

**平成 2 5 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	細井	孝之
	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 2 6 年 3 月

目 次

・ 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 -	1
原田 敦	
・ 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	53
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	65
細井 孝之	
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	87
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	91
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	93
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	105
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	109
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	117
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	123
11 . (1) 特定健診・特定保健指導の標準的な質問票による 身体活動調査によるサルコペニアのスクリーニング (2) サルコペニア診断のための四肢筋量指数の代替指標 ：下腿最大周囲長 宮地 元彦	135
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	141
.研究成果の刊行に関する一覧表	161

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 副院長・先端診療部長

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、歩行で最も活動する下腿三頭筋の筋量を反映する下腿の最大周囲長により四肢筋量指数の推定ならびにサルコペニアの診断指標である四肢筋量指数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535名であった。下腿最大周囲長を左右2回測定し、その平均値を用いた。サルコペニア判定は、DXA法で四肢除脂肪軟組織量を身長2乗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以下を該当者とした。その結果、下腿最大周囲長は四肢筋量指数と男性で高い相関($r=0.82$)が、女性で中程度の相関($r=0.67$)が見られた。ROC解析の結果、下腿最大周囲長によるサルコペニア推定の感度・特異度は男性0.91と0.90、女性0.82と0.71で、カットオフ値は男性34.1cm、女性32.8cmであった。以上より、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。

重本研究では、筋量の進行的低下に伴う機能低下、すなわちサルコペニアは高齢者のADLとQOLを損なう主要原因となることから、早期診断や有効な介護予防対策は急務の課題である。臨床的にサルコペニアと診断されるケースは、筋力低下や筋萎縮だけでなく、認知症を含む他の老年病症候群を合併しているケースが多く、病態改善の有効な治療や予防がなかなか困難である。そこで、早期にサルコペニアを診断して、運動や栄養補給による介入や薬物治療などの効果を客観的な指標で判定することで介護予防を可能にするバイオマーカーが求められている。本研究は、筋力と筋量とは全く別の次元の計測可能なバイオマーカーを発見しており、それを利用してサルコペニアの新しい診断・予防・治療法の開発を目的としている。バイオマーカー分子のアッセイシステムを開発して老化モデル動

物に加え、筋力、筋量、運動能力、最大酸素摂取量、体脂肪のデータの揃った 20 歳から 70 歳の男女 1,000 名の検体、および高齢者の検体を使いバイオマーカーの評価を行う。詳細については、知財の関係でまだ公表することができない。そこで本年度は、バイオマーカーの生物学的意義と評価的評価の根拠を定めるために、マウスの加齢性筋萎縮の解析とエネルギー代謝能の加齢変化を単一筋線維レベルで解析したので報告する。

江頭研究では、骨格筋における液性因子または液性因子受容体を網羅的に検討し、交感神経 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を明らかにした。また、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、杏林大学病院高齢診療科と、もの忘れセンターに通院中の 65 歳以上の患者のうち、初回と 1 年後の調査が可能であった 64 名（男性 25 名、女性 39 名、平均年齢 83 歳）を対象として、サルコペニアの頻度、各種測定値の変化量同士の関連について調査、解析した。EWGSOP に基づくサルコペニアの頻度は初回評価時 57%、1 年後評価時 46%で減少傾向であった。そのうち、初回評価時も 1 年後もサルコペニアであった者の頻度は 22 例（39%）、初回評価時にサルコペニアで 1 年後には非サルコペニアと判定された者の頻度は 10 例（18%）、初回評価時に非サルコペニアで 1 年後にはサルコペニアと判定された者の頻度は 4 例（7%）、初回評価時も 1 年後も非サルコペニアであった者の頻度は 20 例（36%）であった。サルコペニアを規定する 3 要因について、筋肉量の減少と体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加との間に相関がみられた。握力の低下と筋肉量の低下、老年症候群（傾向）の増加との間に相関がみられた。歩行速度の低下と IADL の低下との間に相関がみられた。今後、サルコペニアから非サルコペニアに戻った症例の分析、症例数を増やして再解析すること、経過観察を行うことができなかった症例について、初回評価時のサルコペニアの頻度はどうであったか、各種測定値がどうであったか、どのような要因で追跡できなくなったか、について調査を続けていく予定である。

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（以下、ロコモ）はともに運動器の脆弱性を示す概念でその予防と改善は重要な課題となっている。サルコペニアとロコモは、ともに運動器障害による移動機能低下と筋力低下を示すため、概念的、操作的に共通部分が多い。一方、正確な分別はなされておらず、混乱を来している。両者を操作的に整理することは、両者を判定する上での混乱を避けるために不可欠である。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。今年度は、伊奈町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行った。462 名のデータを解析したところ、ロコモのチェック法や指標は、陽性率がそれぞれで異なるものの、すべて運動機能測定値との関連が高かった。また、EWGSOP アルゴリズムによるサルコペニア判定率は、8.4%と低いものであった。今後は対象者数が増えるため、そのデータ収集後にロコモとサルコペニアの関係を明らかにする予定

である。サルコペニアまたはロコモの包含関係、それぞれの該当者の特徴が明らかになる。

(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、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。

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、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でサルコペニアの実態把握と危険因子解明により質の高いエビデンスに基づいた予防法提言で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で研究への同意が得られて参加者登録した3,040人（男性1,062人、女性1,978人）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。初年度は蓄積データよりサルコペニアの実態解明を行い、筋力、筋量とも50代から60代を境に急激に低下す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するも、筋量は70%程度にとどまっており、筋力低下は筋量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、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。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、地域在住高齢者10,331名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率を算出し、手段的ADLとの関連性を検討した。EWGSOPで提唱された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の有症率は11.6%であった。サルコペニアの有症率は女性が男性より高く、高齢になるほど高かった。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、包括的健診に参加した地域在住高齢者1,778人の中から、「体脂肪

率の上昇+骨格筋量の減少」,「体脂肪率の上昇+筋力の衰え」,「体脂肪率の上昇+歩行速度の低下」を sarcopenic obesity と操作的に定義したところ、sarcopenic obesity 有症率は男性 9.9%、女性 13.5%と女性で高かった。男性 sarcopenic obesity 高齢者は、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、転倒率が有意に高い特徴を示した。これらの結果より、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。

(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、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 (EWGSOP と略)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 30kg 女 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た。

細井研究では、薬としても用いられているビタミン K は血液凝固系以外にも多様な生体機能に影響を及ぼすことが知られている。近年筋肉細胞にもビタミン K 依存性蛋白質の遺伝子が発現されていることが示唆された。今回の研究はビタミン 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を検討した。

橋本研究では、独自に樹立した不死化ヒト筋細胞を用いて、骨粗鬆症治療薬アレンドロネートの、ヒト筋細胞に対する直接作用を解析した。アレンドロネートは、ヒト未分化筋細胞の増殖、遊走および筋分化を阻害した。しかし、最終分化した筋管細胞の生存および分化形質の発現には、影響を与えなかった。

A. 研究目的

診断については

宮地研究では、我が国ではサルコペニア診断に関するコンセンサスは確立されていない。それが確立している欧米では、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る。ヨーロッパのサルコペニア診断基準、「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、握力は握

力計、歩行速度は 10m 歩行トラックが必要であり、我が国の臨床現場にはいくつかの困難が伴うので、DXA 前に検査必要者をスクリーニングできる簡便法が望まれている。欧米ではサルコペニア診断基準に、DXA 全身スキャンにより測定された四肢筋量を身長²乗で除した四肢筋量指数が用いられている。四肢筋量の最も簡便な測定法として四肢周囲長が古くから実施されている。四肢周囲長は、前腕、上腕、大腿、下腿で測定されるが、歩行で最も多く活動し、皮下脂

筋蓄積が少ない下腿周囲長は、他よりも筋量をより忠実に反映すると考えた。そこで本研究では、下腿最大周囲長は DXA で測定した四肢筋量指数と相関し、サルコペニアの代替指標となりうると仮説し、横断的手法により検討した。

重本研究では、サルコペニアのバイオマーカー開発は、臨床検体だけでなく加齢マウス使用で新規バイオマーカーの生物学的意義と臨床的意義の統合的評価が可能となる。しかし、加齢マウスを使いサルコペニアに伴う骨格筋の様々な報告では、同月齢でも解析結果が異なる。また、超高齢者に相当する 32 ヶ月齢でサルコペニア様症状の顕在化するマウスを使った研究や、さらに骨格筋を構成する筋線維単位での筋萎縮の病理学的変化および加齢に伴うエネルギー代謝機能の変化に関するデータは、現在開発しているバイオマーカーの臨床的評価に必要な情報である。そこで、本年度は 32 ヶ月齢の老齢マウスを用い、筋線維単位の加齢性筋萎縮及びエネルギー代謝能の加齢による病理学的変化を解析した。

江頭研究では、骨格筋の維持や身体活動の増加は、日常生活の維持のみならず、心血管疾患や認知症のリスク低下とかわわっている。また、身体活動の低下やサルコペニアが、死亡率や心血管疾患発症のリスクになることが知られている。このことは、骨格筋と全身の臓器、組織との間に液性因子を介したクロストークが存在することを示唆するが、その詳細は明らかではない。われわれは、運動時にみとめられる交感神経受容体刺激によって発現が変動する骨格筋由来液性因子または液性因子受容体について探索的な検討をおこなった。

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、サルコペニアを歩行速度、筋力、身体機能を指標とし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るよう紹介している。また、日常生活活動度 (基本的 ADL、手段的 ADL)、生活の質 (QOL)、代謝・炎症マーカー、転倒、施設病院への入所・入院、社会的支援の必要性、死亡率などをアウトカムとすることが推奨されている。昨年の報告で、EWGSOP で判定した場合、男性 52 名中 35 名 (67%)、女性 85 名中 42 名 (49%) がサルコペニアと判定され、転倒既往とサルコペニアの関連要因として、筋力のみには差が認められ、筋肉量は差がなかったことを報告した。本年は同じ対象者で、1 年後の追跡を行った 64 名の患者を対象に各測定値変化について調査した。

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と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 (日整会) が提唱した概念で、平成 25 年度から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、健康寿命の延伸にきわめて重要である。サルコペニアは、加齢に伴う筋肉量減少を意味し、補正四肢筋肉量が若年成人平均の -2SD 未満の状態と定

義され、わが国では、75歳以上女性の該当率は21.7%との報告があり、移動機能低下から高齢者の自立を脅かすと考えられている。このように両者とも、高齢者に多く、運動器に起因する移動機能障害をきたし、自立を損なう要因となるなど、共通点が多い。しかし、類似病態である一方で、両者を明確に区別する基準・方法はない。さらに、中高年者で両者の分布の特徴、重複状況、どちらが重症かなどは不明である。本研究では、地域在住一般高齢者を対象に、サルコペニアを判定する EWGSOP (the European Working Group on Sarcopenia in Older People) 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)を評価し、これら以外の運動機能やADL、生活動作などの指標を調査することで、サルコペニアとロコモの一般高齢者における該当率、両者の関連性について検討する。

