

ダイナペニアの発症機序解明とバイオマーカーの探索

独立行政法人国立病院機構 四国こどもとおとなの医療センター
臨床研究部長 吉田 守美子

はじめに

超高齢社会での健康長寿実現に向けて、骨格筋力（質）の維持が重要である。骨格筋の量と質の異常は、筋量・筋力とも減少しているサルコペニア、筋力が減少しているが筋量は正常なダイナペニアに分類される。骨格筋の量と質の研究において、ダイナペニアは2008年に Calrkらが提唱した新しい概念である⁽¹⁾。ダイナペニアは単なるサルコペニアの前段階ではなく、異なる発症メカニズムが想定されている。骨格筋への異所性脂肪蓄積、さらにインスリン抵抗性や炎症性サイトカインなどが複合的に関与していると推測されているが、動物モデルが存在しないことなどからダイナペニアの発症メカニズムは不明である。

加齢で大きく変化するものの代表が性ホルモンであり、男性においては高齢期に男性ホルモン（アンドロゲン）が漸減的に低下する。アンドロゲンの低下は、内臓脂肪の蓄積や除脂肪体重（主に骨格筋量）の減少といった体組成変化を引き起こし、アンドロゲン低下と身体機能低下が密接に関連することも示されている。そこで我々は、骨格筋におけるアンドロゲン欠乏とダイナペニアの関連に着目し、動物モデルを用いてダイナペニア発症の病態メカニズムを明らかにすることを目的に研究を行った。

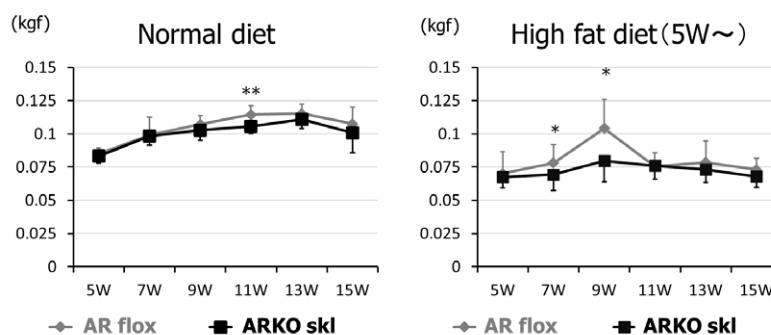
また、ダイナペニアには有益なバイオマーカーが存在しないことも診断の障壁となっている。そこで、筋肉損傷を反映するバイオマーカーとして知られている尿 titin-N fragment がダイナペニアのバイオマーカーとなり得るのか、糖尿病患者を対象に検討した。

