

高齢者運動器疾患の統合的バイオマーカー探索

名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学

准教授 中島 宏彰

(共同研究者)

名古屋市立大学大学院医学研究科分子腫瘍学分野

教授 田口 歩

名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学

大学院生 鏡味 佑志朗

はじめに

急速に高齢化が進展する我が国において、2025年には高齢者(65歳以上)が総人口の3分の1以上に達すると予測されており、併せて要介護者数も約800万人に増大する見込みである(内閣府)。要介護状態を引き起こす主たる原因は「廃用症候群(フレイル、関節疾患、骨折、転倒など)」であり、これらの予防・治療は喫緊の社会的課題である。

「フレイル」は「加齢に伴う予備能力の低下により、ストレスに対する回復力が低下した状態」、一方「サルコペニア」は「高齢期に認められる骨格筋量の低下およびそれに伴う筋力もしくは身体機能の低下」と定義されている。両者は異なる疾患概念を有するものの、老化関連疾患として多くの共通する表現型を呈しており、併存・重複し得る状態とも捉えられている。

フレイルおよびサルコペニアにおいては、慢性炎症(例えばC-反応性蛋白(CRP)、インターロイキン-6(IL-6)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α))、低栄養状態(血清アルブミン、ヘモグロビン低値)、ホルモン・成長因子(インスリン様成長因子-1(IGF-1)、テストステロン、ビタミンD)などに関連する血液バイオマーカーの有用性がこれまで報告されている。

また、サルコペニアでは筋特異的バイオマーカーとしてミオスタチンやクレアチニン/シスタチンC比が、フレイルでは代謝産物・酸化ストレス関連バイオマーカーが有用であるとの報告も散見される。しかしながら、両者を「比較・統合的」に検討した研究は依然として限られており、今後の重要課題である⁽¹⁾。

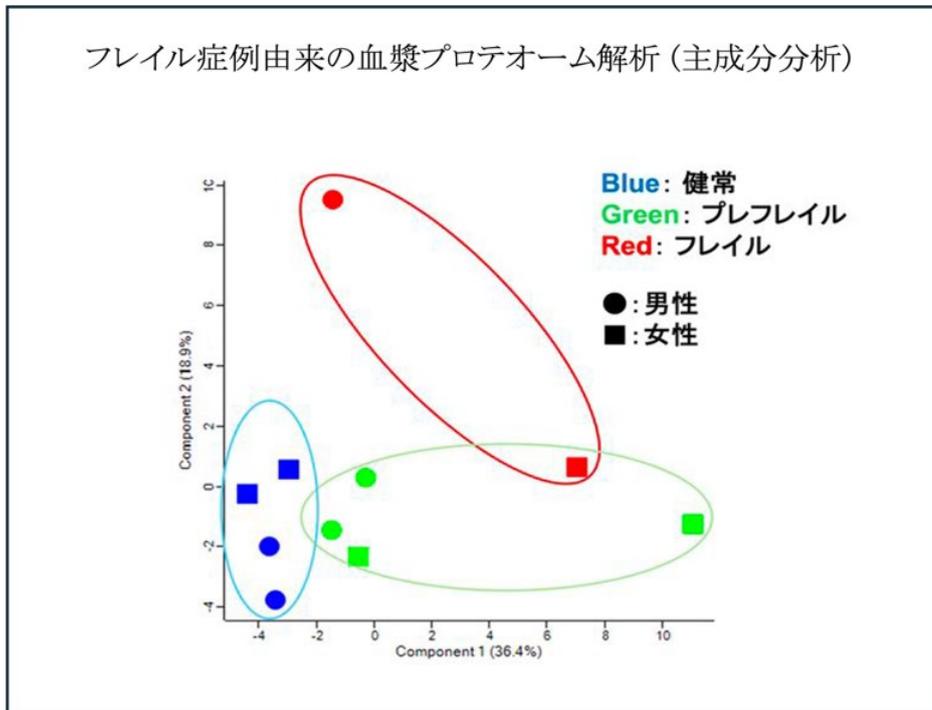
さらに注目すべき点として、フレイルおよびサルコペニアに関して、臨床的診断精度を有し且つ日常診療に応用可能な血液バイオマーカーは、現時点では確立されたものが存在しないというギャップがある。