予防については

下方研究では、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で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そ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。

村木研究では、高齢による衰弱は平成22年度国民生活基礎調査において要介護の原因の3位を占め、急速に超高齢化したわが国においてその予防は喫緊の課題で、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、サルコペニア状態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ADLが低下し、容易に要支援・要介護へと移行するため、サルコペニア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く、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把握と危険因子解明により、質の高いエビデンスに基づいた予防法提言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、同調査の蓄積データを解析し、サルコペニアの実態解明、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。

島田研究では、高齢期における生活障害の危険因子として、近年注目されているのがサルコペニアで、その中核症状は筋量あるいは筋力の低下である。このような骨格筋の器質的あるいは機能的変化は加齢に伴って加速し、基本的ならびに手段的ADLの低下を起こすと報告されている。日本は世界の長寿大国で、サルコペニアは諸外国に比して重要となる。また、人種による体格の違いを考慮すると、欧米の研究結果を

そのまま日本人に当てはめることは適当ではないと考えられる。サルコペニア研究は緒についたばかりで、その実態や影響に関する知見は不足している。その予防戦略を確立するには、日本人高齢者のサルコペニア実態を把握しスクリーニング法を確立して ADL 障害に対する影響を検証する必要がある。本研究では日本人高齢者を対象の大規模調査から地域在住高齢者におけるサルコペニア実態を把握するとともに、サルコペニアと手段的 ADL との関連性を検討し、サルコペニアが日常生活機能に及ぼす影響を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 高齢者を選定する精度の高い基準を作成し、その特徴を調べる。

治療については

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。

細井研究では、骨粗鬆症の治療薬は骨代謝のみならず多方面の生体機能に作用することが注目されている。中でも骨格筋に対する望ましい作用を骨粗鬆症治療薬が備えていることが確認されれば、転倒予防効果が期待されることになり、骨粗鬆症薬物療法の目的である骨折発生予防をさらに推し進める可能性が示唆されることになる。ビタミン K は血液凝固に必要なビタミンとして発見されたが、近年は骨代謝に対する作用が注目され、骨粗鬆症治療薬として認可されて久しい。さらに最近、筋肉細胞内にビタミン K 依存性蛋白質の遺伝子発現が見いだされ (Zderic TW and Hamilton MT 2012)、骨粗鬆症治療薬としてのビタミン K が筋肉にも作用することが示唆された。我々はビタミン K が補酵素として働くところのガンマカルボキシラーゼ (GGCX) をコードする遺伝子に機能的遺伝子多型性 (SNP) GGCX 8762 G>A 遺伝子多型を見出しており (Bone 2007)、この多型性がビタミン K の作用における個人差に結びつきうることを報告した。本研究はこの機能的 SNP がビタミン K の作用における個人差に関連するかを検討することを目的とした。本研究は日本女子大学家政学部五関正江教授とそのグループとの共同研究として行われた。

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。

B. 研究方法

診断については

宮地研究では、参加者は40～89歳の男女535名で、下腿最大周囲長は、立位でふくらはぎの最も太い部分の周囲長を、布巻き尺で左右2回ずつ測定し、その平均値を用いた。サルコペニア判定のために、二重放射線吸収法(DXA法)により四肢の除脂肪軟組織量を測定し、それと身長から、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：

6.87 kg/m^2 、女性：5.46 kg/m^2 を採用し、これに該当する参加者をclass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. 実験動物 東京都健康長寿医療センター動物実験委員会の承認を得て行った。C57BL/6Ncrマウス(、若齢群；8ヶ月齢と老齢群；32ヶ月齢)を東京都健康長寿医療センター研究所動物施設に

て飼育した。飼料は自由に摂取させ、給水は自由に摂取させた。本研究には各群3～6匹ずつ用いた。2. 凍結筋横断切片作成 マウス屠殺後、下肢骨格筋を採取し、十分に冷却したイソペンタン内でサンプルを急速凍結し、-28℃クリオスタット内で厚さ8 μm の連続切片を作製した。3. 組織化学的染色 1) HE (hematoxylin eosin)染色 2) COX (cytochrome c oxidase)染色 本染色はミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。3) NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase tetrazolium)染色 本染色は、主にミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。4) SDH (succinate dehydrogenase)染色 本染色はミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。5) -GPD (-glycerophosphate dehydrogenase)染色 -GPDは、解糖系で生じたNADHをミトコンドリア内でFADH₂に変換する反応に関与する。-GPDは解糖系代謝の律速酵素ではないが、多くの先行研究にて解糖系代謝酵素活性の指標として用いられている。6) ATPase (adenosine triphosphate phosphatase pH4.7)染色 本染色は、アルカリ性溶液中と酸性溶液中でのミオシン重鎖のATPase活性の変化が、筋線維タイプによって異なる性質を利用し、各筋線維タイプを分類する方法である。7) ATPase (adenosine triphosphate phosphatase pH4.7)染色 本染色は、アルカリ性溶液中と酸性溶液中でのミオシン重鎖のATPase活性の変化が、筋線維タイプによって異なる性質を利用し、各筋線維タイプを分類する方法である。本研究では、酸性溶液中のATPase染色を行った。4. 免疫組織染色

封入後、すぐに蛍光顕微鏡または共焦点蛍光顕微鏡で組織形態を観察し、画像取得した。8) mGT (modified Gomori trichrome) 染色 本染色はミトコンドリア機能異常に伴うミトコンドリア数の増加や形態変化を染出する。5. 画像解析 1) 筋線維数及び筋線維面積の測定 HE 染色の画像を基に、全筋線維数及び筋線維面積を測定した。筋線維面積は少なくとも 100 本以上の筋線維面積を平均化した。2) 各筋線維タイプの筋線維面積の測定 免疫組織染色の画像を基に、各筋線維タイプの数及び面積を測定した。各筋線維タイプごとに、30~100 本の筋線維を目安に平均化した。3) 各筋線維タイプ単位のミトコンドリア活性及び -GPD 活性の測定 ATPase(pH4.7) 染色または免疫組織染色で筋線維タイプを区別した。定量的解析をするために各筋線維タイプごとに、少なくとも 30 本以上の筋線維におけるエネルギー代謝酵素活性を平均化した。また、筋全体のエネルギー代謝酵素活性の評価として、上記した染色で得られた筋全体の画像を intensity に変換し評価した。4) ミトコンドリア COX の蛍光強度の測定 本解析は共焦点蛍光顕微鏡によって得られたミトコンドリア画像の解析を行った。各筋線維タイプ単位のミトコンドリア COX の発現を解析するために、筋線維タイプと COX の多重免疫組織染色を行った。COX の発現を調べるために、各筋線維タイプ単位の COX の蛍光強度を評価した。定量的な解析をするために各筋線維タイプごとに、30 本の筋線維を目安に得られた値を平均化した。5) sarcoplasmic mass-like fiber の定量的な解析 mGT 染色で得られた画像を基に、約 200~400 本の筋線維を含んだ領

域の sarcoplasmic mass-like fiber の数を割合(%)として算出した。6). リアルタイム PCR による mRNA の発現解析 RNA を抽出し精製し、RNA 収量を定量後、150ng の RNA を逆転写反応させ、cDNA を得た。目的遺伝子の発現量を解析するために、標的特異的プライマー及び SYBER® Premix EX Taq™ を用いて、cDNA を PCR 反応させ、ABI StepOne™ and StepOnePlus™ によって遺伝子発現を解析した。

(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、無刺激ならびにイソプロテレノール刺激をおこなった培養骨格筋細胞 (C2C12 細胞) から mRNA を抽出し、cDNA マイクロアレイをおこないイソプロテレノールにて発現が変動する遺伝子を網羅的に検討した。変動が認められた遺伝子のなかで液性因子または液性因子受容体をコードする遺伝子を抽出した。それらの遺伝子のイソプロテレノールによる発現調節に関するメカニズムについても検討を加えた。

(倫理面への配慮)

東京大学の動物実験に関する倫理指針にそって本実験はおこなわれた。

神崎研究では、対象は杏林大学病院高齢診療科ともの忘れセンターに通院中の65歳以上の患者で、初回と1年後の調査が可能だった64名(男性25名、女性39名、平均年齢83歳)。測定項目は、身体測定:身長、体重、BMI、筋肉量:インピーダンス法、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、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項目について調査、過去1年の転倒歴。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でサルコペニアを識別し、転倒歴と筋力(握力)、身体機能(歩行速度)、筋肉量(身長補正した四肢筋肉量)との関係を解析した。

(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、本研究は地域在住一般中高年者を対象とし、埼玉県伊奈町で、自治体の協力を得て、60代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3,800名を抽出した。調査は、

第1次横断調査、介入調査、第2次横断調査の3回を計画し、は平成25年10月-12月、は平成26年3月-10月、は平成26年10月-11月の調査期間とした。

400名~600名、300名(介入群200名、対照群100名)、300名~500名)の協力を想定し、協力の案内を住民票から抽出した、1,400名、1,200名、1,200名に研究協力の案内文を送ることとした。第1次横断調査については、501名(35.7%)

の参加希望者があり、調査当日の不参加者を除く462名(30.0%)が実際の参加者数である。介入調査、第2次横断調査については、これから調査を行う予定である。

(1) 横断調査 研究協力者に対し、案内、自記式調査票を送付した。自記式調査票の内容は、1.疾患の既往および健康状態、2.要介護認定、3.運動習慣、4.ロコチェック、5.転倒歴、6.栄養の質問、7.咬合機能について、8.EQ-5D、9.WOMAC(痛み、こわばり、生活状況)、10.ロコモ25。調査日に次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、開眼片脚起立持続時間、6m歩行時間、膝伸展筋力、足趾把持力、筋肉量(タニタ製MC-190 B I A法)、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。本年度はすべての対象者の調査が終了していないため、本年度中に測定を行った462名に対し、測定結果の平均値(全体および性別・年代別)、ロコモの指標であるロコチェック、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)の該当率と、該当群/非該当群間での運動機能測定値の差を調べることに留めた。

(2) 介入調査 300名を対象として、1,200名に協力依頼文書を送付し、349名(29.1%)から参加希望の回答を得た。実施は、平成26年3月から10月を予定し、横断調査と同項目を、運動機能測定を開始時に行う。介入群には、ロコモーショントレーニング(スクワット、開眼片脚起立、踵上げ、ウォーキング)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記録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 ヶ月後、6 ヶ月後に、開始時と同様な調査を行う。

