

201417011A

平成26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・分担研究報告書

加齢による運動器への影響に関する研究
—サルコペニアに関する包括的検討—
(H25-長寿-一般-004)

研究代表者	原田	敦
研究分担者	徳田	治彦
	下方	浩史
	橋本	有弘
	江頭	正人
	重本	和宏
	金	憲経
	鈴木	隆雄
	島田	裕之
	神崎	恒一
	村木	重之
	宮地	元彦
	石橋	英明

平成27年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 加齢による運動器への影響に関する研究
ーサルコペニアに関する包括的検討ー 1
原田 敦

II. 分担研究報告書

1. サルコペニアに対するビスホスホネート有効性の検証 55
原田 敦
2. 骨粗鬆症患者の体組織と薬物治療による変化における
脂溶性ビタミンの役割 63
徳田 治彦
3. 地域住民におけるサルコペニアに関する縦断的研究 69
下方 浩史
4. サルコペニアに対する治療薬開発のための
不死化ヒト筋細胞を用いた検定系の開発 83
橋本 有弘
5. 骨格筋由来液性因子とサルコペニアに関する探索的研究 87
江頭 正人
6. サルコペニア診断の新バイオマーカー候補の臨床的評価 91
重本 和宏
7. 地域在住後期高齢者における sarcopenic obesity の早期予防の
ための包括的介入プログラムの効果検証 99
金 憲経
鈴木 隆雄

8. サルコペニアを有する高齢者の神経筋協調機能 島田 裕之	103
9. もの忘れ外来通院患者を対象としたサルコペニアの実態調査と サルコペニア臨床的意義解明の研究 神崎 恒一	111
10. 高齢者一般住民におけるサルコペニアの運動器への影響 および予防対策 村木 重之	117
11. サルコペニア診断のための四肢筋量指数の代替指標 (3) 椅子片足立ち上がりテスト 宮地 元彦	131
12. サルコペニアとロコモティブシンドロームの 判定基準の関連性の検討 石橋 英明	135
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	159
IV. 研究成果の刊行物・別刷	169

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

加齢による運動器への影響に関する研究

—サルコペニアに関する包括的検討—

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 病院長

研究要旨

サルコペニアの概念は、筋量と筋力の低下で身体障害をもたらす症候群と定義され、歩行速度と筋量を診断や介入の基準とするなど、最近欧米で大きく変化した (Cruz-Jentoft, AJ Age and Ageing 2010, Morley JE J Am Med Dir Assoc 2011)。これに対応して我が国でも日本人データでサルコペニアの運動器への影響やロコモとの関連等を明らかにすることが求められている。そこで、これまでの研究を発展させ、サルコペニアの現状と機序を研究し、予防、診断、治療の包括的検証を実施し、マニュアルを作成する。

(1) 診断については、次のような研究を展開した。

宮地研究では、大腿四頭筋の筋力低下を評価する椅子片足立ち上がりテストにより、サルコペニアの代替指標となりうるか否かを横断的に検討することを目的とした。参加者は40～89歳の男女572名であった。椅子片足立ち上がりテストは40cmの座面高の椅子から片足で立ち上がれるか否かを左右それぞれで測定し、両足とも可、片足が不可、両足が不可の3段階で評価した。サルコペニアの判定は、DXA法を用いて評価した四肢除脂肪軟組織量を身長²で除した骨格筋指数により、先行研究を基に男性6.87kg/m²、女性5.46kg/m²以下の者を該当者とした。ロジスティック回帰分析の結果、両足が可の者を対象とした場合、片足が不可の者が四肢筋量指数によるサルコペニアに該当するオッズ比は1.44 (0.85-2.45 : 95%信頼区間) で、両足が不可の者は1.83 (1.11-3.01) であり、トレンド検定の有意水準は0.013であった。しかし、男女別で検討したところ、男女とも片足立ち上がりテストと四肢筋量指数との有意な関連が見られなかった。以上の結果から、椅子片足立ち上がりテストは四肢筋量指数によるサルコペニア判定の代替指標として十分な予測感度を有していないことが示唆された。一方で、四肢筋量指数とは独立した筋力や機能の評価法である可能性は否定できず、本テストの意義については一層の検討が必要である。

重本研究では、サルコペニアのメカニズム解明は、科学的根拠に基づいた早期予防、リハビリの有効性、効果判定、新たな治療法の開発のために必須で、筋と運動神経の相互作用に着目し、筋量や筋力とは次元の異なる定量可能なパラメーターの発見と、それを利用したサルコペニアの新たな診断予防治療法の開発を目的としてきた。筋と運動神経は神経

筋シナプスを介した双方向的なシグナリングを行い、お互いの形態・機能を維持するシステムを有している。しかし、この筋と運動神経の相互作用に異常を来す傷害が運動機能システムのいずれかの場所で発生すると筋萎縮・筋力低下が誘導される。サルコペニアの成因においても同様の機序が関与していると考えられるため、現在、シナプスの維持機構に基づいたサルコペニア診断のバイオマーカーを開発中である。臨床におけるバイオマーカーの有用性を見極めるためには、その科学的根拠となるシナプスの維持機構を詳細に解明する必要がある。本研究では、神経筋シナプスの形成に必須の分子である Lrp4 (LDL receptor-related protein 4) に着目し、抗 Lrp4 抗体で発症する重症筋無力症の動物モデルを作成して神経筋シナプスの維持機構における役割を検討したので報告する。

江頭研究では、高齢女性を対象として、DXA 検査から身体組成を評価し、関連因子を検討した。筋力低下は身体機能低下、総テストステロン値低下や FGF-23 上昇と関連が認められた。高齢者医療において、身体組成を考慮にいれた診療が重要であることを示唆するものと考えられる。

神崎研究では、杏林大学病院高齢診療科ともの忘れセンター通院中の 65 歳以上の患者 283 人を対象にサルコペニア頻度を調査し、68 人について、1 年後のサルコペニアに関する状態変化、関連する身体機能について解析した。EWGSOP に基づくサルコペニア頻度は男性 61%、女性 52%と高率で、1 年後は非サルコペニア→非サルコペニア 27 例 (36%)、非サルコペニア→サルコペニア 4 例 (7%)、サルコペニア→非サルコペニア 12 例 (18%)、サルコペニア→サルコペニア 25 例 (39%) であった。サルコペニア→非サルコペニアと改善が見られた 12 例では、サルコペニアの 3 要因のうち補正四肢筋量に改善がみられ、上記 4 群間での身体機能の経年変化は、非サルコペニア→サルコペニアに進行した群で、握力、歩行速度、補正四肢筋量、骨量が他群に比べて低下傾向が認められ、バランス能力も低下した。一方、サルコペニア→サルコペニア群では、老年症候群増加が他群に比べて顕著であった。高齢診療科、もの忘れ外来に通院する高齢者は多分にサルコペニア状態にあることが横断調査でわかった。また、1 年後に 18%もの症例がサルコペニアから非サルコペニアの状態に改善しているのは驚きであった。一方、非サルコペニアがサルコペニアの状態になると筋肉量、筋力、歩行速度、バランス能力が低下することから、非サルコペニックな状態のうちから適切な対策（運動と栄養）を行う必要があると考えられる。

