

201025020A

平成22年度厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業
総括研究報告書

高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）
に関する予防対策確立のための包括的研究
（H22-長寿-一般-002）

研究代表者	原田	敦
研究分担者	細井	孝之
	下方	浩史
	橋本	有弘
	秋下	雅弘
	重本	和広
	金	憲経
	鈴木	隆雄
	島田	裕之
	神崎	恒一
	金	信敬

平成23年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）
に関する予防対策確立のための包括的研究 1
原田 敦

II. 分担研究報告書

1. 運動器疾患とサルコペニアに関する臨床疫学的研究 27
原田 敦
2. S Pに関わる栄養因子の分析 35
細井 孝之
3. サルコペニアに関する危険因子の解明と簡便な診断法の確立 39
下方 浩史
4. 骨格筋幹細胞のS Pにおける役割の解明 49
橋本 有弘
5. 液性因子とサルコペニア 53
秋下 雅弘
6. サルコペニアのバイオマーカーの開発と実用化 61
重本 和宏
7. サルコペニアの予防介入研究 71
金 憲経
鈴木 隆雄
8. 施設高齢者におけるサルコペニアの実態と予防対策 75
島田 裕之

9. 老年症候群（特に転倒）とサルコペニアについての分析……………	79
神崎 恒一	
10. 太極拳的運動によるサルコペニアの予防……………	85
金 信敬	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷……………	93

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）に関する
予防対策確立のための包括的研究

研究代表者 原田 敦

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 先端診療部長

研究要旨

高齢者に頻発する加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）は、筋量及び筋力の減少を特徴とし、生活機能低下や虚弱をもたらし、健康長寿を阻害する。その診断や予防の重要性は前より認識されていたが、大規模調査や予防に関する科学的対策確立は我が国では皆無であった。本研究では特に後期高齢者を対象として多領域研究課題を設定し、サルコペニア予防戦略に関する総合的研究を以下のように開始した。

(1) サルコペニアに関する基礎的研究のうち、骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムの研究では、橋本らが開発したヒト筋幹細胞の不死化技術を適用して、後期高齢者の筋から分離した筋幹細胞の不死化に成功し、セルソーターによる細胞分画および細胞クローン化によって、複数の後期高齢者由来不死化筋細胞クローンを分離樹立することに成功した。

また、診断に有効な特有のバイオマーカー探索の研究では、筋力と筋量とは異なる次元のサルコペニア新規診断法開発を試み、補体欠損マウスに MuSK 蛋白を免疫し筋萎縮発症に成功した。筋径は不均一で炎症変化や筋線維の顕著再生がなく、筋電図では運動神経終末縮小と AChR 凝集の顕著減少がみられ、顕著な運動神経終末 sprouting、顕著なシナプスの溝と襞の減少、シナプス後膜伝導障害を示す横隔膜の微小終板電位低下がみられ、シナプスからの放出 ACh の Quantal content は低下し、プレシナプスからの ACh 放出も障害されていた。

(2) サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究のうち、疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究では、加齢による筋量変化の実態解明及びサルコペニア基準値作成と診断法開発を行った。40 歳以上の地域住民 2,419 名を対象に DXA による補正四肢筋量（SMI）判定で、男性 25%、女性 24%がサルコペニアに分類され、男性では加齢でその割合は増えるも女性は変化しなかった。簡易基準は、体力や身体計測から中程度の Physical performance に支障が生じる集団を捉えることを目指し、普通歩速度 1m/s 未満、もしくは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満の場合に脆弱高齢者と判断し、そのうち、BMI 18.5kg/m² 未満、もしくは下腿囲 30cm 未満の場合をサルコペニアとした。65 歳以上の男女の 5%が簡易基準によりサルコペニアとされた。

施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の研究では、近赤外分光法による身体組成計測の信頼性と妥当性を検討し、近赤外分光法測定値は高い再現

性を有し、皮下脂肪厚と有意に関連した。近赤外分光法計測値および身長と体重を加えた重回帰モデルでは、筋量の 83%、四肢脂肪量の 92%が説明可能であった。

(3) 高齢者専門病院受診高齢者におけるサルコペニアに関する臨床研究のうち、運動器疾患の研究では、大腿骨近位部骨折 357 名に DXA で測定した SMI を日本人基準値によってサルコペニアの診断を行い、本骨折歴のない対照 2155 名と比較した結果、年齢、性で調整後も、本骨折患者がサルコペニアを有する率は 47%と対照の 32%と高く、それは骨密度と独立していた。さらに上下肢に分けて検討すると、下肢筋量のみが本骨折と関連性を持っていた。このことから、サルコペニアは大腿骨近位部骨折の独立した危険因子で、特に下肢筋量が重要であることが示された。

栄養評価指標の研究では、栄養評価で筋指標を得る手段として超音波画像装置を検討し、超小型携帯型超音波装置は携帯性に優れるが、解像度特性とプローブのために皮膚、皮下組織、筋肉の画像には不適と思われた。リニア型プローブの超音波断層装置による情報は多く、栄養学的指標としての皮膚、脂肪、筋肉の測定値を得るための有用な臨床指標になると期待された。

液性因子の研究では、中等度運動で筋アンドロゲン受容体のタンパクレベル発現は増加し、マウス筋細胞の C2C12 細胞でも電気刺激装置による周期的細胞収縮誘導によりアンドロゲン受容体のタンパクレベル発現は増加した。運動にともなうアンドロゲン受容体のタンパクレベル発現上昇は、AMPK とユビキチン/プロテオソーム経路により負に、MEK/ERK 経路により正に制御された。高齢女性患者 26 名で DXA による SMI と血清レプチン濃度に負の相関を認め、レプチンはサルコペニアマーカーとなる可能性が示唆された。

老年症候群（特に転倒）の研究では、サルコペニアによる老年症候群で特に問題になるのが歩行障害・転倒であるので、既報の方法でサルコペニアを評価して転倒関連検査を行い、その関連や転倒そのものとの関係を解析する。患者 31 名のうち筋量指標として頻用される DXA 法と生体電気インピーダンス法による測定をした 9 名で、DXA による lean body mass(g) とインピーダンス法で測定した四肢、体幹の筋量と $r>0.9$ の高い相関が認められ、今後、インピーダンス法を用いて筋量測定してサルコペニア/転倒関連検査を進めていく。

(4) サルコペニアの予防方法の確立についての介入研究のうち、運動と栄養処方を用いた介入研究では、サルコペニア改善教室参加者希望者 186 名を RCT により 4 群に分け、運動群には週 2 回筋力強化運動を、栄養群には茶カテキン 540mg を 1 日 1 缶飲料する指導を 3 カ月間実施した結果、運動群のみならずカテキン群においても移動能力の有意な改善が観察され、運動指導、栄養指導ともにサルコペニア予防に有効であることが示唆された。

