

$\beta 2$ 受容体を介していることが示された。C2C12 細胞における VDR の発現上昇は、ビタミン D3 の添加でも認められ、イソプロテレノールとビタミン D3 の同時刺激によりさらなる上昇がみられた。ビタミン D3 の刺激により C2C12 細胞において神経栄養因子 GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor の発現上昇が認められた。

神崎研究では、対象者の初回と 1 年後の体重、BMI、MMSE、老年症候群、IADL (% 表示)、歩行速度、握力、筋肉量、脂肪量、転倒歴を表に示す。転倒歴は、初回評価時はその前の 1 年、1 年後は、初回評価時から 1 年の観察期間となっている。転倒歴は 31% と 27% で大きな違いはなかった。1 年後の転倒者のうち初回評価時にも転倒した者は 7 例 (11%) で、サルコペニア頻度は初回 57%、1 年後 46% で減少傾向であった。また、初回も 1 年後もサルコペニアであった者は 22 例 (39%)、初回サルコペニアで 1 年後に非サルコペニアと判定された者は 10 例 (18%)、初回に非サルコペニアで 1 年後にサルコペニアと判定された者は 4 例 (7%)、初回も 1 年後も非サルコペニアであった者は 20 例 (36%) であった。サルコペニアを規定する要因である筋肉変化量と各測定値変化量を単相関で解析したところ、筋肉量減少と、体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加に関連がみられた。同じく、握力低下と相関が認められたのは、筋肉量低下、老年症候群の増加に関連がみられた。さらに、歩行速度低下と相関が認められたのは、IADL の低下であった。

石橋研究では、第 1 次横断調査参加者は 462 名、男性 210 名、女性 252 名で女性が多

かった。BMI 22.6 で正常域中央付近の値であった。男性は身長、体重とも年齢とともに低下したが、BMI は 65 歳以上で変化なかった。補正四肢筋肉量は 60 代より 70 代で低かった。運動機能測定はほとんどの項目で加齢に伴って結果が低下した。ただし、EQ-5D 効用値は年代で差がなかった。一方、運動器の QOL 指標ともいべき WOMAC は年齢によって数値が悪化した。女性は、補正四肢筋肉量は年代によって変化しなかった。一方、運動機能測定値はほとんどの種目で加齢とともに低値を示した。女性も EQ-5D 効用値は年代で差がなかった一方、WOMAC では年齢によって数値が悪化した。男女ともに、身体機能の指標の加齢に伴う変化が大きかった。真田らの基準 (男性: SMI < 6.87、女性: SMI < 5.46) によるサルコペニア該当率は、男性 18.1%、女性 11.5% で、年代別サルコペニア該当率は年齢とともに上昇した。総じて、男性が女性より加齢に伴う筋肉量の低下幅が大きく、サルコペニア該当者割合が増えていた。ロコモ指標であるロコモチェックおよびロコモ度テスト 3 指標の該当率は、ロコモチェック 37.0%、2 ステップテスト 57.1%、立ち上がりテスト 32.3%、ロコモ 25 13.0% であった。4 指標とも、該当群と非該当群とで運動機能測定値の差の有意性を調べたところ、多くの運動機能測定値で差があった。ロコモチェックは、簡単な項目であるが該当群と非該当群ですべての測定値で有意差を示した。EWGSOP のアルゴリズムは、歩行速度 (0.8m/s)、握力 (男性 30kg、女性 20kg)、筋肉量で判定するものであるが、最終的にサルコペニアの該当者は高齢者 367 名のうち、31 名 (8.4%) であった。

予防については

下方研究では、男性の縦断解析で筋量サルコペニアと FT に関連を認め、FT 高値群 (7.7pg/ml 以上) に対する FT 低値群 (7.7pg/ml 未満) の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は 1.83 (95%信頼区間[CI] 1.04-3.22) で、cFT 高値群 (46.3pg/ml 以上) に対する cFT 低値群 (46.3pg/ml 未満) の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は 2.14 (95%CI 1.06-4.33) であった。一方、TT は関連なかった。女性の縦断解析で男性と同様に筋量サルコペニアと FT に関連を認め、High 群 (1.2pg/ml 以上) に対する Low 群 (0.7pg/ml 未満) の筋量サルコペニアの調整済みオッズ比は 3.59 (95% CI 1.25-10.34) であった。また群間を通じてオッズ比の傾向性の検定では有意な負の傾向を認めた ($p < 0.01$)。一方、TT は関連なかった。男性で AR 遺伝子型とテストステロンの相互作用が四肢筋量に与える影響について一般線形モデルを用いて解析した結果、CAG リピートとテストステロンの有意な相互作用は cFT において認められ (各 $p < 0.01$ 、SMI を目的変数とし cFT 濃度を基に CAG リピート群間の傾きを比較したところ、L 群に有意な正の傾きが認められた (cFT slope=0.007; 各 $p < 0.01$)。一方、S 群では傾きは有意ではなかった。女性で同様な解析した結果、SS 群 vs. SL+LL 群の遺伝子型の組み合わせにおいて cFT と AR の有意な相互作用が認められた ($p < 0.05$)。SMI を目的変数とし cFT 濃度を基に CAG リピート群間の傾きを比較したところ、SL+LL 群に有意な正の傾きが認められた (cFT slope=0.149; 各 $p < 0.0001$)。一方、SS 群では傾きは有意ではなかった。

村木研究では、握力は、男性では 20 歳から 50 歳代まではほとんど変わらず 60 歳代から急激に低下することが分かった。女性では 50 代から低下してきており、握力低下は男性より早くからくる傾向にあった。さらに、80 代、90 代と握力はさらに低下し続け、漁村コホート対象者による下肢筋力は、握力同様、男女とも 60 歳代より下肢筋力の急激な低下がみられた。一方、同対象者に行った筋量調査では、下肢筋量は男女とも 50 歳代より低下し筋力より筋量低下がはやく起こっていた。しかし、筋力低下率は 39 歳未満と比較して 80 歳以上で男性 55.1%、女性 46.8%であったのに対し、筋量低下率は男性 67.6%、女性 76.9%で筋力と比較して低下の程度は小さかった。転倒と筋力に関連なかったが、変形性膝関節症、変形性腰椎症、圧迫骨折を有している対象者は有しない者より下肢筋力が低かった。さらに、膝痛、腰痛を有する女性は、有しない女性よりも筋力が低かったが、男性では関連なかった。一方、筋量はこれらの運動器疾患と関連はなく、運動器疾患との関連も、筋力と筋量に解離がみられた。さらに、WOMAC pain score, physical function score は女性で筋力および筋量の両方と関連がみられた。要介護の対象者は受けていない者と比して筋力が著しく低く、筋力増強訓練が要介護者低減に有効であることが示唆できた。一方、運動機能に関しては、6m 歩行時間、片脚立ち時間、5 回いす立ち上がり時間のいずれも筋力と強い関連がみられた。第 2 回追跡調査は高い追跡率で完了し、現在データ整理中である。