石橋研究では、サルコペニアとロコモティブシンドローム（ロコモ）は、ともに運動器障害による移動機能の低下を示すため、概念的、操作的に共通部分が多い一方で、両者の包含関係や該当者の特徴の差異などについては、不明な点が多い。そこで本研究では、地域在住の中高齢者を対象にしてサルコペニアとロコモの判定基準を含む様々な指標による調査を行い、両者の該当状況を検討することを目的としている。昨年度から開始した伊奈町（埼玉県北足立郡）において住民票から無作為に抽出した要支援・要介護非該当の一般中高年者を対象として、運動機能測定と調査票調査を、今年度は対象者数を 765 名まで増やして実施した。サルコペニアの判定指標である筋量、握力、歩行速度を調べたところ、歩行速度の基準

(0.8m/s未満)の該当率は極めて低かった。ロコモの評価法であるロコモーションチェック、立ち上がりテスト、2ステップテスト、ロコモ25は、他の運動機能測定値との関連が高く、これらの指標が、運動機能を代表する力があると考えられた。また、域値別の該当率も算出した。ロコモの判定基準は2015年度に発表されることが予定されているため、本研究の調査結果から、ロコモとサルコペニアの包含関係についても調べられるものと考えられる。なお、平成26年度は、303名を対象としたロコモーショントレーニングによる運動介入試験を行ったが、この結果については現在解析中である。

(2) 予防については、次のような研究を展開した。

下方研究では、日本人の高齢者集団を対象とする解析の結果、AWGSの基準に基づく、筋量減少者の割合は男性で43.2%、女性で20.2%であった。また筋力低下者の割合は男性が10.0%、女性が21.5%、身体機能低下者の割合は男性が5.4%、女性では9.2%であった。サルコペニアの有病率は男性で9.6%、女性で7.7%、有病率推計値は男性で132万人、女性で139万人となった。

村木研究では、サルコペニアは要介護の大きな原因の一つであるが、サルコペニアに関するエビデンスレベルの高い疫学研究はこれまで皆無に近く、その予防対策は極めて困難であった。本研究では、高齢地域住民コホート研究において、サルコペニアの実態の把握及びその危険因子の解明により、質の高いエビデンスに基づいた予防法を提言する事により、要介護者を低減することを最終目的としている。対象は、東京都板橋区、和歌山県日高川町、和歌山県太地町在住の一般住民において、研究への同意が得られたものを参加者として登録した3,040人(男性1,062人、女性1,978人)である。いずれのコホートも地域代表性は確認されている。同コホートはすでにH17年よりベースライン調査を行い、H20年よりサルコペニアをターゲットにしたコホート調査に拡大している。初年度は、これまで蓄積したデータより、サルコペニアの実態の解明を行い、筋力と筋量の違いについても明らかにした。また、筋力は運動器疾患や運動機能、QOL、要介護と有意な関連を認めており、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。本年度は、下肢筋力に注目し、膝痛との関連を詳細に解析した。その結果、下肢筋力は握力や下肢筋量よりも膝痛と強く関連していることが明らかとなった。さらに、下肢筋力と膝痛の関連は、年齢、BMI、膝OAで補正しても有意に保たれており、下肢筋力は、肥満やOAと独立して、膝痛に影響を与えていることが示唆された。さらに、縦断データを用いることにより、膝OAが痛みやADL障害に与える影響に筋力が強くかかわっていることも明らかとなった。さらに、追跡調査が高い追跡率をもって完了している。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、成人20名を対象として若年者における筋力、神経筋協調機能と運動機能との関連について検討を行った。歩行速度と筋量や筋力との関連は認められず、外乱負

荷後の前脛骨筋の反応時間との関連が認められた。また、筋力や筋量と Sensory Organization Test の重心動揺との間には全ての条件において関連がみられなかった。しかし、姿勢制御応答の振幅と筋力および筋量の間では全ての項目において有意な関連が認められた。

金、鈴木研究では、70 歳以上の都市部在住高齢女性 1,213 人に、体脂肪率 32%以上+SMI5.67 kg/m²未満、体脂肪率 32%以上+握力 17.0 kg 未満、体脂肪率 32%以上+歩行速度 1.0 m/s 未満のいずれかに該当した場合を S0 と定義し、該当者 307 人(25.3%)を選定した。S0 高齢者 307 人中、S0 改善を目的とした 3 ヶ月間の RCT 介入参加者は 144 人、介入不参加者は 163 人であった。介入参加者と不参加者を比較したところ、介入不参加者は参加者に比べて、下肢筋力のみならず（膝伸展力）上肢筋力（握力）の衰え、歩行速度（通常・最大）の低下、さらには定期的な運動習慣を持っていない者の割合が高いとの特徴が観察された。この結果より、S0 高齢者の中で、介入不参加者はより深刻な健康問題を抱えている可能性が強く示唆され、介入不参加 S0 高齢者に対する防策確立が今後の課題と言える。

(3) 治療については、次のような研究を展開した。

原田研究では、もし骨粗鬆症薬の中にサルコペニアに対する効果もあるものがあれば、その治療的意義は高い。先行研究で筋肉量も増加させてサルコペニアも改善させている可能性が示唆されたアレンドロネートについて、European Working Group on Sarcopenia in Older People によるアルゴリズムを使用して、基準値は、骨格筋指標、男性 6.87 kg/m²、女性 5.46 kg/m² とし、通常歩行速度、1.0m/s、握力、男性 30kg 女性 20kg 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とアルファカルシドール併用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、現在登録 8 名で継続中である

徳田研究では、糖尿病患者において DXA(Dual X-ray absorptiometry) 法および BIA(Bio-impedance analysis)法により SMI(skeletal mass index)を検討し、サルコペニアに関する評価を行った。長寿ドックサンプルを用いて ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)法により血清 25(OH) ビタミン D₃を測定し、BIA 法による筋肉量および握力、栄養調査の結果との関係につき解析した。結果として、DXA 法と BIA 法による SMI とは良好な相関を示した。糖尿病患者においてサルコペニア基準を満たす筋肉量低下を示した事例は両法を併用しても 1 例のみであった。長寿ドック受診者における血清 25(OH)D₃レベルは 18.6 ± 14.1 pg/ml であった。また、BIA 法による SMI あるいは握力と明瞭な相関を示した。握力の低下を認めた筋力低下群において、血清 25(OH)D₃レベル、総熱量摂取量および蛋白質摂取量はいずれも低い傾向がみられた。以上より、糖尿病患者におけるサルコペニアのスクリーニングには筋力あるいは身体機能低下が重要であること、長寿ドック受診者の如き「健常」高齢者においても、血清 25(OH)D₃レベルは低めであり、ビタミン D 摂取を促進することが、サルコペニア予防、さらにはフレイル予防に重要であることが示唆された。