本研究では、一般地域住民検診コホート(Yakumo Study)によって収集された高齢者の血液検体を用い、フレイルおよびサルコペニアに関連する高精度プロテオーム解析を実施し、加えて臨床情報(身体機能・筋量・栄養指標・転倒歴等)と統合することにより、各疾患の予測バイオマーカーとなり得るタンパク質群を同定することを目的とする。さらに、両疾患を統合的に捉える新規バイオマーカーを探索することで、将来的な診断・予防・治療介入の基盤構築を目指す。

結果

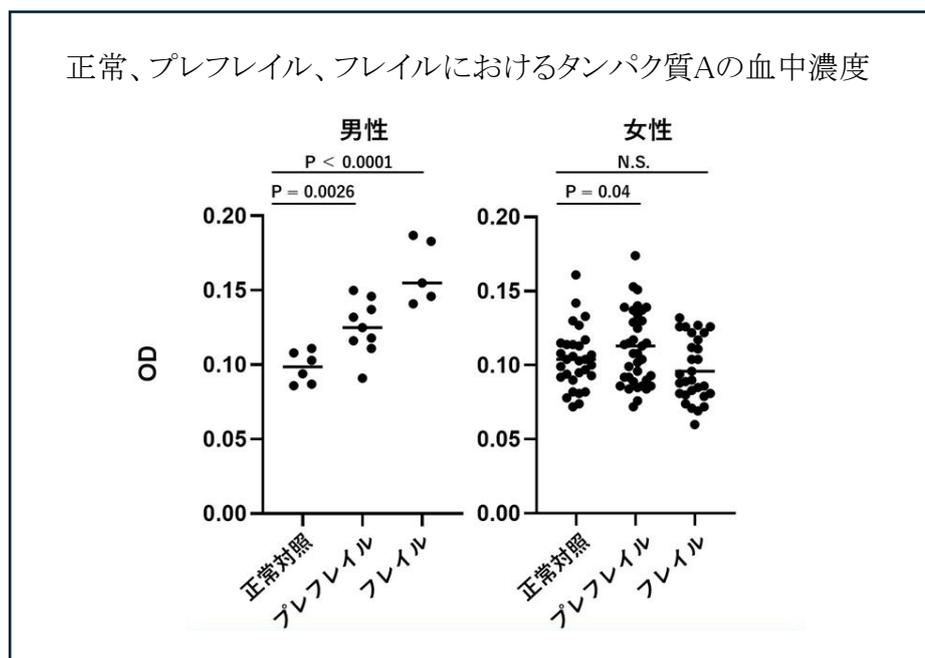
フレイルにおける血漿プロテオーム解析（主成分分析の結果、コントロールと特にフレイルの間に明確に区別しうるクラスタリングがみられた（図1）。

図1



健常群およびプレフレイル群のクラスターからプレフレイル優位に発現が上昇するタンパク質を抽出し、フレイルとの関連が考えられる候補タンパク質10種類を同定した。これらの候補についてELISAを用いて検証を行ったところ、タンパク質Aが血中の特に男性のプレフレイルからフレイルに強く関連することが明らかになった。（図2）

図2



考 察

本研究において、フレイル群と対照群を用いた血漿プロテオーム解析の結果、明確なクラスティングが認められた。つまり、血漿中タンパク質プロファイルが、特にフレイルという状態を分子病態として特徴付けうる可能性を有しており、有望なバイオマーカーを内包していることが示唆された。

このような知見は、これまで報告されてきたフレイル関連の血漿プロテオーム研究と整合的である。例えば、1,300以上の血漿タンパク質を測定した報告では、フレイル指数 (frailty index) と有意に関連するタンパク質群が同定されており、脂肪酸結合タンパク (FABP)、レプチン (LEP) 等が強く関連していた。また、炎症・代謝・細胞外マトリックス・オートファジーといった老化・フレイルに関わる生物学的経路がプロテオーム解析から明らかになってきている。

本研究で注目すべき所見として、タンパク質A (仮称) が男性において「プレフレイル → フレイル」へ病態が進行する過程において有意に上昇したという点が挙げられる。一方、女性では健常群と比較してプレフレイルにて有意上昇を認めたものの、フレイル群では差を認めなかった。この性差を伴う傾向から、タンパク質Aは特に男性におけるプレフレイル段階での有望な予測バイオマーカーとなり得る可能性が示唆される。さらに、タンパク質Aは骨格筋での発現が比較的高いという知見を踏まえれば、女性においては筋量低下そのものを反映している可能性があり、男女で発現動態や相関因子が異なる可能性も考えられる。