島田研究では、EWGSOP アルゴリズムに従うと、日本人高齢者のサルコペニア有症率

は 11.6% (1132 名) であった。性別比較は男性 10.9% (515 名)、女性 12.5% (617 名) で、女性が高い有症率を示した。また、サルコペニア有症率を年齢階級別に算出すると、男女とも高齢であるほど有症率が高く、80 歳以上におけるサルコペニア有症率は 38.6% に達した。非サルコペニアとサルコペニア高齢者の身体特性を示した。多重ロジスティック回帰分析の結果、サルコペニア有無は交絡因子による調整後も手段的 ADL の低下と有意な関連性を認めた。サルコペニア高齢者は非サルコペニア高齢者に対して、手段的 ADL (公共交通機関の利用、日用品の買い物、預貯金の管理、階段利用、椅子から立ち上がり) 障害を有するオッズ比が 1.354 ~ 1.844 ($p < 0.01$) となった。

金、鈴木研究では、sarcopenic obesity 該当者は、男性 24 人 (9.9%)、女性 201 人 (13.5%) であった。男性 sarcopenic obesity 高齢者の特徴は、年齢、BMI、体脂肪率は高く、骨格筋量は有意に低かった。また、握力、通常歩行速度、血清アルブミン値は有意に低かったが、転倒率は有意に高かった。女性男性 sarcopenic obesity 高齢者の特徴は、男性 sarcopenic obesity と同様、年齢、BMI、体脂肪率は高く、筋肉量は少なかった。また、握力、通常歩行速度、HDL コレステロールは有意に低い値を示した。さらに、高血圧、高脂血症、膝 OA の既往は多く、転倒率も有意に高い値を示した。

治療については

原田研究では、上記臨床試験が開始された。本研究原案は、骨格筋指標は日本人基準値で簡単に合意されたが、通常歩行速度や握力については、議論を重ね、通常歩行速度は 1.0m/s 未満と決定され、握力は、ROAD

Study と同じ男 30kg 女 20kg を採用した。また、申請時に想定された症例数 200 は次の根拠で見直しを行った。まず、Effect size の見積りは、前述の後ろ向き研究で、アレンドロネート投与群とコントロール群の 1 年後の四肢筋肉変化量はアレンドロネート投与群で平均 120.8 (SD1246.3)g、コントロール群で平均 -279.9 (SD1479.9)g、そこから得られる Effect size は 0.29 と推定され、有意水準両側 5%、検出力 80% として t 検定で群間比較を行う必要症例は各群 44 名で、脱落率 10% 前後と見積もると、目標症例は各群 50 名 (計 100 名) と推定され、100 例に変更することとした。研究方法に記載したような内容の研究計画にて、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会に 2013.11.18 に承認され、12 月に参加予定施設に倫理書類と研究計画等を送付した。国立長寿医療研究センターでは、アレンドロネート治療が 5 年以上となって Drug Holiday 中の 5 名と PTH 治療 2 年終了の 4 名が登録予定待機中で 1 例は同意書名を得ており、休薬期間明けの 4 月から開始予定である。

細井研究では、野菜からの VK 摂取量と血中フィロキノン (PK) は有意な正の相関 ($r^2=0.021$, $P < 0.05$) が認められ、納豆からの VK 摂取量と血中メナキノン (MK)-7 についても、有意な正の相関がみられた ($r^2=0.456$, $P < 0.05$)。また、総 VK 摂取量と ucOC/ intact OC 比は、負の相関がみられた ($r^2=-0.213$, $P < 0.001$)。遺伝子多型別に納豆からの VK 摂取量および血中 MK-7 と ucOC/ intact OC 比の相関を検討したところ、GG 型では有意な負の相関 ($p < 0.001$) が認められたのに対し、GA 型ではやや傾向が認め

られたが有意ではなく、AA型では相関が認められなかった。

橋本研究では、①アレンドロネートによるヒト筋細胞の増殖阻害および遊走阻害：増殖条件下で培養したHu5/KD3をアレンドロネート(ALN、100 μM)に暴露すると分裂細胞は著しく減少し、BrdU陽性細胞割合は対照群に比しALN処理群で有意に減少。ALNによるBrdU取り込み阻害：ALN処理によってHu5/KD3形態は、平たく縦に伸びた双極性紡錘形となり、lamellipodia形成阻害が認められた。タイムラプス観察の結果、対照群では活発な細胞遊走が見られるのに対しALN処理群ではヒト筋細胞遊走は完全に阻害されることが明らかになった。ALN処理の細胞は最終的に培養皿に生着し続けることが出来ず、基質面から剥がれて死滅した。ALNの主な標的分子はメバロン酸経路の酵素と考えられている。未分化ヒト筋細胞に対するALNの影響がメバロン酸経路の阻害かを検討するためmevastatinによってメバロン酸合成阻害したところヒト未分化筋細胞形態はALNと同様に双極性紡錘形に変化し細胞増殖と遊走は著しく阻害された。メバロン酸経路におけるメバスタチンとALNの作用点：この結果からALNは未分化ヒト筋細胞増殖と遊走を阻害することが示された。この阻害はメバロン酸経路の阻害によるものと考えられる。アレンドロネートによるヒト筋細胞の形態変化：対照群では分裂細胞、lamellipodiaが認められるが、ALN処理群では認められない。②ALNのレチノブラストーマ・タンパク質に対する影響：イムノブロット解析の結果、ALNは細胞周期調節因子レチノブラストーマ・タンパク質を活性化しないが、ALNは低分子量G

タンパク質 Rhoファミリーのタンパク量を増大させることが明らかになった。タンパク量増大は特にRhoAで著しくRac1とCdc42では限定的だった。ALNによる未分化ヒト筋細胞の増殖阻害は細胞周期調節因子に対する直接的な作用ではなくファルネシル化阻害によるRhoファミリー・タンパク質の機能阻害の結果生じた二次的影響であることが示唆された。③ALNによるヒト筋細胞の分化阻害：未分化筋細胞Hu5/KD3を高細胞密度で培養してALNによる細胞の剥離を抑制できることがわかった。高密度で培養したHu5/KD3を分化条件におくと対照群で細胞融合が誘導され、最終分化細胞である筋管細胞が形成された。筋管細胞では分化マーカーMyHCとトロポニンTの発現が確認されたがALN処理群では細胞は生存しているものの筋管細胞形成、分化マーカーの発現は完全に抑制された。以上から、ALNはヒト未分化筋細胞最終分化を阻害することが明らかになった。ALNによる、ヒト筋細胞の分化阻害：対照群では筋管細胞(*)およびMyHCの発現が認められるがALN処理群では認められない。④ALNによる未分化ヒト筋細胞の選択的機能阻害：ALNが未分化ヒト筋細胞の増殖と分化を阻害することが明らかになった。そこで、最終分化した筋管細胞に対するALNの影響を比較検討した。Hu5/KD3を分化条件下で培養し、筋管細胞を形成させた後、ALNに4日間暴露した。対照群では、筋管細胞の間に、残存する未分化筋細胞が多数認められた。ALN処理群では、筋管細胞は認められたが、未分化筋細胞は、著しく減少していた。筋管細胞におけるトロポニンTの発現は、ALNによって影響を受けなかった。以上から、最終分化した筋管細胞は筋分化

過程で ALN に対する抵抗性を獲得することが示唆された。ALN に対するヒト筋管細胞の抵抗性：対照群でも ALN 処理群でも筋管細胞 (MT) は正常なのに対し、未分化筋細胞は対照群にのみ認められた。