橋本研究では、マウスの骨折、筋損傷モデルを用いて、骨粗鬆症治療薬アレンドロネー

トの、筋再生に対する影響を解析した。その結果、アレンドロネートは、骨折を伴う外傷による筋損傷時には、未分化筋細胞の損傷部位への遊走および損傷部位における増殖を選択的に抑制することが示唆された。

A. 研究目的

<診断>

宮地研究では、ヨーロッパやアジアにおけるサルコペニアの診断法に関するコンセンサスが確立されつつある。ヨーロッパとアジアともに、サルコペニアの診断には DXA 全身スキャンによる四肢筋量測定が必須であり、DXA 全身スキャン前のスクリーニングに握力と歩行速度の二つの体力測定を用いている。しかし、握力の測定には握力計が必要であり、歩行速度の測定には 10m の歩行トラックが必要であり、臨床現場での評価にはいくつかの困難が伴う。そこで本研究では、DXA 全身スキャンを実施する前に検査を必要とする者をスクリーニングできる簡便法が望まれている。サルコペニアの診断基準に、全身 DXA スキャンにより測定された四肢筋量を身長²で除した四肢筋量指数が用いられている。四肢のうち大腿部は最も筋量が多く、大腿四頭筋の筋力は全身の筋力や筋量とよく相関することが報告されている。また握力などの上肢の筋力と比較して加齢による筋力低下の割合が多いこと、大腿四頭筋力低下に伴う椅子やベッドからの立ち上がり能力の低下は ADL の低下や要介護に強く関連する。そこで、大腿筋力を反映する片足椅子立ち上がりテストは大腿筋力をよく反映し、DXA で測定した四肢筋量指数から診断されるサルコペニアの代替指標となると仮説し、横断的手法により仮説の妥当性を検討した。

重本研究では、サルコペニアの主要原因

である「筋と運動神経の相互維持メカニズムの破綻」において、神経筋シナプス筋側に発現するレセプター型チロシンキナーゼ MuSK が重要な役割を果たしていることを、抗 MuSK 抗体で発症する重症筋無力症疾患モデルマウスを確立し証明した。本マウスは筋萎縮や筋力低下を示し、神経筋シナプスでは AChR 凝集散乱やシナプス膜減少が認められ、ポストシナプス側だけでなく、運動神経軸索の分岐・伸展や神経終末の縮退といったプレシナプス側変化も認められた。老化動物の神経筋シナプスにおいても、AChR 凝集断片化とともにシナプス全体構造単純化と見なされる形態変化が現れており、モデルマウスの形態と共通点が多い。従って、MuSK 関与する重要維持機構の破綻がサルコペニア成因にも関与している可能性が高い。MuSK 活性化による AChR 凝集は、運動神経終末から分泌される agrin によって誘導される。Agrin は MuSK とは直接結合せず、MuSK とともにシナプス後膜に発現する Lrp4 との結合を介して MuSK を活性化する。成体の神経筋シナプス維持機構における MuSK の重要性を考慮すると、MuSK 活性化に関与する Lrp4 も重要な役割を果たしていると推測される。しかし、MuSK と同様に Lrp4 の遺伝子欠損マウスも新生児で死亡するため、成体の神経筋シナプスにおける役割は不明な部分が多い。本研究では、抗 Lrp4 抗体で発症する重症筋無力症の動物モデルを作成し、神経筋シナプスの維持機構における Lrp4 の役割を検討した。

江頭研究では、加齢に伴う身体組成変化で最も顕著な変化を起こすのは、骨格筋である。一般的に、加齢に伴い骨格筋量は徐々に減少し、20歳から80歳までに約20%が減少するといわれている。1989年 Rosenbergらは、この加齢に伴って骨格筋量が減少し、かつ筋力が低下する現象をサルコペニアと名づけ、その後、多くの報告により高齢者の転倒や骨折、ひいては寝たきりなどのADLの障害を引き起こす大きな原因として知られるようになってきた。現在、サルコペニアは加齢に伴う様々な変化が、相互に複雑に関係しあって起こると考えられているがその詳細はいまだに不明である。そこで、我々は骨格筋量および筋力を指標とし、それぞれについて低下群と非低下群の2群に分けて、身体計測値、身体組成分布、身体機能、血液バイオマーカー、高齢者総合機能評価（ADL評価、認知機能、うつ状態）との関連性を横断的に検討した。

神崎研究では、高齢者が要介護状態になる重要な原因のひとつにサルコペニアがある。その定義に関して2010年に European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) からコンセンサスレポートが発表された。同報告ではサルコペニアを歩行速度、筋力、身体機能を指標として流れ図にしたがってスクリーニングするよう提唱している。なお、身体機能は通常歩行速度など、筋力は握力など、筋肉量はDXA、生体インピーダンス法などを用いて計測するよう提唱している。また、サルコペニアは日常生活活動度、生活の質(QOL)、代謝・炎症マーカー、転倒、施設や病院への入所・入院、社会的支援の必要性、要介護状態の発生、死亡率などに影響を与えることで、

臨床的な意味があると考えられる。一昨年、本班研究報告(H22-24)で、EWGSOPの流れ図にしたがって判定した場合、①男性では52人中35人(67%)が、女性では85人中42人(49%)がサルコペニアと判定されることを報告した。また昨年は、64人の対象者について、初回評価時と1年後再評価時で非サルコペニア→非サルコペニア20例(36%)、で非サルコペニア→サルコペニア4例(7%)、サルコペニア→サルコペニア22例(39%)、サルコペニア→非サルコペニア10例(18%)であったことを報告した。本年は対象者を増やして、横断的調査と経年変化について再調査した。

石橋研究では、ロコモティブシンドローム(以下、ロコモ)は、加齢に伴う運動器障害、すなわち運動機能低下および運動器疾患による移動機能障害を意味し、平成19年に日本整形外科学会が提唱した概念である。平成25年度からは、その認知度の増加が健康日本21(第二次)の目標のひとつに策定された。ロコモ予防は、超高齢社会で自立した高齢者の増加、つまり健康寿命の延伸にきわめて重要である。サルコペニアとロコモは、高齢者に多く、運動器に起因する移動機能障害を特徴とし、要介護の要因となるなど、共通点が多い。しかし、類似した病態である一方で、両者を明確に区別する基準・方法はない。さらに、一般の中高齢者において両者の分布にどういった特徴があるのか、どの程度重なっているか、状態としてどちらが重症であるのかなどは不明である。本研究では、地域在住の一般高齢者765名を対象として、サルコペニアを判定するアジア基準の指標である歩行速度、握力、筋肉量を測定し、ロコモの危険