太極拳を用いた介入研究では、地域在住の 70 歳以上の高齢者 60 人（運動介入群 30 人、対照群 30 人）を対象に「太極拳的」運動を長期（3 年）実施する追跡調査の 1 年目として、運動介入前の身体機能、QOL、サルコペニア関連指標などの測定を行い、運動介入を実施した。以上のように、介入研究では運動指導、栄養指導ともにサルコペニア予防に有効であること、「太極拳的」運動による介入が開始されたことが示された。

以上のように、基礎的研究では、高齢者筋幹細胞解明のための筋細胞系樹立と筋からの血中分泌蛋白測定システムの開発を進めた。疫学的調査に基づく研究では、住民頻度を明らかにし、簡易診断システムを開発し、介護高齢者スクリーニング機器としての近赤外分光法を検討した。高齢者専門病院における臨床研究では、サルコペニアが大腿骨近位部骨折の独立した危険因子であること、超音波による筋量評価の機種比較、運動にともなうアンドロゲン受容体のタンパクレベル発現の制御機構とレプチンにマーカーの可能性があると、生体電気インピーダンス法が DXA 法と高い相関を有することが示された。予防のための介入研究では地域住民にて運動指導、栄養指導ともにサルコペニア予防に有効であること、「太極拳的」運動による介入が開始されたことが示された。

A. 研究目的

(1) サルコペニアに関する基礎的研究

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性

後期高齢者骨格筋由来の筋幹細胞の性質を、分子・細胞生物学および病理学的に解析し、サルコペニアにおける筋幹細胞の役割を明らかにする。さらに、成果をもとに「骨格筋幹細胞を標的としたサルコペニアに対する新たな予防法ならびに重度化防止法」を提案する。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオマーカー探索

筋の維持には、神経筋シナプスでの ACh による順行性シグナルが必要で、未知の逆行性シグナルを同定できれば、筋と運動神経細胞の相互維持のメカニズムとサルコペニアの因果関係を解明することが可能となる。この相互維持メカニズムを動物モデルで明らかにし、さらに、筋からの逆行性シグナルをバイオマーカーとして利用するための探索を行った。

(2) サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子

の分析と簡便な診断方法の確立

サルコペニアは、高齢者の ADL を低下させ、健康長寿を実現の大きな障害となる。しかし、老化に伴う筋量減少の実態は明らかでなく、サルコペニア自体の簡便な基準がない。臨床や住民調査などで使用できる簡便な基準が必要である。さらにその予防には危険因子を明らかにしていく必要がある。これらの検討を 10 年以上にわたって継続されている一般住民コホートデータを使用して解明する。今年度は加齢による筋量変化の実態を解明するとともにサルコペニアの基準値作成および診断方法の開発を行った。

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：介護高齢者スクリーニング機器で検討

サルコペニアは高齢期の身体的虚弱の主要原因で老年医学における重要課題である。この 20 年間に加齢における理解や測定技術が進歩したにも関わらず、サルコペニアの操作的定義に対する国際合意は得られていない現状にある。その把握に筋量は中核的評価項目であるが、要介護高齢者では適切な評価指標が示されておらず、サルコペニアの有無や程度を把握する取り組みが遅

れている。本研究では、施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立を分担研究テーマとし、平成22年度は要介護高齢者でも測定可能な筋量の簡便評価方法の検討を行った。

(3) 高齢者専門病院受診高齢者におけるサルコペニアに関する臨床研究

3-1) 病院受診者における運動器疾患とサルコペニアの関連性

高齢社会で著増する後期高齢者の生活機能を減弱させる虚弱の臨床的表現型としてサルコペニアが特筆され、それと要介護の重要要因である高齢者運動器疾患との関連性を明らかにすることの意義は大きい。今年度はサルコペニアの診断を筋量で行い、それが大腿骨近位部骨折とどう関連するのかを検討した。

3-2) 病院受診者における栄養評価指標とサルコペニアの関連性

筋量の簡易評価は栄養管理でも活用され、とくに栄養サポートチーム(NST)の栄養評価指標として上腕周囲長と皮下脂肪厚からの筋量推定は日常的に行われている。これは確立したものであるが、再現性が高いとは言えない。また、皮膚と皮下組織の両方が含まれた測定値であるため、これらの組織に対する加齢の影響が測定値に関連する可能性がある。以上から、本研究では、低栄養状態との関連においてサルコペニアを検討する際に、筋肉厚と同じに皮下脂肪厚、皮膚厚の測定も低侵襲的に可能とする超音波法に注目した。さらに、NST回診や在宅医療の現場においてベッドサイド評価ができることの有用性を鑑み、最近わが国でも使用することが可能となった超小型携帯超音波測定機器のこの領域における可能性を

検討した。

3-3) サルコペニアに関与する液性因子の研究-特にアンドロゲン低下の作用機序の解明：レプチンにマーカーの可能性

今年度は、筋肉増強効果を有するアンドロゲンの作用機構解明に関する基礎研究と液性因子を探索する臨床研究を行った。アンドロゲンは骨格筋肥大作用をもつが骨格筋アンドロゲン受容体の発現調節機構は明らかではない。マウス骨格筋細胞 cell line である C2C12 細胞ならびにマウス骨格筋をもちいてアンドロゲン受容体の発現調節機構を検討した。また、サルコペニアの診断、病態に有用なバイオマーカーは明らかになっていない。高齢女性を対象に、身体測定値、身体機能、骨格筋量、脂肪量、血中レプチン濃度について相互の関連を横断的に解析した。

3-4) 外来通院高齢者における老年症候群（特に転倒）とサルコペニアに関する横断的/縦断的研究

サルコペニアが起こる結果、身体機能に問題が生じ、そのため老年症候群が発生する。その中で特に問題になるのが歩行障害・転倒である。そこで本研究では、European Working Group on Sarcopenia in Older Peopleで紹介されているサルコペニアの評価法その他と歩行機能など転倒関連検査を行い、それぞれの関連もしくは転倒そのものとの関係を初年度～2年目は横断的に、3年目には縦断的に解析する。

(4) サルコペニアの予防方法の確立についての介入研究

4-1) 地域在宅高齢者、特に後期高齢者におけるサルコペニア予防のための運動と栄養処方を用いた無作為割付け比較介入試験の

実施

サルコペニア改善教室参加者希望者 186 名を RCT により 4 群に分け、運動群には週 2 回、筋力強化運動を、栄養群には茶カテキン 540mg を 1 日 1 缶飲料する指導を 3 カ月間実施した。その結果、運動群のみならずカテキン群においても移動能力の有意な改善が観察され、運動指導、栄養指導ともにサルコペニア予防に有効であることが示唆された。