D. 考察

診断については

宮地研究では、下腿最大周囲長は四肢筋量指数の有用な代替指標と示唆された。我が国の多数の男女を対象とし、DXA 測定 of 四肢筋量指数と下腿最大周囲長との関連を明らかにし、サルコペニア判定の可能性を検討した研究は初めてである。我が国ではサルコペニア診断法に関するコンセンサスは確立されていない。欧米では診断には DXA による全身スキャンによる四肢筋量測定が必須である。しかし、DXA 検査は放射線被曝を被るので、代わる簡便法やスクリーニング法が求められる。ヨーロッパのサルコペニア診断基準を示した「サルコペニア:定義と診断に関する欧州関連学会のコンセンサス」では、DXA 検査前のスクリーニングに握力と歩行速度の体力測定を用いているが、これらは測定器具や歩行場所等を必要とし、臨床現場で実施するには敷居が高い。四肢の周囲長、特に下腿での測定は極めて簡便に行うことができ、下腿最大周囲長は DXA で測定した四肢筋量指数の代替指標さらに、DXA 検査の対象者を選択するスクリーニングとして有効性が示唆された。男性と比較して女性の下腿最大周囲長と四肢筋量指数との関係が弱かった理由として、男性より女性の方が下腿の皮下脂肪が多いこと、中高齢女性は下腿の浮腫やうっ血が男性よりも顕著であることが考えられる。

重本研究では、これまで、サルコペニアモデルとして、ヒト 56~69 歳に相当する 21~24 ヶ月齢のマウスを用いた先行研究が多く、これらのマウスは筋量減少を示さないといった報告もあるが、我々の老齢マウスはサルコペニア様症状が顕在化した後期高齢者 (75 歳以上) における筋病態を反映する老化動物モデルであると捉えることが出来る。解析した老齢マウスの下肢骨格筋ではそれぞれ、筋線維タイプ特異的に萎縮様式が異なることが判明した。また、ひらめ筋の加齢性筋萎縮 (Type2A fiber の筋線維数減少) は、ミトコンドリア機能異常に起因することが示唆された一方、長趾伸筋においてはミトコンドリア機能や解糖系代謝機能といったエネルギー代謝能の低下に起因するのではなく、その他の要因によって筋萎縮 (Type2B fiber の筋線維数減少かつ筋線維面積低下) が引き起こされることが示唆され、加齢性筋萎縮は筋を構成する筋線維タイプによって萎縮要因が異なり、筋線維タイプ特異的で多様な原因により進行する可能性が示唆された。サルコペニアバイオマーカーの開発においては、老化マウスを使いその生物学的意義と評価的評価について検討する必要がある。我々は、作成した新規バイオマーカーアッセイシステムを使い、マウスを使った動物実験とヒトの検体を使い評価を現在進めている。今回の結果から、老齢マウスを使いバイオマーカーの測定結果から、その生物学的意義と臨床評価の根拠を得るために必要不可欠なデータを得ることができた。

江頭研究では、本研究において、交感神経 β 受容体刺激により骨格筋における VDR の発現が増強されること、その機序として、

$\beta 2$ 受容体が関与していることをみいだした。一方、ビタミン D3 刺激により骨格筋における GDNF が増強することをみいだした。GDNF は、神経細胞や神経筋接合部の維持に重要な役割をはたしていることが想定されることから、神経骨格筋軸の維持に交感神経シグナルとビタミン D シグナルが重要である可能性が示唆された。これらのシグナルの活性化がサルコペニアの治療に有用である可能性がある。実際に、臨床研究において、ビタミン D 投与により転倒リスクが低下すること、その際に筋量、筋力が変化しないことから、ビタミン D には神経筋機能を改善する可能性が想定されている。今後、動物モデル、さらに高齢患者において、このことを検証する必要があると考えられる。

神崎研究では、昨年は横断調査を行い、本年度は一部の対象者に縦断解析をした。例数が多くないので、詳細分析を行う段階にはないが、サルコペニア頻度は初回と 1 年後で若干の低下傾向がみられた。また、特筆点は初年度にサルコペニアと判定され、1 年後に非サルコペニアと判定された者が 4 例 (7%) 存在したことである。判定が基準値で 2 値化されていることはあるが、サルコペニアから非サルコペニアに戻る可能性が示された点は興味深い、どのような症例がどのような基準でサルコペニアでなくなったのかを解析する必要がある。その他、サルコペニア規定要因の筋肉量、握力、歩行速度の変化を検討し、筋肉量と握力は関連したが、歩行速度とは関連しないことが示された。歩行速度は必ずしも筋量、筋力とは関連しない点は興味深い。また、筋肉量減少、握力低下（傾向のみ）が老年症候

群増加と関連し、老年症候群の変化と他測定値とを調べたところ、体重、BMI、筋肉量、握力の減少のほか脂肪量の減少も相関が見られた。老年症候群は高齢者の QOL、ADL を低下させる症候なので、サルコペニアの傾向になることと老年症候群出現に関係があることは注目点である。今年度の対象はまだ 64 名で、十分な解析には至れない。来年度は症例数を増やして行う予定である。また、経過観察ができなかった症例について、初回時のサルコペニア頻度、各測定値、どのような要因で追跡できなくなったかについても調査する。

石橋研究では、ロコモティブシンドロームは、もっとも高齢化が進むわが国こそその発想と言える。2009 年に自己チェックツールのロコモーションチェック、予防・改善の運動のロコモーショントレーニングが発表され、2010 年にはロコモチャレンジ！推進協議会が発足し、徐々に言葉と概念が浸透した。2013 年 4 月から厚生労働省健康日本 21 の目標にロコモ認知率が 10 年間の到達目標に含まれた。日整会は 2013 年 6 月に新たな「ロコモパンフレット 2013 年度版」を「ロコモ度テスト」とともに発表し、ロコモ度テストの運動機能評価として、歩行速度と相関が高い「2 ステップテスト」と、下肢筋力評価としての「立ち上がりテスト」である。サルコペニアも、高齢者の自立を脅かす大きな問題である。2010 年に EWGSOP による診断基準が提案され、筋肉量低下を必須とし、筋力低下または運動機能低下がある場合にサルコペニアと判定する。同時にサルコペニア判定のアルゴリズムも発表された。歩行速度つまり移動機能、握力を指標とした筋力、そして筋肉量で判定する

ものである。ロコモとサルコペニアは、概念、定義の違いはあるものの、歩行速度と筋力と関連深い指標で判定することになり、操作的には非常に近い印象がある。今後、調査協力者数が増えた段階で両者の関係性についての検討を行う予定である。今年度の研究では、住民票から抽出した60代、70代の地域在住一般高齢者462名を対象として運動機能や調査票による調査を行った。無作為抽出し書面による案内だけであったが、3割の方から協力の返信があった。比較的高い参加率で代表性のある調査と考えられる。示したとおり、ロコモ各指標では、各指標のロコモリスク判定の有無で運動機能が有意に異なり、指標ごとに判定率が大きく異なる。今回の結果によってロコモ度テスト3指標の年代標準値が変わる可能性もある。EWGSOPアルゴリズムによる本調査でのサルコペニア判定率は8.4%と低いものであった。一方でBIAによる筋量測定ではサルコペニア該当率は年齢とともに増加し、70代後半では、男性23.6%、女性15.8%と比較的高い割合であった。アルゴリズムおよび筋量などのカットオフ値について、今後、日本人に合った基準ができることが望ましい。ロコモとサルコペニアの関係性については、来年度の行われる調査からの今後のデータ収集のあとに行うものとする。

