

図 3-1 身体的フレイルとロコモティブシンドローム、運動器疾患の関係



図 3-2 身体的フレイルとロコモティブシンドローム、運動器疾患の将来的な関係

とが多い。人工関節置換術は標準化された術後成績が安定した方法と評価されている。その術後成績には、前期高齢者と後期高齢者では差はなく、年齢による制限はないとされている<sup>5)</sup>。

変形性脊椎症は、脊椎の椎間板や椎間関節が変形性関節症に陥った疾患で、腰痛の要因となる。ただ、後述するように脊柱管の狭窄が合併していなければ、腰痛や前弯減少や側弯などの脊柱変形が症状の主体となり、予防や治療としては、関節症と同様に、負荷の制御、運動療法、基礎療法が基本で、痛みにはコルセットなどの装具療法や薬物療法、それで奏効しない場合には、温熱療法などの保存的方法が有効である。変形性脊椎症だけで手術適応となることはほとんどない。しかし、変形性脊椎症に脊柱管が狭小化して脊髄などの神経圧迫症状が加わると、脊柱管狭窄症と呼ばれ、下肢の痛みやしびれなどで歩行能力低下が生じる。10年で50～70%は保存的に疼痛が軽減し、その自然経過は比較的良好とされるが、20～40%は手術になっている<sup>6)</sup>。保存治療では、変形性脊椎症に対するものに加えて、プロスタグランジンE1製剤による

薬物療法が有効であると、狭窄による被圧迫神経に神経ブロックを行うことも有効である。これらの保存治療も奏効しない場合は、手術の適応となり、除圧術や脊椎固定術などが選択される。その有効性は人工膝関節手術に劣らないとされている<sup>6)</sup>。

骨粗鬆症は沈黙の疾患とされ、骨強度が低下するだけでは、無症状である。予防と治療としては、カルシウムとビタミンD摂取を中心とした栄養療法、関節症とは逆に骨に力学的負荷を加える運動療法が有効である。骨粗鬆症と診断された場合は、高いレベルのエビデンスを有する骨粗鬆症薬剤が多種使用できる状況なので、それらによる薬物療法で脆弱骨折リスクを減少させる。また、骨折リスクの低減には、骨粗鬆症治療に加えて、転倒に関する内的要因や外的要因を評価したうえで、可変因子には対策を講じて転倒予防を図る<sup>7)</sup>。

骨折を起こしてしまった場合は、まずその治療を保存的であれ、手術的であれ、治療ゴールに合わせて選択して実施する。代表的な脆弱性骨折である大腿骨近位部骨折では、標準医療を尽くしても骨折前より1レベル劣

る回復にとどまり、20%が寝たきりとなっている<sup>8)</sup>。しかも、脆弱性骨折の既往があると、加齢や骨量とは独立して骨折リスクはさらに上昇し、骨折連鎖に入ってしまうことは珍しくない。骨折だけでも運動器全体に影響してフレイルを悪化させる状況になるが、加えて、骨折連鎖が起これば、その悪影響は計りしれない。したがって、骨粗鬆症の治療の強化や継続、さらなるヒッププロテクターなども含めた転倒予防の強化が求められる<sup>7)</sup>。

サルコペニアについては、別項を参照されたい。

## おわりに

身体的フレイルに運動器疾患がどこまで関与しているのか？ という問いには、移動能力に関連するすべての運動器疾患が関与すると答えることになる。身体的フレイルの原因疾患をサルコペニアだけに限定しようとするれば、超高齢社会で増加し続ける身体的フレイルで悩む高齢者に、到底対応できないと考え

られる。身体的フレイルのポイントは、移動能力の低下であり、移動能力に関連する運動器疾患を漏らさず包含する概念、すなわち、ロコモと身体的フレイルを同一化するべきと考えられる。

### 参考文献

- 1) Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty : an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 731-737.
- 2) 厚生労働省ホームページ. 平成 23 年国民生活基礎調査 <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa11/dl/12.pdf>
- 3) Nakamura K. The concept and treatment of locomotive syndrome : its acceptance and spread in Japan. *J Orthop Sci* 2011 ; 16 : 489-491.
- 4) 公益社団法人日本整形外科学会/ロコモチャレンジ! 推進協議会. ロコモパンフレット 2013 年度版. 平成 25 年 6 月 1 日発行.
- 5) 渡邊敏文, 関矢一郎, 宗田 大. 高齢者の自立を支える人工膝関節置換術. *Clin Calcium* 2012 ; 2 : 557-563.
- 6) 日本整形外科学会, 日本脊椎脊髄病学会編. 腰部脊柱管狭窄症診療ガイドライン 2011 年版.
- 7) 日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版.
- 8) 日本整形外科学会, 日本骨折治療学会. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン 2011 年版.

## 筋の加齢およびその対策

Aging of muscle

原田 敦\*

Harada Atsushi

抄録 ▶ 筋の加齢の代表的な病態がサルコペニアである。サルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の、骨格筋肉量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群として近年新たに定義された。筋肉量、筋力、歩行速度で診断するアルゴリズムが発表され、アジア人での基準値も決められた。診断された場合、アミノ酸などの栄養療法や運動療法は有効と考えられるが、新基準によって定義し直されたサルコペニアへのエビデンス集積はこれからである。

### Key Words

サルコペニア, 定義, 診断基準, 栄養, 運動

\*国立長寿医療研究センター・先端診療部

### 筋の加齢とサルコペニア

加齢とともに筋肉が衰え、減少することは古くから経験的に知られていたが、それを病気と捉える発想はなく、長い間、自然な老化過程で生じる現象と受けとめられていた。高齢になって筋肉が量的、質的に低下して、歩行移動能力の低下にまで影響が及ぶようになると自立が脅かされるのは、以前から変わらないと考えられるが、最近までは、家族や社会に大きな問題とは認識されないうえに、しかし超高齢社会となって、後期高齢者の数がいっそう増加するようになると、筋肉の衰えで身体能力が低下して、「動けるからだ」を維持できなくなることも病的と認識され直すようになった。

このような加齢に伴う筋肉の衰えに対して、1988年米国アルバカーキーでの会議で、Rosenbergによって初めて疾患概念としてサルコペニア(sarcopenia)という名称が与えられた。これはsarco(ギリシャ語で“肉”)とpenia(ギリシャ語で“減少”)の組み合わせによる造語で、

転倒や骨折、自立喪失の背景として、人生を通じて筋肉量の減少ほど劇的な構造と機能の低下はおそらくないとした。その定義は、「加齢とともに生じる骨格筋量の意図しない喪失」で、疾患として第一義的転帰についての明瞭な記載はなかった<sup>1)</sup>。

### サルコペニアの定義と診断基準

このように筋肉量のみでサルコペニアを定義した期間が続いたが、筋肉量だけでは不十分であるという認識も次第に広まった。サルコペニアの関連する転帰は、歩行や日常生活動作の障害などの身体的障害と死であるが、筋肉量がこれらの転帰の予測因子であることを多くの研究が示す一方で、筋肉量は弱い予測因子にすぎないという指摘もなされた<sup>2)</sup>。そこで、筋肉量以外の項目を考慮した定義が2つ提示された。

