

分担研究報告書

地域住民におけるサルコペニアに関する縦断的研究

研究分担者 下方浩史 名古屋学芸大学大学院教授

研究協力者 幸 篤武 高知大学人文社会科学系教育学部門

研究要旨 今年度は、65歳以上の地域住民を対象に、サルコペニアと6年後までのADL低下リスクについて検討した。日本人の中高齢者集団を対象とする解析の結果、血中の遊離テストステロン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、遊離テストステロン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、血中の遊離テストステロンレベルは筋量をより反映することが示唆された。

A. 研究目的

サルコペニアは虚弱の中核的病態の一つであり、少子高齢化が進む日本においてその対策が急務である。サルコペニアの予防・治療戦略を構築する上で、サルコペニアの有症率や危険因子の把握は不可欠であり、将来のサルコペニア発症を予測し得るバイオマーカーの開発は重要である。

今年度は、強い筋蛋白同化作用を有するテストステロンと四肢筋量の関連についてテストステロンの分画ごとに検討を行い、血中のテストステロンレベルがサルコペニアの発症を予測するバイオマーカーとして有用であるかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 中高年男性における筋量サルコペニアと関連するテストステロンレベル

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）」の第1次調査から第6時調査までに参加した、40歳以上の男性957名を対象とし、延べ4,187回、または2,010回の測定データを解析に用いた。これらの参加者は愛知県大府市および知多郡東浦町の地域住民から無作為に抽出されている。NILS-LSAは平成9年より開始された、老化および老年病の実態と要因を明らかにするための疫学研究である。平成11年に第1次調査を終了し、以後2年ごとに追跡調査を実施している。調査は無作為に抽出された地

域住民（観察開始時年齢 40 歳から 79 歳まで）を対象に施設内に設けられた検査センターで年間を通じて毎日 7 名に対し、医学・心理学・運動生理学・栄養学・遺伝子解析などの千項目以上にも及ぶ学際的かつ詳細な検査・調査を行うものである。

2) 測定項目

四肢筋量

四肢筋量の評価は、二重エネルギー X 線吸収法（DXA）を用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した Skeletal muscle index（SMI）を指標とした。サルコペニアのカットオフポイントは SMI の日本人若年成人平均値マイナス 2 標準偏差である 6.87kg/m²とした。

テストステロン

第 1 次調査時において、全ての対象者より早朝採血にて得た血液から、総テストステロン（TT）、遊離テストステロン（FT）濃度を測定した。また、対象者の約半数に当たる 455 名より性ホルモン結合グロブリン（SHBG）濃度を測定した。血中 SHBG、TT およびアルブミン濃度を基に、cFT 濃度を算出した。テストステロン濃度のカットオフポイントは、40 歳代の日本人男性の平均値マイナス 2 標準偏差とし、対象者を二群に分類した。

3) 解析方法

10 年間の縦断データを用いて、サルコペニアの発症リスクについて、ロジスティック回帰を拡張し繰り返しデータの解析が可能な一般化推定方程式（GEE）により求めた。調整項目は年齢、余暇身体

活動量、栄養摂取量（総エネルギー、総タンパク質、ビタミン D）、既往歴（脳卒中、心疾患、がん、糖尿病、骨粗鬆症、関節炎）、喫煙の有無、とした。統計解析には SAS Ver. 9.3 を用いた。

2. 中高年女性における筋量サルコペニア発症と関連するテストステロンレベル

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）」の第 1 次調査と第 5 時調査の両方に参加し、解析に必要なデータに欠損の無い 40 歳以上の女性 430 名を対象とした。

2) 測定項目

四肢筋量

四肢筋量の評価は、DXA を用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除した SMI を指標とした。サルコペニアのカットオフポイントは SMI の日本人若年成人平均値マイナス 2 標準偏差である 5.46kg/m²とした。

テストステロン

第 1 次調査時において、全ての対象者より早朝採血にて得た血液から、TT、FT 濃度を測定した。対象者の分類はアンドロゲン濃度を基に、TT は三分位点で、また FT は RIA の検出限界値である 0.7pg/ml 未満を Low 群とし、残りを等分した 3 群に分けた（それぞれ Low, Middle, High 群とした）。