度を指標であるロコモーションチェック、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）（文献）を評価し運動機能測定値やADL、生活動作などの指標を調査することで、一般高齢者におけるサルコペニアとロコモの指標と運動機能データとの関連性、性別・年齢別の該当率、両者の関連性について検討した。

<予防>

下方研究では、サルコペニアの予防、治療戦略を構築する上で我が国のサルコペニアの実態の把握が不可欠であるが、サルコペニアに関する疫学研究は諸外国と比較しても少ないのが現状である。Rosenbergによるサルコペニアの提唱以降、サルコペニアの概念は変遷を繰り返してきた。2010年にEWGSOPによって初めてサルコペニアの定義や概念、診断基準などのコンセンサスを得るに至った。一方でEWGSOPによるサルコペニアのコンセンサスは欧米人を対象としたものであり、人種や生活習慣等が大きく異なる我が国をはじめとするアジア人に対しては必ずしも当てはまるものではないことが指摘されていた。それらを受けて、2014年にAWGSによってアジア人を対象とするサルコペニアの診断基準やアルゴリズムがとりまとめられたが、それらに基づく有病率や有病者数については明らかではない。そこで本研究では、無作為抽出された地域在住の中高齢者を対象とする大規模コホートデータを用い、AWGSのサルコペニアの診断基準に基づく筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者ならびにサルコペニアの有病率と有病者数推計値を明らかにし、サルコペニアの予防、治療戦略を構築する上で有

用な知見を得ることを目的とした。

村木研究では、高齢による衰弱の主たる原因としてサルコペニアによる脆弱化が挙げられている。サルコペニアになると、運動の量と質が低下し行動範囲が狭まり、より虚弱化が進行するとともに、様々なレベルでの日常生活動作能力（ADL）が低下し、容易に要支援・要介護の状態へと移行するため、サルコペニアの予防対策は喫緊の課題である。しかし、サルコペニアに関するエビデンスレベルの高い疫学研究はこれまで皆無に近かった。本研究では、高齢地域住民コホート研究において、サルコペニアの実態の把握及びその危険因子の解明により、質の高いエビデンスに基づいた予防法を提言する事により、要介護者を低減することを最終目的としている。そのために、東京都板橋区、和歌山県日高川町、和歌山県太地町在住の一般住民において、研究への同意が得られたものを参加者として登録した3,040人を対象に、地域住民コホート調査を平成17年度より行ってきた。本研究では初年度に、同調査にて蓄積されたデータを解析することにより、サルコペニアの実態の解明、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するとともに、追跡調査を完了させた。昨年度は、これまで蓄積したデータより、サルコペニアの実態の解明を行い、筋力、筋量とも50代から60代を境に急激に低下してくることが明らかとなった。さらに、筋力は80歳以上では若年者の半分程度まで低下していたが、筋量は70%程度にとどまっており、筋力の低下は筋量の低下のみでは説明できないことも明らかになった。また、筋力と運動器疾患や運動機能、QOL、

要介護との関連を検討したところ、下肢筋力は、変形性膝関節症、変形性腰椎症、腰椎圧迫骨折、膝痛、腰痛などの運動器疾患、6m 歩行時間、5 回椅子立ち上がり時間、片足立ち時間などの運動機能や、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。本年度は、下肢筋力に着目し、膝痛との関連を明らかにするとともに、膝 OA が痛みや ADL 障害に与える影響に筋力がどのように関わっているかを明らかにした。

島田研究では、高齢期における筋量および筋力の低下（サルコペニア）は、身体的虚弱発生の主要な原因となり、老年医学における重要な課題とされている (Morley, 2004)。この 20 年間にいくつかのサルコペニアの操作的定義が提唱されてきたが、加齢における理解や測定技術が進歩したにも関わらず、その操作的定義に対する国際的な合意は得られていない現状にある。サルコペニアを把握するために筋量や筋力は中核的な評価項目であるが、筋力は筋量のみで説明されるものではなく、神経筋機能に左右され、筋量と筋力との関係は必ずしも明確ではない。また、筋力や筋量と運動機能との関連、神経筋協調機能と運動機能との関連においても不明な点が多い。そこで本研究ではサルコペニアを有する高齢者を対象とした神経筋協調機能に関する検討に先立ち、若年者を対象とした、筋力や筋量、運動機能および神経筋協調機能がどのように関連しているかについて検討を行いその関連性について明らかにすることを目的とした。

金、鈴木研究では、地域在住高齢者にお

ける sarcopenic obesity (以下 SO) 高齢者を対象に実施した RCT 介入研究への参加者と不参加者の特性を調べる。

<治療>

原田研究では、2010 年の EWGSOP のコンセンサスでサルコペニアの定義診断が整理されたが、サルコペニアと診断されても治療には運動や栄養が有効とされるものの、薬剤で有効性および安全性について十分なエビデンスのあるものはまだないため、その開発が待たれている。我々の昨年度までのデータベース後ろ向き研究で、骨粗鬆症薬アレンドロネートは骨量のみでなく筋肉量も増加させ、サルコペニアも改善させている可能性が示唆された。もし骨粗鬆症に高い有効性のあるアレンドロネートにサルコペニアにも効果があるならば、その治療的意義は高い。それを検証するには、最新診断基準によるサルコペニア患者に治療の有効性評価項目として、筋肉量だけでなく、筋力や歩行速度を含めた無作為比較対照試験 (RCT) が必要である。そこで、本研究では、以下のような臨床試験を計画した。

徳田研究では、サルコペニアはフレイルの要因として、その診断および予防・治療の確立が求められている。その概念は、筋肉量と筋力の低下で身体障害をもたらす症候群と定義される。ビタミン D をはじめとする脂溶性ビタミンは、骨量および骨質に関与することがよく知られているが、筋力低下が示唆される状態である歩行速度の低下や易転倒性と血液中のビタミン D レベルの低下が関係していることが報告されるなど、サルコペニアとの密接な関連性が推測されている。本研究は、ビタミン D をはじ