1. European Working Group on Sarcopenia in Older People (以下、EWGSOPと略す)の定義と診断基準<sup>3)</sup>

EWGSOPは欧州関連学会のコンセンサスをま

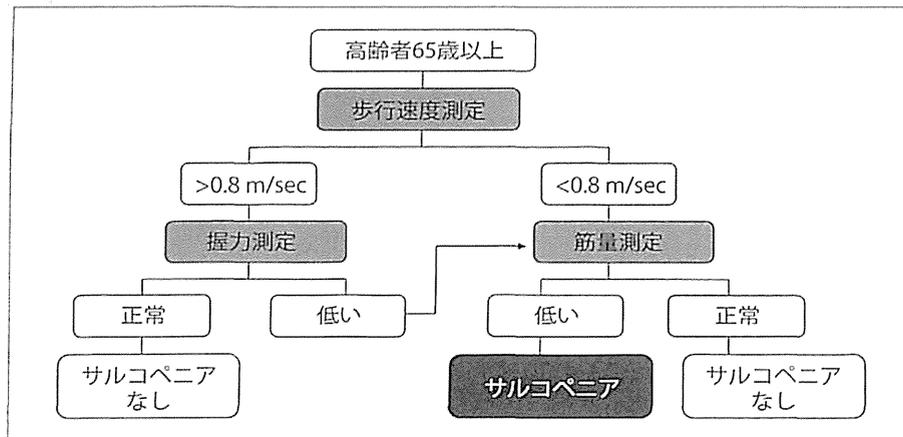


図1 EWGSOPによるサルコペニア診断アルゴリズム(文献3より)

とめ、定義は、“サルコペニアは、身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である”とされた。この論文は厚生労働科学研究補助金(長寿科学総合研究事業)「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」研究班と日本老年医学会によりQ&Aの解説つきで監訳されている<sup>4)</sup>。この欧州関連学会によるコンセンサスでは、筋肉量低下と筋機能(筋力あるいは身体能力)低下の存在をサルコペニアの診断に用いることが推奨された。

病期分類も新しく設定され、筋肉量減少のみで筋力低下や身体能力低下がない場合は“前サルコペニア”、筋肉量減少に、筋力減少、あるいは身体能力低下があれば“サルコペニア”、筋肉量減少、筋力低下、身体能力低下が3つともそろう場合は“重症サルコペニア”と分類された。

診断アルゴリズム<sup>3)</sup>(図1)は、対象は65歳以上で、身体能力として歩行速度からスクリーニングを開始し、カットオフ値は0.8 m/secとかなり遅い値になった。さらに、筋力の指標には握力が選ばれたがカットオフ値は記載されず、筋肉量は診断に必須で基本的評価項目であることは示されたが、具体的測定法やカットオフ値は

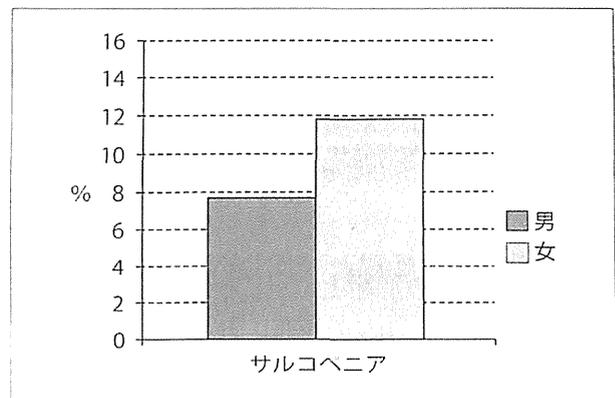


図2 EWGSOPによる日本人のサルコペニア頻度(文献5より)

愛知県 65歳以上の住民、N=男368、女358。  
頻度：男10.3%、女14.5%、合わせて12.4%

記載されなかった。別に筋肉量、筋力、身体能力のカットオフ値が列記されているが、筋肉量は身長補正されたものを扱うが、部位は四肢あるいは全身のどちらかを用いるとされる。

このEWGSOP基準によって判定すると、日本人におけるサルコペニアの有病率は、65歳以上の住民で男性が10.3%、女性が14.5%<sup>5)</sup>(図2)、また別の文献では、男性21.8%、女性22.1%<sup>6)</sup>(図3)と報告されている。

2. International Sarcopenia Consensus Conference Working Group(以下、ISCCWGと略す)によるサルコペニアの治療介入基準<sup>7)</sup>  
ISCCWGが治療介入の必要性を判定するために

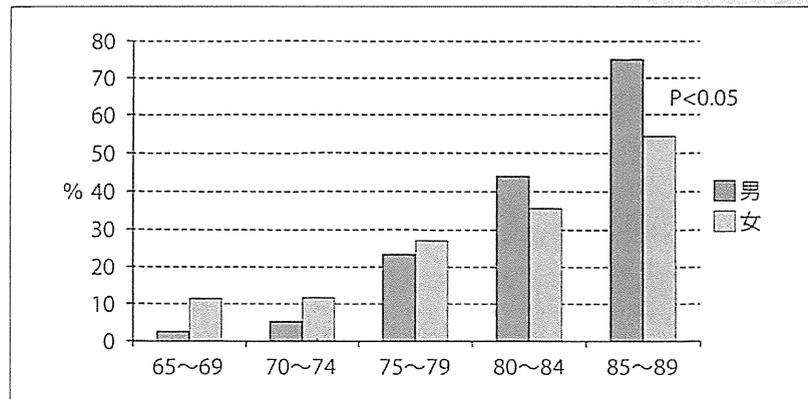


図3 EWGSOPによる日本人のサルコペニア頻度(文献6より)

京都府, 兵庫県 65~89歳住民, N=男568, 女1,314,  
頻度: 男21.8%, 女22.1%

明確にした“移動能力の低下したサルコペニア”の基準は, SMIが同一人種のYAM(20~30歳)より2SD以上低い(筋肉量減少を有する)者で, かつ, 歩行速度が1 m/s未滿, あるいは, 6分間歩行距離が400 m未滿の者と決定された<sup>7,8)</sup>(図4). 筋力は評価項目として採用されなかった. 移動能力低下に関しては, 他の既知の筋肉疾患, 間歇跛行を起こす末梢血管疾患, 中枢および末梢神経疾患(脳卒中, パーキンソン病, 脊髄疾患, 運動ニューロン疾患など), 認知症, 悪液質によるものは除外することが明記されている.

EWGSOPとは, 主要エンドポイントを移動能力障害リスクとした点, 筋力を定義に含めず, サルコペニアは筋肉量の減少であるとする古典的考えを継続した点, それに移動能力障害が加わった場合に介入するとしている点などで異なっている. また, EWGSOPでも鑑別診断は前提となっていると思われるが具体的記載はなかった一方, ISCWでは移動能力障害の原因となる他病態を鑑別することが明記されている. その際に悪液質は鑑別対象としてサルコペニアから切り離れたことも大きな相違点である.

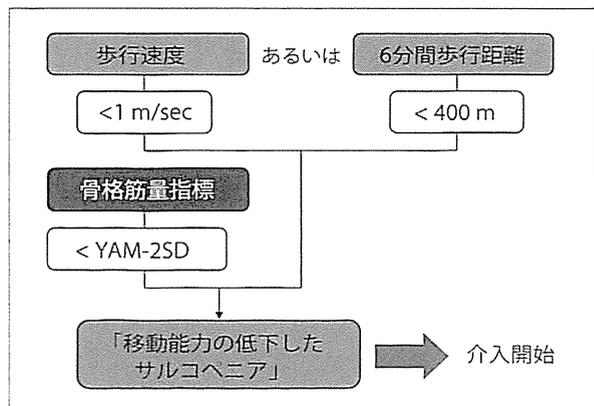


図4 ISCWによるサルコペニア介入のためのアルゴリズム(文献7,8より)

### 3. Asian Working Group for Sarcopenia (以下, AWGSと略す)によるサルコペニアの診断基準

ごく最近になって, アジア人におけるサルコペニアの診断基準が合意を得て発表されている<sup>9)</sup>(図5). スクリーニングで筋力と歩行速度を両方測定して, そのどちらかが基準値未滿であれば, 筋肉量測定をしてサルコペニアの判断を行うという仕組みになっている(図5).

