるオステオカルシンは、インスリン抵抗性を改善させ、糖代謝を改善させることがマウスモデルにおいて示された。その後、ヒト糖尿病患者において血清OC濃度は対照群と比して低値となることが明らかにされた。その一方で、血清OCの低値が糖尿病発症に直接関与するか否かは未だ明らかにされていない。そこで本研究テーマでは、血清OC濃度と糖尿病発症との関連を解析した。

一方、臨床において高齢者骨粗鬆症の治療ではビスホスホネート製剤が広く用いられている。ビスホスホネート製剤における骨量増加作用ならびに骨折抑制効果は多く報告されている。老年医学において高齢者の活動性減少の一因として、高齢者の体重減少が問題となっているが、骨粗鬆症治療が高齢者の体重減少に与える影響に関しては十分な報告がなされていない。今回、ビスホスホネート治療継続後の体格に与える影響に関して検討した。

結 果

1. オステオカルシンと糖尿病発症の関連解析

登録時に糖尿病を有さず、経過中にステロイド投与などがなされなかった日本人閉経後女性1,691名を対象とした。平均観察期間7.6年の経過中に2型糖尿病を発症した61名（糖尿病発症群）、ならびに2型糖尿病を発症しなかった1,630名（コントロール群）において観察開始時の骨密度、体重ならびに骨代謝マーカー、HbA1cをはじめとした血中、尿中マーカーを測定した。オステオカルシンは、ELISA法またはIRMA法によりintact オステオカル

シン濃度を測定した。HbA1cが6.5%以上を示し、空腹時血糖が126mg/dL以上または随時血糖200mg/dL以上を呈した場合に糖尿病発症とした。

対象者1,691名において、血清オステオカルシン値とHbA1cは有意に負の相関を呈した ($R = -0.14$, $P < 0.0001$)。観察開始時のオステオカルシン濃度は糖尿病発症群で有意に低値を示した。Receiver operator characteristic (ROC) 解析により糖尿病発症におけるオステオカルシン濃度のカットオフ値は、6.1ng/mlと設定された。糖尿病発症リスクを Kaplan-Meier 曲線と log-rank test で評価した結果、オステオカルシン値6.1ng/ml未満の群では、6.1ng/ml以上の群と比較し、観察中に有意に2型糖尿病の発症が高率であった (log-rank test, $P < 0.0001$)。多変量Cox比例ハザードモデルにおいて、年齢、体格やアディポネクチン/レプチン比などで補正を行っても、オステオカルシン低値は糖尿病発症の独立した危険因子であった ($p=0.0004$)。他の骨代謝マーカー (NTX, Pentosidine) は、糖尿病発症との間に有意の関連はなかった。

2. 骨粗鬆症治療薬 (ビスホスホネート) が体格に及ぼす影響

非血縁日本人女性を対象とした。非骨粗鬆症無治療 (コントロール) 群358名ならびにビスホスホネート治療中の骨粗鬆症群193名において、治療前ならびに経過観察後の骨密度、体重ならびに骨代謝マーカーをはじめとした血中、尿中マーカーを測定した。無治療ならびにビスホスホネート治療におけるベースラインデータから4-7年 (平均5.5年) 経過したところで再度、骨密度、体重を測定した。経過観察中に新規骨折を発生した例、コントロール不良の糖尿病患者は除外した。またビタミンD3もしくはビタミンK併用症例は除外した。

ビスホスホネート治療群における経過観察期間 (平均5.5年) においてコントロール軍と比べ、腰椎骨密度の有意な上昇が認められた。骨代謝マーカーでは有意な抑制を認めた。体重に関しては、コントロール群では5年間で2.7%の体重減少が認められたのに対し、ビスホスホネート治療群では0.9%の減少であり、二群間の比較ではSERM治療群において統計学的に有意に体重減少を抑制した ($P < 0.01$)。BMIに関してはコントロール群では5年間で1.5%の減少が認められたのに対し、SERM治療群では0.03%の上昇を認め、統計学的に有意にBMI減少を抑制した ($P < 0.01$)。年齢や骨代謝マーカーなどで補正を行っても、SERM治療は体重、BMIの減少を抑制する独立した因子であった。