結 果

① 骨格筋特異的アンドロゲン欠乏とダイナペニア

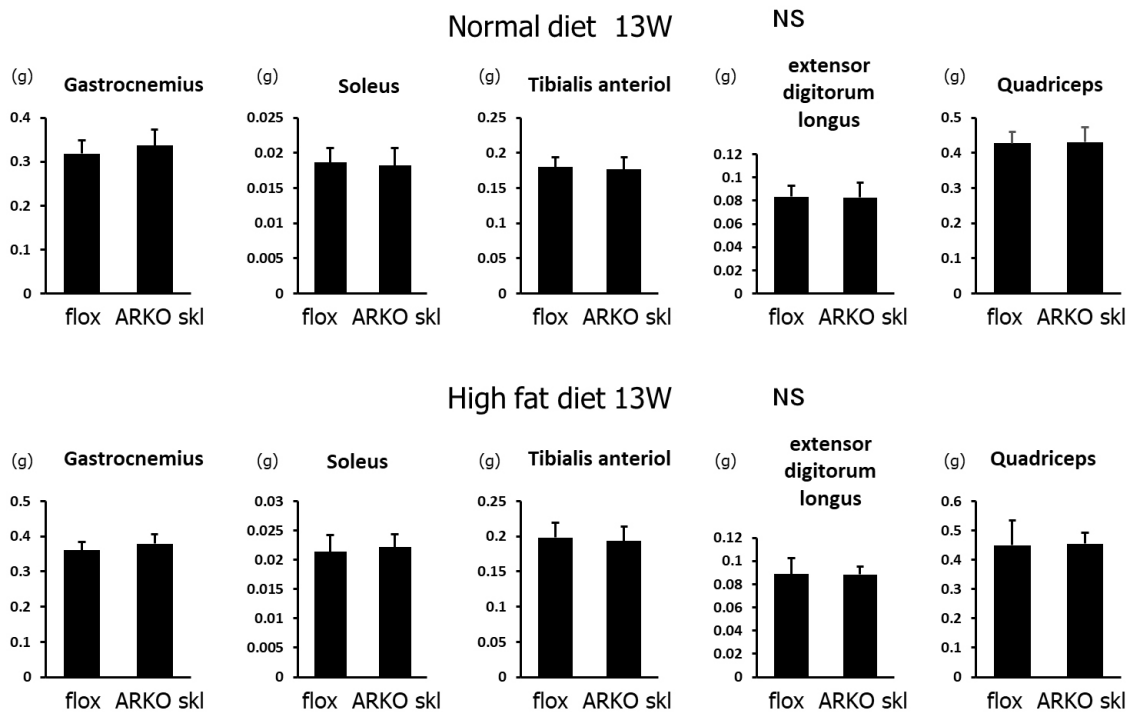
骨格筋のみアンドロゲン作用を欠乏させたマウス、すなわち骨格筋特異的アンドロゲン受容体（AR）欠損雄マウス（ARKO skl）を作成した。このマウスに高脂肪食（High fat diet）を与えると、コントロールマウス（AR flox）と比較し、下腿の

図1 前肢筋力



骨格筋量の減少や組織学的な筋萎縮を認めないものの、前肢筋力が低下し、まさにダイナペニアの病態を呈していることを見出した(図1、図2)。

図2 下肢骨格筋重量



また、高脂肪食 (High fat diet) を与えた骨格筋特異的アンドロゲン受容体欠損雄マウス (ARKO skl) は、コントロールマウス (AR flox) と比較して、より肥満や内臓脂肪蓄積を来すことなく、骨格筋の脂肪蓄積とインスリン抵抗性を引き起こすことが明らかとなった (図3、図4)。