4-2) 太極拳のサルコペニア予防効果に関する無作為割付け比較介入試験の実施：太極拳の RCT 開始

高齢者におけるサルコペニア予防のための運動介入はとても重要である。特に高齢者の特徴に合った筋力の維持・増強のための運動介入には、持続できで簡単な運動の開発が課題である。本研究では、地域在住の 70 歳以上の高齢者 60 人(運動介入群 30 人、対照群 30 人)を対象に「太極拳的」運動を長期(3 年)実施する追跡調査の 1 年目として、運動介入前の身体機能、QOL, サルコペニア関連指標などの測定を行い、運動介入を実施した。

B. 方法

(1) サルコペニアに関する基礎的研究

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性

① ヒト筋幹細胞の分離と初代培養

国立長寿医療研究センターで手術で本人同意が得られた場合に筋を 1g 程度摘出し、タンパク質分解酵素処理にて筋幹細胞を分離した。骨格筋 30-40mg に由来する細胞を、I 型コラーゲン塗布プラスチック培養皿に播き、培養液 Primary myocyte growth

medium (pmGM)にて静置培養した。筋分化誘導には、 1×10^5 細胞を 35-mm 培養皿に播き、2 日後に培地を pmDM に交換し、6-7 日間培養した。

② 不死化ヒト筋細胞の純化およびクローニング

不死化後の細胞集団に含まれる筋細胞の割合を、抗ヒト NCAM 抗体を用いたフローサイトメトリーによって検討した。NCAM 陰性非筋細胞の混在率が 50%を越える場合は、抗ヒト NCAM 抗体を用いたフローサイトメトリーによって NCAM 陽性細胞を分離し、さらに低密度培養による細胞クローニングを行った。NCAM 陰性非筋細胞の混在率が 50%以下の場合は、フローサイトメトリーを介さずに細胞クローニングを行った。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオマーカー探索

① リコンビナント蛋白の作成と免疫

筋萎縮を高率発症する補体欠損マウスを 2 系統入手し、抗原はラット筋細胞 mRNA から細胞外ドメイン cDNA を PCR 増幅し発現ベクター内で His-tag とさせ、293T 細胞にトランスフェクションしてコンビナント蛋白を発現作成し、精製した。リコンビナント蛋白を一匹あたり 20 μ g をアジュバントと 2 週間おきに免疫し、体重変化を記録することで発症をモニターした。

② 発症した筋萎縮モデルマウスの病態解析

(1) 筋力測定：前肢筋力を室町機械 MK-380M を使って行った。

(2) 筋電図測定：座骨神経に 3Hz 反復電気刺激を加え腓腹筋中央部で筋電図を測定した。

(3) 筋、シナプスの病理学的形態変化の解析：筋は HE 染色やシナプス免疫染色を行っ

た。アセチルコリン受容体で AChR を染色し、一次抗体及び二次抗体で蛍光染色し、共焦点顕微鏡で神経筋シナプス形態変化を観察記録した。電子顕微鏡で神経筋シナプスを観察するため透過型電子顕微鏡の観察用切片を作成した。

(4) MuSK 抗体価測定：マウス血清の抗体価を ELISA 法で HRP 標識抗マウス IgG 抗体を使って測定した。

(5) MuSK 抗体の機能解析：MuSK 蛋白を免疫して発症したマウス血清中の抗 MuSK 抗体がどのような機序で神経筋シナプス AChR 凝集を抑制するか培養 C2C12 筋細胞を使って検討した。C2C12 細胞は筋芽細胞から筋管細胞へ分化誘導でき、リコンビナント agrin を培養細胞に添加すると MuSK のタイロシンリン酸化誘導とともに、細胞表面 AChR 凝集を誘導する。このシステムを使うことにより agrin-Lrp4-MuSK を介した AChR 凝集シグナル伝達の解析を統合的に行える我々は agrin と抗 MuSK 抗体を同時に C2C12 に添加して AChR 凝集抑制に伴う MuSK 活性化シグナル変化を解析した。血清中 MuSK 抗体の IgG サブクラスを精製して解析に用いた。さらに精製 MuSK 抗体 IgG をパパイン処理で Fab 分画を精製して同様に抑制実験に用いた。

MuSK リン酸化は agrin を分化した C2C12 培養筋細胞に添加し作成したライゼートに抗リン酸化抗体によるウェスタン解析により検討した。C2C12 培養筋細胞のライゼートに MuSK 抗で免疫沈降サンプルを泳動し PVDF メンブレンに転写した。二次抗体は抗マウス peroxidase で発色した。ウサギの MuSK 抗体で MuSK 蛋白を検出

した。

(6) 微量電極法による膜電位の測定：横隔膜標本を作製し簡便型ガラス管微小電極法による膜電位を測定した。静止膜電位 (RMP) と微小終板電位 (mepp) を測定後、骨格筋特異的 Na チャンネル阻害剤である μ -conotoxin を作用させ、動きを止めた状態で電気神経刺激による終板電位 (epp) を測定した。各電位は、RMP による補正と non-linear summation の補正を行った後に直接法による Quantal content (QC) を算出した。

③ 老化マウスの神経筋シナプスの形態

生後 4 ヶ月の若年および 28 ヶ月の老齢マウスの神経筋シナプスの形態を共焦点顕微鏡で解析した。方法は 2-(3) と同じ方法で行った。

(2) サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子の分析と簡便な診断方法の確立

① 対象

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA)」第 5 次調査参加者 40-88 歳までの地域在住中高年者 2,419 名 (男性 1,200 名、女性 1,219 名) を対象とした。地域住民からの無作為抽出者である。

② 測定項目

(1) 身体計測値：上腕囲、臍位腹囲、大腿囲、下腿囲

(2) 体力：普通歩速度、速歩速度、上体起こし、膝伸展筋力、脚伸展パワー、握力 (利き手)

(3) Physical performance : SF36 の

physical performance 項目。軽度：体を前に曲げる、百メートル以上歩く、中等度：適度の運動、階段を1階上まで登る、数百メートル以上歩く、高度：階段を数階上まで登る、激しい運動、少し重い物を運ぶ、1キロ以上歩く。

(4) サルコペニア指標：Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)によって四肢筋量測定し、Baumgartnerら(1998)の方法に準じ、四肢筋量を身長²で除した値をSkeletal Muscle Index (SMI)とし、サルコペニアの指標とした。その判定基準にはSanadaら(2010)によるYAM (Young Adult Mean: 18~40歳) -2SD：男性 6.87 kg/m²、女性 5.46 kg/m²を用いた。

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：介護高齢者スクリーニング機器で検討

要介護高齢者の筋量測定のためにNIRS (BFT-3000)を用いた分析を行った。

①再現性の検討：健康若年者9名を対象にNIRSの再現性を検討した。前腕前面と大腿前面に近赤外光を当て吸光度を1日間隔で2回測定し、その級内相関係数を算出した。

②筋厚との関係：地域在住高齢者90名を対象に前腕前面および大腿前面のNIRS測定値(OD1[脂肪組織への高透過性]とOD2[水への高透過性])と超音波による脂肪および筋厚との相関関係を検討した。