この点については、筋量・筋力低下のメカニズムが、筋芽細胞の老化、衛星細胞機能低下、ミトコンドリア機能障害、慢性低度炎症など多因子が複雑に関与しているという報告がある⁽²⁾。よって、タンパク質Aの上昇は、これらのいずれかまたは複数の機構を反映している可能性がある。現在、筋芽細胞老化モデルを用いてタンパク質Aの発現変化を検証中であるとのことで、今後のメカニズム解明において極めて有意義なアプローチである。

また、本研究では同様の手法でサルコペニア (=筋量・筋力・身体機能低下) に関しても、性別・年齢・BMIをマッチさせたコントロール、プレサルコペニア、サルコペニアという群分けを行い、血漿プロテオーム解析を実施している。現在、有望なタンパク質バイオマーカー候補の検証を進めている段階である。

最終的には、フレイルおよびサルコペニアという関連する老化関連疾患を統合的に捉え、両者に共通するバイオマーカーの同定およびその臨床的意義の検証を行う予定である。これは、個別疾患という枠を超え、老化に伴う機能低下・リスク増大という共通基盤に対して、汎用的なバイオマーカー・予防指標を構築するという点で画期的である。実際、フレイル・サルコペニア双方を対象としたバイオマーカー研究において、「老化のホールマーク (inflamm-aging、ミトコンドリア機能低下、オートファジー低下、細胞老化) を反映するマルチバイオマーカー」が重要視されており、プロテオーム解析はその探索手段として期待されている。

ただし、本研究の結果を踏まえて検討すべき諸点も明らかである。第一に、今回のクラス

タリングやタンパク質Aの有望性は探索的な解析に基づくものであり、外部コホートによる再現性検証・前向きフォローアップによる予測精度評価が必須である。実際、血漿プロテオームを用いたフレイル予測研究は数が少なく、例えば752名を対象とした研究でも、「プレフレイルを別扱い」にした解析は限られていた。第二に、性差が観察された点について、筋量・筋質・ホルモン環境・女性特有の骨格筋減少進行速度など複数の因子の影響が考えられ、これを明らかにするためには、性別別解析・加齢・ホルモン（例：テストステロン・エストロゲン・ビタミンD）・筋質指標（CT/MRIによる脂肪浸潤・筋線維タイプ）等を併用した検討が望ましい。第三に、プロテオーム解析によって同定される候補タンパク質は、多重検定・バイアス・プラットフォーム固有の影響（例えばアダマー法、質量分析法）を考慮したうえで、ELISA等による定量検証・日常臨床検体への応用可能性（安定性・簡易性・コスト）を検討する必要がある。

第四に、フレイル・サルコペニア双方を統合して考えるという方向性は極めて意義深いが、両者の病態が完全に重なっているわけではなく、むしろ「共通因子」と「疾患特異因子」が存在するという認識が重要である。例えば、サルコペニア単独では筋量・筋力・身体機能低下が明確な定義要素であり、フレイルでは身体リザーブの低下・回復力低下・多系統変動が特徴である。よって、共通バイオマーカーを探索する際には、疾患特異バイオマーカー（例：筋特異性タンパク質）と共通バイオマーカー（炎症・代謝・ミトコンドリア機能など）を分けて設計するほうが、臨床的実用性を高める可能性がある。

最後に、本研究が目指す「予測バイオマーカーの同定」には、将来的な臨床応用を見据えた次ステップとして、機械学習・統計モデリングを用いたマルチバイオマーカー組み合わせモデルの構築・外部妥当性（異なる地域・民族・検診制度）検証・前向き転帰（転倒・要介護・死亡）との関連解析が必須である。併せて、介入研究（例えば運動・栄養・ホルモン補正）において、これらバイオマーカーが変化しうるか、また変化が臨床効果（筋力改善・転倒抑制・要介護予防）を反映しうるかについても検討を進めるべきである。

以上を踏まえて、本研究が提示したタンパク質Aを含むプロテオーム解析により得られた知見は、フレイル・サルコペニアという高齢者機能低下領域において、分子診断・予測・介入という観点から、今後の大きな展開を期待させるものである。

要 約

本研究は、フレイルおよびサルコペニアを統合的に捉えたバイオマーカー探索に先立ち、フレイルに特異的な予測バイオマーカーとして「タンパク質A」を同定し、その有用性を検証した。特に男性において、プレフレイルからフレイル進展を捉える上で有望であることが示唆された。

文 献

1. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022;73:101530.
2. Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak HB, Park DH, Kang JH. Experimental Models of Sarcopenia: Bridging Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy. *Cells.* 2020 Jun 2;9(6):1385.