

高齢心不全患者における骨格筋由来因子(マイオカイン)の バイオマーカーとしての臨床的有用性の検討

山梨大学医学部附属病院 循環器内科

助教 植松 学

(共同研究者)

山梨大学医学部附属病院 循環器内科	教授	佐藤 明
山梨大学医学部附属病院 循環器内科	学部内講師	中村 和人
山梨大学医学部附属病院 循環器内科	助教	渡邊 陽介

はじめに

今日本では高齢の心不全患者が増加の一途をたどっている。慢性心不全の安定化とともに、サルコペニア（加齢性筋肉減弱症）・フレイル（虚弱）に陥らず、健康寿命を延伸させる医療が求められている。

サルコペニアの予防として運動が重要であるが、近年骨格筋から産生される骨格筋由来因子（マイオカイン）が健康のキーファクターとして注目されている。マイオカインは全身をめぐり、他の臓器と連携しながら全身の代謝調整を行うことが明らかになっており、これまで20種類以上のマイオカインが報告されている⁽¹⁾。マイオカインは骨格筋のみならず心筋からも産生されるため、循環器病の病態にも深く関わるようになってきた。最近我々はマイオカインの一つであるFollistatin-like 1 (FSTL1)が、心筋梗塞患者の虚血心筋で産生され、左室リモデリングと関連することを確認した⁽²⁾。

しかし増加する高齢心不全患者におけるマイオカインについて、詳細は未だ明らかではない。今回我々はマイオカインの一つであるMusclinに着目し、解析を行った。Musclinは骨格筋から産生されるマイオカインの一つである。Musclinは基礎実験において様々な心保護作用が報告されている^(3, 4)。また臨床的には大動脈弁狭窄症の治療後の患者の予後予測因子になりうることが報告されている⁽⁵⁾。このようにmusclinは重要なマイオカインの一つである可能性があるが、まだ報告が少なく実臨床における詳細は明らかではない。今回我々はmusclinと循環器疾患患者の臨床指標について検討した。

結 果

山梨大学循環器内科に入院した患者に対して静脈血採血を行い、ELISAキットにてmusclin値を測定した。コントロール症例は当院で心臓カテーテル検査を施行し、冠動脈狭

窄がみられなかった症例とした。研究は山梨大学の倫理委員会に置いて承認を得ており、すべての患者から研究前に同意を得ている。

musclin値と臨床パラメータの関係を表1に示す。Musuclin値と有意な関連を認めたのは、全身筋肉量を示す appendicular skeletal muscle mass (ASM) のみで、全身筋肉量が多いほど、Musclin値は高かった (表1、図1)。また有意差はないものの、低年齢、男性、体表面積が大きい、高LDL-コレステロール、低BNPであると、Musclin値は高い傾向を示した (表1、図2)。

表1 循環器疾患患者の musclin 値と臨床パラメータの関係

Factor	musclin 低値群	musclin 高値群	p値
N	19	19	
年齢(歳)	69 [64, 73]	63 [48, 74]	0.231
性別, 男性, n(%)	15 (78)	17 (89)	0.660
高血圧, n(%)	15 (83)	13 (68)	0.447
糖尿病, n(%)	8 (44)	5 (26)	0.31
喫煙, n(%)	7 (38)	11 (57)	0.33
BMI (kg/m ²)	24.2 [22.8, 25.3]	24.9 [23.4, 26.1]	0.619
BSA (m ²)	1.69 [1.54, 1.77]	1.79 [1.65, 1.90]	0.052
ASM (kg)	20.5 [17.3, 21.8]	22.5 [19.9, 24.4]	0.032
ASMI (kg/m ²)	7.5 [7.0, 8.0]	7.9 [7.2, 8.1]	0.343
LDL-C (mg/dL)	77.6 [67.2, 97.1]	95.2 [74.0, 115.9]	0.194
TG (mg/dL)	138[108, 165]	153[116, 172]	0.475
BNP (pg/mL)	46.6 [20.7, 82.8]	23.5 [12.4, 41.1]	0.1
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	72.2 [63.8, 76.4]	61.8 [57.0, 74.8]	0.307
ACR (mg/gCr)	14.4 [11.7, 24.3]	9.9 [4.4, 21.5]	0.287
LVEF (%)	57.0 [50.5, 63.2]	51.8 [39.6, 65.6]	0.511
musclin (ng/mL)	5.3 [4.6, 5.2]	7.2 [6.4, 8.4]	<0.001

中央値[25,75 パーセンタイル]または人数 (%) . BMI, body mass index; BSA, body surface area; ASM, appendicular skeletal muscle mass; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; BNP, brain natriuretic peptide; ACR, albumin to creatinine ratio; GFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction. *ASM は以下の式にて算出: $0.193 \times \text{bodyweight} + 0.107 \times \text{height} - 4.157 \times \text{gender} - 0.037 \times \text{age} - 2.631$.