③四肢筋量・脂肪量の推定：入院患者11名を対象とし、二重X線エネルギー吸収法による四肢筋量の指標(skeletal muscle index: $SMI = \text{skeletal muscle mass/body mass} \times 100$)および脂肪量とNIRS測定値(上腕前面・後面、前腕前面、大腿前面、

下腿前面・後面)との関係を調べ、重回帰分析を用いて筋量および脂肪量の推定式を算出した。

(3) 高齢者専門病院受診高齢者におけるサルコペニアに関する臨床研究

3-1) 病院受診者における運動器疾患とサルコペニアの関連性

①研究デザイン：後ろ向き研究

②対象：国立長寿医療研究センターで治療した55才以上の大腿骨近位部骨折患者357名を対象とした。対照には同時期に外来受診や入院した患者で、骨粗鬆症診断等でDXAを行った骨粗鬆症データベースのうち大腿骨近位部骨折歴のある者を除外した55才以上の2155名を使用した。

③方法：筋量測定は全身骨二重エネルギーエックス線吸収測定法(DXA)の際に得られる四肢lean massを四肢筋量として扱い、さらにBaumgartnerらによる体格補正法(補正四肢筋量 Skeletal Muscle Index (SMI) = (上肢筋量+下肢筋量) / 身長²)を用いてSMIを求めた。また、上肢筋量を身長²で補正した補正上肢筋量と下肢筋量を身長²で補正した補正下肢筋量も求め、解析に使用した。サルコペニア診断は、Baumgartnerや診断基準欧州版にも示されるようにSMIのYAM-2SDを診断基準値としており、SMIの日本人YAMを用いて、SMIが男性で6.87 kg/m²以下、女性で5.46 kg/m²以下の場合、サルコペニアと診断した。骨粗鬆症診断は全身骨DXAで得られる全身骨骨密度T-scoreを求め、WHO骨粗鬆症診断基準にならって、T-scoreが-2.5以下を骨粗鬆症、1.0-2.5を骨量減少、1.0以上を正常とした。

3-2) 病院受診者における栄養評価指標とサ

ルコペニアの関連性

一般診療で用いられている超音波断層撮影装置(Philips 社製)と超小型携帯超音波測定機器(GE 社 Vsan)の筋肉厚、皮下脂肪厚、皮膚厚の測定における有用性について比較検討する。

3-3) サルコペニアに關与する液性因子の研究-特にアンドロゲン低下の作用機序の解明: レプチンにマーカーの可能性

①アンドロゲンの筋肉増強作用に関する基礎研究: マウス筋芽細胞の C2C12 細胞をもちいた。電気刺激装置で周期的細胞収縮を誘導し疑似運動刺激とし、個体レベルの検討として C57/BL マウスをもちいた。トレッドミル装置で運動負荷し、アンドロゲン受容体発現はタンパクレベルをウエスタン解析、mRNA レベルを定量的リアルタイム RT-PCR 法でおこなった。

②サルコペニアの液性因子を探索する臨床研究

(1) 対象: 都内診療所老人健診を受診した ADL が保たれている 65 歳以上女性 26 例。

(2) 身体計測、身体機能測定と Dual-energy X-ray Absorption (DXA)、血清レプチン濃度測定: 身体測定は、身長、体重、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径、上腕周囲径、上腕三頭筋皮下脂肪厚、大腿周囲径、下腿周囲径、BMI。身体機能検査は、握力、開眼片足立ち、Up and go test、歩行速度、脚伸展筋力。DXA 法にて四肢筋量指標ならびに体幹脂肪量指標を測定。血中レプチン濃度は空腹時採血にて ELISA 法にて測定した。

(3) データ解析; 身体測定値、身体機能測定値、四肢筋量指標、体幹部脂肪量指標、血中レプチン濃度をもちいて単相関分析を

おこなった。さらに、血中レプチン濃度について他因子を説明変数とした重回帰分析をおこなった。

3-4) 外来通院高齢者における老年症候群(特に転倒)とサルコペニアに関する横断的/縦断的研究

対象: 杏林大学病院もの忘れセンターまたは高齢診療科に通院中の 65 歳以上の高齢患者

方法: 各患者について、身体測定として下腿最大周囲径、上腕周囲長、上腕三頭筋周囲長、老年症候群として幻覚、妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまずき、転倒、頻尿、尿失禁、便秘、食欲低下、体重減少、無気力、言語障害、嚥下機能障害、振戦、筋固縮、血液検査として alb、Hb、T-chol、25(OH)VitD、テストステロン、IL-6、高感度 CRP、転倒関連検査として Up&Go テスト、片足立ち時間、ファンクショナルリーチ、タンデム歩行、重心動揺検査、インピーダンス法によりタニタ体組成計 BC-118E で脂肪量、筋量を四肢別に測定、DXA 法により体脂肪量、除脂肪量を体幹、四肢別に計測した。2 年間は上記項目をできるだけ多くの患者に行い、各指標の関係を統計的に解析する。3 年目に同一患者に再度同じ検査を行い、各指標の経年変化を調査する。

(4) サルコペニアの予防方法の確立についての介入研究

4-1) 地域在宅高齢者、特に後期高齢者におけるサルコペニア予防のための運動と栄養処方を用いた無作為割付け比較介入試験の実施

①対象: 包括的健康診断した 72 歳以上高齢女性 974 名にインピーダンス法による筋量

減少と筋力あるいは歩行機能の低下の選定基準を当てはめてサルコペニアと判定された 351 名のうち、サルコペニア改善教室参加希望者 186 名を RCT より 4 群に分け、「運動+栄養」に 47 名、運動に 46 名、栄養に 47 名、対照に 46 名割り付けた。

②調査方法および項目：次ぎの調査を介入前後 2 回行った。

面接調査：面接法で健康度自己評価、痛み、転倒、TMIG 指標、基本的な生活機能、尿失禁、既往歴、生活習慣等。身体組成：インピーダンス法で体脂肪率、脂肪量、筋量。体力測定：握力、膝伸展力、通常歩行速度、最大歩行速度、Timed Up & Go テスト、開眼片足立ち

③介入： 1. 運動指導（運動群に週 2 回、1 回 60 分の筋力強化運動を 3 カ月）。2. 栄養指導（栄養群に茶カテキン 540mg を 1 日 1 缶飲料する指導を 3 カ月。飲んだ時間と量を「カテキン酸摂取記録カード」記録し、カテキン摂取 compliance を徹底管理した。

4-2) 太極拳のサルコペニア予防効果に関する無作為割付け比較介入試験の実施：太極拳の RCT 開始

対象は、山梨在住の 70 歳以上高齢者 60 人（運動介入群 30 人、対照群 30 人）。両群に介入前測定を行い比較した。測定項目は、身体形態（身長、体重、骨格筋量、体脂肪量、骨密度）、身体機能（握力、膝伸展力、股屈曲力、10m 歩行速度、体前屈、開眼片足立ち時間）、転倒歴と QOL (SF36) のアンケート調査。運動介入群には指導員の下で週 1 回、60 分の太極拳的運動を行い、運動群には毎日自宅で指定自主運動を 30 分以上実施させた。