予防については

下方研究では、サルコペニアは虚弱と強く関連し、要支援・要介護の発生の潜在要因となる。サルコペニア頻度は高齢になるほど高くなるため、今後急速に有病者数が増大し、介護や医療費負担の急騰が予想される。従って、サルコペニア危険因子を明らかにするとともに、将来的発症予測を可

能とする簡便なバイオマーカーの開発が、サルコペニアの治療予防戦略を構築する上で重要といえる。日本人中高齢者を対象とした今回の検討で、男女ともに総テストステロンではなく、FT低値が筋量サルコペニア発症に強く関与していることが明らかとなった。海外では総テストステロンとサルコペニアとの関連が報告されている。これは日本人の場合、FTは加齢に伴う減少が認められるのに対し、総テストステロン減少は認められないことが影響していたと考えられる。本研究においてFTが四肢筋量へ及ぼす影響はAR-CAGリピート数によって異なることが明らかとなった。CAGリピート数が多い場合、筋量はFTレベルの影響を強く受け、FT低値と関連したサルコペニア発症の危険度はCAGリピート数が少ない群と比較して多い群で高い可能性が推察される。一般にARのテストステロンに対する感受性はCAGリピート数が多い場合に低いとされ、代償性に血中テストステロンレベルは高くなる傾向にある。とりわけ男性で加齢に伴う性腺機能低下により生理活性をもつFTは顕著に減少するため筋量保持が難しくなると考えられる。対照的に、CAGリピート数が少ない場合、ARのテストステロンに対する感受性は高いため、加齢に伴うFT減少が筋量保持に及ぼす影響は限定的であったと考えられる。

村木研究では、本研究では昨年度に本邦高齢者における下肢筋力および筋量と転倒、運動器疾患、運動機能、QOLとの関連を初めて解明した。筋力と筋量の年代間差には違いがみられ、筋力低下率は39歳未満と比し80歳以上で男性55.1%、女性46.8%に対し、筋量低下率は男性67.6%、女性76.9%で、筋

力と比して低下程度は小さかった。このことは、筋力低下が単純に筋量低下だけでは説明できないことを示唆している。実際、筋力の低下には運動単位減少も関連していると考えられる。運動単位とは一つの運動ニューロンとこれによって支配されている筋繊維群を総称するもので、筋活動が不活性になるとその部位の運動ニューロンは消滅し、その結果運動単位が減少する。運動単位減少は筋活動単位減少につながるため、発揮される最大筋力は低下する。さらに、高齢者においては、最大筋力が発揮できない原因としては、骨関節疾患による関節拘縮や痛みなどが関わっていると考えられるが、これまでに高齢者において筋力と骨関節疾患との関連を解明した報告はなかった。本研究では、運動器疾患と下肢筋力には相関を認めたが、下肢筋量とは相関がなく、筋力と筋量に解離がみられた。また、筋力はQOL、要介護と強い関連を認め、筋力増強訓練によりQOL向上、要介護予防効果が期待できると考えられた。さらに、筋力は、6m歩行時間、片脚立ち時間、5回いす立ち上がり時間のいずれも強い関連がみられ、歩行、片脚立ち訓練、スクワット訓練が、筋力低下の予防に効果的であることが示唆された。さらに、追跡調査が高い追跡率をもって完了し、現在データ整理中である。来年度は、ベースライン調査及び追跡調査のデータを統合することにより、サルコペニアの自然経過の解明、運動器疾患の発生、進行への影響、腰痛、膝痛などの運動器症状の発生、改善への影響、ADL低下、QOL低下、要介護発生への影響、サルコペニアの危険因子、防御因子の解明を行う。

島田研究では、欧米で報告されているサ

ルコペニア有症率は概ね10～30%で、Baumgartner et al.の調査によれば、メキシコにおけるサルコペニア有症率は男性28.5%、女性33.9%であった。また、Janssen et al.の調査によれば、アメリカのサルコペニア有症率は男性11.2%、女性9.4%で、同じく、アメリカ人対象のIannuzzi-Sucich et al.の報告では男性26.8%、女性22.6%であった。アジアのサルコペニア有症率はLau et al.の報告があり、香港中国人高齢者のサルコペニア有症率は男性12.3%、女性7.6%、Chien et al.の報告では、台湾のサルコペニア有症率が男性23.6%、女性18.6%であった。このように、世界で報告されているサルコペニア有症率は調査で異なっているが、本研究は11.6%を示しており欧米に比べやや低い傾向を示している。サルコペニア有症率の性差については研究で結果が分かれるが、男性で高い有症率を認めるとした研究が多く、高齢期における筋量低下率は女性より男性で大きく若年者平均値を基準にカットオフ値を設定すると男性の方が女性よりサルコペニアと判定されやすくなるとしている。しかし、本研究では女性が男性よりサルコペニア有症率が高い結果で、これはサンプリングバイアスの影響が考えられさらなる検討が必要であると思われる。サルコペニアと手段的ADLとの関連は、交絡因子調整後も両者の有意関連性が認められ、先行研究を支持している。Baumgartner et al.によると男性では過去1年間の転倒経験、杖や歩行器の使用、バランス機能低下、手段的ADL低下、女性では手段的ADL低下のみがサルコペニアと関連を認めた。また、Janssen et al.の報告でも、ほぼ同様の結果が得られている。手段

的 ADL は基本的 ADL より高次な生活機能として位置づけられ、手段的 ADL 低下は将来の基本的 ADL 障害、ひいては要介護状態を招く危険性がある。今回の結果は、サルコペニアが高齢期の生活障害を引き起こす危険因子の1つである可能性を示唆している。ただし、本研究は横断研究であるため因果関係の説明はできない。一方、手段的 ADL 低下がサルコペニアを引き起こす可能性も指摘されており、このような悪循環を断ち切ることがサルコペニア予防戦略にとって極めて重要だと考える。今後は縦断的な観察研究、あるいは介入研究によって、サルコペニアの危険因子の同定ならびにその予防プログラムの開発や効果検証が求められる。

金、鈴木研究では、加齢とともに変化する筋肉量の減少と脂肪量の上昇はからだの諸機能に様々な影響を及ぼすことはよく知られている。今日までは、骨格筋量の減少に伴う筋力や歩行機能の低下を指す sarcopenia あるいは脂肪の過剰蓄積である肥満それぞれ単独徴候に焦点を当てた研究は数多く報告されている。最近、骨格筋量の減少に脂肪の過剰蓄積が重なる sarcopenic obesity に関心が高まり、Baumgartner (2000) によれば、sarcopenic obesity は sarcopenia 単独あるいは肥満単独より歩行障害、転倒率の高いことを、LEE ら (2012) は肥満に比べて sarcopenic obesity は膝 OA (OR=3.51) の危険性の上昇を、Prado ら (2012) は下肢機能の障害、死亡率の上昇を、LIM ら (2010) は metabolic syndrome (OR=8.28) の上昇を、Levine ら (2012) はインシュリン抵抗性の上昇を指摘し、sarcopenic obesity 対策研究の必要性