これまでに述べた主要なサルコペニア評価法を比較すると表1のようである.

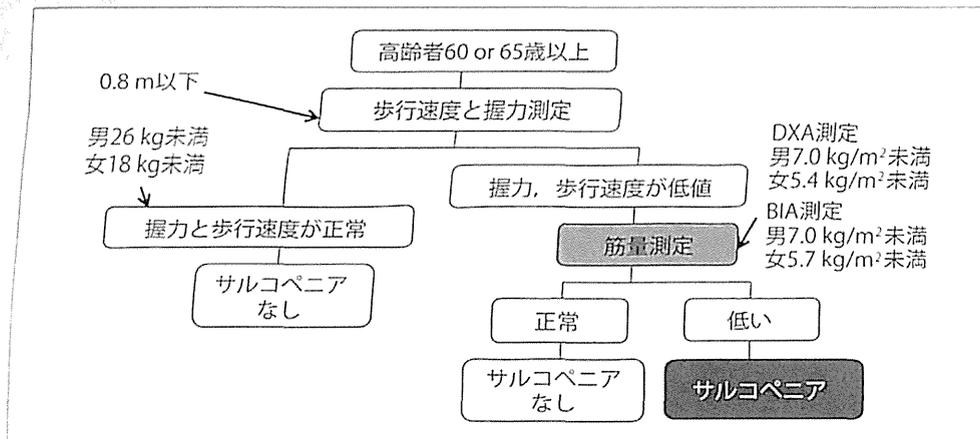


図5 AWGSによるサルコペニア診断アルゴリズム(文献9より)

表1 サルコペニアの評価法

	筋量	筋力	機能
Baumgartner 1998 <sup>10</sup>	DXA ASM/h <sup>2</sup> >YAM-2SD		
EWGSOP <sup>3</sup> 2010	BIA or DXA ASM/h <sup>2</sup> > YAM-2SD	握力 < 30 kg in M < 20 kg in W	歩行速度 < 0.8 m/s
ISCWG <sup>8</sup> 2011	DXA ALM/h <sup>2</sup> < 7.23 Kg/m <sup>2</sup> in M < 5.67 Kg/m <sup>2</sup> in W		歩行速度 < 1.0 m/s
AWGS <sup>9</sup> 2014	DXA ALM/h <sup>2</sup> < 7.0 Kg/m <sup>2</sup> in M < 5.4 Kg/m <sup>2</sup> in W BIA ALM/h <sup>2</sup> < 7.0 Kg/m <sup>2</sup> in M < 5.7 Kg/m <sup>2</sup> in W	握力 <26 kg in M <18 kg in W	歩行速度 < 0.8 m/s

(文献3, 8~10より)

## サルコペニアへの対策

サルコペニアがもたらす主要な有害転帰は、運動機能や移動能力の低下である。

その対策としては、栄養療法と運動療法がある程度のエビデンスを備えており、実際に臨床の場で実施可能な方法であると思われる。

### 1. 運動療法

運動療法に関しては、レジスタンス運動は高

齢者においても有効であるという報告が多い。無酸素運動であるレジスタンス運動の高齢者における筋肉量への効果に対するメタアナリシスによれば、選定基準により抽出された49試験、50歳以上の1,328名における効果は、開始時と比較してレジスタンス運動介入後には、筋肉量に平均1.1 kg (95 % CI : 0.9 kg, 1.2 kg) (p < 0.001)増加というポジティブな有効性が認められている。研究間に有意な不均質性は認められ

なかった。その際に、運動量が多いほど筋肉量の増加度は高くなった。ただし、高齢になるほど増え方は低下した。性差、介入期間、試験デザイン、運動強度、運動頻度などは筋肉量の変化に関連していなかった<sup>11)</sup>。

また、同様に筋力への効果に対するメタアナリシスによれば、選定基準により抽出された47試験、50歳以上の1,079名における効果は、筋力にポジティブな有効性が認められたが、研究間に有意な不均質性が存在した。運動強度が増すほど筋力の増え方も高くなった。筋力は、レッグプレスで開始時と比較して介入後には、平均31.6 kg (95% CI : 27.6 kg, 35.7 kg) ( $p < 0.001$ )増加し、増加率は29%であった。また、チェストプレスでは介入後には、平均9.8 kg (95% CI : 8.4 kg, 11.2 kg) ( $p < 0.001$ )増加し、増加率は24%であった。さらに、膝伸展では介入後には、平均12.1 kg (95% CI : 10.4 kg, 13.7 kg) ( $p < 0.001$ )増加し、増加率は33%であった<sup>12)</sup>。このように、高齢者へのレジスタンス運動、いわゆる「筋トレ」には有効であるとするエビデンスが多いが、これらの試験は上述した新しいサルコペニア診断基準によってサルコペニアの対象者を選定している訳ではないので、サルコペニアへの有効性についての根拠としては、間接的なものである。

## 2. 栄養療法

サルコペニアに対する栄養補給の筋肉量に対する有用性はあまり明らかでないが、アミノ酸補給、 $\alpha$ リノール酸補給、必須アミノ酸補給、ロイシン補給、蛋白補給などのさまざまな栄養補給に関するシステマティックレビューによれば、選定基準により抽出された17試験の1,287名の65歳以上高齢者において、筋肉量の測定法がDXAであれ、BIAであれ、栄養介入が筋肉量を改善したとされている。さらに、一部の試験では筋力や歩行速度も改善されたとされている<sup>13)</sup>。この検討では、1つの試験で筋肉量の基

準値により判定したサルコペニア該当者を対象としており、アミノ酸補給は有効で特に運動と併用するといっそう有用と結論している<sup>14)</sup>。

## 3. 薬剤治療

薬剤に関しては、エストロゲン、テストステロン、成長ホルモン、 $\beta$ 受容体刺激剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などによる臨床試験が試みられているが、明確なエビデンスはまだない。活性型ビタミンD製剤に関するわれわれの検討では、筋肉量がサルコペニアの基準値以下に低下した骨粗鬆症患者において、アルファカルシドール投与によって筋肉量増加がみられたという結果を得ているが<sup>15)</sup>、後ろ向き解析であり、今後のさらなる前向き研究による確認が必要である。

## おわりに

筋の加齢は、多様な病態があり、まだ未解明な部分を多く残しているが、その代表的概念の一つであるサルコペニアについて、定義や診断、そして、対策について記述した。定義が定まり、診断基準も確定してきているので、今後は新基準によって判定されたサルコペニアへのエビデンス集積が待たれる。

## 文 献

- 1) Rosenberg IH : Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127 : 90S-991S, 1997
- 2) Morley JE, Cruz-Jentoft AJ : Definition of Sarcopenia. *SARCOPENIA*. Cruz-Jentoft AJ, Morley JE ed, Wiley-Blackwell, 2012, pp8-19
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al : Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 4) 原田 敦, 秋下雅弘, 江頭正人, 他: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 - 高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告 - の監訳と本論文に対するQ&A. *日本老年医学会誌* 49 : 788-805, 2012
- 5) Shimokata H, Ando F, Yuki A et al : Age-related

- changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese: a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* 14 Suppl 1 : 85–92, 2014
- 6) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N et al : Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Japanese Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 14 : 911–915, 2013
  - 7) Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM et al : Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 12 : 403–409, 2011
  - 8) Fielding RA, Vellas B, Evans WJ et al : Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 12 : 249–256, 2011
  - 9) Chen LK, Liu LK, Woo J et al : Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15 : 95–101, 2014
  - 10) Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al : Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147 : 755–763, 1998
  - 11) Peterson MD, Sen A, Gordon PM : Influence of Resistance Exercise on Lean Body Mass in Aging Adults: A Meta-Analysis. *Med Sci Sports Exerc* 43 : 249–258, 2011
  - 12) Peterson MD, Rhea MR, Sen A et al : Resistance Exercise for Muscular Strength in Older Adults: A Meta-Analysis. *Ageing Res Rev* 9 : 226–237, 2010
  - 13) Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R et al : Effectiveness of Nutritional Supplementation on Muscle Mass in Treatment of Sarcopenia in Old Age: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 14 : 10–17, 2013
  - 14) Kim HK, Suzuki T, Saito K et al : Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 60 : 16–23, 2012
  - 15) Ito S, Harada A, Kasai T et al : Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: An investigation using a patient database. *Geriatr Gerontol Int* 14 Suppl 1 : 122–128, 2014