（倫理面への配慮）

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性：ヒト筋組織採取に関しては、国立長寿医療研究センター倫理委員会および大分大学 IRB での研究実施の承認を受けた上で実施し、本研究への参加について文書を用いて説明し、対象者本人から書面の同意を得た。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオマーカー探索：動物実験計画は実験施設（東京都健康長寿医療センター研究所）で承認された方法に従って行った。

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子の分析と簡便な診断方法の確立：国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、調査の対象者全員からインフォームドコンセントを得ている。

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、本研究への参加について文書を用いて説明し、対象者本人から書面の同意を得た。

3-1) 病院受診者における運動器疾患とサルコペニアの関連性：大腿骨近位部骨折に関しては、国立長寿医療研究センターにおける倫理委員会での研究実施の承認を受けた上で実施し、本研究への参加について文書を用いて説明し、対象者本人から書面の同意を得た。対照に関しては、過去の診療データベースを使用しており、倫理面の問題は生じないと考えられた。

3-2) 病院受診者における栄養評価指標とサルコペニアの関連性：今回の検討は患者を

対象とする研究を立案するための機器のパフォーマンスを検討するものであり、倫理面の問題は生じないと考えられた。

3-3) サルコペニアに關与する液性因子の研究-特にアンドロゲン低下の作用機序の解明：レプチンにマーカーの可能性：実験動物の取り扱いは、東京大学の動物実験に關する倫理指針にそっておこなわれた。臨床研究は実施施設（医療法人秀行会）の倫理委員会の承認のもと、本試験への参加について本人から書面の同意を得て行った。

3-4) 外来通院高齢者における老年症候群（特に転倒）とサルコペニアに關する横断的/縦断的研究：本研究は杏林大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

4-1) 地域在宅高齢者、特に後期高齢者におけるサルコペニア予防のための運動と栄養処方を用いた無作為割付け比較介入試験の実施：本研究は東京都健康長寿医療センター倫理委員会の承諾を得た上で実施した。

4-2) 太極拳のサルコペニア予防効果に關する無作為割付け比較介入試験の実施：太極拳の RCT 開始：本研究は健康科学大学倫理委員会の承諾を得た上で実施した。

C. 研究結果

(1) サルコペニアに關する基礎的研究

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性

① 後期高齢者筋組織からの筋幹細胞の分離

75 歳以上高齢者 2 名の腹直筋から分離した初代培養細胞の筋分化能を検討し、筋管細胞が形成され、分化特異的な **myosin heavy chain** 遺伝子の発現が確認された。後期高齢者筋組織にも、(1) 増殖・分化能

を有する筋幹細胞が存在し、(2) 分離培養が可能であることが明らかになった。

② 後期高齢者筋細胞の不死化

初代培養ヒト筋細胞は継代に伴い速やかに増殖分化能を失って詳細かつ再現性の担保された解析を行うことは困難であった。我々は、初代培養ヒト筋細胞の増殖停止機構を解析し、ヒトテロメラーゼ遺伝子、ヒト **CDK4R24C** 遺伝子およびヒト **cyclin D1** 遺伝子を導入してヒト筋細胞を分化能保持のまま不死化できることを明らかにした (Shiomi, et al., 印刷中)。この不死化法を用いて、2 名の腹直筋から分離の初代培養筋細胞を不死化に成功した。得られた不死化筋細胞は、高い分化能を示し、成熟筋線維の特徴の横紋構造形成も認められた。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオマーカー探索

補体欠損マウスに **MuSK** 蛋白を免疫し筋萎縮発症に成功した。100%で同調して重篤症状を示す。発症経過は再現性高く、体重減少を指標に発病初期から病態を解析可能である。発症マウスは易疲労性、筋力低下で顎挙上不能、脊柱彎曲がみられる。前肢筋力低下は体重減少に応じて測定できた。血中 **MuSK** 抗体も発症マウスで顕著に上昇した。発症マウスの体重減少は筋萎縮によるものと予想されたため、発症マウスの筋横断面を **HE** 染色で観察したところ筋太さが均一でないことがわかった。一方、炎症細胞進入や筋の核は筋線維の中央部には観察されなかった。これは、筋力低下が筋線維の炎症変化や筋ジストロフィーで観察されるような筋線維の顕著な再生像がないことを示している。疾患マウスの筋電図変化は **MG** 患者と同じで、神経筋接合部形態を共焦

点顕微鏡でみると運動神経終末縮小と AChR 凝集の顕著減少が観察された。運動神経終末 sprouting も顕著で老化動物シナプスでも運動神経終末 sprouting が顕著に観察される。電子顕微鏡によるシナプス後膜変化を観察したところシナプスの溝および襞の顕著減少が観察された。発症マウス横隔膜膜電位では微小終板電位(MEPP)と終板電位(EPP)が低下していた。MEPP 低下はシナプス後膜の伝導障害を示す。計測値からプレシナプスからの放出 ACh の Quantal content (QC)は低下を認め、プレシナプスからの ACh 放出も障害されていた。老化マウス神経筋シナプスに神経終末 sprouting を伴う顕著形態変化が観察された。

(2)サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子の分析と簡便な診断方法の確立

①サルコペニアの性・年代別頻度：SMIでの診断基準(YAM-2SD)で求めたサルコペニア性別頻度は、男性で25.0パーセント、女性で24.2パーセントで、性差はなかった。年代別では、男性は加齢とともにサルコペニア頻度が高くなっていったが(p trend <0.0001)、女性は加齢変化はなかった(p trend NS)。

②性・年代別 SMI：男性の平均値±SDは7.42±0.83 kg/m²、女性は5.96±0.73 kg/m²で男性の方が高かった(p<0.0001)。SMIは、男性では加齢とともに低下していたが(p trend <0.0001)、女性では加齢変化はなかった。

③筋力の加齢変化：握力は、男女とも年齢

が高いほど低下した(p trend <0.0001)。低下率は男性の方が大きかったが、80代でも40代女性より大きかった。膝伸展筋力も握力と同じ結果であった。

④SMIと身体測定値、アルブミンとの相関解析：SMIに影響する変数を求めるとともに、SMIの推定式作成のために、SMIと身体測定値、アルブミンとの相関解析を行ったところ、SMIは上腕囲、下腿囲、大腿囲、腹囲BMIと強い相関があったが、アルブミンとは相関はなく、体脂肪率とは弱い相関が認められた。最も相関が強かったのはBMIで相関係数は男性0.77、女性0.73と高かった。周囲長は女性で下腿囲が最も相関強く、男性で上腕囲、下腿囲、大腿囲で相関係数はほぼ同じ値となった。