を強調している。今日まで報告されている肥満の判定基準は男 20.2~37.16%、女 31.7~42.9% の広範囲であり、sarcopenic obesity の有症率は男性 4.4~84.0%、女性 3.6~94.0% と選定基準によって大きく異なる (Batis ら, 2013)。これらの諸外国の基準が日本人に当てはまるかは疑問であり、日本人用の判定基準の作成が必要と言える。これらの背景を踏まえて、体脂肪率の上昇に伴う筋肉量の減少あるいは体脂肪率の上昇に伴う筋力の衰え、歩行速度の低下を sarcopenic obesity と操作的に定義したところ、出現率は男性 9.9%、女性 13.5% であった。sarcopenic obesity 高齢者の特徴は、男女によって若干異なる傾向が観察されたが、転倒率は男女ともに有意に高いことが確認され、sarcopenic obesity 高齢者における転倒は大きな問題であることが浮き彫りになった。今後、sarcopenic obesity 高齢者の転倒予防策に確立が必要といえる。**治療については**

原田研究では、高齢者の身体的自立を支える筋肉と骨はともに年齢に伴って減少するため、サルコペニアと骨粗鬆症の合併は珍しくなく、転倒による大腿骨近位部骨折は合併がもたらす最悪イベントと捉えることができる。アレンドロネートは骨量増加によって本骨折リスクを下げる豊富なエビデンスを有する骨粗鬆症薬であることはよく知られているが、その筋肉への臨床効果については不明のままである。その筋肉量改善機序に関して、第一に、アレンドロネートが未知の筋幹細胞や筋細胞への直接的薬理作用によって筋細胞増殖や筋肉代謝を活性化するという可能性である。アレンドロネートの筋芽細胞への直接効果について

我々の検討では、本剤は最終分化したヒト筋細胞の機能と形態には影響を与えず、未分化ヒト筋細胞の遊走、増殖、分化は抑制するという結果で、直接作用が主体となっている可能性もあるが、間接作用の方がより実際に近いと考えられる。アレンドロネートの破骨細胞抑制から二次的に筋肉改善が派生するというものである。例えば、アレンドロネートが骨吸収低下させると血清Ca濃度が下がり、intact PTHが上昇して血清ビタミンDがアルファカルシドール投与した場合と同様な上昇を起こすされており、上述のビタミンDによる筋量増加が起こるとするものである。さらに、アレンドロネートは骨強度を上げて骨折リスクを下げると同時に、痛みを減らしてADL改善をもたらしたり、QOLを高めることが報告されている。もたされたADL改善は、運動量の増加を通じて、筋肉量の増加に結びつく事は理解しやすい。

細井研究では、骨粗鬆症の発症リスクが高いと考えられているGG型において、納豆からのVK摂取量および血中MK-7濃度とucOC/intact OC比の有意な負の相関が明らかとなり、個人に対応した望ましいビタミンK摂取により、ucOC/intact OC比を低下させて骨折発症リスクを軽減できる可能性が示された。

橋本研究では、骨粗鬆症治療薬ALNは破骨細胞の機能を抑制して骨密度上昇をもたらすと考えられている。最近、原田らはALNを投与した骨粗鬆症患者の筋量が増加傾向を示すことを報告した。ALNは速やかに骨基質に取り込まれそのままではどの細胞にも作用しないと考えられているが、破骨細胞による骨吸収では骨基質から溶出し破骨細

胞に取り込まれてその機能を阻害する。骨格筋は骨組織に近接してALN投与中の骨粗鬆症患者では慢性的に低濃度ALNに曝されている可能性がある。本研究の結果、ALNが未分化ヒト筋細胞の増殖と遊走を阻害することが明らかになった。一方、アポトーシスの特徴は見いだされなかった。ALNはラット筋芽細胞株L6にアポトーシスを誘導すると報告されているが、ALNはヒト未分化筋細胞に直接作用してアポトーシスを誘導することはないと考えられる。L6細胞におけるアポトーシスは細胞が培養基質面から剥離した結果、二次的誘導されたanoikisではないかと考えられる。私たちは、最終分化したヒト筋管細胞がALNに抵抗性を示すことを明らかにした。従来、ALNはラット筋芽細胞に細胞死誘導というin vitroでの結果とラットの筋機能に影響はないとするin vivoの結果が報告されており、矛盾の意味は明らかではなかった。私たちの解析結果は、これらの相反する従来報告に合理的な解釈を与えるものである。本研究は、ALNの骨格筋に対する作用について重要な二つの仮説を提示する。(1)長期間ALNを投与された骨粗鬆症患者では筋再生能力が低下している可能性がある。したがって、ALN投与中の筋組織へ外傷は、禁忌としなければならない。(2)筋線維はALNに対して耐性であると考えられるので筋機能の低下はALN治療における制限要因とはならない。本研究の結果は、ALNを投与中の骨粗鬆症患者ALNに認められた筋量増加が筋細胞に対する直接効果ではないことを示唆しているが、ALNの二次的作用によって筋機能が改善される可能性は十分にあり今後の検討課題のひとつである。

E. 結論

診断については

宮地研究では、下腿最大周囲長は四肢筋量指数の有用な代替指標であることが示唆された。日本人のサルコペニアの下腿最大周囲長による推定カットオフ値は、男性で 34.1cm、女性 32.8cm であった。しかし、より高い精度のスクリーニングのために、簡便かつ自分事化ができる代替指標の一層の探索・検討が必要である。

重本研究では、サルコペニアは複合的な原因が蓄積することで起きると考えられる。そのため、サルコペニアの新規バイオマーカーの評価において、どのような指標を使えば良いのか議論されてはいるが結論に至っていない。我々は、運動機能評価だけでなく動物モデルを使い骨格筋の病理学的変化の定量的な指標を使うことでサルコペニアのバイオマーカーの開発を進めている。今年度の研究結果は新規バイオマーカーの開発に有用な新しい指標となるであろう。

江頭研究では、交感神経 β 受容体刺激により、骨格筋において VDR の発現が上昇すること、ビタミン D 刺激により GDNF が上昇することが明らかになった。これらのシグナルの活性化により、神経筋機能が改善し、サルコペニアの治療に有用である可能性がある。

神崎研究では、杏林大学病院外来通院患者においてサルコペニアの頻度は高かった。転倒との関連ではサルコペニアは、直接関係はなく、構成要因のうち握力は転倒と関連が認められたが、筋量は全く関連が認められなかった。

石橋研究では、埼玉県伊奈町の 60 代 70

代の男女を住民票より性・年代が均等にすること、要介護・要支援非該当を条件として抽出して調査協力を得た 462 名に対し、自記式調査票、運動機能測定を行った。これらの調査協力者における、ロコモティブシンドロームの指標であるロコチェックおよびロコモ度テスト（立ち上がりテスト・2ステップテスト・ロコモ 25）の該当率を調べたところ、ロコチェックが 37.0%、2ステップテストが 57.1%、立ち上がりテストは 32.3%、ロコモ 25 は 13.0% であり、各指標とも運動機能と有意な関連があった。また、EWGSOP のサルコペニア判定基準に従った場合、65 歳以上の調査協力者 367 名のうち、31 名 (8.4%) がサルコペニアと判定された。今後さらに調査をすすめ、より多くの調査協力者のデータを収集し、ロコモとサルコペニアの該当率、運動機能等との関連、両者間の関連を明らかにしていく予定である。