(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。

予防については

下方研究では、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。2) 測定項目

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の筋重量を身長二乗で除した 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次調査時で全対象者より早朝血液から、総テストステロン (TT)、遊離テストステロン (FT) 濃

度を測定。また、455名より性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 濃度を測定。血中 SHBG、TT およびアルブミン濃度を基に cFT 濃度を算出。テストステロン濃度カットオフポイントは40代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。3) 解析方法 10年の縦断データを用いて、サルコペニア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 NILS-LSA の第1次と第5時調査の両方に参加し、データ欠損の無い40歳以上女性430名を対象とした。2) 測定項目 四肢筋量 上述のように SMI を算定し、サルコペニアのカットオフポイントは SMI 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次調査時で全対象者の血液から、TT、FT 濃度を測定。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 (Low, Middle, High 群)。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 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、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 上述の通り テストステロン 早朝血液から、TT、SHBG、アルブミン濃度を測定し、cFT 濃度を算出。血中リンパ球より DNA を抽出し、PCR にて増幅後、DNA シーケンサーにより AR-CAG リピート数 (rs4045402) を測定。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、本研究の対象は、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同意が得られ参加者登録した 3,040 人 (男性 1,062 人、女性 1,978 人) で、いずれのコホートも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拡大させ、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 握力計を用い、下肢筋力は簡易筋力測定・訓練器を用いて左右下肢筋力を測定し、強い方を筋力とした。一方、筋量はタニタ製体組成計による四肢筋量測定を行い多い方を対象者筋量とした。その他調査項目は、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、大府市在住 65 歳以上高齢

者と名古屋市在住 70 歳以上高齢者 10,331 名を対象に、筋力、筋量、歩行機能进行评估し、要介護認定者を除外し、筋力、歩行機能、筋量の全測定に参加した 9735 (男性: 4749、女性: 4986 名)でサルコペニア有症率を算出した。サルコペニア判定には the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) の提唱アルゴリズムを用いた。このアルゴリズムでは歩行速度(0.8 m/s)以外のカットオフ値が明記されていないため、筋量(skeletal muscle index: SMI)と握力はYoshida et al (2012)報告を参考にし、握力は男性 28.8kg 以下、女性 8.2kg 以下を筋力低下とし、筋量は男性 7.09kg/m² 以下、女性 5.91 kg/m² 以下を筋量低下とした。身体組成は、多周波体組成計にて全身と部位別の筋脂肪量を測定し、四肢筋量を身長 2 乗で補正した SMI で評価した。握力は利き手の最大値を採用し、歩行速度は 2.5m 歩行路に 2.0m の加速減速路を設けた歩行路を通常速度で 5 回歩き、平均速度(m/s)を算出した。手段的 ADL は基本チェックリスト 5 項目(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)を用いた。手段的 ADL 低下を従属変数、サルコペニアと潜在的交絡因子(年齢、性別、高血圧、脳血管疾患、心臓病、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症)を独立変数に投入した多重ロジスティック回帰分析で、手段的 ADL 低下とサルコペニアの関連性を検討した。

(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、H24 年度板橋区女性

575 人、H25 年度板橋区女性 638 人、H23 年度草津町 288 人（男性 107 人、女性 181 人）、H24 年鳩山町 277 人（男性 138 人、女性 139 人）、合計約 1,778 人を対象に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、痛み、既往歴等々）体力（筋力、歩行機能、バランス能力）、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。選定基準は、体脂肪率上昇：男性 49 人(20.0%)、女性 504 人(33.0%)、筋肉量減少：男性 69 人(28.2%)、女性 305 人(19.9%)、体力：通常歩行速度低下：男性 23 人(9.4%)、女性 301 人(20.1%)、握力低下：男性 67 人(27.7%)、女性 279(19.5%)より作成した。

（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、個人情報の管理、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。

治療については

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 30kg 女 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 0.5μg、対照群にアルファカルシドール 0.5μg 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。

細井研究では、対象：研究内容の説明を受け、書面にて同意を得たいずれも20歳の健常男性97名と健常女性92名。代謝性疾患は除外項目とした。血液生化学検査：空腹時の静脈血を用いて、血中ビタミンK濃度、血清インタクトオステオカルシン(intact OC)、低カルボキシル化オステオカルシン(undercarboxylated OC, ucOC)、骨型アルカリホスファターゼ(BAP)を測定した。GGCX 遺伝子多型タイピング：GGCX

遺伝子多型は、R325Q(974G>A)(dbSNP: rs699664)についてタイピングした。全血から抽出したDNAを用いて当該領域をPCRによって増幅したものについてダイレクトシーケンスを行った。食事調査：採血直前の3日間の食事記録に基づいて熟練した管理栄養士が食事調査を行い、確立されたソフトウェアを用いて摂取栄養素量を算定した。統計学的解析：対象集団全体、または遺伝子型でわけたグループ別に血中の生化学パラメーターと摂取ビタミンK量との関連を検討した。

(倫理面への配慮) 研究の倫理的側面については日本女子大学における倫理委員会にて審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

橋本研究では、不死化ヒト筋細胞の培養：ヒトテロメラーゼ遺伝子、ヒトCDK4R24C遺伝子、ヒトcyclin D1遺伝子を導入・発現させ、未分化ヒト筋細胞を分化能保持したまま不死化した。本研究では、42歳女性骨格筋由来の不死化ヒト筋細胞クローンHu5/KD3を用いた。不死化ヒト筋細胞はI型コラーゲン塗布の培養皿に播き、37°C 10% CO₂の気相下で静置培養。培養液はPrimary myocyte growth medium (pmGM)を用い、筋分化誘導の場合は2x10⁵細胞を培養皿に播き、2日後に培地をPrimary myocyte differentiation medium (pmDM)に交換し4-6日間培養した。筋分化誘導、分化マーカー、増殖マーカーの検出：細胞を4%パラフォルムアルデヒドで固定後、分化マーカー-myosine heavy chain(MyHC)に対するモノクローナル抗体(MF20)かトロポニンT抗体と反応後、HRPかFITC標識二次

抗体と反応させた。核は DAPI あるいはヘマトキシリンによって対比染色した。BrdU の取り込みによる DNA 合成細胞の検出：Hu5/KD3 を 10 μ M BrdU を含む培地中で 4 時間標識し PFA 固定後、塩酸処理、中和処理後、抗 BrdU 抗体と反応。Cy3 標識二次抗体によって BrdU 陽性核を検出し、DAPI 染色による全核数に対する割合を算出した。イムノプロット解析：細胞を PBS で洗浄後、1% SDS in HEPES-buffered saline で溶解。細胞溶解液を SDS-PAGE で分離後、PVDF メンブレンに転写。メンブレンは特異抗体と incubation 後、アルカリ性フォスファターゼ標識二次抗体と反応させ、BCIP/NBT を基質とした発色法により特異的タンパク質を検出。

(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

診断については

宮地研究では、参加者の年齢中央値は 63 歳であった。サルコペニア該当者は男性 9.8%、女性 7.8% で、体重、BMI、下腿最大周囲長が有意に低く、年齢が有意に高かった。男性(左)と女性(右)の下腿最大周囲長と四肢筋量(上)との関係、ならびに下腿最大周囲長と四肢筋量指数(下)との関係は、男性では相関係数が 0.8 を超える高い相関が見られ、女性では 0.7 程度の中等度の相関が見られた。下腿最大周囲長によるサルコペニア診断の ROC 分析の結果で、

ROC 曲線下面積は男性 96%、女性 82% であった。感度と特異度は男性 0.91 と 0.90、女性 0.82 と 0.72 で、カットオフ値は男性 34.1cm、女性 32.8cm であった。

重本研究では、1. 老齢マウス下肢骨格筋は骨格筋間で筋萎縮の様式が異なる。若齢(8カ月齢)・老齢マウス(32カ月齢)から、老齢マウスの下肢骨格筋において筋重量及び体重補正筋重量の顕著な減少を認めた。加齢性筋萎縮は、筋線維数減少と筋線維面積低下に起因するとされるが、老齢マウスの筋萎縮様式を HE 染色によって解析した。老齢マウスひらめ筋では筋線維数減少に起因し、長趾伸筋腓腹筋では筋線維面積低下に起因し、前脛骨筋では筋線維数減少と筋線維面積低下に起因した筋萎縮であることが判明し、老齢マウス下肢骨格筋では骨格筋間で筋萎縮様式が異なることを明らかにした。2. 老齢マウス下肢骨格筋は筋線維タイプ特異的に筋萎縮様式が異なる。加齢性筋萎縮は速筋線維(Type2B fiber)選択的におきるとされるが、マウス下肢骨格筋で筋線維タイプに対する免疫組織染色法により、各筋において筋線維タイプ特異的に筋萎縮様式が異なることが判明した。筋線維数変化は、長趾伸筋で Type2B fiber 減少し、ひらめ筋・前頸骨筋・腓腹筋で Type2A fiber が減少していた。一方で速筋優位筋(長趾伸筋、前頸骨筋、腓腹筋)では共通して Type2B fiber 特異的筋線維面積低下を示した。3. ミトコンドリア機能の変化 加齢に伴うミトコンドリア機能異常がサルコペニア発症要因の 1 つとされており、病理学的・組織化学的に単一筋線維レベルで筋線維萎縮とミトコンドリア機能変化の因果関係をひらめ筋と長趾伸筋に絞って解析した。

ミトコンドリア機能指標としてミトコンドリア呼吸鎖複合体 活性を反映する COX、呼吸鎖複合体 活性を反映する NADH-TR、呼吸鎖複合体 活性を反映する SDH 染色を行い、老齢マウスひらめ筋で SDH 活性は維持されていたものの COX 及び NADH-TR 活性が低下したことから、ミトコンドリア呼吸酵素活性の顕著低下が示された。ミトコンドリアバイオジェネシスやミトコンドリア呼吸機能を正に制御する PGC1 β 、PGC1 α の下流でミトコンドリア DNA 転写を促進する Tfam、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 の一部をコードする COX の mRNA 量を定量的リアルタイム PCR 法によって解析し、老齢マウスひらめ筋におけるミトコンドリア関連遺伝子発現の顕著低下を確認した。一方で、老齢マウス長趾伸筋では、ミトコンドリア呼吸酵素活性及び PGC1 の mRNA 発現量に顕著な変化は認められなかった。次に、老齢マウスの筋線維タイプ特異的筋萎縮とミトコンドリア呼吸酵素活性変化との関連性を調べ、老齢マウスひらめ筋におけるミトコンドリア呼吸酵素活性低下は、筋萎縮を呈した Type2A fiber でなく Type1 fiber 特異的に引き起こされることが示された。老齢マウス長趾伸筋では各筋線維タイプ単位でミトコンドリア呼吸酵素活性が維持されることが明らかとなった。次に、ミトコンドリア呼吸酵素活性低下とミトコンドリア蛋白質発現変化との関連を明確にするために、COX に対する特異抗体を用いた免疫組織染色を行い、ミトコンドリア蛋白質発現変化を筋線維タイプ単位で解析し、老齢マウスひらめ筋では若齢と比較して Type1、Type2A fiber 共に COX の蛍光強度が低下したが、Type1 fiber でその低下がより顕著