65歳以上の男女について、年齢、BMI、下腿からSMIを推定する重回帰式の作成を試みた。その結果、以下の回帰式を得ることができた。

男性：SMI=-0.1026×年齢+0.1341×BMI+0.6034×下腿囲+2.5653
(r²=0.651)

女性：SMI=-0.0413×年齢+0.0513×BMI+0.4438×下腿囲+0.5509
(r²=0.558)

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：介護高齢者スクリーニング機器で検討

①再現性の検討：前腕前面での級内相関係数(1,2)はOD1が0.952、OD2が0.957、大腿前面ではOD1が0.965、OD2が0.959であった。

②筋厚との関係：前腕前面の脂肪厚とNIRS値との相関関係はOD1が-0.518、OD2が-0.437と有意であった(p<0.01)。大腿

前面の脂肪厚と NIRS 値も OD1 が-0.506、OD2 が-0.460 と有意であった ($p < 0.01$)。前腕前面の筋厚と NIRS 値との相関関係は OD1 が 0.193、OD2 が 0.200、大腿前面の筋厚と NIRS 値とは OD1 が-0.074、OD2 が-0.022 と有意でなかった。

③四肢筋量・脂肪量の推定：SMI を従属変数とし、筋量との相関が高かった前腕前面 OD1 および身長と体重を独立変数とした重回帰分析の結果、標準偏回帰係数は身長が -0.681 ($p = 0.211$)、体重が 1.452 ($p = 0.015$)、前腕前面 OD1 が 0.375 ($p = 0.161$) でモデルの重相関係数は 0.83 であった。四肢脂肪量を従属変数としたモデルでは標準偏回帰係数は身長が -0.467 ($p = 0.205$)、体重が 0.516 ($p = 0.135$)、前腕前面 OD1 が -0.778 ($p = 0.002$) で、重相関係数は 0.92 であった。

(3) 高齢者専門病院受診高齢者におけるサルコペニアに関する臨床研究

3-1) 病院受診者における運動器疾患とサルコペニアの関連性

大腿骨近位部骨折は男性 53 名、女性 304 名、年齢は平均 82.3 才、対照は男性 530 名、女性 1625 名、年齢は平均 69.8 才、両群で年齢と性別割合に差があった。体重、全身骨 BMD および T-score は大腿骨近位部骨折が低値であった。年齢、性で補正して比較すると、SMI は、大腿骨近位部骨折が平均 5.93kg/m²、対照が平均 6.13kg/m² と骨折群の方が低かった ($P < 0.001$)。補正筋量を上下肢に分けて検討すると、上肢は大腿骨近位部骨折が平均 1.48kg/m²、対照が平均 1.50kg/m² で差はなかったが、下肢は大腿骨近位部骨折が平均 4.45kg/m²、対照が平均 4.64 kg/m² と骨折群の方が低かった

($P < 0.0001$)。日本人の基準値によるサルコペニア診断は、大腿骨近位部骨折で 47.4%、対照で 31.9%とやはり骨折群の方がサルコペニアが多かった ($P < 0.0001$)。一方、骨粗鬆症診断は、大腿骨近位部骨折で 73.8%、対照で 39.8%とやはり骨折群において骨粗鬆症が多かった ($p < 0.0001$)。大腿骨近位部骨折患者はサルコペニアあるいは骨粗鬆症を有する割合が高いことが分かったので、ロジスティック回帰によりサルコペニアと骨密度やその他の有意な項目で多変量解析すると、サルコペニア有無はオッズ比 1.414 ($p = 0.007$)、年齢はオッズ比 1.102 ($p = 0$)、男性はオッズ比 1.043 ($p = 0.843$)、体重はオッズ比 0.986 ($p = 0.101$)、全身骨 BMD はオッズ比 0.057 ($p = 0$) と、サルコペニアは骨密度と独立して大腿骨近位部骨折の危険因子となっていることが判明した。

3-2) 病院受診者における栄養評価指標とサルコペニアの関連性

Vscan は極めてコンパクトで携帯性に優れる。超音波プローブは取り外しができないセクター型 1 種類で、良好な解像度が得られる深度は 6 cm 前後であり、本研究で情報が求めら得る皮膚、皮下脂肪の深さについては十分な解像度を得ることは困難であった。厚さ 2 cm のプラスチック製カプラーを用いて深度調整したが測定に足る画像を得ることはできなかった。一方、病院診療に用いられる高性能超音波断層装置により、リニア型プローブを用いて上腕部を検討すると、皮膚、皮下組織、腱、骨膜等の境界を明瞭に区別でき、それぞれの厚さを正確に測定することが可能であることが確認された。また、筋内輝度分布も観察可能で、個人差

の指標に用いられることも示唆された。この観察は横断面、矢状断面の両方で可能であったが特に矢状断面は栄養評価における各指標を得るのに有用であることが示唆された。

3-3)サルコペニアに關与する液性因子の研究-特にアンドロゲン低下の作用機序の解明：レプチンにマーカーの可能性

① アンドロゲンの筋肉増強作用に関する基礎研究：8週齢マウスに週5回の中等度運動負荷を4週間加えることで対照に比べヒラメ筋アンドロゲン受容体のタンパクレベル発現は増加した。アンドロゲン受容体 mRNA レベルには運動負荷による変化はなかった。C2C12細胞で周期的電気刺激によりアンドロゲン受容体のタンパクレベル発現は増加した。同様にアンドロゲン受容体 mRNA レベルに変化はなかった。AMPK 阻害薬前処置により電気刺激によるアンドロゲン受容体のタンパクレベル上昇はさらに増強し、AMPK 活性化薬により電気刺激による増強反応は消失した。MEK/ERK 経路阻害薬前処置により電気刺激によるアンドロゲン受容体タンパクレベルの増強反応は消失した。プロテオソーム阻害薬の存在下では、電気刺激によるアンドロゲン受容体タンパクレベルの増強反応はなかった。

② サルコペニアの液性因子を探索する臨床研究：BMI は 21.9(kg/m²)、四肢筋量指標は 5.65(kg/m²)であった。四肢筋量指標と下腿周囲径に正相関が認められた ($r=0.71$, $p<0.01$)。同様に四肢骨格筋量指標と握力も正相関が認められた ($r=0.55$, $p<0.05$)。四肢筋量指標と BMI には相関はなかった。既報と同様に、血清レプチン濃度と体幹脂肪量指標に正相関が認められた

($r=0.83$, $p<0.01$)。大変興味深いことに、血清レプチン濃度と四肢筋量指標に負の相関が認められた ($r=-0.56$, $p<0.05$)。血清レプチン濃度に対する重回帰分析によれば、体幹脂肪量指標が独立した正の ($\beta=0.72$, $p<0.01$)、四肢筋量指標が独立した負の ($\beta=-0.4$, $p<0.05$) 説明変数であった。