3) 解析方法

8 年間の縦断データを用いて、サルコペニア発症のオッズ比をロジスティック

回帰分析により求めた。調整項目は年齢、BMI、余暇身体活動量、栄養摂取量（総エネルギー、総タンパク質、ビタミンD）、血中CRP濃度、既往歴（心疾患、骨粗鬆症、関節炎）、月経の有無、喫煙の有無、とした。統計解析にはSAS Ver. 9.3を用いた。

3. アンドロゲン受容体遺伝子（AR）多型とテストステロンの相互作用が中高齢者の四肢筋量に与える影響

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）」の第1次調査に参加した1,139名のうち、血中SHBG濃度を測定し、かつ解析に必要なデータに欠損の無い40歳以上の男性461名、女性432名を対象とした。

2) 測定項目

四肢筋量

四肢筋量の評価は、DXAを用いて測定された四肢の除骨除脂肪重量を筋重量と見なし、筋重量を身長²で除したSMIを指標とした。

テストステロン

早朝採血にて得た血液から、TT、SHBG、アルブミン濃度を測定した。これらを基にcFT濃度を算出した。

血中リンパ球よりDNAを抽出し、PCRにて増幅の後、DNAシーケンサー（Prism 3100, Applied Biosystems）によりAR-CAGリピート数（rs4045402）を測定した。対象者461名の平均CAGリピート数は男性が23.1回、女性が22.8回であった。従って、CAGリピート数

23回未満をShort（S）アレル、23回以上をLong（L）アレルとして分類し、男性はS群およびL群の2群に、また女性はSS群、SL群、LL群の3群に分けた。

3) 解析方法

従属変数にSMI、独立変数にテストステロン（TT, bioT, cFT）、CAGリピート群（S群, L群）およびテストステロン×CAGリピート群の交互作用項を投入した一般線形モデルを用いた。交互作用項が有意（ $p < 0.05$ ）の場合、CAGリピート群ごとに傾きを比較した。調整項目の異なる複数のモデルを設定し、解析を実施した（モデル1 調整無し；モデル2 年齢、喫煙の有無；モデル3 年齢、喫煙の有無、BMI、余暇身体活動量、総エネルギー摂取量、糖尿病既往歴の有無）。統計解析にはSAS Ver. 9.3を用いた。

（倫理面への配慮）

全ての研究は「疫学研究における倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守して行った。NILS-LSAに関しては国立長寿医療研究センターにおける倫理審査委員会での研究実施の承認を受けた上で実施している。調査に参加する際には説明会を開催し、調査の目的や検査内容、個人情報保護などについて十分に説明を行い、調査の対象者全員から検体の保存を含むインフォームドコンセントを得ている。また同一個人に繰り返し検査を行っており、その都度インフォームドコンセントを行い、本人への確認を行っている。分析においては、参加者のデータを全て集

团的に解析し、個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努めている。

C . 研究結果

男性を対象とする縦断解析の結果、筋量サルコペニアと遊離テストステロンとの間に関連を認めた(表1)。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)であった。また 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 では有意な関連を認めなかった。

女性を対象とする縦断解析の結果、男性と同様に筋量サルコペニアと遊離テストステロンとの間に関連を認めた(表2)。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を行ったところ、有意な負の傾向を認めた($p < 0.01$)。一方、TT では筋量サルコペニアと有意な関連を認めなかった。

男性を対象に、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交互作用は、cFT において認められた(表3; 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(図1左) 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。

女性を対象に、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、SS 群 vs. SL+LL 群の遺伝子型の組み合わせにおいて cFT と AR の有意な交互作用が認められた(表4; $p < 0.05$)。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(図1右) 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。

D . 考察

サルコペニアは身体の虚弱と強く関連し、要支援・要介護の発生の潜在的要因となる。サルコペニアの出現頻度は高齢になるほど高くなるため、日本社会の高齢化に伴って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、サルコペニアの危険因子を明らかにするとともに、将来的な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、遊離テストステロンの低値が筋量サルコペニアの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、遊離テストステロンは加齢に伴う減少が認められるのに対し、総テストステロンの減少は認められないことが影響していたと考えられる。