めとする脂溶性ビタミン等の筋肉への影響を栄養因子の面からアプローチすることを目的としている。

橋本研究では、加齢にともなう筋再生能力の低下は、サルコペニアの発症と密接に関わっていると考えられる。筋再生には、骨格筋幹細胞（筋サテライト細胞）の働きが必須である。サルコペニアにおける筋幹細胞の役割については、未だ不明の点が多いものの、「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」の開発に期待が寄せられている。本分担研究では、独自に樹立した不死化ヒト筋細胞を用いて、サルコペニアにおける治療薬を開発するための検定系を確立する。さらに、当研究班で見いだされた候補薬物の作用機序の解析を通じて、標準となる「ヒト筋細胞の機能検定法」の確立をめざす。本年度は、昨年度不死化ヒト筋細胞を用いて得られた、アレンドロネートの筋細胞への影響を、マウスモデルを用いて *in vivo* で検証した。

B. 研究方法

<診断>

宮地研究では、参加者は40～89歳の男女572名であった。片足立ち上がりテストは、40cmの座面高の椅子で座位姿勢から腕や上体による反動を用いずに安定して片足で立ち上がるか否かを評価する。立ち上がる途中に遊脚が接地、ふらつきにより支持脚が大きく動揺は再試行とし、試行回数は2回まで、左右の順番は任意とした。本テストから、参加者を両方の足でできる、片方の足のみでできる、どちらの足でもできない、の3群に分類。サルコペニア判定のために、DXA法により四肢除脂肪軟組織量を測

定し、それらの値と身長から、Baumgartnerらの提唱する、骨格筋指数 (kg/m^2) = 四肢除脂肪軟組織量 (kg) / 身長 (m^2) を算出した。真田らの報告に基づき、サルコペニアの参照値として、日本人の40歳未満の健康男女の四肢除脂肪軟組織量指数の平均値の-2SDに該当する、男性： $\leq 6.87\text{kg}/\text{m}^2$ 、女性： $\leq 5.46\text{kg}/\text{m}^2$ を採用し、これに該当する参加者をclass IIサルコペニアと判定した。

(倫理面の配慮)

本研究は独立行政法人国立健康・栄養研究所倫理審査委員会の承認を得た。全ての研究参加者は研究内容を口頭と書面で説明を受け、同意書に署名の上、本研究に参加した。

重本研究では、1. リコンビナントタンパクの作製と免疫：cDNAクローンからC末端にHis-tag付加したLrp4 cDNA配列をPCRでクローニング、発現ベクターに挿入しExpi293F細胞にトランスフェクション。培養メディウム回収し、Ni-sepharose用いてリコンビナントLrp4タンパクを精製。精製タンパクを抗原とし、補体欠損マウス一匹あたり10mgをアジュバントでエマルジョン化して2～3週間毎に免疫注射。対照群はPBSをアジュバントでエマルジョン化し注射。動物実験計画は実験施設で承認された方法に従った。2. 筋力測定：器機でwire hanging test。マウスを金網にしがみつかせ、反転。金網から落下するまでの時間を計測。3. 筋電図：麻酔状態のマウスの坐骨神経に最大上刺激を連続10回行い、腓腹筋の複合筋活動電位(CMAP)を測定。刺激によるCMAP振幅の減衰率を求めた。4. 神経筋シナプス形態解析：マウスヒラメ筋を固

定細分化、AChR 凝集を染色後に洗浄し、メタノール透過処理後にブロッキング処理、1次抗体反応を 4 ° C、overnight で行い、切片を洗浄した後に 2 次抗体反応を 4 ° C、overnight で行った。固定ヒラメ筋を 20%スクロース/PBS で処理した後に OCT compound に凍結包埋、クリオスタットで縦断切片作製。乾燥切片をブロッキング処理後、1 次抗体反応を 4 ° C、overnight で行い、2 次抗体を室温 90 分間行った。運動神経軸索は抗 neurofilament 抗体、神経終末は抗 synaptophysin 抗体、active zone は抗 bassoon 抗体を用いて染色。2 次抗体反応後に洗浄した筋または切片を退色防止剤で封入し、共焦点顕微鏡で観察。撮影した神経筋シナプス画像は ImageJ を用いて解析。5. 抗 Lrp4 抗体検出：リコンビナント Lrp4 タンパクを ELISA プレートコーティングし、ブロッキング処理後に Lrp4 免疫マウス血清と反応。HRP 標識抗マウス IgG 抗体を用いて抗原に結合した抗 Lrp4 IgG を測定。Plat-E 細胞に Lrp4 と mCherry の融合タンパクを発現させ、透過処理を行わずに Lrp4 免疫マウス血清 と反応。Alexa488 標識抗マウス IgG 抗体を用い細胞表面 Lrp4 と結合した抗 Lrp4 IgG を観察。6. In vitro での AChR 凝集実験：C2C12 筋芽細胞を播種し、コンフルエント後に培養メディウムを 2.5% horse serum/DMEM に交換し筋管細胞形成誘導。3 日後、リコンビナント agrin による刺激を行う 30 分前に Lrp4 免疫マウス血清 を培養系に添加し、AChR 凝集形成に及ぼす影響を検討。Agrin 刺激 15 時間後に Alexa488 標識-bungarotoxin 添加し AChR 凝集染色し、固定後に蛍光顕微鏡下で観察。agrin 刺激 13 時間後にマウス血清 を添加し、すでに形成

された AChR 凝集に及ぼす影響を検討。7. 免疫沈降実験：分化誘導後、agrin 刺激 刺激を行う 30 分前に Lrp4 免疫マウス血清 を培養系に添加。Agrin 刺激 2 時間後に細胞のライセートを回収し、抗 MuSK 抗体を用いた免疫沈降を行った。MuSK リン酸化は抗リン酸化チロシン抗体を用いたウェスタンブロットによって解析。

(倫理面への配慮)

本課題の遂行に必要な動物実験においては、東京都健康長寿医療センターで承認されており、また国の「動物の保護及び管理に関する法律」に従い、動物愛護の観点に十分配慮して行った。また、本課題の遂行に必要な組み換えDNA実験は東京都健康長寿医療センターで承認されている。

本報告書の研究では、患者検体や医療情報などを使っておらず倫理委員会の承認を必要としない。

江頭研究では、2010 年 5 月から 2014 年 2 月にかけて、東京大学医学部附属病院老年病科にもの忘れ精査目的に通院・入院された 65 歳以上の高齢女性 26 例を対象とした。対象者に対し、疾患及び既往歴、内服薬、喫煙歴、飲酒歴に関する問診を自己回答方式により行った。身体計測として、身長、体重、ウエスト周囲長の測定を行い、BMI を算出した。血圧は安静座位の状態で測定した。血液検査は早朝空腹状態で行った。上腕周囲長および上腕三頭筋皮下脂肪厚から上腕筋面積を計算した。全ての対象者に高齢者総合機能評価として MMSE、HDS-R (改訂版長谷川式簡易知能評価スケール)、Barthel Index (ADL 評価)、Lawton IADL (高次 ADL 評価)、GDS (Geriatric Depression