考 察

今回OC低値が糖尿病発症に関与する独立した危険因子であることを見出した。今まで血清オステオカルシン低値が耐糖能の低下を誘導することが動物モデルで示されてきた。また、人サンプルにおいても糖尿病群や血糖コントロール不良群で血清オステオカルシン低値となることが示されてきた。今回、糖尿病発症前の血清オステオカルシン低値が糖尿病発症に関与する独立した危険因子であること初めて見出した⁽¹⁾。今回の知見は骨芽細胞が分泌する液

性因子であるオステオカルシンが骨以外の疾患発症に関与する可能性を示した。

高齢者においては予備能が低下しているため、疾病を発症した際に回復力が低下している。75歳以上の後期高齢者においては、フレイル(Frailty)という中間的な段階を経て、徐々に要介護状態に陥ることが重要視されている。フレイルに陥った高齢者を早期に発見し、適切な介護を含めた介入をすることにより、健常な状態に回復することで生活機能の維持・向上を図ることが期待される。フレイルに関する評価を行い、介入を行うことも高齢者の寝たきり予防においては重要と考える。フレイルの評価法としては、Friedらの報告が知られている⁽²⁾。Friedらは、the Cardiovascular Health Study (CHS) のデータを用いて、1) 体重減少、2) 主観的活力低下、3) 握力の低下、4) 歩行速度の低下、5) 活動度の低下の5項目のうち、3項目以上当てはまれば、フレイルとした。CHS indexよりさらに簡便な尺度として、Ensrudらはthe Study of Osteoporotic Fracture (SOF) のデータを用い、1) 体重減少、2) 起立能力の低下、3) 活力の低下、の3項目のうち2項目以上当てはまればフレイルと定義している⁽³⁾。CHS index やSOF indexは将来の転倒、身体機能障害、骨折ならびに生命予後とも関連することが証明されている。このようにフレイルを念頭においた後期高齢者の内科診療を行うことで高齢者のQOLとADLを保つことが期待される。この評価法のどちらにも体重減少が項目として取り上げられており、高齢者の体重減少は骨粗鬆症と同様に高齢者のADL低下に関連することが示唆される。

今回、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートが骨量増加を誘導すると同時に体重減少を抑制することを見出した⁽⁴⁾。このことは骨粗鬆症治療薬が、骨以外の臓器にも影響を与えて体重減少を抑制する、すなわち多臓器連関に関与している可能性を見出した。本研究では、脂肪量や筋肉量といった体組成の詳細な検討を行っていないため、今後はこれら骨粗鬆症治療において骨以外の体組成にどのような影響を及ぼすかを検討することが期待される。

要 約

本研究テーマでは、高齢者における活動性低下を予測するバイオマーカーの探索と同定を目指して、高齢者の動脈硬化の原因となる糖尿病発症に関与する新規バイオマーカーを探索した。今回、骨芽細胞から分泌されるオステオカルシンに注目し、血清オステオカルシン濃度と糖尿病発症との関連を解析した。対象者1,691名において、観察開始時のオステオカルシン濃度は糖尿病発症群で有意に低値を示した。糖尿病発症リスクは、オステオカルシン値6.1ng/ml未満の群では、6.1ng/ml以上の群と比較し、観察中に有意に2型糖尿病の発症が高率であった(log-rank test, $P < 0.0001$)。多変量Cox比例ハザードモデルにおいて、年齢、体格やアディポネクチン/レプチン比などで補正を行っても、オステオカルシン低値は糖尿病発症の独立した危険因子であった($p=0.0004$)。一方、高齢者の活動性減少の一因として、高齢者の体重減少が問題となっている。この体重減少に対して、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネートには骨量増加作用のみならず、体重減少抑制効果があることを見出した。

文 献

1. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 36: 470 – 477. 2018
2. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59: 255 – 263, 2004.
3. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, Hochberg MC, Rodondi N, Tracy JK, Cummings SR. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 168: 382 – 389, 2008.
4. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, Urano F, Uenishi K, Inoue S. Bisphosphonates prevent age-related weight loss in Japanese postmenopausal women *J Bone Miner Metab.* [In press]