図3 骨格筋脂肪蓄積の指標としての骨格筋CT値

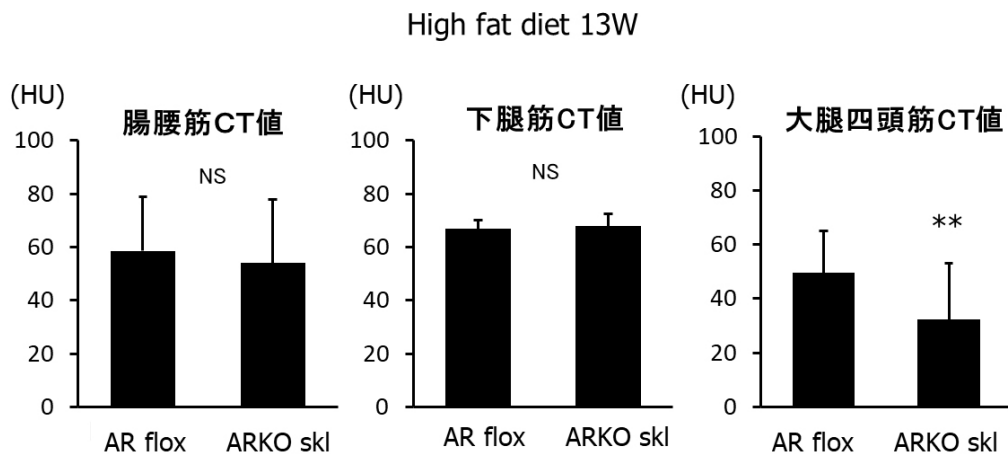
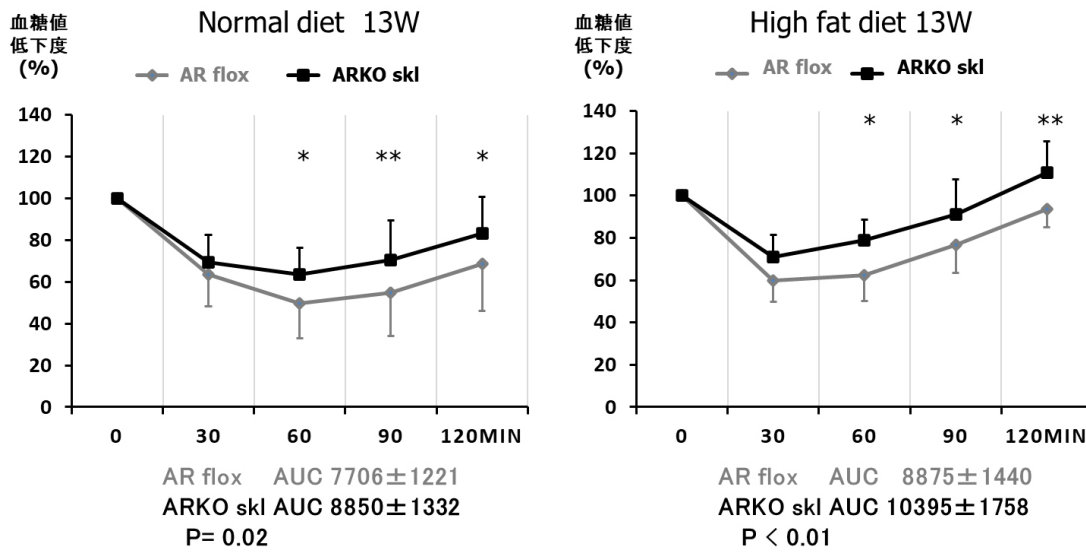


図4 インスリン負荷試験によるインスリン抵抗性評価



さらに骨格筋特異的アンドロゲン受容体欠損雄マウスを18か月齢の超高齢まで飼育しても筋萎縮を呈することはなく、従来報告されている主な筋萎縮関連因子（ユビキチンプロテアゾーム系のAtrogin-1、MuRf1、オートファジー系）は増加せず、筋萎縮とダイナペニアは異なるメカニズムであることを支持する結果を得た（データは示していない）。

② 骨格筋特異的アンドロゲン欠乏の性差

骨格筋特異的アンドロゲン受容体欠損雌マウスを作成し、雄と同様の検討を行った。その結果、この雌マウスは雄と異なりダイナペニアの表現型を認めないことが明らかになった（データは示していない）。さらに、骨格筋特異的アンドロゲン受容体欠損雄および雌マウスの骨格筋を用いて網羅的なマイクロアレイ解析を行い、雄雌で発現に差のある遺伝子が複数同定された（データは示していない）。

③ 尿titin-N fragmentの臨床的ダイナペニアバイオマーカーとしての意義

Titin（コネクチン）は、34,350個のアミノ酸からなる横紋筋特異的に発現するタンパク質である。Titinは、筋肉の疾患や激しい運動などで筋肉が損傷すると、カルパインやマトリクス・メタロプロテアーゼなどのタンパク質分解酵素によって分解され、血中や尿中にさまざまなtitinの断片が検出される。特に、titinのN末端およびC末端フラグメントが最も一般的に検出される。尿titin-N fragmentのELISA測定は、筋肉損傷を反映するバイオマーカーとして確立されており、サルコペニアや筋肉の異化状態（骨格筋の劣化と機能低下）を反映するバイオマーカーと考えられているが、ダイナペニアのバイオマーカーとなり得る可能性は検討されていない。我々は骨格筋機能低下を来すことが知られている糖尿病患者⁽²⁾を対象に、尿titin N-terminal fragmentを測定したところ、約2週間の糖尿病治療入院中