Scale 簡易版) を行った。血液検査は、一般検査以外にもインスリン、DHEA-S、エストラジオール (E2)、総テストステロン、1,25-(OH)₂ ビタミン D、FGF (fibroblast growth factor) -23 (ELISA 法)、25-OH ビタミン D (RIA2 抗体法) を測定した。DXA 法により骨格筋量評価を行った。骨格筋量評価としては、体液による影響を比較的受けにくい四肢における除骨量、除脂肪量である ASM (kg) を求めた。さらに ASM を身長 (m) の 2 乗で除した skeletal muscle mass index (SMI) を算出した。骨密度に関しては大腿骨頸部の骨密度 (g/cm²) も測定した。低骨格筋量群は DXA 法による SMI < 5.4 kg/m²、低筋力群は握力が < 18 kg として対象を 2 群に分類し、比較検討をおこなった。データは平均値 ± SD で表した。2 群間における検討では unpaired t 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部の倫理委員会の承認を得て、対象者から書面による本研究への参加同意を得て行われた。

神崎研究では、横断調査の対象は杏林大学病院高齢診療科ならびにもの忘れセンターの通院中の 65 歳以上の患者 283 人、そのうち、初回と 1 年後の調査が可能であった 68 人 (男性 25 人、女性 43 人、平均年齢 83 歳) について縦断調査 (経年変化) を行った。その他、測定項目は以下の通り : <身体測定> 身長、体重、BMI、<筋肉量> インピーダンス法 (タニタ体組成計 BC-118E 使用して四肢別に測定)、<身体機能> 歩行速度、3m Up&Go テスト (TUG)、タンデム歩行、ファンクショナルリーチ、<筋力> 握力、<過去 1 年間の転倒歴>、<老年症候群> 幻覚、

妄想、不眠、めまい、麻痺、痺れ、歩行障害、つまずき、頻尿、尿失禁、便秘、食欲低下、体重減少の 13 項目について有無を調査した。以上の測定値をもとに、EWGSOP のサルコペニア診断フローチャートにしたがってサルコペニアの状態を判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、杏林大学医学部医の倫理委員会の承認のもと、実施した。

石橋研究では、埼玉県北足立郡伊奈町において、自治体の協力を得て、60 代および 70 代の男女のうち、要介護・要支援認定および身体障害者手帳取得者を除くものを、性別および 5 才ごとの年齢が均等になるように 2600 名抽出し、調査の説明と参加募集案内を送付し、765 名 (29.4%) が参加者した。なお、このうち 303 名は運動介入調査にも同意の上、参加した。横断調査 : 研究協力者に対し、調査日の案内、注意事項とともに自記式調査票を送付し、自記式調査票は 1. 疾患の既往および健康状態 (8 問)、2. 要介護認定の有無の確認 (1 問)、3. 運動習慣 (ウォーキング、スポーツなど) (3 問)、4. ロコモーションチェック (7 問)、5. 転倒歴 (1 問)、6. 栄養についての質問 (7 問)、7. 咬合機能について (3 問)、8. EQ-5D (EuroQol-5 Dimension) (5 問)、9. WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (24 問)、10. ロコモ 25 (25 問)。調査日には、以下の運動機能測定を行った。立ち上がりテスト、2 ステップテスト、眼片脚起立持続時間 (片脚立ち時間)、6m 歩行速度、伸展筋力、足趾把持力、ファンクショナルリーチテスト、握力、5 回立ち上がりテスト、

肉量（B I A法）。以上の調査票調査、運動機能測定結果を集計し、サルコペニアの指標である筋量、握力、歩行速度、ロコモの指標であるロコモチェック、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）の性別・5歳刻みの年齢階層別の平均値、標準偏差、95%信頼区間を算出した。また、サルコペニアのアジア基準での該当率、ロコモ度テストの設定閾値別の該当率を算出した。また、これらの指標と運動機能測定値との関連を調べた。介入調査は、303名を対象として、平成26年3月中旬から同年10月の期間で行った。横断調査と同じ調査項目を、運動機能測定を開始時に行った。介入群には、ロコモーショントレーニングを指導し、トレーニング方法の詳細を記したパンフレットとトレーニングの記録をつけるためのトレーニングノートを渡す。その後、決められた回数を自宅で実施し、3ヵ月後、6ヵ月後に開始時と同様な評価・測定を行った。結果については現在解析中である。

（倫理面への配慮）

本調査の実施については、埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た。調査内容は、自記式調査票と運動機能測定である、後者は中高年者によく行われる安全度の高い種目を実施している。調査に先立ち、口頭および文書による説明を行い、調査内容、同意の自由および同意撤回の自由、不同意や同意撤回の際も不利益のないこと、論文等で発表する際の個人を識別し得る情報は公表しないことなどを説明し、文書による同意を得ている。

<予防>

下方研究では、「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7次調査に参加し、解析に必要なデータに欠損の無い65歳以上の男性479名、女性470名を対象とした。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。測定項目は、次のようである。①筋量の評価：四肢筋量は、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。「筋量減少」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男性は7.0kg/m²、女性は5.4kg/m²とした。②筋力の評価：は握力を指標とし、スメドレー式の握力計を用いて測定した。握力は左右交互に2回ずつ測定を行い、その最大値を評価に用いた。「筋力低下」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男性は26kg、女性は18kgとした。③身体機能の評価：普通歩行速度を指標とした。歩行速度の測定は10m歩行路を設定し、光電センサーと側圧マットからなる歩行測定器を用いて行った。「身体機能低下」のカットオフポイントはAWGSの基準値に基づき、男女ともに0.8m/secま

たは自立歩行不可とした。④サルコペニアの判定：AWGS のアルゴリズムに基づき、サルコペニアの判定を行った。握力及び歩行速度の測定結果より、どちらも AWGS の定める基準値を上回る場合は「サルコペニア無し」とした。一方、握力または歩行速度のどちらか、あるいは両方の測定結果が基準値に満たない者について筋量の評価を行った。その結果、筋量が基準値以上であれば「サルコペニア無し」、基準値未満であれば「サルコペニア」として判定した。⑤サルコペニアの有病者数推計：NILS-LSA 対象者における筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者及びサルコペニアのそれぞれの有病率を基として、総務省統計局発表の 5 歳階級別人口推計（平成 26 年 1 月時点）を用い、各有病者数についての全国推計を行った。筋量減少者、筋力低下者、身体機能低下者及びサルコペニアのそれぞれについて、有病者数と年代（65～74 歳、75～84 歳、85 歳以上）との関連を Cochran-Mantel-Haenszel test を用いて検討した。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・遺伝子解析研究に関する倫理指針」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団的に解析し、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。