また興味深いことに、本研究において遊離テストステロンが四肢の筋量へ及ぼす影響は AR-CAG リピート数の多寡によって異なることが明らかとなった。本研究では、CAG リピート数が多い場合、筋量は遊離テストステロンレベルの影響を強く受ける結果となっており、遊離テストステロンの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、代償性に血中のテストステロンレベルは高くなる傾向にある。とりわけ男性では、加齢に伴う性腺機能の低下により生理活性をもつ遊離テストステロンは顕著に減少するため、筋量を保持すること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、加齢に伴う遊離テストステロンの減少が筋量の保持に及ぼす影響は限定的であったと考えられる。

E . 結論

日本人の中高齢者集団を対象とする解析の結果、血中の遊離テストステロン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、遊離テストステロン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、血中の遊離テストステロンレベルは筋量をより反映することが示唆された。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 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.

2) 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.

3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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 methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of Ménière's disease. *J Neurogenetics* (in press).
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) 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).
- 15) 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).
- 16) 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.
- 17) 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）。
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) 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).
- 21) 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.
- 22) 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).

23) 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).

24) 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.

25) 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 .

26) 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.

27) 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.

28) 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.

29) 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.

30) 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.

31) 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.

32) 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.

33) 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.

34) 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)

35) 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）。

36) 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）

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

38) 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）

39) 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.

40) 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.

41) 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.

42) 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.

43) 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.

44) 下方浩史。「養生訓」に学ぶ！病気になるしない生き方。素朴社、東京、2013.

45) 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)

46) 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)。

47) 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)。

48) 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)。

49) 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)。

2. 学会発表

1) 大菅陽子、吉田正貴、安藤富士子、下方浩史。頸動脈超音波検査は4年後の夜間頻尿を予測できるか。第101回日本泌尿器科学会総会、札幌、2013年4月25日。

2) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、安藤富士子。メタボリック症候群構成要素が下部尿路症状(LUTS)の発生に与える影響についての検討 - 4年間の縦断的研究 - 。第26回日本老年泌尿器科学会、横浜、2013年5月17日。

3) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史。ロコモティブシンドロームの陽性項目による意義・有用性の検討 - 陽性高頻度3項目の運動機能評価の比較 - 。第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日。

4) 竹村真里枝、松井康素、原田敦、石黒直樹、安藤富士子、下方浩史。一般地域住民におけるロコモティブシンドロームの疫学的検討。第86回日本整形外科学会学術総会、広島、2013年5月24日。

5) 大塚礼、下方浩史。中高年者の多価不飽和脂肪酸摂取と知能・認知機能に関する長期縦断疫学研究。第67回日本栄養・食糧学会大会、名古屋、2013年5月26日。

6) 安藤富士子、西田裕紀子、丹下智香子、加藤友紀、大塚礼、下方浩史。知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの相互作用 - 8年間の縦断データの解析 - 。第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日。

7) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、安藤富士子、下方浩史。高齢者運動機能評価法としてのロコモティブシンドロームチェック項目(ロコモチェック)の有用性の検討。第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日。

8) 大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史。60歳以上男女での血清DHA、EPA濃度と10年後の認知機能低下との関連。第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日。

9) 佐竹昭介、下方浩史、千田一嘉、近藤和泉、鳥羽研二。基本チェックリストの質問領域と健康障害発生の関連性。第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月5日。

10) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、坪井さとみ、福川康之、安藤富士子、下方浩史。成人中・後期における「死」に関する思索経験の縦断的検討。第55回日本老年社会科学大会、大阪、2013年6月6日。

11) Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Shimokata H. Effects of Knee

Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

12) Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Toba K. The predictive validity of the Kihon Checklist for identifying frailty in a community-dwelling older population. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 27, 2013.

13) Ando F, Nishita Y, Tange C, Otsuka R, Kato Y, Imai T, Shimokata H. The Effects of Carotenoid Intakes on Intelligence in Community-dwelling Japanese Middle-aged and Elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

14) Lee S, Yuki A, Kozakai R, Nishita Y, Tange C, Kim H, Ando F, Shimokata H. The Relationship between Light-Intensity Physical Activity and Cognitive Function in a Community-Dwelling Elderly Population : An 8-year longitudinal study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 25, 2013.