であった。4.ミトコンドリアの形態変化 組織化学的手法であるゴモリトリクローム変法を使った。mGT 染色はミトコンドリア機能低下に伴うミトコンドリア形態異常を光学顕微鏡的に赤紫色に染出する。老齢マウスひらめ筋で筋線維膜直下に異常集積物が観察される筋線維の増加が認められ、この集積物がミトコンドリアと予想し、mGT 染色、COX 染色、COX の免疫組織染色で、集積物はミトコンドリア呼吸酵素 COX 活性が非常に高く、ミトコンドリア蛋白質 COX の免疫組織染色像と共局在を示した。さらに定量解析の結果、sarcoplasmic mass-like fiber 出現に筋線維タイプ特異性はなく、Type1,2A fiber とともに同程度割合で病理所見が観察された。5. 解糖系酵素活性の解析 老齢マウスひらめ筋と長趾伸筋における解糖系代謝機能を解析した。解糖系代謝酵素活性の指標とされる -GPD 染色を凍結筋切片に施し、老齢マウスひらめ筋と長趾伸筋では共に -GPD 活性に顕著変化は認められず、各筋線維タイプ単位で活性が維持されることが判明した。

江頭研究では、マイクロアレイ解析によりイソプロテレノールによるビタミン D 受容体 (VDR) mRNA の発現上昇が認められた。VDR mRNA のイソプロテレノールによる上昇は、定量的 RT-PCR にても確認された。また、ウエスタンブロット解析によりイソプロテレノールによる VDR タンパクレベルの発現上昇も確認された。選択的 2 受容体活性化薬であるホルモテロールならびにフェモテロールにより同様に VDR 発現上昇が認められ、イソプロテレノールの効果が選択的 2 受容体拮抗薬 ICI118551 により遮断されることから、イソプロテレノールの効果は、

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チェックおよびロコモ度テスト 3 指標の該当率は、ロコチェック 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交互作用は 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 の有意な交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、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 μ M)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、平たく縦に延びた双極性紡錘形となり、lamellipodia形成阻害が認められた。タイムラップス観察の結果、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。ALNのレチノブラストーマ・タンパク質に対する影響：イムノプロット解析の結果、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。ALN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。ALN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 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、

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連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と、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 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示唆された。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. *Osteoporosis 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) Results of 2-year data 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-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameter, 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 of gamma-glutamyl carboxylase gene polymorphisms(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 Geriatr 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 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！病気になるしない生き方 . 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、山城由華史、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、山城由華史、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.

Geriatr Med 51: 937-940, 2013.

97) Kim H, Suzuki T, Saito K, Kim M, Kojima N, Ishizaki T, Yamashiro Y, Hosoi E, Yoshida H. Effectiveness of exercise with or without thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: A randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 57: 352-359, 2013.

98) 金憲経. サルコペニアに対する運動・栄養による介入効果. 医学の歩み. 248: 747-752, 2014.

99) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. Falls and fractures in participants and excluded non-participants of a fall prevention exercise program for elderly women with a history of falls: 1-year follow-up study. Geriatr Gerontol Int, in press.

100) Kim H, Yoshida H, Hu X, Saito K, Yoshida Y, Kim M, Hirano H, Kojima N, Hosoi E, Suzuki T. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: A cross-sectional study. NeuroUrol Urodyn, in pres.

101) Liang-Kung Chen, Li-Kuo Liu, Jean Woo Prasert Assantachai, ung-Wai Auyeung, Kamaruzzaman Shahrul Bahyah, Ming-Yueh Chou, Liang-Yu Chen, Pi-Shan Hsu, Orapitchaya Krairit, Jenny S.W. Lee,

Wei-Ju Lee, Yunhwan Lee, Chih-Kuang Liang MDe, Panita Limpawattana, Chu-Sheng Lin, Li-Ning Peng, Shosuke Satake, Takao Suzuki, Chang Won Won, Chih-Hsing Wu, Si-Nan Wu, Teimei Zhang, Ping Zeng Masahiro kishita, Hidenori Arai. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. 15: 95-101, 2013.

102) Noriko Yoshimura, Toru Akune, Saeko Fujiwara, Yoko Shimizu, Hideyo Yoshida, Go Omori, Akihiro Sudo, Yuji Nishiwaki, Munehito Yoshida, Hiroshi Shimokata, Takao Suzuki, Shigeyuki Muraki, Hiroyuki Oka, Kozo Nakamura. Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. J Bone Miner Metab. 9, 2013.

103) Takao Suzuki, Hiroyuki Shimada, Hyuma Makizako, Takehiko Doi, Daisuke Yoshida, Kengo Ito, Hiroshi Shimokata, Yukihiko Washimi, Hidetoshi Endo, Takashi Kato. A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. PLOS ONE 8(4): E61483, 2013.

104) Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Ito T, Lee S. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. Geriatr Gerontol Int, 14(suppl. 1): 46-51, 2014.

- 105) Yoshida D, Shimada H, Park H, Anan Y, Ito T, Harada A, Suzuki T. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int* (in press).
- 106) 永井久美子、小柴ひとみ、小林義雄、山田如子、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一。老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討 - 予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証 - 。日本老年医学会雑誌 51(2): 2014. In press.
- 107) Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishita, Yasuyoshi Ouchi. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. *Geriatr Gerontol Int* 14: 159-166, 2014.
- 108) 神崎恒一。サルコペニアの定義と診断法。日本医事新報 4677: 22-26, 2013。
- 109) Tanaka M, Nagai K, Koshiha H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K. Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean geriatric patient. *J Am Geriatric Soc* 61: 2234-2236, 2013.
- 110) Kumiko Nagai, Shigeki Shibata, Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba, Koichi Kozaki. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 231(2): 365-370, 2013.
- 111) Masahiro Akishita, Shinya Ishii, Taro Kojima, Koichi Kozaki, Masafumi Kuzuya, Hidenori Arai, Hiroyuki Arai, Masato Eto, Ryutaro Takahashi, Hidetoshi Endo, Shigeo Horie, Kazuhiko Ezawa, Shuji Kawai, Yozo Takehisa, Hiroshi Mikami, Shogo Takegawa, Akira Morita, Minoru Kamata, Yasuyoshi Ouchi, Kenji Toba. Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly. *JAMDA* 14: 479-484, 2013.
- 112) 木村紗矢香、山田如子、町田綾子、杉浦彩子、鳥羽研二、神崎恒一。高齢者の耳掃除と高齢者総合的機能評価。日本老年医学会雑誌 50(2): 264-265, 2013.
- 113) 長谷川浩、神崎恒一。三鷹市・武蔵野市の取り組み。日本老年医学会雑誌 50(2): 194-196, 2013.
- 114) 神崎恒一。サルコペニアと転倒 - 老年医学の立場から。Bone Joint Nerve 13(1): 83-88, 2013.

- 115) Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study Bone 52: 516-23, 2013.
- 116) Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and Women: A Longitudinal Cohort Study. Osteoporos Int 24: 459-466, 2013.
- 117) Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: The Wakayama Spine Study Osteoarthritis Cartilage 21: 783-8, 2013.
- 118) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: Association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: The ROAD study Osteoporos Int 24: 2775-87, 2013.
- 119) Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: The Wakayama Spine Study Osteoarthritis Cartilage 22: 104-10, 2014.
- 120) Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study Modern Rheum (in press).
- 121) Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of Dietary Intake with Joint Space Narrowing and Osteophytosis at the Knee in Japanese Men and Women: The ROAD Study Modern Rheum (in press).
- 122) Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Tanaka S, Takahashi I, Fujiwara S. Prevalence, Incidence, and Progression of Lumbar Spondylosis by Gender and Age Strata Modern Rheum (in press).
- 123) Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R,

Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T. Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: A 3-year follow-up of the ROAD study Osteoporos Int (in press).

124) Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, 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).

125) 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).

126) Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. Osteoporos Int (in press)

127) Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. Geriatr Gerontol Int (in press)

128) Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. J Orthop Sci (in press)

2.学会発表

1) 原田敦. 骨粗鬆症と転倒リスクから考える骨折予防. 高知県整形外科医会学術講演会. 2013年4月11日. 高知

2) 原田敦. 転倒と骨折 - リスク診断とその治療 - . 健康長寿医療フォーラム in 名古屋 2013. 2013年4月13日. 名古屋

3) 原田敦. 大腿骨近位部骨折健側の骨補強法開発. 第39回日本骨折治療学会. 2013年6月29日. 久留米

4) 原田敦. ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症. 骨粗鬆症治療フォーラム. 2013年7月17日. 名古屋

- 5) 原田敦．高齢化に伴う機能低下に備えるロコモティブシンドロームの予防等．健康運動指導士登録更新講習会．2013年8月3日．名古屋
- 6) 原田敦．加齢に伴う骨と筋肉の減少 - 骨粗鬆症とサルコペニア - ．第20回記念日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会 “前田利家” ランチョンセミナー．2013年9月6日．名古屋
- 7) 原田敦．サルコペニアの現況と今後．第5回北勢整形外科懇話会．2013年9月11日．四日市
- 8) 原田敦．転倒と骨折の予防．第3回知多Primary Care研究会．2013年9月19日．半田
- 9) 原田敦．転倒とサルコペニア．転倒予防医学研究会10周年記念 市民健康セミナー 明るく 元気に いきいきと - 楽しく運動、しっかり栄養 - ．2013年9月29日．東京
- 10) 原田敦．転倒予防を視野に入れた骨粗鬆症治療．転倒予防医学研究会第10回研究集会 ランチョンセミナー2 転倒・骨折予防のために 治療からシームレスなケアを．2013年10月6日．東京
- 11) 原田敦．サルコペニア．CBCテレビ「イッポウ」18:15-18:40．2013年10月7日．名古屋
- 12) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、笠井健広、伊藤定之、根本哲也、萩野浩．大腿骨近位部骨折対側の骨補強法開発：骨粗鬆症の手術療法の試み．第15回日本骨粗鬆症学会．2013年10月11日．大阪
- 13) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝．アレンドロネートには筋量も増加させる可能性がある．第15回日本骨粗鬆症学会．2013年10月12日．大阪
- 14) 原田敦．加齢に伴う筋肉減少症－サルコペニアの現況－．第3回運動器抗加齢医学研究会．2013年11月16日．東京
- 15) 原田敦．ロコモティブシンドロームとは～いつまでも自分の足で歩くために～．武豊町保健センター 第31回健康教育講演．2013年11月21日．武豊町
- 16) 原田敦．サルコペニアの現状と今後．第25回日本老年医学会中国地方会 教育企画．2013年11月23日．岡山
- 17) 原田敦．高齢者の転倒について．名古屋テレビ ドデスカ！．2013年11月29日．名古屋
- 18) 原田敦．サルコペニアの現状 - ロコモティブシンドロームや虚弱との関連も含めて - ．第28回日本臨床リウマチ学会．2013年12月1日．千葉
- 19) 原田敦．転倒と骨折．CBCテレビ「イッポウ」16:50-19:00．2014年1月13日．名古屋

- 20) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 三重県医師会 スポーツ医学研修会. 2014年2月2日. 津
- 21) 原田敦. 加齢性筋肉減少症-サルコペニアについて. H26 札幌市整形外科医会学術講演会. 2014年2月8日. 札幌
- 22) 原田敦. 高齢者の転倒予防. 第14回介護保険に関する懇話会 豊田加茂医師会. 2014年2月27日. 豊田
- 23) 根本哲也、久保田怜、原田敦. 骨補強効果のコンピュータシミュレーションによる評価. 第8回日本CAOS研究会. 2014年3月7日. 横浜
- 24) 原田敦. 大腿骨近位部骨折の予防. 上飯田アーバン. 2014年3月8日. 名古屋
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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. ロコチェック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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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交互作用 - 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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。

34) 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回日本老年社会学会大会、大阪、2013年6月6日。

35) 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. Seoul, June 27, 2013.