予防については

下方研究では、日本人の中高齢者集団を対象とする解析の結果、血中の FT レベルの低値は筋量サルコペニアの発症予測に有用である可能性が示された。一方で、AR-CAG リピート数の多寡によって、FT と筋量の関連は異なることが明らかとなり、AR-CAG リピート数が少ない場合と比較して AR-CAG リピート数が多い場合において、血中の FT レベルは筋量をより反映することが示唆された。

村木研究では、高齢者における上下肢の筋力および筋量の年代間差を明らかにした。筋力、筋量とも 50 代から 60 代を境に急激に低下していた。更に、筋力、筋量の年代間差に違いがみられ、筋力の低下は筋量の

低下のみでは説明できないことが明らかになった。さらに、高齢者における下肢筋力および筋量と転倒、運動器疾患、運動機能、QOL、要介護との関連を明らかにした。筋力は、運動器疾患、運動機能、QOL、要介護のいずれとも関連を認めており、筋力増強訓練により、QOL 向上、要介護予防が期待できると考えられた。今後、追跡調査のデータを統合することにより、サルコペニアの危険因子を解明する。

島田研究では、今回、地域在住高齢者 9,735 名を対象とした疫学調査を実施し、日本人高齢者におけるサルコペニア有症率を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP 提唱のアルゴリズムに従うと、地域在住高齢者におけるサルコペニア有症率は 11.6%であった。サルコペニア有症率を性別あるいは年齢階級別に比較すると、とりわけ女性、高齢になるほどその有症率が高かった。また、サルコペニアは手段的 ADL の低下と有意な関連性を示すことが明らかとなった。

金、鈴木研究では、地域在住高齢者における sarcopenic obesity 有症率は男性より女性で高かった。男性 sarcopenic obesity 高齢者で、血清アルブミン値は低く、転倒率は有意に高かった。女性 sarcopenic obesity 高齢者は高血圧、高脂血症、膝 OA、転倒率は有意に高かったことから、sarcopenic obesity 高齢者に対する転倒予防策の確立が今後の課題といえる。

治療については

原田研究では、EWGSOP によるアルゴリズムによってサルコペニアを合併していると診断された骨粗鬆症患者にアレンドロネート+アルファカルシドールあるいはアルフ

ァカルシドールの無作為比較対照試験を主要評価項目として骨格筋量指標、握力、通常歩行速度を設定して開始した。

細井研究では、ビタミン K が、ガンマカルボキシラーゼ (GGCX) の補酵素として働く際の作用が GGCX 遺伝子の機能的一塩基多型によって異なる可能性が唆された。ビタミン K と筋肉との関連を検討する際にも個人差とその背景としての遺伝的素因について考慮する必要がある。

橋本研究では、サルコペニアに対する治療薬開発のためのスクリーニングに有用な実験系を確立し、候補薬物のヒト筋細胞に対する直接作用を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sadayuki Ito, Atsushi Harada, Takehiro Kasai, Yoshihito Sakai, Marie Takemura, Yasumoto Matsui, Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass may increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatrics & Gerontology International* 14(S1): 122-128, 2014.

2) Kyle K Nishiyama, Masako Ito, Atsushi Harada, Steven K Boyd. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int*

in press.

3) Yoshida D, Atsushi Harada. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatrics and Gerontology International* in press.

4) Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Atsushi Harada, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. In press

5) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba. The association of grip strength and related indices with independence of ADL in the elderly, investigated by a newly-developed grip strength measuring device. *Geriatrics & Gerontology International* In press

6) Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda, Kenji Toba. A NEW GRIP-STRENGTH MEASURING DEVICE FOR DETAILED EVALUATION OF MUSCLE CONTRACTION AMONG THE ELDERLY. *Journal of Frailty & Aging* In press

7) Tetsuro Hida, Atsushi Harada, Shiro

Imagama, Naoki Ishiguro. Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations. *Aging and Disease* In press

8) Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro, Hiroshi Shimokata, Yoshihito Sakai, Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Yasuhito Terabe, Atsushi Harada. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 13(2): 413-20, 2013.

9) Keizo Sakamoto, Naoto Endo, Atsushi Harada, Takenori Sakada, Kazuyo Tsushita, Kiyoshi Kita, Hiroshi Hagino, Akinori Sakai, Noriaki Yamamoto, Tetsunori Okamoto, Meigen Liu, Akatsuki Kokaze, Hiromichi Suzuki. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for ≤ 15 s. *J Orthop Sci*. 18(1): 110-120, 2013.

10) Tatsuki Yoshimatsu, Daisuke Yoshida, Hiroyuki Shimada, Taiki Komatsu, Atsushi Harada, Takao Suzuki. Relationship between near-infrared spectroscopy, and subcutaneous fat and muscle thickness measured by ultrasonography in Japanese community-dwelling elderly. *Geriatrics & Gerontology International* 13(2): 351-7, 2013.

- 11) Ryoji Tauchi, Shiro Imagama, Hidefumi Inoh, Yasutsugu Yukawa, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yuji Matsubara, Atsushi Harada, Yudo Hachiya, Mistuhiro Kamiya, Hisatake Yoshihara, Zenya Ito, Kei Ando, Naoki Ishiguro. Risk factors for a poor outcome following surgical treatment of cervical spondylotic amyotrophy: a multicenter study. *European Spine Journal* 22(1): 156-161, 2013.
- 12) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Utility of “loco-check,” self-checklist for “Locomotive Syndrome” as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health*. 5(12A): 97-102, 2013.
- 13) 原田敦. ヒッププロテクターの使用評価状況. ヒトの運動機能と移動のための次世代技術開発～使用者に寄り添う支援危機の普及に向けて～. 編集者 井上剛伸 発行者 吉田隆 発行所エヌ・ティー・エス 2014. 2. 10 初版 東京 69-72, 2014.
- 14) 原田敦. サルコペニアとロコモティブシンドローム. *医学のあゆみ* 248(9): 703-709, 2014.
- 15) 松井康素、原田敦. 特集 老化と生体運動機能 Review 関節の老化. *CLINICAL CALCIUM* 23(1): 15-22, 2013.
- 16) 原田敦. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— サルコペニアの定義や診断基準. *Bone Joint Nerve* 3(1): 9-13, 2013.
- 17) 斎藤充、原田敦、村木重之、重本和宏. 特集 サルコペニア—筋研究の最前線— 座談会 サルコペニア—筋研究の最前線—. *Bone Joint Nerve* 3(1): 139-149, 2013.
- 18) 原田敦. DXA による筋肉の評価. *CLINICAL CALCIUM* 23(3): 361-364, 2013.
- 19) 飛田哲朗、原田敦. サルコペニアの診断法～高齢者の転倒・骨折予防を目的として～ *CLINICAL CALCIUM* 23(5): 707-12, 2013.
- 20) 原田敦. サルコペニアの診断. 腎と骨代謝 26(2): 119-125, 2013.
- 21) 原田敦. 医療面接・身体診察. 日本臨床 最新の骨粗鬆症学—骨粗鬆症の最新知見— 71: 211-216, 2013.
- 22) 松井康素、原田敦. 関節疾患、ロコモティブシンドローム. 老年医学 系統講義テキスト 編集 日本老年医学会 東京 245-249, 2013.
- 23) 原田敦. 片足立ち訓練やスクワット訓練による筋力強化が有効 サルコペニアの実態. *Medical Tribune* 46(23): 24, 2013.
- 24) 原田敦、若尾典充、根本哲也. 大腿骨近位部の骨構造と骨強度—加齢変化と治療による変化—. *CLINICAL CALCIUM* 23(7): 943-950, 2013.