15) Shimokata H, Ando F, Kuzuya M.

Hidden obesity and risk of life-style related disease in the elderly Japanese. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. Seol, June 26, 2013.

16) 大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史. 血清 DHA、EPA 濃度に対する性、年齢、生活習慣等の影響 ~ 中高年男女における検討 ~ . 第 49 回日本循環器病管理予防学会、金沢、2013 年 6 月 14 日 .

17) 松井康素、竹村真里枝、原田敦、幸篤武、大塚礼、安藤富士子、下方浩史. 地域在住中高齢者における膝関節変形と身体組成との関連 . 第 5 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会、札幌、2013 年 6 月 21 日 .

18) Uchida Y, Sugiura S, Yasue M, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. The association between hearing loss and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. The 20th IFOS World Congress, Seoul, June 3, 2013.

19) Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. Low free testosterone levels are associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

20) Kozakai R, Ando F, Kim HY, Lee SC, Yuki A, Shimokata H. Factors leading to regular exercise in community-living middle-aged and older people without regular exercise experience. The 18th annual Congress of the ECSS, Barcelona, June 29, 2013.

21) 堀川千賀、大塚礼、加藤友紀、西田裕紀子、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史。血中必須脂肪酸と短期記憶に関する大規模地域住民での縦断的研究。第9回必須脂肪酸と健康研究会。大阪、2013年8月2日。

22) 安藤富士子、加藤友紀、今井具子、大塚礼、下方浩史。カロテノイド摂取が知能の加齢変化に及ぼす影響 - 地域在住中高年者を対象とした8年間の縦断研究 - 第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

23) 幸篤武、安藤富士子、小坂井留美、大塚礼、下方浩史。アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンの相互作用が中高齢男性の筋量に与える影響。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月21日。

24) 小坂井留美、安藤富士子、金興烈、幸篤武、大塚礼、下方浩史。中高年期における握力の縦断変化の性差。第68回日本体力医学会大会、東京、2013年9月22日。

25) 今井具子、大塚礼、加藤友紀、安藤富士子、下方浩史。経時的に見た地域在住中高年者の栄養補助食品利用状況。第60回日本栄養改善学会学術総会、神戸、2013年9月14日。

26) 富田真紀子、西田裕紀子、丹下智香子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。中高年者のワーク・ファミリー・バランスと心理的 well-being の関連。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

27) 西田裕紀子、丹下智香子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。高齢者における知能と認知的余暇活動の相互関係。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月20日。

28) 丹下智香子、西田裕紀子、富田真紀子、大塚礼、安藤富士子、下方浩史。成人中・後期における「死に対する態度」の縦断的検討。日本心理学会第77回大会、札幌、2013年9月19日。

29) Shimokata H. A longitudinal study of frailty and aging in Japan. Symposium: Frailty in the older people: dynamic perspectives. The 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice, Italy, October 4, 2013.

30) 下方浩史。高齢社会の現状と問題点。プレナリーセッション耳鼻咽喉科医と高

齢社会．第 27 回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会、名古屋、2013 年 11 月 16 日．

3．その他
なし

31) 大菅陽子、吉田正貴、下方浩史、大塚礼、安藤富士子．地域在住の中高齢者における総身体活動量と 4 年後の夜間頻尿発生との関連についての検討．第 63 回日本泌尿器科学会中部総会、名古屋、2013 年 11 月 29 日．

32) 加藤友紀、大塚礼、西田裕紀子、丹下智香子、今井具子、安藤富士子、下方浩史．地域在住中高年者のプロリン摂取量が知能に及ぼす影響に関する縦断的研究．第 20 回日本未病システム学会学術総会、東京、2013 年 11 月 10 日．

33) 下方浩史．夢を語り、夢を目指して生きる - 健康長寿の秘訣．第 22 回トータルライフ医療学術集会、東京、2013 年 12 月 14 日．

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

表1. 男性におけるテストステロンレベルと筋量サルコペニアとの関連

分画			オッズ比(95%信頼区間)	p値
TT	2.9ng/ml 以上	vs. 2.9ng/ml 未満	1.57(0.90-2.74)	
cFT	46.3pg/ml 以上	vs. 46.3pg/ml 未満	2.14(1.06-4.33)	*
FT	7.7pg/ml 以上	vs. 2.9pg/ml 未満	1.83(1.04-3.22)	*