に有意に減少を認めた(表1)。

表1 糖尿病入院患者105名を対象にした、入院中の尿titin-N fragmentを含むパラメーターの変化

	入院時	退院時	P値
Urinary titin N-terminal fragment (nmol/gCr)	0.90 [0.58-1.84]	0.88 [0.57-1.30]	0.049
体重 (kg)	65.2 [56.6-79.8]	63.7 [55.8-77.1]	<0.01
Skeletal Muscle mass Index (kg/m ²)	6.86 [6.1-8.0]	6.80 [6.1-7.9]	0.09
平均血糖値	190.5 [164.5-237.3]	137.8 [121.9-157.1]	<0.01

中央値 [四分位範囲]

考 察

遺伝子改変マウスを用いた検討から、骨格筋におけるアンドロゲン欠乏は、肥満を伴うことなく骨格筋の異所性脂肪蓄積をきたし、筋量は維持されるものの筋力低下を生じる(ダイナペニア)ことが明らかとなった。この結果より、ダイナペニアとその主要因と考えられている骨格筋異所性脂肪蓄積が、骨格筋におけるアンドロゲン作用と蜜に関連している可能性が示唆された。現在、骨格筋アンドロゲン欠乏による筋脂肪蓄積の分子メカニズムの解明に取り組んでいるところである。また、骨格筋特異的アンドロゲン受容体欠損雄および雌マウスの骨格筋のマイクロアレイ解析にて、発現に差のある遺伝子が抽出されているが、これらはダイナペニア保護に働く遺伝子の可能性があり、新規ダイナペニア抑制候補遺伝子の絞り込みをすすめている。本研究は、選択的アンドロゲン受容体修飾薬(SARM)の開発においても、アンドロゲン受容体の骨格筋における作用機序と治療標的の観点から新しいインパクトを与えると考えられる。

糖尿病患者を対象とした尿titin-N fragmentの検討においては、尿titin-N fragmentは骨格筋劣化・機能低下のバイオマーカーとして機能する可能性を示唆している。しかしながら、ダイナペニアと関連がないとする報告もあり、多様な背景を有する患者にも対象を増やし、より大規模な検討によりバイオマーカーとしての意義を明らかにする必要がある。

要 約

我々は遺伝子改変マウスを用い、骨格筋におけるアンドロゲン欠乏は、骨格筋異所性脂肪蓄積を来し、筋量は維持されるものの筋力低下を生じる、いわゆるダイナペニアの表現型を呈することを見出した。このマウスの骨格筋において筋萎縮関連因子の増加を認めないことから、筋萎縮とダイナペニアは異なるメカニズムであると考えられた。さらに、骨格筋におけるアンドロゲン欠乏は、雄と雌では表現型が異なることを明らかにした。

また、ダイナペニアの頻度の高い糖尿病患者を対象にした検討で、血糖改善とともに尿

titin-N fragmentの低下を認め、尿titin-N fragmentが骨格筋劣化・機能低下のバイオマーカーとして機能する可能性が示唆された。

文 献

1. Brian C. Clark, Todd M. Manini. Sarcopenia ≠ Dynapenia. J Gerontol The Journals of Gerontology: Series A, 63 (8) :829-834. 2008.
2. Mori H, Kuroda A, Yoshida S, Yasuda T, Umayahara Y, Shimizu S, Ryomoto K, Yoshiuchi K, Yamamoto T, Matsuoka T, Shimomura I, Matsuhisa M. High prevalence and clinical impact of dynapenia and sarcopenia in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: Findings from the iDIAMOND study. J Diabetes Investig, 12 (6) :1050-1059. 2021.