36) 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. Seoul, June 27, 2013.

37) 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. Seoul, June 25, 2013.

38) 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. Seoul, June 25, 2013.

39) 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. Seoul, June 26, 2013.

40) 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。

41) 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。

42) 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.

43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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。
- 46) 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。
- 47) 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。
- 48) 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。
- 49) 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。
- 50) 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。
- 51) 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。
- 52) 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。
- 53) 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.
- 54) 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。

- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 永田有希、橋本有弘. ディシェンヌ型筋ジストロフィー由来ヒト筋細胞に特異的な「NotchとNF-kappaBのクロストーク」は、増殖・分化能の低下に関与する. 第27回日本整形第36回日本分子生物学会 2013.12、神戸.
- 59) 塩見浩介、橋本有弘. グルココルチコイドは、ヒト筋細胞を酸化ストレスから防御する. 第36回日本分子生物学会 2013.12、神戸.
- 60) Naohiro Hashimoto. Glucocorticoid is essential to proliferation of human myogenic cells. Myogenesis Gordon Conference July 7-12, 2013, Lucca, Italy.
- 61) Mori S, Kubo S, Kishi M, Konishi T, Shigemoto K. Elucidation of pathogenic mechanism of myasthenia gravis with MuSK antibodies using a novel murine model. 15th International congress of immunology, Milan, 2013.8.22-27.
- 62) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K. A murine model of myasthenia gravis with MuSK antibodies; effect of genetic background. Myasthenia 2013, Paris, 2013.7.1-2.
- 63) Kim H. Symposium: Interventional outcomes on chronic knee pain. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 64) Kim H. Symposium: Association between urinary incontinence and pain in community-dwelling elderly women. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 65) Kim M, Saito K, Hosoi E, Kim H, Kojima N. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and physical activity patterns in frail elderly women: A preliminary study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 66) Saito K, Ishigami A, Kishimoto Y,

Maruyama N, Obuchi S, Kim M, Yoshida H, Kim H, Hirano H, Fujiwara Y, Kojima M, Kawai H, Ihara K. Relationship between plasma carotenoid levels and physical performance among Japanese elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.

67) Kim H. Symposium: Long-term effects of an RCT intervention for sarcopenic elderly women: 4 year follow-up. 15th Japan-Korea Health Education Symposium and 61st Conference of the Japanese Society of Education and Health Science, Cheju, Korea, 8.20-21, 2013.

68) Mizohata J, Nakadomo F, Ohgawara K, Kim H, Tanaka K. New assessment of body composition by bioelectrical impedance method in Japanese children. 第15回日・韓健康教育シンポジウム兼 第61回日本教育医学会大会, 済州, 韓国, 8.20-21, 2013.

49) 金憲経. 運動主体プログラムの効果検証. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.

70) 金憲経. 都市部在住高齢女性の転倒に関連する歩行要因の検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.

71) 宮永真澄、山城由華吏、須藤元喜、仁木佳文、金憲経. 虚弱高齢女性を対象とした歩容より推定される転倒リスク式の妥当

性検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.

72) 金憲経. 虚弱高齢者の骨密度・骨格筋量低下の実態とリスク要因. 第15回日本骨粗鬆症学会, 大阪, 10.11-13, 2013.

73) 金憲経、小島成実、金美芝、吉田英世、齋藤京子、吉田祐子、平野浩彦、須藤元喜、山城由華吏、鈴木隆雄. 高齢女性におけるダイナペニクオベシティと老年症候群との関連. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.

74) 小島成実、金憲経、金美芝、吉田英世、齋藤京子、吉田祐子、平野浩彦、鈴木隆雄. 後期高齢女性におけるサルコペニアと老年症候群・体力指標との関連. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.

75) 吉田英世、金憲経、小島成実、吉田祐子、齋藤京子、金美芝、平野浩彦、岩佐一、島田裕之、鈴木隆雄. 地域在住高齢女性の基礎的運動能力からみた要介護化の危険因子の検討. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.

76) Kim M, Kim H, Yoshida H, Kojima N, Saito K, Yoshida Y, Suzuki T. Association between Sarcopenia, Obesity, and Frailty Status in Community-Dwelling Older Women. The Gerontological Society of America 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans. LA, 11.20-24, 2013.

77) 金憲経. 都市部在住後期高齢者におけ

- る歩行機能低下者の発生率と予知因子について 4 年間の縦断データを用いて . 第 15 回日本健康支援学会年次学術体会, 東京, 3.8-9, 2014.
- 78) 吉田大輔、阿南祐也、伊藤 忠、島田裕之、牧迫飛雄馬、朴 眩泰、李 相侖、土井剛彦、堤本広大、上村一貴、鈴木隆雄。生体インピーダンス値によって高齢者の四肢筋量を推定する回帰式の作成。第 48 回日本理学療法学術大会。名古屋。2013.
- 79) 神崎恒一。認知症と転倒。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.4.
- 80) 田中政道、須藤紀子、長谷川浩、神崎恒一。もの忘れセンター通院患者におけるサルコペニアの実態調査と臨床測定値に関する検討。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.5.
- 81) 長谷川浩、永井久美子、井上慎一郎、竹下実希、長田正史、里村元、田中政道、小原聡将、神崎恒一、鳥羽研二。中高年女性における脊柱矯正・柔軟体操の経年的効果(10 年次報告)。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.5.
- 82) 神崎恒一。認知症と転倒。第 24 回認知症を語る会。名古屋。2013.7.25.
- 83) 神崎恒一、金信敬。高齢者の転倒予防について。三鷹市老人クラブ連合会講演。三鷹。2013.9.13.
- 84) Koichi Kozaki。Gender Difference of Sarcopenia in Cognitive Declined Elderly . 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice-Italy, Oct 3 . 2013.
- 85) 神崎恒一。高齢アルコール依存症者の断酒による骨代謝マーカーの変動。第 14 回東京 骨・カルシウム・ホルモン代謝研究会。東京。2013.12.14.90)
- 86) 神崎恒一。認知症と転倒・骨折。医療マネージメント講演会～認知症と骨折～。高山。2013.12.20.
- 87) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: The ROAD study IOF Rome, Italy, 2013.4.17-21.
- 88) Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N The Incidence Rate and Risk Factors for Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: The ROAD Study IOF Rome, Italy, 2013.4.17-21.
- 89) Kagotani R, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Hashizume H, Yamada H, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and bone mineral density and marker of bone metabolism: the ROAD study IOF Rome,

Italy, 2013.4.17-21.

90) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura, K, Oka H, Yoshimura N: Risk Factors for Multiple Falls in Japanese Men and Women: The ROAD Study. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR), Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1.

91) Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura, K, Oka H, Yoshimura N: Prevalence of sarcopenia and its association with exercise habits in middle age and physical performance in the elderly participants of Japanese population-based cohorts: the ROAD study IOF regionals, Hong Kong, China, 2013.12.12-15.

92) 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子. 変形性腰椎症の発生率及びその危険因子 The ROAD Study : 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

93) 吉村典子、長田圭司、延與良夫、吉田宗人、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹. 頸椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定とその特徴 The ROAD Study 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

94) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹. 高すぎる骨

密度はメタボ構成要因を合併し変形性腰椎症発生リスクとなる 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

95) 橋爪洋、吉村典子、石元優々、長田圭司、阿久根徹、岡敬之、村木重之、瀧口登、山田宏、吉田宗人. 大規模住民コホートにおける腰部脊柱管狭窄症と骨粗鬆症の実態調査 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

96) 長田圭司、吉村典子、橋爪洋、石元優々、山田宏、瀧口登、南出晃人、中川幸洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉田宗人. 大規模住民コホートにおける頸髄圧迫、腰部脊柱管狭窄と歩行機能、体幹バランスとの関係 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

97) 石元優々、吉村典子、村木重之、山田宏、長田圭司、橋爪洋、瀧口登、南出晃人、岡敬之、阿久根徹、吉田宗人. 画像診断上の腰部脊柱管狭窄の有病率と有症状者の頻度について The Wakayama Spine Study 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

98) 籠谷良平、橋爪洋、山田宏、石元優々、寺口真年、吉田宗人、長田圭司、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之. びまん性特発性骨増殖症の有病率と全脊柱における前縦靭帯骨化の年代別分布 The ROAD Study 第42回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

99) 籠谷良平、橋爪洋、山田宏、石元優々、

寺口真年、吉田宗人、長田圭司、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之。びまん性特発性骨増殖症の有病率と全脊柱における前縦靭帯骨化の年代別分布 The ROAD Study 第 42 回日本脊椎脊髄病学会 沖縄市、2013.4.25-27.

100) 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子。膝における関節裂隙狭小化及び骨棘形成が QOL に与える影響 日本整形外科学会 広島、2013.5.23-26.

101) 長田圭司、橋爪洋、石元優々、山田宏、南出晃人、中川幸洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子、吉田宗人。頸椎 MRI を用いた大規模住民コホートにおける頸髄症の関連因子 日本整形外科学会 広島、2013.5.23-26.

102) 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、田中栄、川口浩、阿久根徹。血清 25(OH)D 高値は骨粗鬆症の発生リスクを低下させる一方、変形性膝関節症では増加させる：ROAD スタディ 3 年後の追跡：第 31 回日本骨代謝学会学術集会 神戸市、2013.5.30.

