

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

勝原, 俊亮

<https://hdl.handle.net/2324/4784519>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名： 勝原 俊亮

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

(コルチゾールの筋力・筋肉量低下への影響：メンデルランダム化研究)

区分： 甲

論文内容の要旨

【背景】ステロイドの長期投与やコルチゾール過剰を呈するクッシング症候群では、筋力や筋量が低下する。健常者でも加齢やストレスによるコルチゾールの軽微な上昇は筋力や筋量の低下に影響する可能性があるが、因果関係は不明である。メンデルランダム化研究(MR)研究はゲノムワイド関連研究(GWAS)より得られた遺伝子多型(SNP)を操作変数として、形質間の因果関係を推測する遺伝統計学解析である。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手法として注目されている。【目的】MR研究により健常者においてコルチゾールと筋力と筋量の因果関係を明らかにする。【方法】健常者対象の早朝血漿コルチゾール濃度におけるゲノムワイド関連解析(GWAS; $n = 12,597$)より、関連する3つのSNPを操作変数として用いた。アウトカムは握力、インピーダンス法による全身・四肢除脂肪体重を選択した。交絡因子の補正のため、多変量MR解析を実施した。【結果】一次解析において、コルチゾールは握力と負に関連し(β , -0.032 ; 95%CI $-0.044 \sim -0.020$; $P = 3e-04$)、除脂肪体重とも負に関連した。この結果は感度解析によっても支持され、異質性や多面発現性は認めなかった。性差解析により女性にのみ関連を認めた。多変量MR法によるコルチゾールと握力の関連は血糖による補正後に消失したが、その他の交絡因子(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)による補正後は消失しなかった。媒介分析としてMRベジアンモデル平均法を用いて各交絡因子の影響を順位づけしたところ、血糖は最上位の媒介因子であった。【まとめと考察】MR研究によって、コルチゾールは筋力・筋肉量の低下と関連することが明らかとなった。この関連は一次解析と感度解析の両方で観察され、MR-Egger解析では多面発現性は認めなかった。受胎時にランダムに割り付けられた遺伝的素因を用いて生涯曝露の影響を調べるMR解析は、従来の観察研究よりも交絡や逆因果の影響が少なく、ランダム化比較試験の補完的なアプローチと考えられる。したがって、今回の結果は、コルチゾールが筋力・筋肉量の低下に及ぼす影響について、新たな知見を提供するものである。操作変数として用いたSNPsはCBGに影響を与えるSERPINA6/SERPINA1遺伝子座に特異的なものを選択した。CBGは主要なグルココルチコイド結合タンパク質で、コルチゾールの輸送を介して標的組織でのコルチゾール作用に重要な役割を果たし、生物学的に活性な遊離コルチゾールの組織利用率を調整する。SNPsは実際に血漿中総コルチゾール濃度の遺伝的変動に影響を与えるため、我々は、SNPsがコルチゾールの活性そのものを反映していると考えている。一方、CBGのコルチゾールとは独立した影響を評価している可能性も否定できず、さらなる研究が必要である。コルチゾールと筋力・筋肉量との関連は、女性で観察されたが、男性では観察されなかった。以前の観察研究では、潜在性高コルチゾール血症患者のうち、女性でのみ筋肉量が減少することが報告されており、本研究と一致する。多変量MR解析では、コルチゾールと握力および除脂肪体重との関連は、空腹時血糖で補正すると減弱し、その結果はMRベジアンモデル平均化解析においても一貫していた。したがって、コルチゾールの筋力および筋肉量に対する負の影響は、部分的に高血糖によって媒介されている可能性がある。最近の実験では、高血糖自体も筋萎縮関連遺伝子の発現を誘導することが示されており、高血糖がコルチゾールの骨格筋への悪影響を加速するという点で今回の結果と一致する。【結語】MR研究により、コルチゾールと筋力・筋量低下との因果関係が明らかとなり、コルチゾールにおけるサルコペニア進展への影響が示唆された。