図1 ASMとMusclinの関係

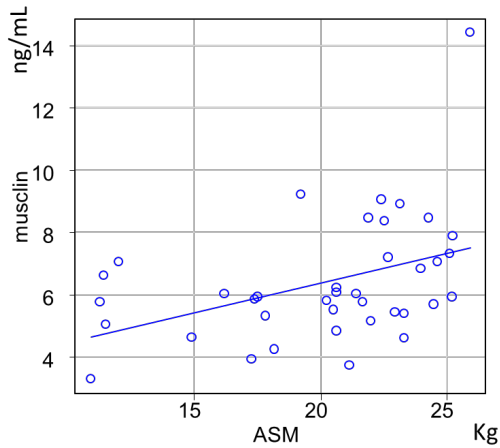


図2 年齢とMusclinの関係

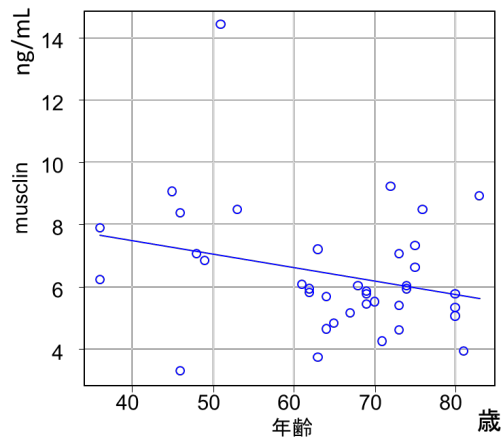


図1 Appendicular skeletal muscle mass(ASM) と musclin値と関係 ($r = 0.416$, P 値 = 0.01)

図2 年齢と musclin値の関係 ($r = -0.273$, P 値 = 0.10)

図3 心筋梗塞患者とmusclin値の関係

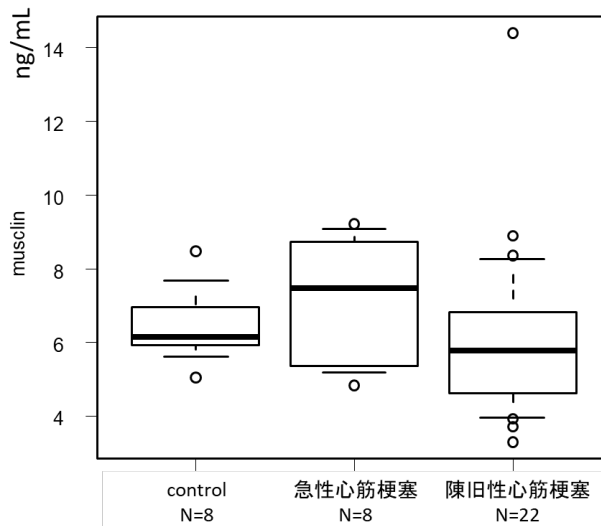


図3 心筋梗塞患者とMusclinの関係 ($P = 0.16$)

コントロール群、急性心筋梗塞患者、陳旧性心筋梗塞患者でMusclin値を比較した(図3)。有意差は示さなかったものの、急性心筋梗塞患者でやや高値を示し、陳旧性心筋梗塞患者でやや低値を示す傾向がみられた。BNPやLVEFと有意な関係はみられなかった。

考 察

今回我々は、骨格筋から産生されるマイオカインの一つであるMusclin値を臨床症例で測定した。Musclin値は骨格筋量を反映し、年齢とともに低下する傾向がみられた。またコントロール症例と比べて急性心筋梗塞患者でやや上昇する傾向がみられた。Musclinは臨床症例において測定可能で、骨格筋量や心疾患の病態と関連を示す可能性があり、フレイル・サ