103) 村木重之。大規模縦断研究による変形性膝関節症の疫学 膝 OA と運動・装具療法セミナー 神戸、2013.7.5.

104) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子。変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護移行リスクを増大させる：The ROAD study：第 25 回日本運動器科学会 神戸市、

2013.7.6.

105) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子。ロコモ 5 に準じた 5 項目評価法は要介護移行予測ツールとして有用である：The ROAD study：第 25 回日本運動器科学会 神戸市、2013.7.6.

106) 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子。縦断的コホート調査による変形性膝関節症の ADL への影響 The ROAD Study：第 25 回日本運動器科学会 神戸市、2013.7.6.

107) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子。サルコペニアの有病率の解明および運動機能・中年期運動習慣との関連 The ROAD study 第 15 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2013.10.11-13.

108) 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子。変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護のリスクである The ROAD study 第 15 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2013.10.11-13.

109) 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子。縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛および ADL 障害への影響 The ROAD Study 第 15 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2013.10.11-13.

110) 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹。骨粗鬆症の病態 骨粗鬆症の疫学 地域住民コホート

ROAD の追跡 日本整形外科基礎学会 千葉、
2013.10.19.

111) 村木重之. 変形性股関節症の有病率
および股関節痛との関連 The ROAD
Study— 日本股関節学会 広島、
2013.11.29-30.

112) 村木重之. 変形性膝関節症の定量評
価：The ROAD Study 膝 OA と運動・装具療
法セミナー 福岡、2014.1.31.

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

1) 特願 2013-221037 「筋幹細胞又は筋芽
細胞、及びそれを用いた代謝変換に関与
する物質のスクリーニング方法、及びス
クリーニング方法によって得られた物質
を含む医薬組成物」(重本和宏)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

サルコペニアに対するビスホスホネートの有効性の検証

研究分担者 原田 敦

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 副院長・先端診療部長

研究要旨

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 30kg 女 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た。

A. 研究目的

2010 年の European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP と略) のコンセンサスで、ようやくサルコペニアの定義と診断が整理された。しかしながら、サルコペニアと診断されても、治療に関しては、運動や栄養が有効とされているものの、薬剤に関しては、有効性および安全性について、十分なエビデンスを有するものはいまだに存在しないため、その開発が待たれている。

我々の昨年度までの骨粗鬆症患者データベースを用いた研究において、骨粗鬆症薬アレンドロネートは、後ろ向きで無作為化のない解析結果であるが、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を誇るアレ

ンドロネートにサルコペニアに対する効果もあるならば、その治療的有益性は高い。もちろん、この薬剤が本当にサルコペニアに有効であるかを検証するには、最新の診断基準によって診断されたサルコペニア患者に、治療の有効性に対する評価項目として、筋肉量だけではなく、最新の定義にある筋力や歩行速度を含めた前向きは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。

B. 研究方法

対象

骨粗鬆症とサルコペニアを合併している患者

・選択基準：次ぎのすべてを満たす者

1. 50 歳以上の患者 (性別、入院/外来は問わない)

2. 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。

3. サルコペニアに関しては、下記基準値*を用いた EWGSOP の診断アルゴリズム (歩行速度と握力でスクリーニングし、骨格筋指標で最終判定する) でサルコペニアと診断された者 (図 1)

*サルコペニアの診断における基準値は、骨格筋指標については、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、通常歩行速度については、1.0m/s 未満 (Morley2011)、握力については、男 30kg 女 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。なお、前述の骨粗鬆症患者データベースでは骨粗鬆症患者の 45% がサルコペニアの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。

除外基準

1. 身体バランス機能に影響する薬剤投与中 (向精神薬、筋肉増強剤等)
2. 8 週以内に骨代謝に影響する薬剤を投与した者 (骨粗鬆症薬、性ホルモン剤、ステロイド剤等)
3. 運動機能低下をきたす疾患に罹患した者 (関節リウマチ、パーキンソン病、重度四肢麻痺等)
4. 認知症のため、運動機能評価など本試験遂行が困難と判断される者
5. ビスホスホネート剤又はビタミン D 剤に過敏症既往やその他の理由で投与が望ましくない者
6. 肝機能・腎機能・心機能の重度の低下

がある者

7. 本研究参加が望ましくないと担当医が判断した者

方法：(図 2)

・ デザイン：多施設共同無作為対照比較試験 (RCT)

・ 手順：標準的な骨粗鬆症の薬剤治療を実施して、骨への効果を評価すると同時に、筋肉への効果も評価する。

本試験の説明に同意を得た後に下記のようなスクリーニング検査を行う。選択基準に合致する者を封筒法にて無作為に 50 名ずつの介入群と対照群に分け、次ぎのような開始時検査を施行後、骨粗鬆症治療薬として、介入群にはアレンドロネート 35mg とアルファカルシドール 0.5 μg、対照群にはアルファカルシドール 0.5 μg の投与を開始する。試験中観察項目を確認しながら、6 ヶ月で中間評価を行い、12 ヶ月で最終評価を実施して終了し、2 群間でアウトカムを比較する。

スクリーニング検査：二重エネルギー X 線吸収 (DXA) 法で測定する骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度

開始時検査：立ち上がり・2 ステップテスト・ロコモ指数 25 (表)、胸椎腰椎 XP、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

中間評価：骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

最終評価：骨密度と骨格筋量指標、握力、通常歩行速度、ロコモ指数 25、胸椎腰椎 XP、血液検査 (iPTH、NTX、BAP、CPK、CRP、GH、Ca)

試験中観察項目：コンプライアンス、転

倒、有害事象

・主要評価項目：骨格筋量指標、握力、通常歩行速度

・副次評価項目：骨密度（腰椎、大腿骨近位）、ロコモ指数 25、転倒率、一般安全性

実施場所

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（2008年10月修正）」および「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号改正版、平成21年4月1日施行）」を遵守し、被験者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報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。

C. 研究結果

上記の臨床試験が開始された。本研究計画の原案は、サルコペニアの診断における基準値のうち、骨格筋指標については、日本人基準値で簡単に合意されたが、通常歩行速度については、EWGSOPの0.8m/s未満とMorleyの1.0m/s未満のどちらを選択するか、さらに、握力については、日本人案として、男性:24kg 女性:14kg(鈴木隆雄ほか、介護予防完全マニュアル、2004)未満、あるいはEWGSOPの男30kg 女20kg未満(Laurentani2003)のどちらを選択するか、議論を重ね、通常歩行速度は0.8m/s未満は相当遅い状態のため、通院可能な患者では限られるだろうという予想や、介入をするという判断を1.0m/s未満ですることが推奨されていることなどを合わせて、1.0m/s未満と決定された。また、握力は、ROAD Studyでも男30kg 女20kg未満でスタートしていること等から、この値を採用した。

また、研究計画の原案は、本研究の申請時に想定されていた200例を予定例数としていたが、次ぎのような根拠で症例数の見直しを行った。まず、Effect sizeの見積りは、前述した我々の後ろ向きの先行研究では、アレンドロネート投与群(199名)とコントロール群(233名)の1年後の四肢筋肉の変化量は、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と推定された。この四肢筋肉の変化量のEffect size0.29に加えて、有意水準を両側5%、検出力

80%として、t 検定で群間比較を行う必要症例数は、各群 44 名となる。脱落率を 10%前後と見積もると、目標症例は各群 50 名(計 100 名)が必要とされると推定された。これらの結果から、本研究では、申請時の 200 例を 100 例に変更することとした。

また、この先行研究で、アレンドロネート投与群で使用されたアレンドロネートの種類は、週 1 回の 35mg のみの者、毎日の 5mg のみの者、両方使用した者がそれぞれ、91 名、102 名、5 名で、骨格筋量指標の変化は 35mg を受けた者で $0.087\text{kg}/\text{m}^2$ 、5mg を受けた者で $0.000\text{kg}/\text{m}^2$ と両者間で差はなかった。同様に、四肢骨格筋量の変化も 35mg を受けた者で $243 \pm 1353\text{g}$ 、5mg を受けた者で $-5 \pm 1160\text{g}$ と両者間で差はなく、毎日製剤と週 1 回製剤のどちらの使用でも構わないと判断された。

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 名が今後、登録予定で待機中である。

D. 考察

超高齢社会を迎え、何歳になっても自らの足で歩行できること、すなわち、移動能力を持ち続ける事の価値はいつそう高まっている。この移動能力を支えるのが、筋肉であることは、以前から広く知られており、高齢になって起こる足腰の衰

えは、筋肉が年とともに弱くなるからだと社会一般的にも理解されてきた。このような加齢に伴う筋肉の衰えに対して、医学的には、1988 年に筋肉の加齢に伴う減少をサルコペニア(筋肉減少症)と呼称することが提案され、以後普及して一般化しつつあり、このサルコペニアが高齢者の身体的フレイルティに深く関連すると位置づけられてきた。ただ、サルコペニアの定義に関しては、1998 年に「意図しない骨格筋量の減少」とされ、長くそれに従ってきたが、筋肉の量だけでは、歩行速度などの移動能力を説明しきれないという研究も多く、定義の見直しが必要とされたが、その国際的合意が得られたのは最近で、2010 年の EWGSOP のコンセンサスで、「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である」と定義された。さらに、診断に関しても、筋肉量単独で行うやり方から、歩行速度、握力のスクリーニングを経て筋肉量で診断するアルゴリズムへの変更も決定された。

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決して珍しくなく、転倒による大腿骨近位部骨折は、その合併がもたらす最悪のイベントの一つと捉えることができる。アレンドロネートは、骨量増加作用によって大腿骨近位部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治療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。

アレンドロネートで筋肉量が改善する機序に関して、次のような仮説が考えられる。第一は、直接作用である。ALN が、まだ知られていない筋幹細胞や筋細胞への直接的な薬理作用によって、筋細胞を増殖させたり、筋肉代謝を活性化するという可能性である。まず、アレンドロネートの筋芽細胞への直接効果については、我々の最近の筋芽細胞に関する検討によれば、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を得ており、直接作用が主体となっている可能性もあるが、第二は、間接作用の方がより実際に近いと考えられる。アレンドロネートはよく理解されている破骨細胞の抑制を中心とした骨代謝への係わりで作用し、そこから二次的に筋肉の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を低下させると、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を投与した場合と同様な上昇を起こすと報告されており、上述したようなビタミン 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。

E. 結論

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。

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) 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.

