



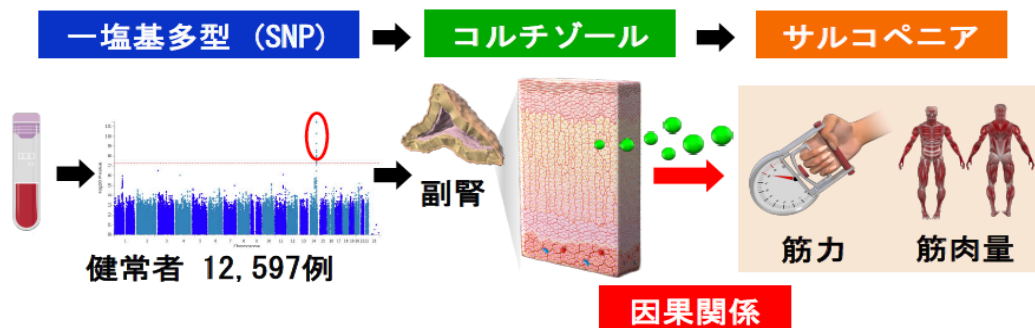
## PRESS RELEASE(2021/12/14)

### 健常者におけるコルチゾール上昇と筋力・筋肉量の因果関係を解明 ～副腎由来ホルモンの不均衡はサルコペニアを進展させるか？～

サルコペニア<sup>1)</sup>は進行性かつ全身性の筋力・筋肉量の低下を特徴とする症候群であり、わが国では高齢者の約10%を占める約400万人がサルコペニアに該当すると考えられています。加齢により心身が老い衰えた状態となるフレイル<sup>2)</sup>の主要な原因であり、要介護状態や死亡のリスクが高まります。超高齢社会を迎えたわが国では、健康寿命延伸の観点より、サルコペニアの病態解明は喫緊の課題です。

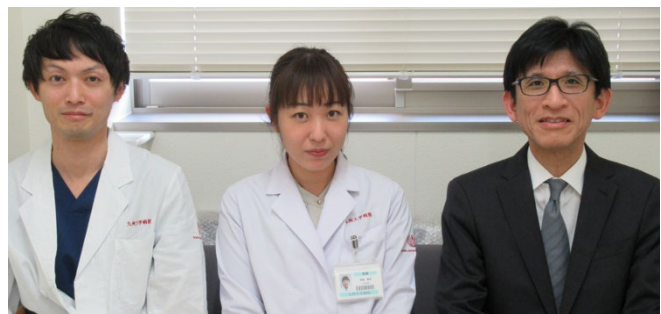
代表的な副腎由来ホルモンであるコルチゾール<sup>3)</sup>はストレスから身体を守り、糖利用や血圧、骨量などの調節に必須のホルモンです。しかしながら、過剰なコルチゾールは有害であり、例えば、コルチゾールを過剰に分泌するクッシング症候群やステロイド薬の長期投与による副作用として、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、骨格筋萎縮などの様々な代謝疾患が認められます。一方、健常者において加齢や慢性的なストレスによりコルチゾール分泌が軽度かつ持続的に上昇し、筋力・筋肉量の低下に影響する可能性があるものの、両者の因果関係は不明でした。

九州大学大学院医学研究院の小川佳宏教授、馬越真希日本学術振興会特別研究員 RPD、同大学大学院医学系学府の勝原俊亮大学院生らの研究グループは、メンデルランダム化(MR)研究<sup>4)</sup>により、健常者において軽度なコルチゾール上昇が筋力・筋肉量の低下と因果関係を有することを明らかにしました。本研究により、加齢や慢性的なストレスによる副腎由来ホルモンの不均衡がサルコペニアの進展に影響することが示唆され、サルコペニアの病態解明や治療標的の同定につながることを期待されます。