3-4) 外来通院高齢者における老年症候群(特に転倒)とサルコペニアに關する横断的/縦断的研究

1月末までに計測した31名の内訳は男性11名、女性20名、平均年齢81±5.5歳であった。計測した項目のうちサルコペニアにおいて筋量の指標として頻用される DXA とインピーダンス法の両方を測定した9名について、両者の比較をおこなった。その結果、男女併せても DXA 法で測定した除脂肪量 (g) とインピーダンス法で測定した四肢、体幹の筋量 (kg) との間に高い相関が認められた。このことから、筋量を測定するための golden standard とされる DXA 法と比較して、本研究で使用した体組成計の数値は十分信頼性が高いものと考えられる。

(4) サルコペニアの予防方法の確立についての介入研究

4-1) 地域在宅高齢者、特に後期高齢者におけるサルコペニア予防のための運動と栄養処方を用いた無作為割付け比較介入試験の実施

3カ月介入で通常歩行速度は、運動+カテキン群で事前1.24±0.19 m/sec から事後1.30±0.18 m/sec ($P=0.021$)、最大歩行速度は運動+カテキン群で事前1.65±0.26 m/sec から事後1.72±0.23 m/sec ($P=0.024$)、運動群で事前1.58±0.28 m/sec から事後1.73±0.25 m/sec ($P<0.001$)、Timed Up &

Go は運動群で事前 7.17±1.44 秒から事後 6.53±0.73 秒 (P=0.038)、カテキン群で事前 8.34±3.84 秒から事後 7.59±2.88 秒 (P=0.027) の有意な向上が観察されたが、対照群は有意ではなかった。

4-2) 太極拳のサルコペニア予防効果に関する無作為割付け比較介入試験の実施：太極拳の RCT 開始

両群に介入前測定を行い、身体形態項目では、身長、体重、骨格筋量、体脂肪量、骨密度に差はなかったが、年齢は運動介入群が高かった。身体機能項目では、握力、膝伸展力、股屈曲力、体前屈、開眼片足立ち時間に差はなかったが、10m 歩行速度は対照群が運動介入群より速かった。また、転倒歴や QOL の項目では差はなかった。

D. 考察

(1) サルコペニアに関する基礎的研究

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性

橋本は世界にさきがけて正常ヒト筋前駆細胞を分化能を保持したままの不死化に成功した。今回、後期高齢者筋組織からの筋細胞不死化により、加齢に伴うヒト筋幹細胞の性質変化のための優れた解析系を確立できた。分化能を保持した正常ヒト筋細胞株樹立に関しては我々と Wright らの報告があるのみで、我々は、すでに 20 歳代、40 歳代からの不死化筋細胞を樹立しており、今後さらに整備を進めて、「正常筋細胞パネル」を構築する予定である。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオマーカー探索

サルコペニアの早期発見、リハビリ効果判定のための指標は介護予防対策に必要であ

る。筋力測定や運動機能スコアは早期発見と予防に必ずしも有効とは言えず、異なる次元のバイオマーカーが求められており、その探索を目的として筋可塑性に注目している。若年者では運動神経終末を含む筋は修復力強く筋萎縮に抵抗性である。本研究では神経筋シナプス筋側に限局して発現する MuSK が筋と運動神経終末を含むシナプスの機能維持に重要なことを明らかにした。この機構が障害されると筋とシナプスを維持することができず急速に筋萎縮が誘導される。MuSK は筋と運動神経細胞の相互作用の中心的役割を果たし、そのメカニズムは筋と運動神経側の両方にまたがり複雑多様である。運動神経終末と筋との間で高齢者や老化動物でも顕著なシナプス形態変化が報告されている。

我々は、老化により MuSK 機能が単純に減弱するためサルコペニアが発症するとは考えていない。その根拠は、このモデルマウスは重症筋無力症を発症するが、全く同じ病態が高齢者や老化動物で観察されるわけではない。例えば、MG の特徴である筋電図はサルコペニアでは計測されない。しかしシナプス形態の変化はサルコペニアでも観察されるため、MuSK の支配下にある重要な維持機構がサルコペニアの成因と強く関係していると予想している。

(2) サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子の分析と簡便な診断方法の確立

European consensus のサルコペニア簡易基準を参考に、日本人一般地域住民で Physical performance に支障が生じる可能

性のある集団を捉えることを目指して、独自基準を作成した。判定項目は簡単に測定できるものとした。さらに、Muscle performance と筋量を分けて考えることとし、Muscle performance は普通歩速度と握力で評価し、筋量は測定困難な SMI の代わりに BMI と下腿囲で評価することとした。まず普通歩速度 1m/s 未満、もしくは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満である場合には脆弱高齢者と判断し、脆弱高齢者のうち、BMI 18.5kg/m² 未満、もしくは下腿囲 30cm 未満である場合をサルコペニアとした。今回の対象者にこの基準を当てはめると、65 歳以上の男女 944 名のうち、23.6 パーセントが脆弱高齢者であり、さらに全体の 5.3 パーセントがサルコペニアと診断された。その内訳は男性の 1.9 パーセント、女性の 8.7 パーセントと女性で割合が高くなっていた。

ここに示したサルコペニアの簡易基準案は、身長、体重、握力計とメジャー、ストップウォッチがあれば実施できる。スクリーニング検査として有用と思われるが、さらに縦断データを用いて妥当性の検討を行っていききたい。

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：介護高齢者スクリーニング機器で検討

NIRS による身体組成計測は再現性から考えると、高い級内相関係数を示し、信頼性の高い方法と考えられた。NIRS と筋および皮下脂肪厚との関連では脂肪厚と相関関係は認められたが筋厚とは有意ではなく、筋量の直接測定は NIRS では難しいとも考えられた。二重 X 線エネルギー吸収法による SMI と脂肪量の推定では、NIRS と身長と

体重をあわせたモデルでそれぞれ 83%と 92%が説明可能であり、NIRS 値で筋量と脂肪量のある程度推定することが可能と考えられた。とくに脂肪量の推定では NIRS 値が最も高い標準偏回帰係数を示し、身体組成計測に有益である可能性が示された。

(3) 高齢者専門病院受診高齢者におけるサルコペニアに関する臨床研究

3-1) 病院受診者における運動器疾患とサルコペニアの関連性

サルコペニアは筋量と筋力の低下をもたらし、転倒リスク上昇によって大腿骨近位部骨折リスク悪化に直結する可能性がある。しかしながら、これまで筋量でサルコペニアを診断して本骨折を検討した研究は見当たらない。予想に違わず、大腿骨近位部骨折は、対照と比してサルコペニアの割合が高かった。ただ、その割合は 47.4%と、骨粗鬆症の割合 73.8%より低かった。しかし、ロジスティック回帰による検討では、サルコペニアの大腿骨近位部骨折への影響は、骨粗鬆症と独立したものであることが示され、DXA による SMI 基準値でサルコペニアと診断された場合、大腿骨近位部骨折リスクが上昇することは初めて見出され、SMI が持つ多様な意義のなかでも重要な一つを提示することができた。さらに、SMI を上肢と下肢に分けて検討すると、大腿骨近位部骨折リスクには補正下肢筋量のみが有意な関係を有し、移動能力低下に関連して生じる運動器疾患とサルコペニアとの係わりは、従来から用いられている四肢全体の筋量ではなく、下肢筋量だけで診断の方が信頼性が高くなる可能性が示唆された。