2. 学会発表

1) 原田敦 . 骨粗鬆症と転倒リスクから考える骨折予防. 高知県整形外科医会学術講演会. 2013年4月11日. 高知

2) 原田敦 . 転倒と骨折 - リスク診断とその治療 -. 健康長寿医療フォーラム in 名古屋 2013. 2013年4月13日. 名古屋

3) 原田敦 . 大腿骨近位部骨折健側の骨補強法開発. 第39回日本骨折治療学会. 2013年6月29日. 久留米

4) 原田敦 . ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症. 骨粗鬆症治療フォーラム. 2013年7月17日. 名古屋

5) 原田敦 . 高齢化に伴う機能低下に備えるロコモティブシンドロームの予防等. 健康運動指導士登録更新講習会. 2013年8月3日. 名古屋

6) 原田敦 . 加齢に伴う骨と筋肉の減少 - 骨粗鬆症とサルコペニア -. 第20回記念日本脊椎・脊髄神経手術手技学会学術集会 “前田利家” ランチョンセミナー. 2013年9月6日. 名古屋

7) 原田敦 . サルコペニアの現況と今後. 第5回北勢整形外科懇話会. 2013年9月11

日. 四日市

8) 原田敦 . 転倒と骨折の予防. 第3回知多Primary Care研究会. 2013年9月19日. 半田

9) 原田敦 . 転倒とサルコペニア. 転倒予防医学研究会 10周年記念 市民健康セミナー 明るく元気にいきいきと - 楽しく運動、しっかり栄養 -. 2013年9月29日. 東京

10) 原田敦 . 転倒予防を視野に入れた骨粗鬆症治療. 転倒予防医学研究会第10回研究集会 ランチョンセミナー2 転倒・骨折予防のために 治療からシームレスなケアを. 2013年10月6日. 東京

11) 原田敦 . サルコペニア. CBC テレビ「イッポウ」18:15-18:40. 2013年10月7日. 名古屋

12) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、笠井健広、伊藤定之、根本哲也、萩野浩. 大腿骨近位部骨折対側の骨補強法開発: 骨粗鬆症の手術療法の試み. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月11日. 大阪

13) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝. アレンジメントには筋量も増加させる可能性がある. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013年10月12日. 大阪

14) 原田敦 . 加齢に伴う筋肉減少症 - サルコペニアの現況 -. 第3回運動器抗加齢医学研究会. 2013年11月16日. 東京

15) 原田敦. ロコモティブシンドロームとは～いつまでも自分の足で歩くために～. 武豊町保健センター 第31回健康教育講演. 2013年11月21日. 武豊町

16) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 第25回日本老年医学会中国地方会 教育企画. 2013年11月23日. 岡山

17) 原田敦. 高齢者の転倒について. 名古屋テレビ ドデスカ!. 2013年11月29日. 名古屋

18) 原田敦. サルコペニアの現状ーロコモティブシンドロームや虚弱との関連も含めてー. 第28回日本臨床リウマチ学会. 2013年12月1日. 千葉

19) 原田敦. 転倒と骨折. CBC テレビ「イッポウ」16:50-19:00. 2014年1月13日. 名古屋

20) 原田敦. サルコペニアの現状と今後. 三重県医師会 スポーツ医学研修会. 2014年2月2日. 津

21) 原田敦. 加齢性筋肉減少症-サルコペニアについて. H26 札幌市整形外科医会学術講演会. 2014年2月8日. 札幌

22) 原田敦. 高齢者の転倒予防. 第14回介護保険に関する懇話会 豊田加茂医師会. 2014年2月27日. 豊田

23) 根本哲也、久保田怜、原田敦. 骨補強

効果のコンピュータシミュレーションによる評価. 第8回日本 CAOS 研究会. 2014年3月7日. 横浜

24) 原田敦. 大腿骨近位部骨折の予防. 上飯田アーバント. 2014年3月8日. 名古屋

H.知的財産の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1 サルコペニア診断アルゴリズム

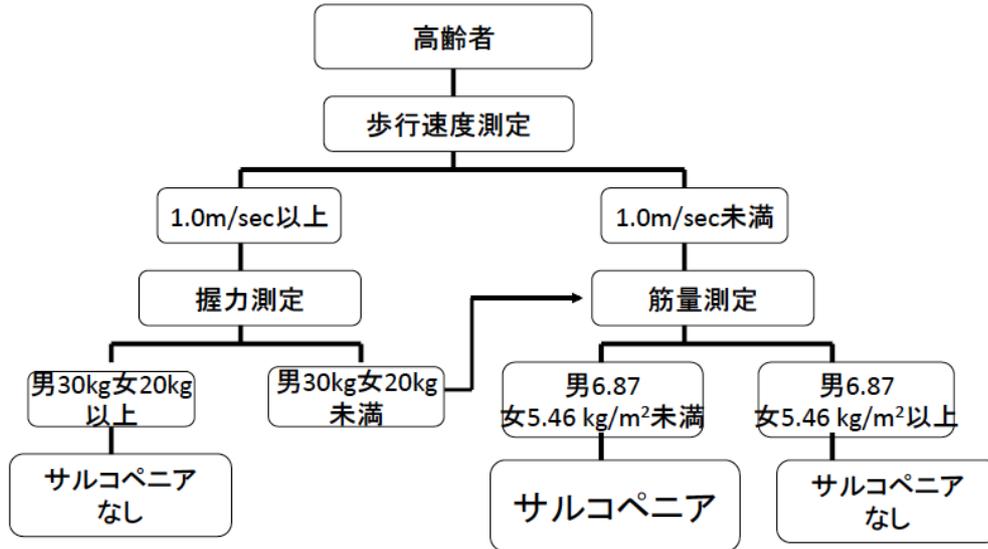


図2 臨床試験の流れ

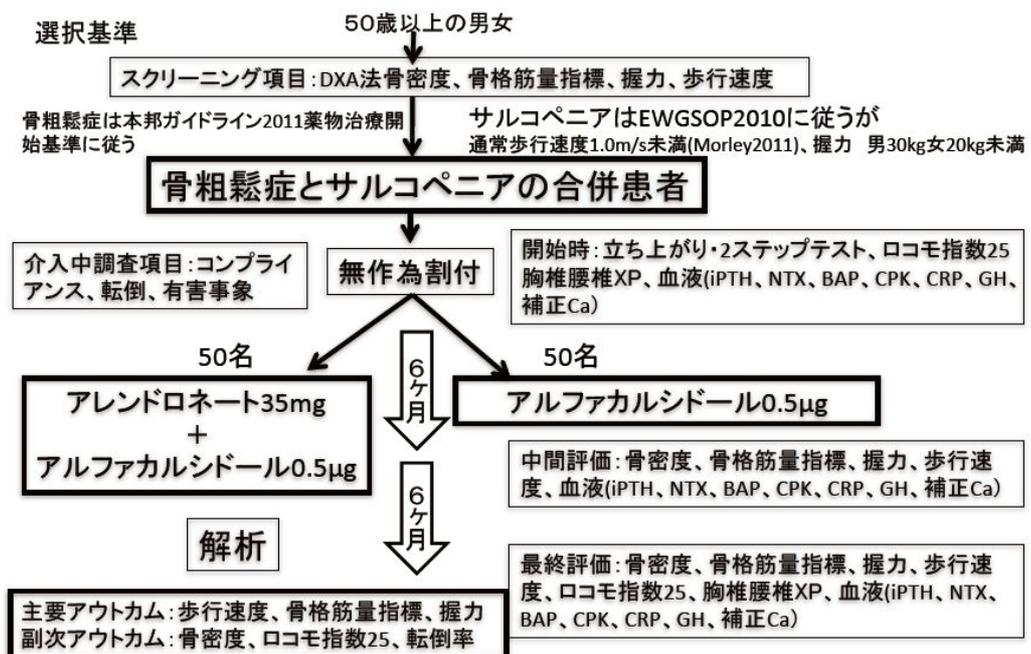


表 ロコモテスト基準値

- 立ち上がりテスト

50-69歳	片脚	40cm
70歳以上	両脚	10cm

- 2ステップテスト

	男性	女性
50-59歳	1.56未満	1.48未満
60-69歳	1.53未満	1.45未満
70-79歳	1.42未満	1.36未満

- ロコモ25

	点数
50-59歳	7.6点以上
60-69歳	9.7点以上
70-79歳	12.8点以上

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

骨粗鬆症患者の体組成と薬物治療による変化における脂溶性ビタミンの役割
ビタミンKの作用における個人差に関する検討

研究分担者 細井孝之 国立長寿医療研究センター 先端診療部 客員研究員

研究要旨

骨粗鬆症治療薬としても用いられているビタミンKは血液凝固系以外にも多様な生体機能に影響を及ぼすことが知られている。近年筋肉細胞にもビタミンK依存性蛋白質の遺伝子が発現されていることが示唆された。今回の研究はビタミン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を検討した。

A. 研究目的

骨粗鬆症の治療薬は骨代謝のみならず多方面の生体機能に作用することが注目されている。中でも骨格筋に対する望ましい作用を骨粗鬆症治療薬が備えていることが確認されれば、転倒予防効果が期待されることになり、骨粗鬆症薬物療法の目的である骨折発生予防をさらに推し進める可能性が示唆されることになる。ビタミンKは血液凝固に必要なビタミンとして発見されたが、近年は骨代謝に対する作用が注目され、骨粗鬆症治療薬として認可されて久しい。さらに最近、筋肉細胞内にビタミンK依存性蛋白質の遺伝子発現が見いだされ(Zderic TW and Hamilton MT 2012)、骨粗鬆症治療薬としてのビタミンKが筋肉にも作用することが示唆された。我々はビタミンKが補酵素として働くところのガンマカルボキシラーゼ(GGCX)をコードする遺伝子に機能的遺伝子多型性(SNP) GGCX 8762 G>A 遺伝

子多型を見出しており(Bone 2007)、この多型性がビタミンKの作用における個人差に結びつきうることを報告した。本研究はこの機能的 SNP がビタミンKの作用における個人差に関連するかを検討することを目的とした。

本研究は日本女子大学家政学部五関正江教授とそのグループとの共同研究として行われた。

B. 研究方法

対象：研究内容の説明を受け、書面にて同意を得たいずれも20歳台の健常男性97名と健常女性92名。代謝性疾患は除外項目とした。

血液生化学検査：空腹時の静脈血を用いて、血中ビタミンK濃度、血清インタクトオステオカルシン(intact OC)、低カルボキシル化オステオカルシン(undercarboxylated OC, ucOC)、骨型アルカリホスファターゼ(BAP)を測定

した。

GGCX 遺伝子多型タイピング：GGCX 遺伝子多型は、R325Q(974G>A)(dbSNP:rs699664)についてタイピングした。全血から抽出した DNA を用いて当該領域を PCR によって増幅したものについてダイレクトシーケンスを行った。

食事調査：採血直前の3日間の食事記録に基づいて熟練した管理栄養士が食事調査を行い、確立されたソフトウェアを用いて摂取栄養素量を算定した。

統計学的解析：対象集団全体、または遺伝子型でわけたグループ別に血中の生化学パラメーターと摂取ビタミンK量との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究の倫理的側面については日本女子大学における倫理委員会で審議され、研究参加からは書面による承諾を得た。