SMI<6.87kg/m² 未満となる 10 年間のリスクについて、一般推定方程式により求めた。調整項目は年齢、余暇身体活動量、栄養摂取量(総エネルギー、総タンパク質、ビタミン D)、既往歴(脳卒中、心疾患、がん、糖尿病、骨粗鬆症、関節炎)、喫煙の有無、とした。

* p<0.05

表 2. 女性におけるテストステロンレベルと筋量サルコペニアとの関連

分画	オッズ比(95%信頼区間)			傾向性 p値
	Low	Middle	High	
TT	1.32 (0.53-3.27)	2.14 (0.89-5.16)	1.00(基準)	
FT	3.59 (1.25-10.34)	1.67 (0.52-5.36)	1.00(基準)	**

8年間の縦断データを用いて、サルコペニア発症のオッズ比をロジスティック回帰分析により求めた。調整項目は年齢、BMI、余暇身体活動量、栄養摂取量(総エネルギー、総タンパク質、ビタミンD)、血中CRP濃度、既往歴(心疾患、骨粗鬆症、関節炎)、月経の有無、喫煙の有無、とした。TT: Low, 15.0ng/dl未満; Middle, 15.0~24.8ng/dl; 24.8ng/dl以上

FT: Low, 0.7pg/ml未満; Middle, 0.7~1.2pg/ml; 1.2pg/ml以上

** p<0.01

表 3. 男性におけるアンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンレベルの交互作用の検討

遺伝子型	独立変数	モデル1		モデル2		モデル3	
		F値	p値	F値	p値	F値	p値
Short(S), Long(L)	TT	13.99	**	7.61	**	8.23	**
	AR遺伝子型	1.63		2.69		2.98	
	TT×AR遺伝子型	2.06		2.78		3.14	
	cFT	11.67	**	1.98		1.67	
	AR遺伝子型	7.60	**	9.34	**	8.35	**
	cFT×AR遺伝子型	7.84	**	9.19	**	8.27	**

従属変数に SMI、独立変数にテストステロン (TT, bioT, cFT)、CAG リピート群 (S 群, L 群)、およびテストステロン × CAG リピート群の交互作用項を投入した一般線形モデルを用いた。

モデル 1: 調整因子なし

モデル 2: 年齢、喫煙の有無

モデル 3: 年齢、喫煙の有無、余暇身体活動量、総エネルギー消費量

** p<0.01

表 4. 女性におけるアンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンレベルの交互作用の検討

遺伝子型の 組み合わせ	独立変数	モデル1		モデル2		モデル3	
		F値	p値	F値	p値	F値	p値
SS vs. SL vs. LL	TT	9.96	**	9.58	**	11.63	**
	AR 遺伝子型	0.65		0.79		0.81	
	TT×AR 遺伝子型	0.85		0.93		0.92	
	cFT	31.22	***	31.44	***	33.61	***
	AR 遺伝子型	1.18		1.30		1.18	
	cFT×AR 遺伝子型	2.43		2.37		2.18	
SS vs. SL+LL	TT	5.69	*	5.32	*	6.69	*
	AR 遺伝子型	0.65		0.81		0.64	
	TT×AR 遺伝子型	1.44		1.53		1.45	
	cFT	16.32	***	16.36	***	17.70	***
	AR 遺伝子型	2.07		2.29		1.92	
	cFT×AR 遺伝子型	4.23	*	4.22	*	3.95	*
SS+SL vs. LL	TT	10.64	**	10.58	**	12.51	**
	AR 遺伝子型	1.33		1.59		1.82	
	TT×AR 遺伝子型	0.81		0.99		1.11	
	cFT	38.45	***	39.12	***	41.39	***
	AR 遺伝子型	0.70		0.86		1.13	
	cFT×AR 遺伝子型	0.14		0.19		0.30	