\* \* \*

## 認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は

原田 敦, 松井康素, 下方浩史

認知症は転倒の内的要因の1つです<sup>1)</sup>。そして、転倒はもちろん骨折を直接引き起こす強力な要因です。したがって、認知症が転倒を介して骨折の要因となるわけです。他方、骨粗鬆症は骨折の主要要因です。それでは、認知症は骨粗鬆症に関連するのでしょうか？

### ● 高齢骨折患者に認知症が合併する理由

骨粗鬆症性骨折の代表であるとともに、転倒による骨折の代表でもある大腿骨近位部骨折の患者では、明らかに認知症の合併が多く、筆者らの施設での調査でも、軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)を含めると74%と非常に高率でした<sup>2)</sup>。このように、高齢の骨折患者に認知症やMCIの状態が合併していることは、多くの医療介護関係者には既知の事実として受けとめられています。最近のメタアナリシスによると、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、本骨折リスクが2.6倍高いことが報告されています<sup>3)</sup>。

しかし、高齢骨折患者に認知症が合併する理由の解釈としては、多くの場合、認知症が重度外傷を生じるような危険な条件の転倒リスクを深刻に増大させるために、大腿骨近位部骨折などが生じていると考えられています。この考え方には、医療介護の現場の者の納得は得られやすく、研究者もあまり異論や疑問を呈さないようです。しかし、もう1つの解釈として、認知症そのものも骨粗鬆症リスクと関連しており、認知症が何らかの経路で骨強度を低下させ、その結果、転倒などによる軽微な外力でも骨折するという説明も、その可能性はまったく否定的にとらえられているわけではありません。

### ● 認知症と骨粗鬆症との因果関係

それでは、認知症と骨粗鬆症の間には直接的な因果関係があるのでしょうか？

か いうまでもなく、骨粗鬆症とは骨強度が低下して骨折しやすくなる病態で、骨強度は骨量と骨質で決定されると規定されています<sup>1)</sup>。骨強度決定因子のうち、骨量は二重エネルギーエックス線吸収法 (Dual-energy X-ray Absorption: DXA) や超音波法などによって測定されています。

### 1) DXAによる骨密度と認知症との関連

最も信頼度が高いDXAによる骨密度と認知症との関連性については、本項著者の松井による国立長寿医療研究センター長期縦断疫学調査に示されています。参加した地域高齢住民1,066人(60～79歳、女性532人、男性534人)のDXAによる腰椎や大腿骨近位部の骨密度と認知機能をMini-Mental State Examination (MMSE)で評価し、その関連性を検討したところ、図1のように、認知機能障害と低骨密度との関連が示唆されました。それは海綿骨領域で60歳代女性、70歳代男性において顕著でした。このような結果は、米国における大規模疫学調査でも確認されており、言語記憶障害の出現頻度は骨密度の高い群ほど下がり、高齢者の骨密度は言語記憶障害と関連するという結果が報告されています。その理由としてエストロゲン露出累積の関連性が示唆されていますが、確かなメカニズムは不明とされました<sup>2)</sup>。さらに前述のメタアナリシスにおいて、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、大腿骨近位部の骨密度が有意に低いことも報告されています<sup>3)</sup>。

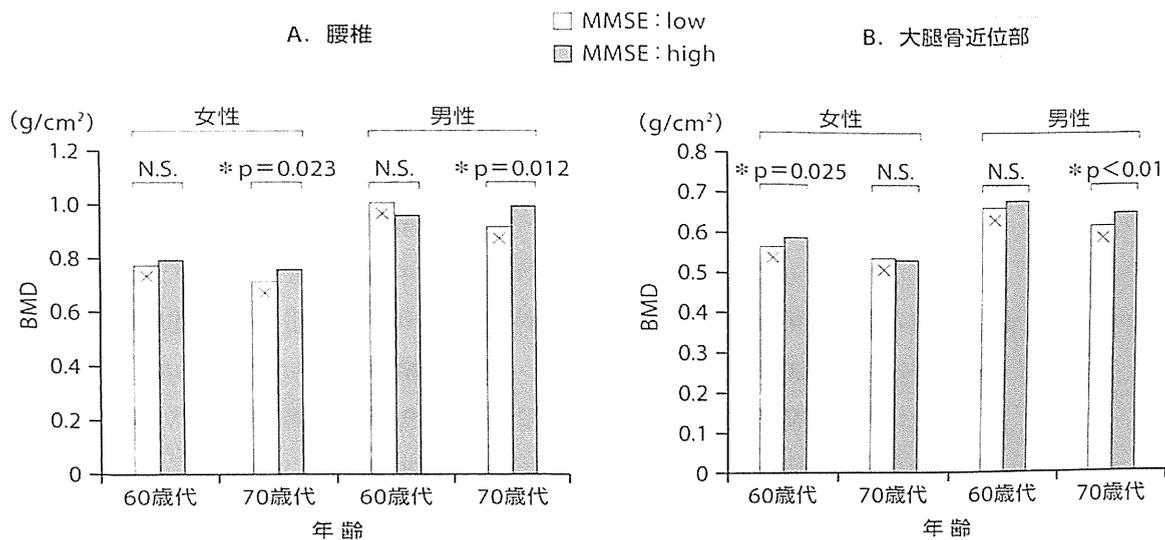


図1 ● 骨密度 (BMD) と MMSE

腰椎と大腿骨近位部のBMDがMMSEと関連性を有することが一般住民の調査で明らかになっている。さらに、アルツハイマー病患者は、健常者よりBMDが低値であることも報告されている

## 2) 超音波骨評価値と認知症との関連

次に、検診などで多用されている超音波骨評価値と認知症との関連性について述べます。筆者らが介護施設入所の女性高齢者を対象に実施したヒッププロテクター試験の489名の開始時横断データから、MMSEを従属変数とし、踵骨超音波骨評価値である音速(SOS)、年齢、身長、体重を独立変数として線形回帰で解析したところ、SOSはMMSEと弱いが有意な負の相関を有し( $r = 0.221$ ,  $p < 0.000$ )、骨量と認知症が独立した関係にある可能性は否定されませんでした。以上のように、骨密度や超音波骨評価値などで骨量が低いと認知機能も下がるという関係が示唆されています。

### ● ホモシステインと認知症の関連

一方、骨質に関しては、微細構造、骨代謝回転、マイクロクラックなど多くの内容が含まれますが、その中で最近注目を浴びている骨基質のコラーゲン架橋変性を反映するとされるホモシステインと認知症の関係は、血清ホモシステイン濃度と認知機能が関連するという報告が観察研究を中心としてなされ、その濃度が高いと認知機能が低下する傾向にあるとされており<sup>6)</sup>、ホモシステインから認知症と骨質の両方が悪影響を受けている可能性はあります。しかしながら、葉酸やビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>の補給で血清ホモシステイン濃度を下げても認知機能は有意に改善しなかったという結果<sup>7, 8)</sup>もあり、両者の関係には未確定の部分が多いのです。

