

平成 28 年 3 月 7 日

＜研究課題＞ 神経筋シナプス活動を反映する血中分泌型分子 A のバイオマーカーとしての意義の確立

代表研究者 同研究所 老年病態研究チーム 非常勤研究員（生活習慣病） 周 赫英
共同研究者 東京都健康長寿医療センター 臨床研究推進センター 部長 森 聖二郎

【まとめ】

神経筋シナプス活動を反映する血中分泌型分子 A と各種臨床指標との関連性を検討した。その結果、高齢男性ならびに閉経後女性では、転倒・骨折（骨粗鬆症・サルコペニア）のリスク指標と負の相関を示した。かかる状況では、神経筋シナプス活動の低下を反映して、代償的に骨格筋での分子 A 産生が増加しているものと推察された。血中分泌型分子 A は、身体活動性の維持増進効果を評価する新規バイオマーカーとして臨床応用可能である。

1. 研究の目的

健康長寿の達成には身体活動性の維持が重要であり、その主たる阻害要因である骨粗鬆症やサルコペニア（sarcopenia）の効果的な予防・治療方法の開発が求められている。

本邦では、骨粗鬆症の潜在患者数は 1,000 万人以上と推定されている。骨粗鬆症は骨の脆弱化を通じて骨折のリスクを増加させ、一旦骨折が発生すると治療は長期化し、患者の quality of life (QOL) や経済状況に大きな影響を及ぼす。

一方、サルコペニアとは、加齢により骨格筋・筋肉（sarco）が減少（penia）していることを指す造語で、日本語では加齢性

筋肉減少症とも訳される。超高齢社会を迎え、骨格筋量の低下に伴う運動機能低下は、認知症と並んで高齢者の activity of daily living (ADL) と QOL を損なう主要な原因となる。

我々は、骨格筋において神経筋シナプス形成に必須の膜蛋白である「分子 A」（特許出願済：特願 2014-077086）に注目して研究を進めてきた。分子 A にはスプライスバリエーションとして、細胞外ドメインのみを構造にもつ分泌蛋白が存在する（分泌型分子 A）。マウスを用いた一連の基礎検討の結果、分泌型分子 A は、神経筋シナプス活動が低下する状況（高齢、除神経、ギプス固定）において、骨格筋での発現が亢進することを明らかにした。この結果から、分泌型分子 A は、神経終末側のポストシナプスへの逆行性シグナルを伝達し、それによってアクティブゾーンの機能が維持されている可能性が考えられ、現在解析を行っている。

さらに我々は、マウスならびにヒト血清中の分泌型分子 A を高感度で定量的に測定する方法を開発した（Alpha-LISA 法）。そしてマウスにおいて、血中分泌型分子 A は、筋肉の絶対量に比例して増加する（構成的発現）一方で、筋萎縮が進む環境（神経筋シナプスの活動低下）では逆行性シグナルとして分泌量が増加する（代償的発現）と

いう二面性があることを発見した。したがって分泌型分子 A の血中濃度は、構成的発現量と代償的発現量を総和したものとして解釈する必要があることを明らかにした。

以上の基礎検討をもとに本研究では、神経筋シナプス活動を反映すると考えられる血中分泌型分子 A のバイオマーカーとしての意義の確立を目的として以下の検討を行った。

2. 研究の方法・経過

東京都健康長寿医療センターに廃用に対するリハビリテーションを目的に入院した 20 症例から得られた血清サンプル、ならびに体組成や運動機能を含む詳細な臨床情報を有する東京都在住の地域住民コホート 600 例から得られた血清サンプルを用いて血中分泌型分子 A の測定を行い、各種臨床指標との関連性を検討した。対象全員に文書による研究内容の説明を行い、同意を取得している。本研究は当センター病院ならびに研究所の倫理審査委員会で審議され承認されている。

3. 研究の成果

まず始めに、廃用に対するリハビリテーションを目的に入院した 20 症例を対象に検討したところ、表 1 に示すとおり、血中分泌型分子 A は筋肉量、両足筋肉量と骨格筋指数、ならびに運動機能、右ピンチ力と連続歩行距離と、有意な正の相関を示した。

続いて、東京都在住の地域住民コホート 600 例を対象に検討した結果、以下の特徴が明らかとなった（表 2）。

① 分泌型分子 A 値は男女とも年齢と有意な負の相関を示す。

② 分泌型分子 A 値は男性が女性より高値を示す。

③ 女性においては、全年齢層で見ると、分子 A 値は運動機能（跳躍力）と有意な正の相関を示し、脂肪組織量（%脂肪）とは有意な負の相関を示す。一方、55 歳以上の閉経後女性においては、分子 A 値は骨格筋指数ならびに全ての部位の骨密度と有意な負の相関を示す。

④ 男性においては、全年齢層で見ると、分子 A 値は運動機能（最大酸素消費量、下肢進展力）と有意な正の相関を示す。一方、60 歳以上の高齢者では、転倒リスクの指標である握力と有意な負の相関を示す。

すなわち、健常で神経筋シナプスの活動低下がない状況では、血中分泌型分子 A は骨格筋量ないし運動機能に応じた値（正の相関）を示すが、高齢男性ならびに閉経後女性では、転倒・骨折（骨粗鬆症・サルコペニア）のリスク指標と負の相関を示すことが明らかとなった。かかる状況では、神経筋シナプス活動の低下を反映して、代償的に骨格筋での分子 A 産生が増加しているものと推察される。

以上のことから、血中分泌型分子 A は、高齢男性ならびに閉経後女性において、健康長寿達成に向けた身体活動性の維持増進効果を評価する新たなバイオマーカーとして臨床応用が可能であると考えられた。

4. 今後の課題

現在、特許出願中であり、これ以上のデータを公開できないが、既に地域住民コホートでの縦断研究により、血中分泌型分子 A 値がフレイルの予後予測に有用であるこ

とを明らかにしている。

5. 研究結果の公表方法

本研究内容は、特許取得が完了した段階で、非公開部分も含め原著論文にまとめて *Journal of Bone and Mineral Metabolism* に投稿する予定。

表1 血中分泌型分子Aと各種臨床指標との関連性
(リハビリテーション科入院患者)

		両足筋肉量 (legs FFM)	骨格筋指数 (RSMI)	右ピンチ力	連続歩行距離	レチノール結合蛋白
候補	相関係数	0.473	0.513	0.602	0.732	0.502
	有意確率 (両側)	0.035*	0.021*	0.014*	0.001*	0.028*
	N	20	20	16	17	19

表2 血中分泌型分子Aと各種臨床指標との関連性
(東京都在住の地域住民コホート 600例から得られた血清サンプル)

女性全体

Age	R	-.168**
	P	.001
	N	412
SMI	R	-.072
	P	.146
	N	412
Jump	R	.188**
	P	.001
	N	317
WBTOT_BMD	R	.014
	P	.772
	N	412

女性55歳以上

Age	R	-.022
	P	.722
	N	266
SMI	R	-.134*
	P	.029
	N	266
Jump	R	.094
	P	.215
	N	175
WBTOT_BMD	R	-.177**
	P	.004
	N	266

男性全体

Age	R	-.325**
	P	.000
	N	173
Vo2Max/W	R	.273**
	P	.002
	N	125
LegPower/W	R	.219**
	P	.004
	N	169
HandGrip	R	.117
	P	.125
	N	173

男性60歳以上

Age	R	.158
	P	.232
	N	59
Vo2Max/W	R	-.044
	P	.825
	N	28
LegPower/W	R	-.055
	P	.687
	N	56
HandGrip	R	-.318*
	P	.014
	N	59