従属変数に SMI、独立変数にテストステロン (TT, bioT, cFT)、CAG リピート群 (S 群, L 群)、およびテストステロン × CAG リピート群の交互作用項を投入した一般線形モデルを用いた。

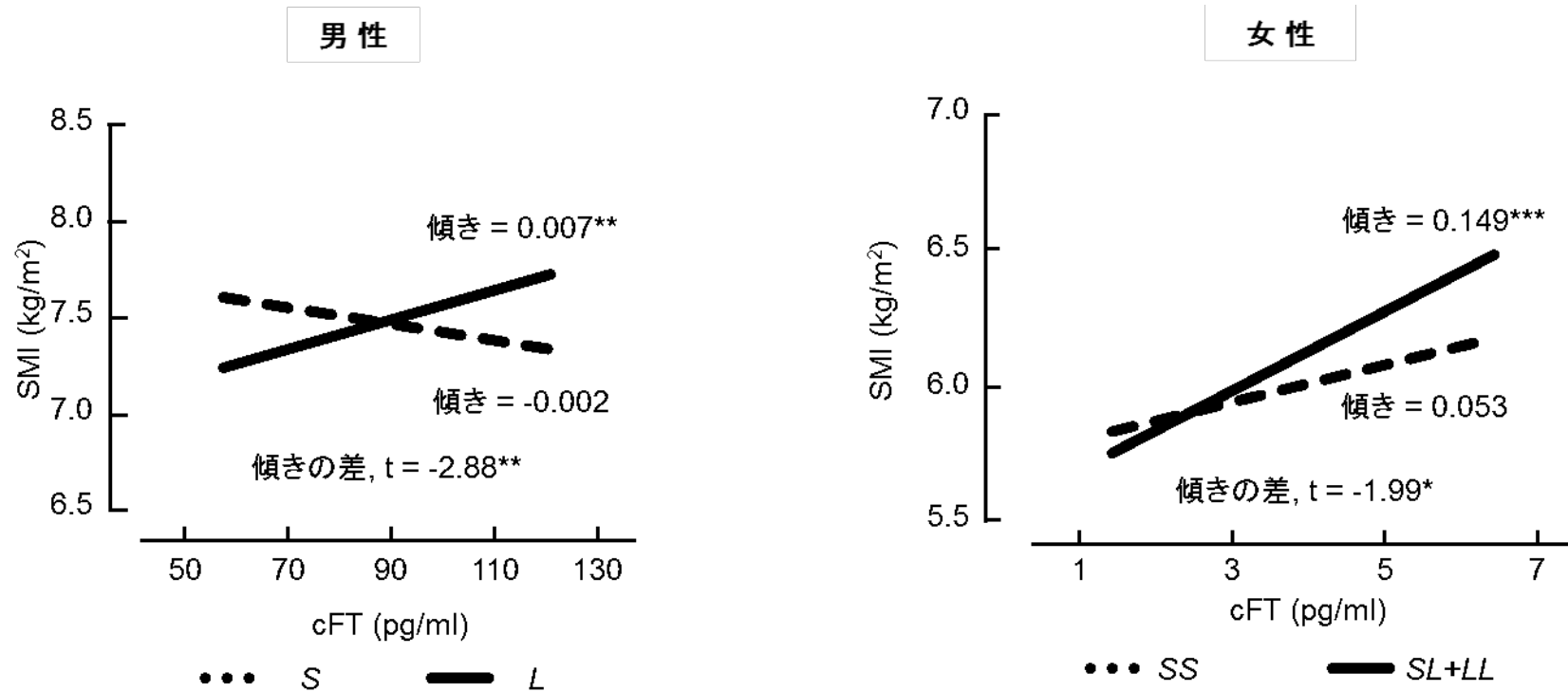
モデル 1: 調整因子なし

モデル 2: 年齢、喫煙の有無

モデル 3: 年齢、喫煙の有無、余暇身体活動量、総エネルギー消費量

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.0001

図1. アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンレベルの交互作用と筋量の関連



年齢、総摂取エネルギー量、余暇身体活動量の平均値、並びに「非喫煙」、「糖尿病既往無し」を回帰式に代入して傾きを算出した。

** p<0.01 *** p<0.0001