ルコペニアや心疾患のマーカーになりうる可能性がある。

Musclinは骨格筋から産生されるマイオカインの一つである。同様の蛋白は骨からも産生され、その際はosteocrinと呼ばれている。これまでMusclinは基礎実験において、病的心臓の炎症を抑制することで心保護作用、心機能改善作用が報告されている^(3, 4)。またMusclinの欠乏と癌における身体機能低下、骨成長障害、骨格筋機能不全と関連が報告されている。臨床的には大動脈弁狭窄症に対する経カテーテル的大動脈弁留置術を受けた患者のフレイルの程度や患者の予後の予測因子になることが報告されている⁽⁵⁾。

今回の我々の結果でMusclin値と、推定ASMや年齢で有意な関連がみられた。このことからMusclinが臨床的に骨格筋量やフレイルを鋭敏に反映するマーカーであることが示され、この結果は臨床文献⁽⁵⁾の結果に一致する。また一方、Musclin値とBNPが反比例の傾向を示したことから、低Musclinほど心保護効果が薄れ、心不全傾向を示す可能性があり、これらは基礎実験の結果に一致すると考えられる^(3, 4)。

また急性心筋梗塞患者では、陳旧性心筋梗塞患者と比べてMusclin値が上昇していた。これは心筋梗塞急性期において心臓保護作用としてMusclinの産生が高まっていることが考えられた。一方コントロール症例と比べて心筋梗塞慢性期で低下していたことから、心機能低下に伴い身体的フレイルが進行し、musclinの産生が低下している可能性が示唆された。これらの考察は今回の検討では症例数がまだ不十分であるため、今後さらに症例数を積み重ねて確認を行っていく必要がある。

これまでの報告で2型糖尿病や肥満者のBMIとMusclinの関連が示されていたが^(6, 7)、今回の結果ではこれらの指標との関連は強くなかった。患者背景の違いや、測定タイミングなどが関連している可能性がある。Musclin値の解釈については疾患や病態ごとに異なると考えられる。

今回のMusclin値は経時的採血ではなく単回測定であるため、今後経時的変化についても検討していく必要がある。またmusclinの上昇と心筋梗塞後の心筋リモデリングとの関係から、心保護効果についても検討していくことが期待される。また今回の報告の筋肉量は計算式より算出した指標でものであるため、DEX法やBIA法等による筋肉量との関連を評価していく必要がある。

まとめると、骨格筋から産生されるマイオカインは全身の代謝調整を行うことが明らかになってきている。本研究によりマイオカインの一つであるMusclinは臨床症例において測定可能で、骨格筋量を反映し、心疾患の病勢と関連する可能性が示唆された。Musclinはフレイル・サルコペニアや心疾患のマーカーになりうる可能性があり、今後さらに検討を進めることで、心不全のバイオマーカーとしての有用性が明らかになっていくものとする。

要 約

高齢心不全患者が急増する日本において、心不全の安定化とともに、サルコペニア（加齢

性筋肉減弱症)・フレイル(虚弱)に陥らず、健康寿命の延伸が求められている。運動により骨格筋から産生されるマイオカインは全身の代謝調整を行うことが明らかになってきている。マイオカインの一つであるMusclinは臨床症例において測定可能で、骨格筋量を反映し、心疾患の病勢と関連する。Musclinはフレイル・サルコペニアや心疾患のマーカーになりうる可能性がある。

文 献

1. Lisa S Chow, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 18 (5) :273-289, 2022.
2. Manabu Uematsu, et al. Persistent Myocardial Production of Follistatin-like 1 Is Associated With Left Ventricular Adverse Remodeling in Patients With Myocardial Infarction *J Cardiac Fail* 26:733-738, 2020.
3. Takahiro Miyazaki, et al. A New Secretory Peptide of Natriuretic Peptide Family, Osteocrin, Suppresses the Progression of Congestive Heart Failure After Myocardial Infarction. *Circ Res.* 122:742, 2018.
4. Malgorzata Szaroszyk. Skeletal muscle derived Musclin protects the heart during pathological overload. *Nat Commun.* 10;13 (1) :149, 2022.
5. Badder Kattih, et al. Low Circulating Musclin is Associated With Adverse Prognosis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation at Low-Intermediate Risk. *J Am Heart Assoc.* e022792; 2022.
6. Wen-Jia Chen, et al. Increased circulating levels of musclin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diab Vasc Dis Res.* 14 (2) :116-121, 2017.
7. Chen et al. Positive association between musclin and insulin resistance in obesity: evidence of a human study and an animal experiment. *Nutrition & Metabolism* 14:46, 2017.