- 25) 原田敦. サルコペニアの概念と現状ならびに診断について. ANTI-AGING MEDICINE 9(4): 18-21, 2013.
- 26) 原田敦. 知る、診る、防ぐ！ロコモティブシンドローム 虚弱. 関節外科 32(10): 1129-1133, 2013.
- 27) 原田敦. 転倒・骨折が起きにくい環境を整えよう. シルバー産業新聞 2013. 11. 10 第 205 号, 2013.
- 28) 原田敦. インタビュー 転倒外力の軽減にヒッププロテクター衝撃吸収マットの活用も. シルバー産業新聞 2013. 12. 10 第 206号, 2013.
- 29) Takayuki Hosoi, et al: (Toshio Matsumoto, Tositsugu Sugimoto, Takami Miki, Itsuno Gorai, Hideki Yoshikawa, Yoshiya Tanaka, Sakae Tanaka, Masao Fukunaga, Teruki Sone, Tetsuo Nakano, Masako Ito, Shigeyuki Matsui, Toshiyuki Yeneda, Hideo Takami, Toshitaka Nakamura) Resulta of 2-year deta from denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial(direct). Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S177.
- 30) Atsushi Suzuki, Takayuki Hosoi, et al:(Junichi Takada, Noriaki Yamamoto, Hideaki Ishibashi, Akio Tomita, Masakazu Miura, Kiyoshi Tanaka, Rikushi Morita, Yoshitomo Takaishi, Hiroaki Ohta, Ikuko Ezawa, Hajime Orimo). Patienta society in japan. Osteoporosis International. Vol.24, suppl 1. S379
- 31) Natsuko Sogabe, PhD, et al:(Keiko Tanabe MSc, Mayu Haraikawa MSc, Yutaka Mabuoka DDS, PhD, Hideo Orimo MD, PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD:)Association between serum bone-specitific alkakine phosphatase activity, biochemical paramenter, and functional phosphatase gene in a Japanese population. Asia Pac J Clin Nutr. Vol. 22, No. 1. p.160-165. 2013.
- 32) Mayu Haraikawa PhD, et al:(Naoko Tsugawa PhD, Natsuko Sogabe PhD, Rieko Tanabe MSc, Yuka Kawamura MSc, Toshio Okano PhD, Takayuki Hosoi MD, PhD, Masae Goseki-Sone PhD) Effects off gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphis(R325Q)on the association between dietary vitamin K intake and gamma-carboxylation of osteoporosis in young adults. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No. 4. p. 646-654, 2013.
- 33) Lee SC, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. The Relationship Between Light Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly population - 8 year longitudinal study. J Am Geriat Soc 61(3): 452-453, 2013.
- 34) 安藤富士子、大塚礼、北村伊都子、甲田道子、下方浩史. 「かくれメタボ」の日

- 本人有所見者数の推計-無作為抽出地域住民コホートNILS-LSAから. 日本未病システム学会雑誌19(2): 1-6, 2013.
- 35) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、安藤富士子、下方浩史. 成人後期の主観的幸福感に対する配偶者の有無と対人関係の影響. 日本未病システム学会雑誌19(2): 88-92, 2013.
- 36) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、河島洋、柴田浩志、安藤富士子、下方浩史. トリグリセリド高値の者における血清脂肪酸の特徴～地域在住の中老年男女における検討～. 日本未病システム学会雑誌19(2): 125-130, 2013.
- 37) Otsuka R, Kato Y, Imai T, Ando F, Shimokata H. Higher serum EPA or DHA, and lower ARA compositions with age independent of fatty acid intake in Japanese aged 40 to 79. *Lipids* 48(7): 719-727, 2013.
- 38) Osuga Y, Yoshida M, Ando F, Shimokata H. Prevalence of lower urinary tract symptoms in middle-aged and elderly Japanese. *Geriatr Geront Int* 13: 1010-1017, 2013.
- 39) Nishio N, Teranishi M, Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Sone M, Otake H, Kato K, Yoshida T, Tagaya M, Hibi T, Nakashima T. Polymorphisms in genes encoding aquaporins 4 and 5 and estrogen receptor α in patients with Ménière's disease and sudden sensorineural hearing loss. *Life Sci* 92(10): 541-546, 2013.
- 40) Huang Y, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Association between polymorphisms in genes encoding ethylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).
- 41) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One* 8(4): e61483, 2013.
- 42) Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Kato K, Otake H, Yoshida T, Suzuki H, Sone M, Sugiura S, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Polymorphisms in genes involved in the free-radical process in patients with sudden sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Free Radic Res* 47(6-7): 498-506, 2013.
- 43) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, Shimokata H. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Scientific Reports* 3: 1818, 2013.
- 44) Nishita Y, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H. Does high educational level protect against intellectual decline in

older adults? : a 10-year longitudinal study. *Jpn Psycho Res* 55: 378-389, 2013.

45) Uchida Y, Teranishi M, Nishio N, Sugiura S, Hiramatsu M, Suzuki H, Kato K, Otake H, Yoshida T, Tagaya M, Suzuki H, Sone M, Ando F, Shimokata H, Nakashima T. Endothelin-1 gene polymorphism in sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 123: E59-E65, 2013. 47)

45) Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. Six-year longitudinal changes in body composition of middle-aged and elderly Japanese: Age and sex differences in appendicular skeletal muscle mass. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

47) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The LOCOMO (Longitudinal Cohorts of Motor System Organ) study. *J Bone Miner Metab* (in press).

48) 今井具子、加藤友紀、大塚礼、安藤富士子、下方浩史. 中高年者の食事記録データから作成した料理データベースを用いた大学生の栄養素等推定値の有効性. *日本未病システム学会雑誌*19(2): 93-97, 2013.

49) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、

安藤富士子、下方浩史. 高齢者における知能と抑うつとの相互関係: 交差遅延効果モデルによる検討. *発達心理学研究* (印刷中).

50) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Utility of "loco-check," self-checklist for "Locomotive Syndrome" as a tool for estimating the physical dysfunction of elderly people. *Health* (in press).

51) Shimokata H, Ando F, Yuki A, Otsuka R. Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese - a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

52) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years. *J Bone Miner Metab* (in press).

53) 加藤友紀、大塚礼、今井具子、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高年者のアミノ酸摂取量-食品アミノ酸成分表の新規構築による推定. *栄養学雑誌* 71(6): 299-310, 2013.

54) Yuki A, Ando F, Otsuka R, Shimokata H. Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

55) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S,

Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K. Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study J Bone Miner Metab (in press).