### ● 認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させる可能性のある薬剤

骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンが、認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させるといわれています。ラロキシフェンは脊椎骨折のリスクを低下させる強力なエビデンスを有する骨粗鬆症治療薬ですが、閉経後女性を対象とした認知症への効果についての解析では、認知症患者269名中、特にMCIにおいて本剤によって認知症リスクが減少した(RR = 0.67)と報告されています<sup>9)</sup>。

以上、骨粗鬆症が骨量と骨質の両面から認知機能と関係しているかもしれないというデータを示しました。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症と転倒によって生じますが、認知症はこの両者のリスクを高めている可能性があり(図2)、診断と治療の両面で両者の関連性をもっと注目され、研究のさらなる進展が期待されます。

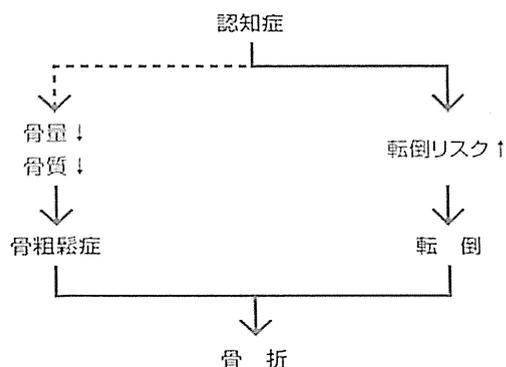


図2 ● 認知症と骨粗鬆症には何らかの関連性はあるようだ

太矢印は、高いエビデンスのそろった強力な関連性を示すが、点線矢印は低いレベルのエビデンスしかなく、認知症と骨粗鬆症との間にはそのサロゲートマーカーであるMMSEや骨密度、ホモシステインなどの関連性しか検討されていない

## 文献

- 1) 鈴木隆雄：転倒外来の実際. 臨床医 28 (8) : 1830-1833, 2002.
- 2) 鷺見幸彦：脳から見た高齢者の転倒の病態. 転倒予防医学百科. 武藤芳照 編. 日本医事新報社, 2008. p84-88.
- 3) Zhao Y, Shen L, Ji HF : Alzheimer's disease and risk of hip fracture : a meta-analysis study. ScientificWorldJournal 2012 : 872173.
- 4) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 17 (1) : 1-45, 2000.
- 5) Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, et al : Bone mineral density and verbal memory impairment : Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 154 (9) : 795-802, 2001.
- 6) Shah S, Bell RJ, Davis SR : Homocysteine, estrogen and cognitive decline. Climacteric 9 (2) : 77-87, 2006.
- 7) Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, et al : The role of homocysteine in multisystem age-related problems : a systematic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (9) : 1190-1201, 2005.
- 8) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al : A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 354 (26) : 2764-2772, 2006.
- 9) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al : Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women : the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry 162 (4) : 683-690, 2005.

# 11 筋肉のアンチエイジング —女性のサルコペニアと サルコペニア肥満を防ぐには

飛田 哲朗\* | 原田 敦\*\*  
ひだてつろう | はらたあつし

## ポイント

- サルコペニアは「進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群」と定義づけられる。
- 人口の高齢化とともにサルコペニアおよびサルコペニア肥満患者が急増中である。
- サルコペニアは運動機能、移動能力の低下、糖代謝の低下、低栄養、サルコペニア肥満などの健康への障害を引き起こす。
- 高齢者であっても運動療法、栄養療法は有効である。
- エビデンスのある薬物治療は乏しい。



**キーワード** サルコペニア, サルコペニア肥満, 骨粗鬆症性骨折, 運動療法, アンチエイジング

\*名古屋大学医学部 整形外科 \*\*国立長寿医療研究センター 整形外科

## ●背景

近年注目を集める加齢性疾患の一つにサルコペニアがある。加齢とともに筋量が減少することは以前から知られていた。1989年にRosenbergはこの加齢性筋肉減少をサルコペニアと名付け、高齢者の脆弱性の1つとして提唱した。サルコペニアの原因には、低栄養、ホルモン分泌の変化、廃用、生活習慣の変化、神経原性変化などが多元的に作用すると考えられている。サルコペニアがさまざまな疾患にかかわり健康寿命を障害することが判明しつつある。

痩せた人のサルコペニアと比べ、肥満を伴ったサルコペニアのほうが健康への影響がより大きい。これはサルコペニア肥満 (sarcopenic obesity) と呼ばれ、TV、新聞を始めとしたマスコミに取

り上げられるなど一般社会においても近年注目されている概念である。

本稿ではアンチエイジングにおけるサルコペニアとサルコペニア肥満について解説する。

## ●サルコペニアとサルコペニア肥満の定義と診断

サルコペニアは「進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群」と定義づけられる。筋肉量の低下と筋肉機能の低下の両方が存在する場合にサルコペニアと診断される<sup>1)</sup>。筋肉量の測定方法は、Dual-energy X-ray absorptiometry法 (DXA法) や、bioelectrical impedance analysis法 (BIA法) がよく用いられる。DXA法は骨密度測定と同様の検査で二種



図 1 サルコペニアを合併した大腿骨頸部骨折患者  
(Hida T, et al. : Aging Dis 5(4) : 226-237, 2014<sup>2</sup> より引用)

類の強さの X 線を生体に照射し、それぞれの減衰率から身体組織の組成量を測定する。全身を測定可能な DXA 装置が必要である。BIA 法は生体に微弱な交流電気を流し、組織の電気抵抗（インピーダンス）を計測し、体組成を測定する。最近では医療用のみならず家庭用でも上下肢別に筋肉量を測定可能な体組成計が市販されている。

サルコペニア肥満は、サルコペニアと肥満が同時に存在する状態である。肥満の定義としては、日本肥満学会は肥満の提唱する、body mass index (BMI) 値 25 以上を肥満とし、検査の指標は腹囲男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上、としている。諸外国の論文では WHO の定義である BMI 値 30 以上を肥満とするのが一般的である。体脂肪率を用いた診断にはまだ統一した基準は無いが、諸外国では男性 30% 以上、女性 40% 以上とする報告がある。日本では体脂肪率男性 20% 以上、女性 30% 以上を肥満とすることが多い。

### ◎サルコペニアの問題点

骨格筋は全身の多様な臓器に分布するため、筋肉量の低下は多様な問題を引き起こす。サルコペニアに起因する健康への障害を、(1)運動機能、移動能力の低下、(2)糖代謝の低下、低栄養、(3)サルコペニア肥満、(4)その他の機能の障害、の4つに分け解説する。

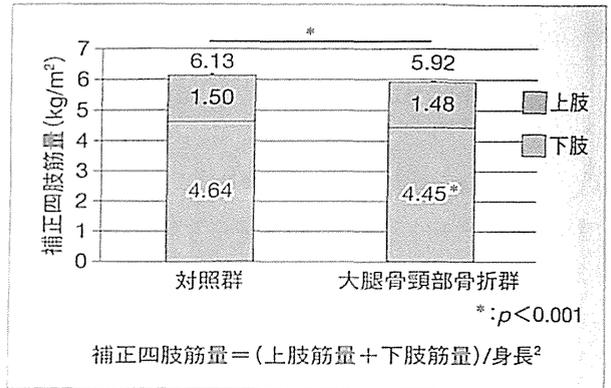


図 2 大腿骨頸部骨折患者の下肢筋量低下。  
(Hida T, et al. : Geriatr Gerontol Int 13 : 413-420, 2013<sup>3</sup> より引用改変)