村木研究では、対象は、東京都板橋区、和歌山県日高川町、和歌山県太地町在住の一般住民において、研究への同意が得られたものを参加者として登録した 3,040 人（男性 1,062 人、女性 1,978 人）である。いずれのコホートとも住民票よりランダムに抽出した男女を対象に行われていた住民検診を母体としており、地域代表性は確立されている。平成 17 年よりベースライン調査を行い、平成 20 年の第 1 回追跡調査時より、サルコペニアをターゲットとしたコホート調査へと拡大させている。同調査では、筋力評価に関して、握力、下肢筋力測定、体組成計による筋量測定を行った。握力は、TOEI LIGHT 握力計（TOEI LIGHT 社）を用い、両側を 1 回ずつ測定し、より強い方を対象者の握力とした。下肢筋力はアルケア社製簡易筋力測定・訓練器ロコモスキャンを用いて左右の下肢筋力を測定し、強い方を対象者の筋力とした。一方、筋量はタニタ製体組成計（MC-190）による左右の上肢および下肢の筋量測定を行い、多い方を対象者の筋量とした。また、その他の調査項目としては、既往歴、生活習慣・運動習慣、転倒状況に関する詳細な問診票、栄養調査（BDHQ）、膝痛関連指標（WOMAC）、腰痛関連指標（Oswestry Disability Index）、QOL 関連指標（EQ5D、SF8）、ADL・要介護度調査、整形外科専門医による診察所見、身体計測、

歩行速度、立ちしゃがみ時間、片脚起立時間など運動機能テスト、単純X線撮影（腰椎・股関節・膝関節）、血液・尿検査など多数項目に及ぶ。

（倫理面への配慮）

本研究計画における臨床研究は、東京大学倫理委員会の承認を得ている（東京大学研究倫理審査委員会 1264、東京大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会 1326）。本研究課題は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）および、東京大学が定めた倫理規定を遵守して行う。臨床情報蒐集や血液検体の採取に際しては、文書を用いて説明し同意書を取得しているが、同意の撤回が対象者の自由意志でいつでも可能であり、同意の撤回により不利益を受けることはないことを説明している。同意取得には強制にならないよう十分に配慮し、また十分な判断力のないものは対象から除外している。サンプル、個人情報および解析結果は、鍵付保管庫で厳重に保管し秘密を厳守している。結果を学術論文や学会で報告する場合も参加者の人権及びプライバシーの保護を優先し、個人を識別しうる情報は公表しない。個人情報はコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることは決してない。

島田研究では、対象は、40 歳未満の男女 20 名（男性 11 名、女性 9 名、平均年齢 29.2 ± 5.7 歳）、測定項目は、筋量、神経筋協調

機能、神経筋協調機能測定中の下肢筋電図、下肢筋力とした。神経筋協調機能は、Equitest を用いて測定した。Equitest では、Sensory Organization Test (SOT)、Motor Control test (MCT)、Adaptation test (AT) の 3 つを測定した。最初の条件 1 から 3 は、足底板は固定された状態で視覚条件を変化させた測定である。条件 1 は、開眼にて静止立位、条件 2 では閉眼での静止立位、条件 3 では開眼にて前景板の動く状態での静止立位である。後半の 3 条件は足底板が動く状況で視覚情報を変化させた測定である。視覚情報の変化は条件 1~3 と同様である。各条件の測定結果は、重心動揺の結果を元に、Equilibrium Score で算出した。Equilibrium Score は、被験者の重心動揺をスコアにしたものである。スコアの算出は、安定の限界とされる 12.5 度の揺れと被験者の重心動揺とを比較し、全く重心動揺がない場合を 100 としてコンピューターによって算出される。MCT は、足底板が前方または後方に動き、外乱負荷時の姿勢制御を測定するものである。MCT での測定結果は、Latency、Amplitude Scaling として算出される。Latency は、足底板の移動開始時と、それに対する被験者の姿勢制御応答を開始した時の時間差を msec 単位で算出される。Amplitude Scaling は、足底板の移動量と移動方向ごとの姿勢制御応答の振幅を角運動の単位で算出される。姿勢制御時の下肢筋電図は、右の外側広筋、内側広筋、前脛骨筋、腓腹筋外側頭および内側頭の 5 か所とした。SOT では、各条件の足底板移動開始前の 100ms の筋電図の平均を基準として、足底板移動開始から平均の 2SD 以上の筋活動を最初に示した時点までの時間を算出した。

本調査ではすべて第1試行時をデータとして用いた。下肢筋力はBiodexを用いて測定した。測定項目は、膝関節伸展の等速性運動と等尺性運動でのトルクおよびパワーを算出した。等速性では毎秒60度の角速度の条件、等尺性では膝関節屈曲60度を設定して測定した。すべて条件で2回実施し最大値をデータとして用いた。筋量は、多周波体組成計(MC-980A、TANITA社製)を用いて全身ならびに部位別の筋量と脂肪量を測定した。歩行速度は、Walk ウェイを用いて前後に2.0mの加速ならびに減速路を設けた全6.4mの歩行路を通常速度で5回歩き、その際の平均速度(m/s)を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反審査の承認を得て実施した。

金、鈴木研究では、都市部在住高齢者1,213人を対象に(H24年575人、H25年638人)包括的検診を実施し、身長、体重、血圧、聞き取り調査(健康度自己評価、過去1年間の転倒、転倒恐怖感、骨折歴、外出頻度、生活機能、運動習慣、社会活動、尿漏れ、痛み、既往歴等々)、体力(筋力、歩行機能)、身体組成(DXA法による体脂肪率、筋肉量、骨密度)、血液成分(アルブミン、コレステロール、クレアチニン、HbA1c、ヘモグロビン等々)のデータを収集した。DXA法による体脂肪率32%以上+SMI5.46 kg/m²未満、体脂肪率32%以上+握力17.0 kg未満、体脂肪率32%以上+歩行速度1.0 m/s未満のS0選定基準を適応し、該当者307(25.3%)人を選定した。S0改善プログラムの効果を検証するために、平成26年7月31日説明会を開催し、自筆同意が得られた144人が

介入参加者、残り163人は介入不参加者である。介入参加者144人をRCTにより4群に分け、運動+栄養群36人、運動単独群36人、栄養単独群36人、健康教育群36人配置し、12週間の介入(8月27日~11月27日)を行った。運動介入は、研究所の監視下で週2回、一回60分の筋力強化運動と有酸素運動を、栄養介入は、研究所の指導下でアミノ酸、茶カテキン補充を12週間実施した。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコル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。また、健診参加者には個別的に調査目的、調査内容、個人情報管理、調査結果の活用、結果のフィードバックなどについて詳細に説明し、調査参加有無を自ら選択するように説明すると共に自筆の承諾書を得た上で実施した。