57) 下方浩史、安藤富士子. 検査基準値の考え方—医学における正常と異常—. 日本老年医学会雑誌 50(2): 168-171, 2013.

57) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニア、虚弱の疫学—日本人データから. Bone Joint Nerve 3: 67-74, 2013.

58) 下方浩史、安藤富士子. 健康長寿社会を築く長期縦断疫学研究. 日本未病システム学会雑誌 19(2): 29-35, 2013.

59) 大塚礼、下方浩史、安藤富士子. 高齢者の栄養に関する疫学研究. Geriatric Medicine 51(4): 365-369, 2013.

60) 加藤友紀、下方浩史、安藤富士子. 高齢者のうつと栄養. Geriatric Medicine 51(4): 393-397, 2013.

61) 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史. LOCOMOスタディ. 最新の骨粗鬆症学—骨粗鬆症の最新知見—XI. 大規模臨床試験の概要・住民コホート研究の概要. 日本臨床71巻増刊号2: 642-645, 2013.

62) 下方浩史、安藤富士子. 高齢者の基準値の考え方. 検査結果をどう読むか? JOHNS 29(9): 1377-1380, 2013.

63) 安藤富士子、下方浩史. 果実・果汁飲料と機能性成分(10) 中高年者の疾病予防における果物・カロテノイド摂取の役割、果実とその加工品の話、食品と容器54(9): 530-535, 2013.

64) 下方浩史、安藤富士子. 老化の長期縦断研究からみた高齢期の健康増進の解明. Geriatric Medicine 51(9): 895-899, 2013.

65) 鈴木隆雄、下方浩史. 加齢性筋肉減少症(サルコペニア)の基礎と臨床. Locomotive Pain Frontier 2(2): 80-85, 2013.

66) 下方浩史. 高齢者糖尿病の療養指導. 検査データの見方・説明の仕方. 糖尿病診療マスター(印刷中)

67) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの診断と評価. サルコペニアおよびロコモティブシンドロームと栄養. 臨床栄養(印刷中)

68) 幸篤武、下方浩史. 地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態. 医学のあゆみ(印刷中)

69) 下方浩史、安藤富士子. 虚弱の危険因子. Medical Rehabilitation(印刷中)

- 70) 下方浩史、安藤富士子. 虚弱の危険因子. 高齢者におけるリハビリテーションの阻害因子とそれに対する一般的対応. Geriatric Medicine (印刷中)
- 71) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. わが国におけるサルコペニアの診断と実態—日本人における診断. サルコペニア—その成因と栄養・運動 (葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp35-40, 2013.
- 72) 加藤友紀、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの栄養ケアBCAA. サルコペニア—その成因と栄養・運動 (葛谷雅文、雨海照祥編)、医歯薬出版、東京、pp. 116-121, 2013.
- 73) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. 罹患の実態について教えてください. サルコペニア24のポイント (関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp. 17-21, 2013.
- 74) 安藤富士子、下方浩史. サルコペニア高齢者の特徴は？サルコペニア24のポイント (関根里恵、小川純人編)、フジメディカル出版、東京、pp. 22-26, 2013.
- 75) 下方浩史. 高齢期における生活習慣病の予防—喫煙と飲酒. Advances in Aging and Health Research 2013 高齢期における生活習慣病. 長寿科学健康財団. 愛知 pp159-167, 2013.
- 76) 下方浩史. 「養生訓」に学ぶ！病気になるらない生き方. 素朴社、東京、2013.
- 77) 下方浩史. 病因と死因の現状と課題. 介護福祉事典 (日本介護福祉学会編). ミネルヴァ書房、東京、2014 (印刷中)
- 78) 下方浩史. 地域在住高齢者における要介護化の危険因子. Advances in Aging and Health Research 2014長寿科学研究業績集「在宅の高齢者を支える—医療、介護、看取り—」. 長寿科学健康財団. 愛知 (印刷中)
- 79) 幸篤武、安藤富士子、下方浩史. サルコペニアの有症率と危険因子. サルコペニアの運動療法—エビデンスと実践 (島田裕之編)、医歯薬出版、東京 (印刷中)
- 80) 下方浩史. 高齢者の定義および人口動態. 老年学 (改訂第4版). 標準理学療法学・作業療法学. 専門基礎分野. 大内尉義 (編) 医学書院、東京 (印刷中)
- 81) 下方浩史. 栄養疫学. ウエルネス公衆栄養学2014 (前大道教子、松原知子編)、医歯薬出版、東京 (印刷中)
- 82) Shiomi K, Nagata Y, Kiyono T, Harada A, Hashimoto N. Differential Impact of the Bisphosphonate Alendronate on Undifferentiated and Terminally Differentiated Human Myogenic Cells. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 66(3): 418-427, 2014.
- 83) Shibasaki K, Ogawa S, Yamada S, Iijima K, Eto M, Kozaki K, Toba K, Akishita M, Ouchi Y. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term

- care. *Geriatr Gerontol Int*. 14: 159-166, 2014.
- 84) Mori S, Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 12: 912-917, 2013.
- 85) 重本和宏、福永大地、森秀一. 筋肉の老化. *CLINICAL CALCIUM* 23: 23-27, 2013.
- 86) 重本和宏、森秀一、福永大地、宮崎剛. 筋肉と神経のシナプスの老化 (サルコペニア) の基礎研究. *日本老年医学会雑誌* 50: 349-351, 2013.
- 87) 森秀一、重本和宏. 神経筋接合部の維持機構と筋萎縮. *医学のあゆみ* 244:96-703, 2013.
- 88) 宮崎剛、森秀一、重本和宏. サルコペニア発症のメカニズム. *腎と骨代謝* 26: 99-107, 2013.
- 89) 重本和宏、越勝男、森秀一. サルコペニアの病因と疾患メカニズム. *アンチエイジング医学* 9: 536-540, 2013.
- 90) Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, Sudo M, Yamashiro Y, Tokimitsu I. Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 13: 458-465, 2013.
- 91) Kim M, Kim H. Accuracy of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis for whole-body and appendicular fat mass and lean soft tissue mass in frail women aged 75 years and older. *Eur J Clin Nutr* 67: 395-400, 2013.
- 92) Sakurai R, Fujiwara Y, Saito K, Fukuya T, Kim MJ, Yasunaga M, Kim H, Ogawa K, Tanaka C, Tsunoda N, Muraki E, Suzuki K, Shinkai S, Watanabe S. Effects of a comprehensive intervention program including hot bathing, on overweight adults: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int* 13: 638-645, 2013.
- 93) 金憲経、鈴木隆雄、吉田英世、島田裕之、山城由華吏、須藤元喜、仁木佳文. 都市部在住高齢女性の膝痛、尿失禁、転倒に関連する歩行要因. *日老医誌* 50: 528-535, 2013.
- 94) Iwasa H, Kai I, Yoshida Y, Suzuki T, Kim H, Yoshida H. Global cognition and 8-year survival among Japanese community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 28: 841-849, 2013.
- 95) 須藤元喜、山城由華吏、上野加奈子、金憲経. シート式圧力センサーを用いて計測した歩容左右差による年齢推定. *日生理人類会誌* 18: 125-132, 2013.
- 96) 金憲経. サルコペニア予防と健康増進.