3-2) 病院受診者における栄養評価指標とサルコペニアの関連性

Vscan は携帯性に優れるものの、皮膚および皮下組織、そして筋肉についての画像を得るには適していないことが判明した。これは解像度特性が深部に設定されていることに加えてプローブがセクター型のみであることにもよると思われた。一方リニア型プローブを用いた超音波断層装置による皮膚-骨膜表面の情報は多く、栄養学的指標としての皮膚、皮下脂肪、筋肉の量的ならびに質的測定値を得るための有用な臨床的指標になることが期待された。

3-3) サルコペニアに關与する液性因子の研究-特にアンドロゲン低下の作用機序の解明：レプチンにマーカーの可能性

①において、運動刺激がアンドロゲン受容体のタンパクレベル発現増強を明らかにした。運動とアンドロゲンは筋肥大、維持に重要な役割をはたしているので骨格筋での運動とアンドロゲンの作用はクロストークがあるかもしれない。メカニズムは AMPK が負の調節因子、ERK が正の調節因子として關与している。また、大変興味深いことに運動にともなうユビキチン/プロテオソーム経路の抑制を介したアンドロゲン受容体タンパクの分解抑制がおきている可能性がある。

今後の検討として、培養細胞レベルにてみとめられたメカニズムが、マウス個体レベルにおいても、運動による骨格筋におけるアンドロゲン受容体の発現上昇に關与するかどうかを検証することが重要であると考えられた。

②の臨床研究において、高齢女性の血清レプチン濃度が体幹部脂肪量指標と正の相関、四肢筋量指標と負の相関を示すことが明らかになった。レプチンはサルコペニア、特

に arcopenic obesity のバイオマーカーの可能性が示唆された。

レプチンは脂肪細胞特異的に産生される分泌タンパクとして同定されたものであり、交感神経系活性化で全身エネルギー消費を亢進させる作用がある。さらに、レプチン受容体は骨格筋を含む種々の組織、細胞に発現しており、いわゆる”末梢”作用の存在が想定されている。今回の検討で血中レプチン濃度と筋量に負の相関があったことからレプチンが骨格筋維持に負に作用する可能性がある。

3-4) 外来通院高齢者における老年症候群（特に転倒）とサルコペニアに關する横断的/縦断的研究

最近発表された European Working Group on Sarcopenia in Older People から定義に關するコンセンサスで紹介されている筋量、筋力、身体機能に關する測定法のうち、本研究では DXA、インピーダンス法、握力、歩行速度、Up&Go テスト、四肢周囲計測を行っている。まだ少数例のため十分な解析は行えないが、今後登録患者数を増やして検討する。DXA 法は筋量測定の golden standard でサルコペニア研究に最も標準的である。CT や MRI による筋肉断面積からの筋量ともよく相関し高精度の方法であるが、高額機器が必要で被曝の問題があり、必ずしもルーチンにできる検査ではない。そこでより簡単なインピーダンス法による体組成測定計で同一患者を測定した。その結果、両上肢、両下肢、体幹いずれの部位でも測定値に高い相関が認められ、今後はインピーダンス法のみでも十分筋量を推計できると考えられる。

(4) サルコペニアの予防方法の確立について

での介入研究

4-1) 地域在宅高齢者、特に後期高齢者におけるサルコペニア予防のための運動と栄養処方を用いた無作為割付け比較介入試験の実施

サルコペニア予防には危険因子のうち、筋不使用や低栄養など可変要因の改善に焦点を当てた介入が有効である。本研究では、筋不使用改善のため運動指導と栄養改善のためカテキン飲料による包括的介入でサルコペニア高齢者の身体機能改善には運動のみではなくカテキンも有効と示唆された。本研究で得られた効果の追跡調査が今後の課題である。

4-2) 太極拳のサルコペニア予防効果に関する無作為割付け比較介入試験の実施：太極拳の RCT 開始

身体形態項目と身体機能項目の結果から、運動介入群と対照群では年齢的に差はあるが、両群とも 70 歳以上であることから研究対象として意義があると考えられる。他の身体形態や身体機能、転倒歴、QOL ではほとんど有意な差がないことを示した。一年間の運動介入によって両群間及び各群内における前後の変化検討を行いたい。

E. 結論

(1) サルコペニアに関する基礎的研究

1-1) 骨格筋幹細胞による筋再生のメカニズムとサルコペニアとの関連性

後期高齢者筋組織から高い増殖・分化能を保持した不死化筋細胞クローンを分離・樹立することに成功し、後期高齢者筋組織に含まれる筋幹細胞の増殖・分化特性を解明するための有力な解析系が確立できた。

1-2) サルコペニア診断に有効な特有のバイオ

オマーカー探索

筋と運動神経の相互維持作用のメカニズムが筋維持に重要なことを示した。筋が運動神経終末に作用するには分泌性因子が必要である。我々の仮説は「筋から分泌される因子を同定すればバイオマーカーとして利用できる」としている。本課題でその理論的な裏付けの一つを示すことができたと考ええる。作業仮説に基づきバイオマーカースクリーニングを進め有力候補分子を見つけている。

(2) サルコペニアに関する疫学的調査に基づく診断方法の確立のための研究

2-1) 地域在宅高齢者を対象とした長期縦断疫学データに基づくサルコペニア危険因子の分析と簡便な診断方法の確立

筋量によるサルコペニアの判定結果は、DXA による基準で、40 歳以上の男女地域住民 2,419 名のうち、男性の 25.0 パーセント、女性の 24.2 パーセントがサルコペニアに分類された。男性では加齢とともにサルコペニアの割合は増加したが、女性では加齢による変化はなかった。一方、作成した簡易基準案の判定は、普通歩速度 1m/s 未満、もしくは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満である場合には脆弱高齢者と判断し、脆弱高齢者のうち、BMI 18.5kg/m² 未満、もしくは下腿囲 30cm 未満である場合をサルコペニアとしたところ、65 歳以上の男女の 5.3 パーセントがサルコペニアとされた。

2-2) 施設入所高齢者を対象としたサルコペニアの実態調査と予防対策の確立：介護高齢者スクリーニング機器で検討

NIRS による身体組成計測は信頼性ある指標として用いることが可能であり、とくに皮下脂肪をよく反映した。NIRS 計測値および