<治療>

原田研究では、対象は骨粗鬆症とサルコペニアを合併している患者。選択基準は、50歳以上の患者、骨粗鬆症に関しては骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011の薬物治療開始基準に合致する者、サルコペニアに関しては下記基準値*を用いたEWGSOP診断アルゴリズムでサルコペニアと診断された者。*サルコペニアの診断基準値は、骨格筋指標は日本人基準値である男性が6.87 kg/m²未満、女性が5.46 kg/m²未満とし、通常歩行速度は、1.0m/s未満(Morley2011)、握力は、男性30kg女性20kg未満(Laurentani2003)とした。目標症例数は全体で100例で当院では70例とした。前述の骨粗鬆症データベースでは骨粗鬆症患者

者の 45%がサルコペニア筋肉量基準値以下で通常の骨粗鬆症患者の半数が対象になるものと予測された。方法は、多施設共同無作為対照比較試験 (RCT) で標準的骨粗鬆症の薬剤治療をして骨評価と同時に筋肉効果も評価する。本試験に同意後に下記スクリーニング検査を行う。無作為に介入群と対照群に分け、次ぎの開始時検査後、骨粗鬆症薬として介入群にアレンドロネート 35mg とアルファカルシドール 0.5 μ g、対照群にアルファカルシドール 0.5 μ g を投与する。観察項目を確認しながら、6 ヶ月で中間評価、12 ヶ月で最終評価し、アウトカムを比較する。スクリーニング検査は二重エネルギーX線吸収 (DXA) 法による骨密度 (BMD) と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度。開始時検査は立ち上がり・2ステップテスト・ロコモ指数 25、胸椎腰椎 XP、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)、中間評価は BMD と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、血液検査。最終評価は BMD と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、ロコモ指数 25、胸椎腰椎 XP、血液検査。観察項目はコンプライアンス、転倒、有害事象。主要評価項目は骨格筋量指標、握力、通常歩行速度。副次評価項目は BMD、ロコモ指数 25、転倒率、一般安全性。実施場所は、国立長寿医療研究センター病院、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、伊奈病院整形外科。

(倫理面への配慮)

1) 本研究は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、被験者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行する。2) 被験者本人又は本人が不

能ならば家族などの代諾者に方法、意義を説明して十分な理解と署名による同意を得た場合にのみ行い、試験参加に協力しない場合でもいかなる不利益も被らないことを明白にしておく。3) 被験者のプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果得られるいかなる情報も研究目的以外に使用されることはない。連結可能匿名化にて、個人情報ならびに連結対応表は臨床研究推進部の鍵のかかったロッカーを使用して保管する。4) 被験者が試験参加中止を希望した場合は速やかに中止する。その結果被験者が不利益を被ることはない。5) 研究結果は専門の学会あるいは雑誌に発表されることがあるが、その場合も被験者のプライバシーは厳格に守秘する。

徳田研究では、糖尿病患者における解析については、2011年10月から2014年8月までに国立長寿医療研究センター (NCGG) 病院の内分泌代謝内科に入院した糖尿病患者のうち、DXA法による骨量測定とBIA法による体組成分析を同時に行った103例(男性68例/女性35例、年齢 70.6 ± 7.1 歳)において、両腕、両足および胴体各部位のDXA法による各部位の非脂肪量とBIA法による筋肉量との関連を検討した。また、長寿ドックデータおよびサンプルにおける解析については、2010年10月から2014年12月までのNCGG長寿ドック受診者から113例(男性69例/女性44例、年齢 70.1 ± 6.2 歳)について、血清中の $25(\text{OH})\text{D}_3$ レベルをELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)法により測定し、BIA法による筋肉量および握力をはじめとする長寿ドックデータベースの項目と関連を検討した。統計学

的解析には SPSS ver. 19.0 (IBM SPSS Statistic Inc.)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、NCGG 倫理・利益相反委員会の承認を得て実施した。

橋本研究では、①マウス骨折モデルの作成については、麻酔下にマウスの後肢の皮膚と筋肉を切開し、大腿骨を切断した。その後、膝側骨頭にドリルで穴を開け、固定用釘を挿入し、大腿骨を固定した。②筋生成の誘導については、液体窒素で冷却したステンレス製スパーテル(幅 3mm、厚さ 2 mm)を、骨折部位に面した大腿四頭筋の表面に約 10 秒間接触させ、凍結損傷を与えた。③組織学的解析については、筋組織を摘出し、未固定凍結切片を作成した。ヘマトキシリン-エオシンによる染色あるいは細胞種特異的な抗体を用いた蛍光抗体法によって細胞を同定した。

(倫理面への配慮)

ヒト骨格筋組織の採取に関しては、国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認を受けた。臨床研究に関する倫理指針に則り、患者に対しては、文書を用いて説明し、患者本人より文書にて同意を得た。

C. 研究結果

<診断>

宮地研究では、参加者の特性は、年齢の平均値は 57 歳であった。男性では片足立ち上がりテストの可否は年齢、四肢筋量、握力、脚進展パワーと有意に相関していた。女性では年齢、握力、脚進展パワーと有意に相関していたが、四肢筋量指数とは関連が見られなかった。片足立ち上がりテスト

におけるサルコペニア予備群および該当者のオッズ比については、男女を併せた場合、どちらの足もできない者のサルコペニア予備軍であるオッズ比は両足ともできる者よりも有意に高かったが、男性と女性別で分析した場合、オッズ比に有意差は見られなかった。

重本研究では、本研究動物モデルではマウス体内で産生された抗 Lrp4 抗体が神経筋シナプスに発現する Lrp4 に結合し、その機能を抑制することを想定。Lrp4 タンパクを免疫されたマウスは最終的に姿勢保持や歩行動作が困難となった。対照群マウスと比較して体重の急激減少と筋力顕著低下が認められ、抗 Lrp4 抗体による Lrp4 の機能抑制によって筋力低下が引き起こされていると考えられた。Lrp4 免疫マウスでは、3 Hz の刺激後 CMAP から振幅の急激な低下が認められ、10%以上の減衰を示し、筋が易疲労状態にあることが示された。一方、対照群マウスでは活動電位振幅低下は認められなかった。Lrp4 免疫マウスでは刺激周波数に依存した CMAP 振幅減衰率増加が認められ、Lrp4 免疫マウス筋力低下は、神経筋シナプス刺激伝達抑制に起因していると考えられた。Lrp4 免疫マウスでは、シナプス後膜に存在する AChR 凝集染色強度が顕著低下し、AChR 発現が減少していると考えられた。また、AChR 凝集と運動神経終末の染色面積減少が認められ、神経筋シナプス全体が縮小していることが明らかとなった。加えて、抗 bassoon 抗体による染色面積の減少が認められたことから、運動神経終末の縮小に対応した active zone の減少が明らかとなった。従って、Lrp4 免疫マウスの神経筋伝達能の低下には、AChR の減少によるシナプス