(図1)一塩基多型(SNP)<sup>5)</sup>の情報を利用してコルチゾールと筋力・筋肉量の因果関係を解明

研究者からひとこと：超高齢社会を迎えたわが国では、健康寿命延伸の観点よりサルコペニアの病態解明は喫緊の課題です。本研究により、健常者における副腎由来ホルモンの不均衡がサルコペニアの進展に関連することが示唆されました。現代のストレス社会において、副腎由来ホルモンのバランスを保つことは健康維持の鍵になると考えています。



小川佳宏教授(右)と馬越真希日本学術振興会特別研究員 RPD(中央)、勝原俊亮大学院生(左)

## 別紙 ポイント

- MR 研究により、健常者において軽度のコルチゾールの上昇が筋力・筋肉量の低下と因果関係を有することが明らかになりました。
- 多変量 MR 解析や MR ベイシアンモデル平均化解析により、コルチゾールの上昇と筋力・筋肉量低下の関連性における媒介因子として血糖値が同定されました。コルチゾールは血糖値の上昇により筋力・筋肉量を低下させる可能性が示唆されました。
- 男女別の MR 解析では、コルチゾールによる筋力・筋肉量の低下作用は女性のみで認められました。

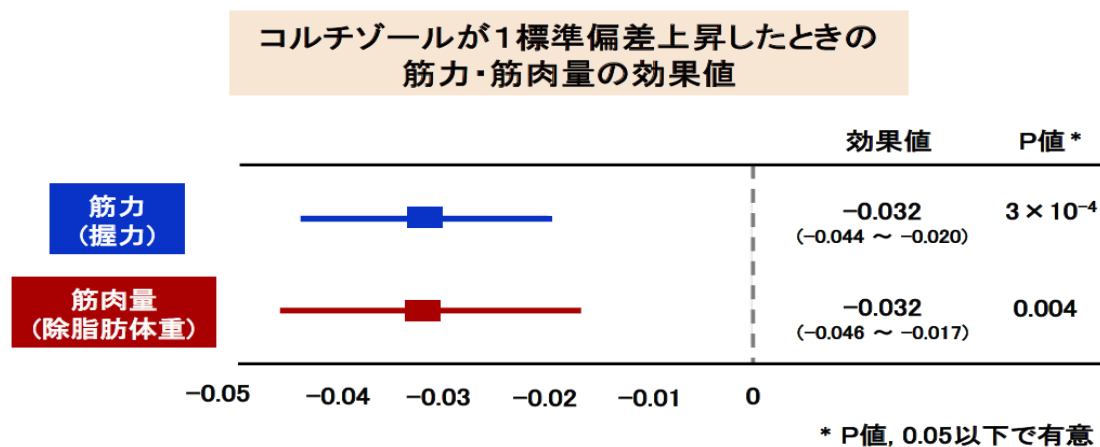
### 【研究の背景】

副腎は左右の腎臓の上に存在する臓器で、多種類の副腎由来ホルモンを分泌することにより生体の恒常性維持に主要な役割を果たしています。代表的な副腎由来ホルモンであるコルチゾールはストレスから身体を守り、糖利用や血圧、骨量などの調節に必須のホルモンです。しかしながら、過剰なコルチゾールは有害であり、例えば、コルチゾールを過剰に分泌するクッシング症候群やステロイド薬の長期投与による副作用として、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、骨格筋萎縮などの様々な代謝疾患が認められます。

サルコペニアは進行性かつ全身性の筋力・筋肉量の低下を特徴とする症候群です。加齢により心身が老い衰えた状態であるフレイルの主要な原因であり、要介護状態や死亡割合の増加など有害な転帰を呈します。超高齢社会を迎えたわが国では、健康寿命延伸の観点より、サルコペニアの病態解明は喫緊の課題です。健常者において、加齢や慢性的なストレスによりコルチゾール分泌が軽度かつ持続的に増加することが知られており、これが筋力・筋肉量の低下に影響する可能性があります。しかしながら、これまでの観察研究では一貫した結論は得られておらず、両者の因果関係は明らかではありません。