### 1. 運動機能、移動能力の低下

右大腿骨頸部骨折を受傷した 80 歳女性の写真からは、外観で明らかなほどの筋量低下を認める (図 1)<sup>2</sup>。手術前の検査で、著明な筋量低下を認め、重篤なサルコペニアに罹患していることが判明した。骨粗鬆症骨折とサルコペニアの間にはこれまで知られていなかった関連性がわかりつつある。国立長寿医療研究センターで筆者らの行った調査では、304 名の大腿骨頸部骨折患者と 1893 名の外来患者を比較した調査では、大腿骨頸部骨折患者ではサルコペニアの有病率が有意に高く、特に下肢の筋量低下を認めた (図 2)。さらにサルコペニアが独立した骨折のリスク因子であった<sup>3</sup>。サルコペニアは、易転倒性と低栄養による骨密度低下を同時にきたすため、骨粗鬆症骨折の有意なリスク因子である。さらに全身の筋肉の中でも、特に下肢の筋量低下が高齢者の移動能力、バランス機能に大いに影響する。

### 2. 糖代謝の低下、低栄養

サルコペニアが糖尿病のリスク因子であることが報告されている。一見サルコペニアと糖尿病は無関係にも思えるが、実は筋肉は身体の運動を行うのみならず体の糖代謝の大半を占める臓器でもある。筋肉量が減ることにより、インスリン感受性の悪化を引き起こし、HbA1c 高値を引き起こし、引いては糖尿病の潜在的なリスク要因となる。低栄養はサルコペニアの原因でもあり、結果でも

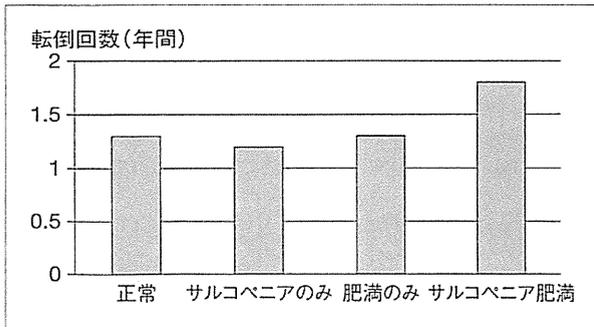


図3 サルコペニア肥満は、転倒の危険が高い。  
(Nelson ME, et al. : JAMA 272 : 1909-1914, 1994<sup>4</sup>より改変して引用)

ある。サルコペニアによる嚙下筋の機能低下が誤嚥・低栄養を引き起こし、低栄養がさらなるサルコペニアを引き起こすといった悪循環が近年示唆されている。

### 3. サルコペニア肥満

肥満を伴ったサルコペニアのほうがより身体不安定性が強く、移動能力に悪影響を及ぼす。さらにニュージーランドでの調査によると、転倒の危険性は、正常の人や通常のサルコペニア患者よりも、サルコペニア肥満患者が高い(図3)<sup>5)</sup>。さらにサルコペニア肥満患者はインスリン感受性低下や糖尿病の危険が有意に高いことが示された。サルコペニア肥満の原因には筋量の低下により基礎代謝が低下し、肥満が進行し、移動能力が低下し、さらに筋量が低下するという負のスパイラルが考えられる。

### 4. その他の機能の障害

サルコペニアは高齢者の脆弱性の指標としても用いられる。サルコペニアの存在が、悪性腫瘍、肝不全などの末期患者や集中治療室の患者において、早期死亡のリスク要因であることが報告されている。また、入院患者においてサルコペニアの合併により院内感染の発生率が有意に高いことが報告されており、易感染性の指標でもある。

## ◎サルコペニアとサルコペニア肥満の治療法

### 1. 運動療法, 栄養療法

高齢者の resistance exercise, いわゆる「筋トレ」には有効であるとするエビデンスが多い。Nelson らは、閉経後女性 39 名の高強度筋力トレーニングの無作為化比較試験の結果、筋量、筋力、バランスの向上が見られたと報告した<sup>4)</sup>。高齢者はカロリーや蛋白摂取量が不足していることが多く、蛋白質やアミノ酸を含む栄養補助食品の摂取は、高齢者においても短期的に筋肉量と筋力を増加させる。栄養補助食品と運動の組み合わせは、サルコペニア治療に一定の効果が見込まれる。その他には、ビタミン D が筋力維持に有効であるとする報告もある。

サルコペニア肥満の栄養療法で気をつけなければいけないことは、カロリーの摂取不足である。一見ダイエットと矛盾するようであるが、実は絶食時には肝臓において糖新生により、アミノ酸等からブドウ糖を作り出して、血液中に供給する。すなわち、カロリー不足の状態では筋肉はすぐに異化して蛋白質を分解してしまい、筋肉量の減少が起きる。十分なカロリーを摂取することが大事である。その上で運動をすることにより、筋肉量を維持し、基礎代謝を高めたまま体脂肪率を減らすことが可能になる。

### 2. 薬物治療

テストステロン、 $\beta$  受容体刺激薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、成長ホルモン、エストロゲンなどが臨床で試みられているが、明確なエビデンスを出すに至っていない。

### まとめ

実は、筋肉を増やす方法は、サルコペニア患者でも、若いスポーツ選手でも共通している。筋力トレーニング(運動療法)をして、プロテイン(栄養療法)をとって、ドーピング(薬物療法)をすれば、筋肉が増えることは判明している。ただし合併症を抱えた虚弱なサルコペニア患者に、安全かつコンプライアンスを維持しつつ治療を継

続する点にサルコペニア治療の難しさがある。

本稿で取り上げた内容に関する参考文献などのさらなる情報は、筆者のウェブサイト「サルコペニアのお話 (<http://sarcopenia.jimdo.com/>)」を参照していただければ幸いです。

### 文 献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39 : 412-423, 2010
- 2) Hida T, Harada A, Imagama S, et al. : Managing Sarcopenia and Its Related-Fractures to Improve Quality of Life in Geriatric Populations. *Aging Dis* 5(4) : 226-237, 2014
- 3) Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, et al. : High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. *Geriatr Gerontol Int* 13 : 413-420, 2013
- 4) Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, et al. : Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA* 272 : 1909-1914, 1994
- 5) Waters DL, Hale L, Grant AM, et al. : Osteoporosis and gait and balance disturbances in older sarcopenic obese New Zealanders. *Osteoporos Int* 21 : 351-357, 2010

# フローチャート 漢方薬治療 2

## 典型例で生薬からカンポウを理解する

著：新見 正則（帝京大学医学部外科 准教授）

**本当に必要なのは  
日常よく出会う典型症例をおさえること!!**

待望のフローチャート漢方薬治療2。典型例を知れば、もっと気軽にカンポウが処方できます。生薬の作用もちょっぴり知れば、もっと上手に処方できます。おなじみのフローチャート漢方薬治療の展開にそって典型例をご紹介します。

### 主要目次

#### プロローグ

漢方薬の立ち位置

漢方エキス剤の保険病名について

漢方15分類チャート

漢方薬番号順

1つの生薬で漢方薬の方向性がわかる

身体を温める生薬と冷やす生薬

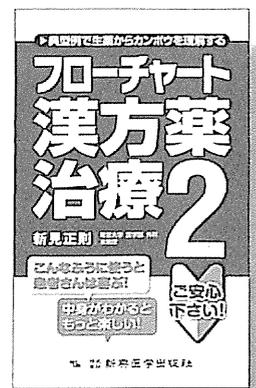
#### 典型症例集

●呼吸器 ●消化器 ●循環器 ●泌尿器  
●精神・神経 ●運動器 ●婦人科  
●耳鼻科 ●眼科 ●皮膚科 ●高齢者  
●子ども ●がん ●その他

#### エピローグ

●処方か思いつかない

etc



B6変型判 240頁

定価 本体価格2,700円+税

ISBN978-4-88002-181-2



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8  
TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

<http://www.shinkoh-igaku.jp>  
e-mail: info@shinkoh-igaku.jp

## サルコペニア

原田 敦

Harada Atsushi

(独立行政法人国立長寿医療研究センター)



