

加齢に伴う運動能力低下・サルコペニアのバイオマーカーとしての血中アドロピンの臨床応用と基礎的検討

北海道大学大学院 福 島 新
(共同研究者) 同 絹 川 真太郎
同 横 田 卓
同 高 田 真 吾
北 翔 大 学 沖 田 孝 一

Clinical and Basic Investigations on the Serum Adropin as a Surrogate Marker for Age-Related Exercise Intolerance and Sarcopenia

by

Arata Fukushima, Shintaro Kinugawa,
Takashi Yokota, Shingo Takada,
Department of Cardiovascular Medicine,
Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University
Koichi Okita
Graduate School of Program in Lifelong Learning Studies,
Hokusho University

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate whether adropin, a novel regulator of metabolic homeostasis, is involved in lowered exercise capacity and skeletal muscle atrophy due to aging (sarcopenia). We focused on heart failure, which is a representative disease of sarcopenia, and tested this hypothesis in clinical studies for patients with heart failure and in experimental settings using heart failure model

after myocardial infarction. The serum adropin levels of heart failure patients was 1.44 ± 0.09 (ng / mL), which was significantly lower than that of the healthy control group (1.64 ± 0.07). Moreover, serum adropin levels showed a significant positive correlation with the maximum oxygen uptake and anaerobic metabolic threshold, which are indicators of exercise tolerance ($r = 0.65, 0.59$, respectively). In addition, serum adropin levels showed a significant negative correlation with the ventilatory response which is an index of shortness of breath ($r = -0.61$). We created post-infarct heart failure model by ligating left coronary artery of 10 - 12 week old C57BL / 6J mice. In this model, the exercise time, exercise distance, and maximum oxygen uptake were all significantly reduced compared to the Sham group. These lowered exercise capacities were associated with a reduction in mitochondrial oxidative capacity in the skeletal muscle of those mice. As a future plan, we will quantify adropin concentration in those skeletal muscle tissues and will examine whether adropin levels are associated with muscle mitochondrial oxidative capacities under each energy substrate. Our findings suggest that serum adropin levels may a new surrogate marker for sarcopenia and exercise intolerance associated with heart failure as well as aging.

要 旨

本研究は加齢に伴う運動耐容能低下および骨格筋萎縮（サルコペニア）において、最近見出されたエネルギー恒常性維持に関わるホルモン、アドロピンの役割を検討した。サルコペニアを呈する代表疾患である心不全に着目し、慢性心不全患者を対象とした臨床研究と心筋梗塞後心不全モデル動物を用いた動物実験によってこれを検証した。心不全患者の血清アドロピン値は 1.44 ± 0.09 (ng/mL) と健常対照群 (1.64 ± 0.07 , ng/mL) と比較して有意に低値であった ($p < 0.01$)。さらに血清アドロピンは運動耐容能の指標である最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値と有意な正の相関を示した ($r = 0.65, 0.59$)。一方で血清アドロピンは換気応答と有意な負の相関を示した ($r = -0.61$)。10-12週齢C57BL/6Jマウスを用いて左冠動脈を結紮し、心筋梗塞後心不全モデル動物を作製した。梗塞後心不全マウスでは Sham 群と比較し運動時間・運

動距離・最大酸素摂取量は有意に低下した。さらにこれらの低下は骨格筋ミトコンドリア呼吸能の低下と関連していた。今後、骨格筋組織のアドロピンを定量し、骨格筋ミトコンドリアにおける各エネルギー代謝基質の呼吸能との関連を検討する予定である。以上から血中アドロピンはサルコペニアや運動耐容能低下の新たなサロゲートマーカーとなる可能性が示唆される。