### 【研究成果の概要】

本研究では、12,597 例の健常者を対象としたゲノムワイド関連研究 (GWAS)<sup>6)</sup> により得られた血中コルチゾール濃度と関連する一塩基多型 (SNP) の情報を活用して、形質間の因果関係が推測可能な MR 研究により、コルチゾールと筋力・筋肉量との関連を検討しました。MR 研究は、観察研究と比較して交絡因子や逆因果関係に影響されにくく、近年、ランダム化比較試験を補完する解析手法として注目されています。本研究では、血中コルチゾール濃度が上昇すると筋力(握力)・筋肉量(除脂肪体重<sup>7)</sup>)は低下することが明らかになりました(図2)。交絡因子になりうる要素を補正する多変量 MR 解析<sup>8)</sup>では、コルチゾールと筋力・筋肉量の関連は、空腹時血糖による補正後に消失しましたが、その他の交絡因子(空腹時インスリン、インスリン抵抗性の評価指標である HOMA-IR<sup>9)</sup>、肥満度の指標である BMI<sup>10)</sup>、ウエスト周囲長、中性脂肪、HDL コレステロール)による補正後も消失しませんでした。各交絡因子の影響を順位付ける MR ベイシアンモデル平均法<sup>11)</sup>では、空腹時血糖は最上位の媒介因子であることが明らかになり、コルチゾールの上昇による筋力・筋肉量低下に血糖値が関与することが示唆されました。性差解析では女性においてのみ関連が認められ、男性では認められませんでした。

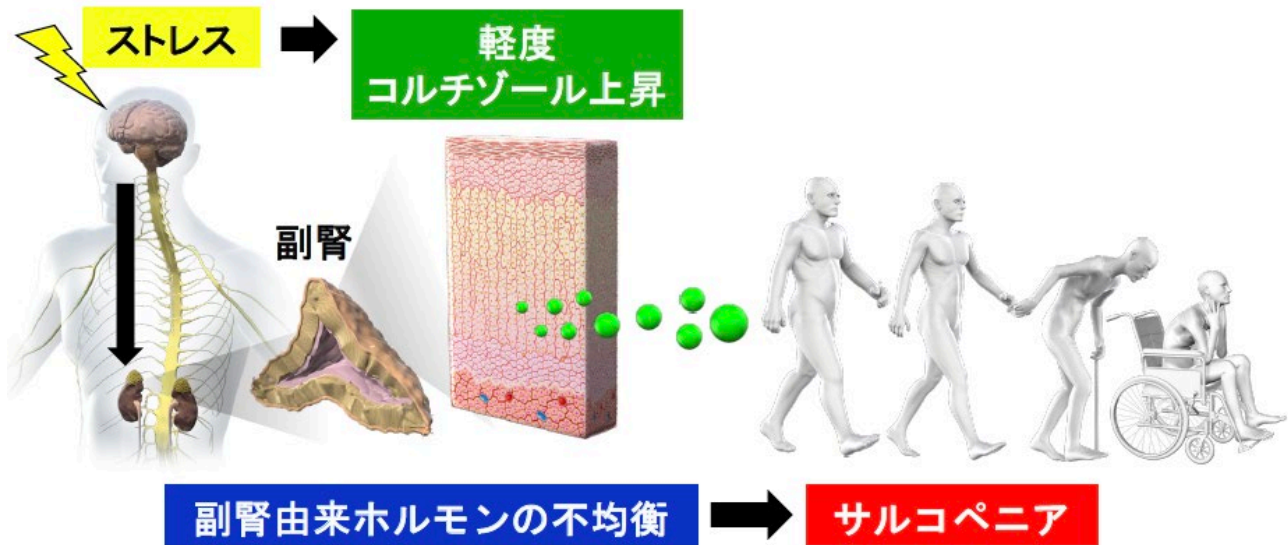


**コルチゾールの上昇は筋力・筋肉量の低下と  
因果関係あり**

(図2) MR 研究により、健常者におけるコルチゾールの上昇と筋力・筋肉量低下の因果関係を解明

### 【研究成果の意義】

本研究により、健常者において軽度のコルチゾール上昇が筋力・筋肉量の低下に関連することが示唆され、ストレス応答の司令塔である副腎に由来するコルチゾールの軽度の上昇がサルコペニアの進展に影響する可能性があります（図3）。本研究成果は、サルコペニアの病態解明や治療標的の同定につながり、現代のストレス社会において高齢者のフレイル予防・健康寿命の延伸に貢献することが期待されます。