### はじめに

骨が、閉経などを契機に加齢とともに減少すると、骨強度が次第に正常な範囲から逸脱して病的レベルになり、骨粗鬆症(osteoporosis)に陥ることはよく知られている。そして、正常と骨粗鬆症の間には骨量減少(osteopenia)という段階が存在することも同様によく知られている。ちなみに、WHOの基準では、骨密度(bone mineral density : BMD)の若年成人平均値(young adult mean : YAM)とその標準偏差値(standard deviation : SD)によって、これらの3区分が分類されており、BMDがYAM-1SD以上が正常、YAM-1SD~2.5SDが骨量減少、YAM-2.5以下が骨粗鬆症となっている。

さて、筋肉も骨と同様に、加齢によって減少して弱くなっていくこともよく知られている。しかし、このような筋肉の加齢に伴う衰えを疾患として扱う歴史はまだ浅く、提唱されたのは1989年である。骨量減少という用語に合わせて、sarco(ギリシャ語で“肉”)を採用して、サルコペニア(sarcopenia)という名称が与えられた<sup>1)</sup>。その診断にあたっては、骨粗鬆症の場合に類似し、筋肉量のYAM-2SDをサルコペニアと判定するようになった。



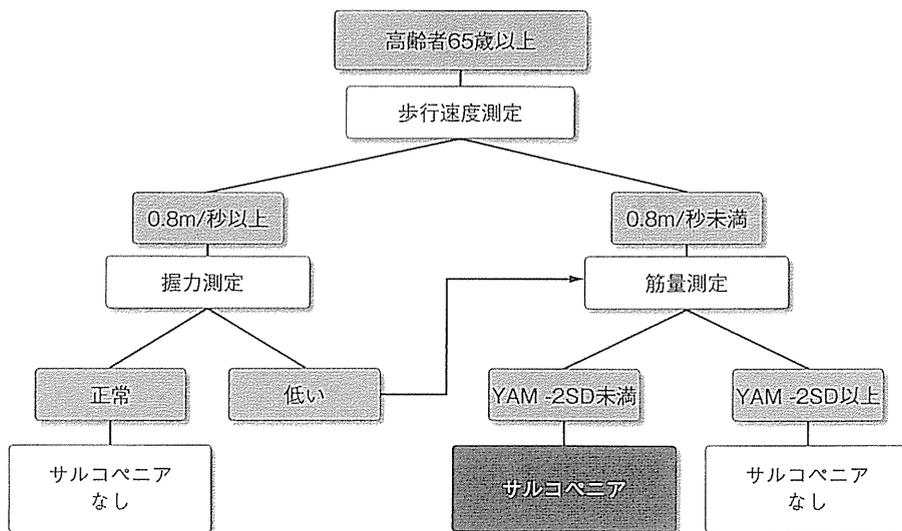
### 概念・定義

その後、最近までにサルコペニアという用語が定着したが、定義は、1997年の“加齢とともに生じる骨格筋量の意図しない喪失”<sup>1)</sup>にしたがったまま推移したため、筋肉量を基準にサルコペニアと判定する時期が続いた。サルコペニアは、運動障害、転倒・骨折の危険性の増大、日常生活の活動能力(ADL)の低下、身体障害、自立の喪失、および死亡の危険性の増大などの健康障害につながる<sup>2)~5)</sup>とされ、筋肉量がこれらの有害転帰の予測因子であることを多くの研究が示す一方、筋肉量は弱い予測因子に過ぎないという指摘もなされた<sup>6)</sup>。つまり、筋肉量による判定だけでは限界があることが明らかになり、筋肉量以外の因子を考慮した定義が求められた。

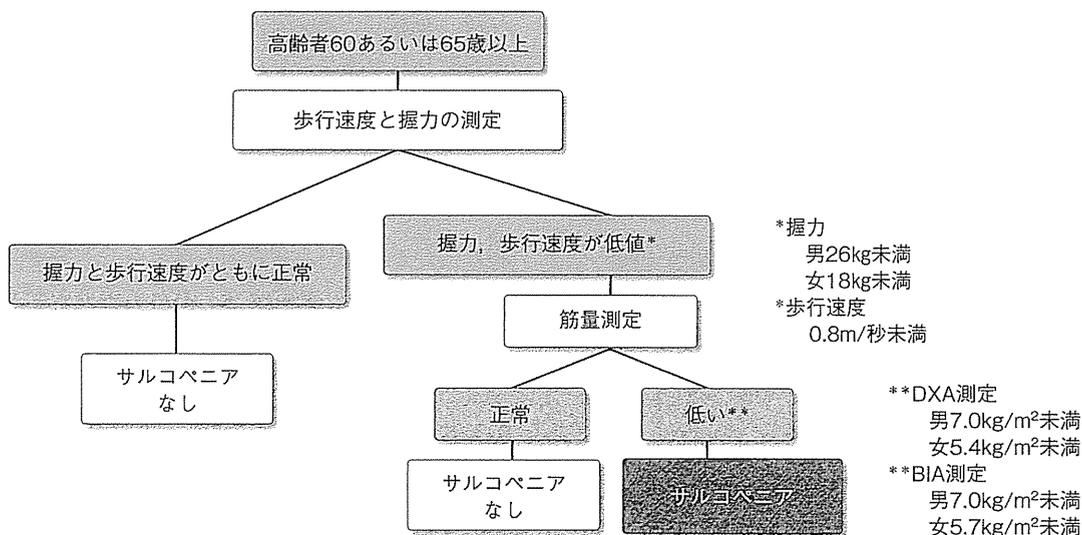
そのような要請に応じて、2010年に欧州老年医学会関連(European Working Group on Sarcopenia in Older People : EWGSOP)のコンセンサスレポートが発表され<sup>7)</sup>、そのQ&A付き和訳<sup>8)</sup>も日本老年医学会ホームページからダウンロードできるようになった。そこで示されたサルコペニアの定義“身体的な障害や生活の質の低下、および死などの有害な転帰のリスクを伴うものであり、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群である<sup>9)</sup>”が、わが国でも使用可能で国際性を備えたものになった。

### 関連語

- ・ Sarcopenia
- ・ Definition
- ・ Diagnosis



図① サルコペニアの欧州における診断アルゴリズム  
(Cruz-Jentoft AJ *et al*, 2010<sup>7)</sup>より引用)



図② サルコペニアのアジアにおける診断アルゴリズム  
(Chen LK *et al*, 2014<sup>12)</sup>より引用)

## 診断

EWGSOPは上記定義に合わせて、診断基準は筋肉量に加え、筋力、身体能力の3項目から構成され、筋肉量の減少は必須条件である一方、筋力低下や身体能力低下は必須ではなく、どちらかが加わればサルコペニアと診断し、筋肉量減少のみで筋力低下や身体能力低下がない場合は“プレ・サルコペニア”、筋肉量減少に、筋力減少、

あるいは身体能力低下があれば“サルコペニア”、筋肉量減少、筋力低下、身体能力低下が3つともそろう場合は“重症サルコペニア”と診断する仕組みを提示した<sup>7)</sup>。

EWGSOPの診断アルゴリズムを図①に示す<sup>7)</sup>。身体能力として歩行速度、筋力として握力が採用された。65歳以上の高齢者で、歩行速度が0.8m/秒未満であれば、筋肉量を測定し、各国のYAM-2SD未満の者、および、歩行速度が0.8m/秒以上であれば、握力が各国の基準値未満の者がサルコペニアと診断とされる<sup>7)</sup>。

EWGSOP基準によって判定された日本人のサルコペニアの有病率は、愛知県の65歳以上の住民(男368人, 女358人)に対する評価により, 男性10.3%, 女性14.5%, あわせて12.4%であった<sup>10)</sup>.

もう一つの報告によると, 京都府, 兵庫県 65~89歳住民, 男性568人, 女性1,314人に対する評価によって, その頻度は, 男性21.8%, 女性22.1%であった<sup>11)</sup>.

一方, アジア人種は, 欧米人との体格差が明らかであるので, EWGSOPの診断法をそのまま当てはめるには問題がある. そこでアジアからは, 別の診断アルゴリズムが提唱されている(図2)<sup>12)</sup>. 年齢は60歳あるいは65歳以上の高齢者で, 歩行速度と握力は両方測定することになっており, 歩行速度が0.8m/秒未満, あるいは握力が男で26kg未満, 女で18kg未満であれば筋肉量を測定し, DXAによる測定で, 男で7.0kg/m<sup>2</sup>未満, 女で5.4kg/m<sup>2</sup>未満, あるいは, バイオインピーダンス法による測定で, 男で7.0kg/m<sup>2</sup>未満, 女で5.7kg/m<sup>2</sup>未満がサルコペニアと診断とされる<sup>12)</sup>.

アジア人における握力, 筋肉量の基準値, とくにバイオインピーダンス法におけるそれが示されたことは, 今後, わが国はもちろんアジアにおけるサルコペニア研究が大きく進展する契機となると思われ, 診断は, このアジア基準にしたがうのが妥当と考えられる.



## 文 献

- 1) Rosenberg IH : Sarcopenia : origins and clinical relevance. *J Nutr* **127** (5 Suppl) : 990S-991S, 1997
- 2) Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y *et al* : Frailty in older men : prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* **55** : 1216-1223, 2007
- 3) Laurentani F, Russo C, Bandinelli S *et al* : Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility : an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* **95** : 1851-1860, 2003
- 4) Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G *et al* : Sarcopenia : its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* **12** : 433-450, 2008
- 5) Topinková E : Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* **52** (suppl 1) : 6-11, 2008
- 6) Morley JE, Cruz-Jentoft AJ : Definition of Sarcopenia, SARCOPENIA eds by Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Wiley-Blackwell, 2012, pp.8-19
- 7) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM *et al* : Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* **39** : 412-423, 2010
- 8) 原田敦, 秋下雅弘, 江頭正人ほか : 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—高齢者のサルコペニアに関する欧州ワーキンググループの報告—の監訳. *日老医誌* **49** : 788-805, 2012
- 9) Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS *et al* : Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* **55** : 769-774, 2007
- 10) Shimokata H, Ando F, Yuki A *et al* : Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese : a 12-year longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int* **14** (Suppl 1) : 85-92, 2014
- 11) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N *et al* : Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc* **14** : 911-915, 2013
- 12) Chen LK, Liu LK, Woo J *et al* : Sarcopenia in Asia : consensus report of the asian working group for sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* **15** : 95-101, 2014



Contents lists available at ScienceDirect

## Molecular and Cellular Endocrinology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mce](http://www.elsevier.com/locate/mce)Rac limits TGF- $\beta$ -induced VEGF synthesis in osteoblastsNaohiro Yamamoto <sup>a,b</sup>, Takanobu Otsuka <sup>a</sup>, Akira Kondo <sup>a</sup>, Rie Matsushima-Nishiwaki <sup>b</sup>, Gen Kuroyanagi <sup>a,b</sup>, Osamu Kozawa <sup>b</sup>, Haruhiko Tokuda <sup>b,c,\*</sup><sup>a</sup> Department of Orthopedic Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan<sup>b</sup> Department of Pharmacology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu 501-1194, Japan<sup>c</sup> Department of Clinical Laboratory, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 29 September 2014

Received in revised form 30 January 2015

Accepted 2 February 2015

Available online 7 February 2015

## Keywords:

Rac

Transforming growth factor- $\beta$ 

Vascular endothelial growth factor

Osteoblast

## ABSTRACT

We previously showed that transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) synthesis via p44/p42 mitogen-activated protein (MAP) kinase, p38 MAP kinase and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK) in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. In the present study, we investigated the involvement of Rac, which is a member of the Rho family of small GTPases, in the TGF- $\beta$ -stimulated VEGF synthesis in MC3T3-E1 cells. TGF- $\beta$  markedly increased the levels of GTP-bound Rac. NSC23766, a selective inhibitor of Rac-guanine nucleotide exchange factor interaction, significantly increased both the release of VEGF and the mRNA expression levels induced by TGF- $\beta$ . In addition, the release of VEGF stimulated by TGF- $\beta$  was amplified in Rac-knock down cells. Meanwhile, SIS3, a specific inhibitor of TGF- $\beta$ -dependent Smad3 phosphorylation, significantly reduced the TGF- $\beta$ -stimulated VEGF release. However, the phosphorylation of Smad2 or Smad3 induced by TGF- $\beta$  was hardly affected by NSC23766. On the other hand, NSC23766 enhanced the TGF- $\beta$ -induced phosphorylation of p38 MAP kinase without affecting the phosphorylation of p44/p42 MAP kinase or SAPK/JNK. Furthermore, the phosphorylation of p38 MAP kinase induced by TGF- $\beta$  was markedly upregulated in the Rac-knock down cells. These results strongly suggest that Rac negatively regulates the TGF- $\beta$ -stimulated VEGF synthesis via the inhibition of p38 MAP kinase in osteoblasts.

© 2015 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Bone metabolism is strictly regulated by two types of functional cells, osteoblasts and osteoclasts, which are responsible for bone formation and bone resorption, respectively (Karsenty and Wagner, 2002). It is recognized that osteoblasts and osteoclasts affect in each other via direct cell-to-cell interactions and autocrine/paracrine mechanisms (Karsenty and Wagner, 2002). Osteoblasts, bone forming cells, are also known to play a pivotal role in the regulation of bone resorption via the expression of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) ligand in response to bone resorption stimuli (Boyce and Xing, 2008). Bone remodeling is a strictly coordinated process of osteoclastic bone resorption and osteoblastic bone formation. In addition, the microvasculature, provided by capillary endothelial cells, is essential for bone metabolism (Brandi and Collin-Osdoby, 2006). Blood vessels invade bone tissues and supply precursors of

osteoblasts and osteoclasts, nutrients, growth factors and differentiation factors during bone remodeling (Brandi and Collin-Osdoby, 2006). Therefore, it is currently recognized that the activities of osteoblasts, osteoclasts and capillary endothelial cells are tightly controlled, allowing these cells to properly regulate bone metabolism. Vascular endothelial growth factor (VEGF), which is synthesized and secreted by various cell types, is a potent mitogen for vascular endothelial cells and acts as an angiogenic factor to induce the proliferation of endothelial cells (Clarkin and Gerstenfeld, 2013; Ferrara, 2004). It has also been shown that VEGF is synthesized by osteoblasts in response to various physiological agents, including transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Saadeh et al., 1999). The VEGF secreted from osteoblasts is considered to promote bone formation by supplying the angiogenic response to the osteoblast activity (Zelzer and Olsen, 2005).

TGF- $\beta$ , which belongs to the TGF- $\beta$  superfamily, which has over 40 members, including bone morphogenetic proteins (BMPs) and activin (Guo and Wang, 2009), is well known as a stimulator of osteoblastic bone formation in an autocrine or paracrine fashion. During bone remodeling, the TGF- $\beta$  embedded in the bone matrix is released via osteoclastic bone resorption and subsequently promotes the proliferation of osteoprogenitors and their osteoblastic differentiation, thus resulting in maintenance of the bone mass (Zuo et al.,

\* Corresponding author. Department of Clinical Laboratory, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu 474-8511, Japan. Tel.: +81 562 46 2311; fax: +81 562 46 8396.

E-mail address: [tokuda@ncgg.go.jp](mailto:tokuda@ncgg.go.jp) (H. Tokuda).