（図3）ストレス応答の司令塔である副腎に由来するコルチゾールの軽度の上昇とサルコペニア

### 【用語の解説】

#### （注1）サルコペニア

進行性かつ全身性の骨格筋力および骨格筋量の低下を特徴とする症候群です。フレイルの主要な原因の一つであり、身体的な障害や生活の質の低下、死などの有害な転帰を呈します。

#### （注2）フレイル

加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下により心身が老い衰えた状態です。フレイルでは要介護状態や死亡割合が高くなることが知られており、高齢者医療において重要な概念です。

#### （注3）コルチゾール

副腎皮質から分泌される生体の恒常性維持に必須のホルモンです。加齢や慢性的なストレスによりコルチゾール分泌は亢進します。

#### （注4）メンデルランダム化（Mendelian randomization: MR）研究

ゲノムワイド関連研究（GWAS）により得られた一塩基多型（SNP）を操作変数として用いて、様々な形質間の因果関係を推測する遺伝統計学的解析手法です。MR研究により、副腎由来ホルモンの一つである副腎男性ホルモン（DHEAS）が加齢性疾患である骨粗鬆症に対して保護的作用を有することが明らかになりました（*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 106 (11):e4580–e4592, 2021）。

#### （注5）一塩基多型（Single nucleotide polymorphism: SNP）

DNAの塩基配列が個体間で異なる部位のうち、集団内で比較的高頻度（1%以上）のものを指します。

#### （注6）ゲノムワイド関連解析（Genome wide association study: GWAS）

疾患の発症や治療反応性あるいは様々な形質と遺伝子多型の頻度の関連を、全ゲノム領域において網羅的に検出する解析手法です。特定の疾患や形質において頻度が特に高い（あるいは低い）遺伝子多型のリストが得られます。

#### （注7）除脂肪体重

体重における体脂肪以外の筋肉、骨、内臓などの総重量です。本研究では筋肉量の指標として用いています。

**(注 8) 多変量 MR 解析**

交絡因子であると想定される形質(本研究では、空腹時インスリン、HOMA-IR、BMI、ウエスト周囲径、中性脂肪、HDL コレステロール)で補正した MR 解析です。

**(注 9) HOMA-IR**

インスリン抵抗性(インスリンの効きにくさ)の指標であり、高いほどインスリンが効きにくくなります。空腹時血糖と空腹時インスリンから算出されます。

**(注 10) BMI**

肥満度の指標であり、体重と身長から算出されます。

**(注 11) MR ベイジアンモデル平均化解析**

交絡因子の影響を順位付けする MR 解析です。

**<謝辞>**

本研究は科研費(JP20K16525、JP20K17514、JP20K17493、21J40043、20K21604)、大和証券ヘルス財団、貝原守一医学振興財団、骨粗鬆症財団、日本骨代謝学会若手研究者助成、三菱財団、セコム科学技術振興財団などの支援を受けて実施したものです。

**<論文情報>**

論文名: Impact of Cortisol on Reduction in Muscle Strength and Mass; A Mendelian Randomization Study

著者名: S. Katsuhara, M. Yokomoto-Umakoshi, H. Umakoshi, Y. Matsuda, N. Iwahashi, H. Kaneko, M. Ogata, T. Fukumoto, E. Terada, R. Sakamoto, and Y. Ogawa.

掲載誌: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021

DOI : <http://doi.org/10.1210/clinem/dgab862>