C. 研究結果

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。

D. 考察

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摂取量および血中メナキノン(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。

E. 結論

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示唆された。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。

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

- 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.
- osteoporosis in young adults. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.4. p. 646-654.
- 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
 - 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-specific alkaline phosphatase activity, biochemical parameter, and functional phosphatase gene in a Japanese population. Asia Pac J Clin Nutr. Vol.22, No.1. p.160-165. 2013.
 - 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
- 2.学会発表
なし
- H.知的財産の出願・登録状況
- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

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

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 Gerontol 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。

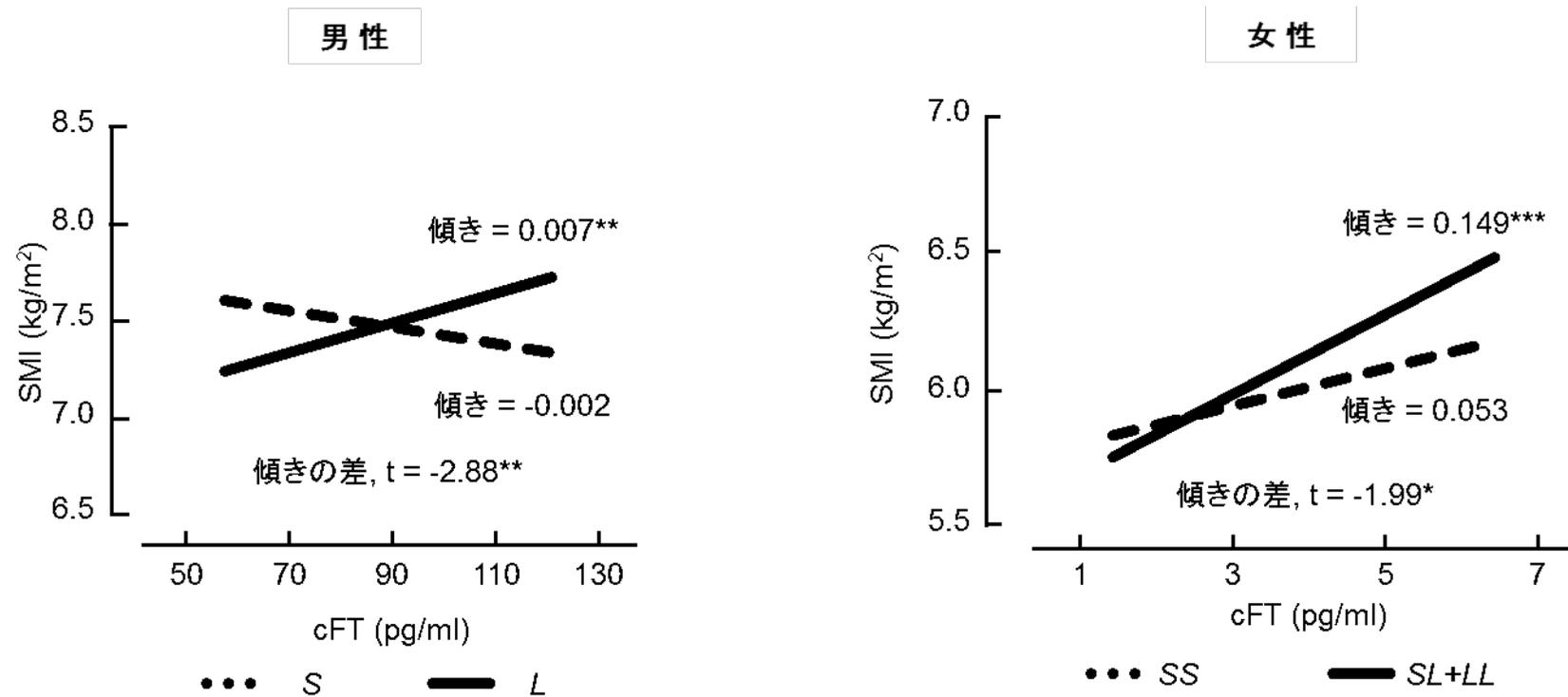
モデル 1: 調整因子なし

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

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

研究分担者 橋本 有弘

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 研究所 再生再建医学研究部長

研究要旨 独自に樹立した不死化ヒト筋細胞を用いて、骨粗鬆症治療薬アレンドロネートの、ヒト筋細胞に対する直接作用を解析した。アレンドロネートは、ヒト未分化筋細胞の増殖、遊走および筋分化を阻害した。しかし、最終分化した筋管細胞の生存および分化形質の発現には、影響を与えなかった。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

不死化ヒト筋細胞の培養

ヒトテロメラーゼ遺伝子、ヒト CDK4R24C 遺伝子およびヒト cyclin D1 遺伝子を導入・発現させることによって、未分化ヒト筋細胞を、分化能を保持したまま不死化した。本研究では、42歳女性の骨格筋に由来する不死化ヒト筋細胞クローン Hu5/KD3 を解析に用いた。不死化ヒト筋細胞は、I 型コラーゲンを塗布したプラスチック培養皿に播き、37℃、10%CO₂ の気相下で静置培養した。培養液は、Primary myocyte growth medium (pmGM) [20% FCS, 2% Ultrosor G (Biosepra, PALL) in high-glucose (4.5 g/ml) DMEM] を用いた。筋分化を誘導する場合は、2x10⁵細胞を 90-mm 培養皿に播き、2 日後に培地を Primary myocyte differentiation medium (pmDM) [2% FCS, 5 µg/ml holo-transferrin (bovine), 10 µg/ml insulin, 10 nM selenite in hDMEM] に交換し、4-6 日間培養した。

筋分化の誘導および分化マーカーおよび増殖マーカーの検出

細胞を、4%パラフォルムアルデヒド(PFA)で固定した後、分化マーカー-myosine heavy chain(MyHC)に対するモノクローナル抗体(MF20)あるいはトロポニンTに対する抗体と反応させた後、さらに HRP あるいは FITC 標識二次抗体と反応させた。核は DAPI あるいはヘマトキシリンによって対比染色した。

BrdU の取り込みによる DNA 合成細胞の検出

Hu5/KD3 を 10 µM BrdU を含む培地中で 4 時間標識し、PFA で固定後、塩酸処理、中和処理の後、抗 BrdU 抗体と反応させた。Cy3 標識二次抗体によって BrdU 陽性核を検出し、DAPI 染色による全核数に対する割合を算出した。

イムノプロット解析

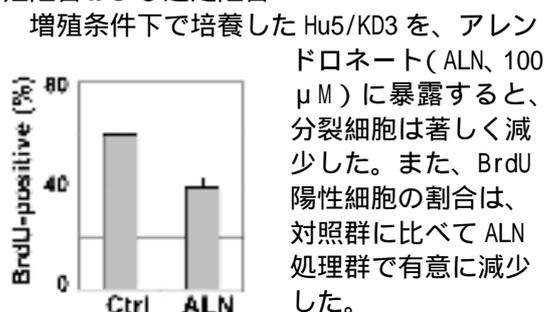
細胞を PBS で洗浄した後、1%SDS in HEPES-buffered saline で溶解した。細胞溶解液を SDS-PAGE (和光純薬、SuperSepAce) で分離後、PVDF メンブレンに転写した。メンブレンは、特異抗体と incubation した後、アルカリ性フォスファターゼ標識 2 次抗体と反応させ、BCIP/NBT を基質とした発色法により、特異的タンパク質を検出した。

(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. 結果

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

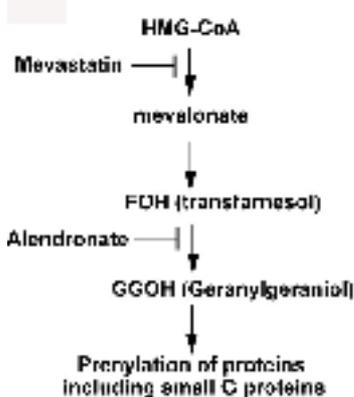


増殖条件下で培養した Hu5/KD3 を、アレンドロネート (ALN, 100 μ M) に暴露すると、分裂細胞は著しく減少した。また、BrdU 陽性細胞の割合は、対照群に比べて ALN 処理群で有意に減少した。

アレンドロネートによる BrdU 取り込み阻害

ALN 処理によって、Hu5/KD3 の形態は、平たく、縦に伸びた双極性紡錘形となり、lamellipodia 形成の阻害が認められた。タイムラップス観察の結果、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、ヒト筋細胞の遊走は、完全に阻害されることが明らかになった。ALN 処理された細胞は、最終的に培養皿に生着し続けることが出来ず、やがて基質面から剥がれて死滅した。

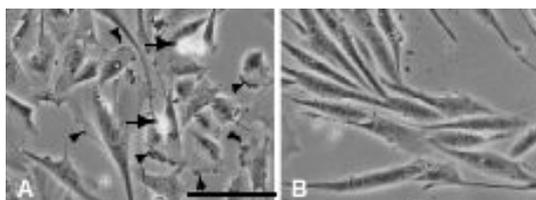
ALN の主な標的分子は、メバロン酸経路の酵素であると考えられている。未分化ヒト筋細胞に対する ALN の影響が、メバロン酸経路の阻害であるか否かを検討するため、mevastatin によってメバロン酸合成を阻害したところ、ALN と同様にヒト未分化筋細胞の形態は、ALN と同様に双極性紡錘形に変化し、細胞の増殖と遊走は、著しく阻害された。



メバロン酸経路におけるメバスタチンおよびアレンドロネートの作用点

この結果から、ALN は、未分化ヒト筋細胞の増殖および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 (A) では分裂細胞 (矢印)、lamellipodia (矢頭) が認められるが、ALN 処理群 (B) では認められない。

アレンドロネートのレチノブラストーマ・タンパク質に対する影響

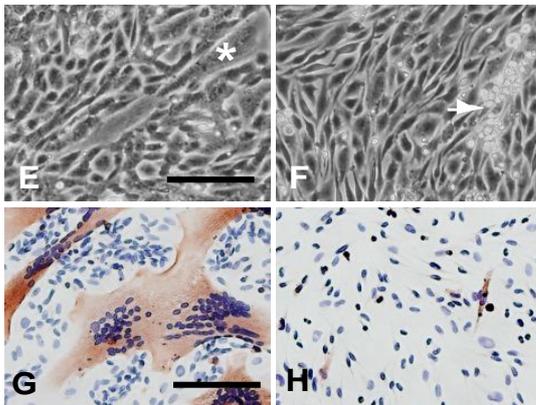
イムノブロット解析の結果、ALN は細胞周期調節因子レチノブラストーマ・タンパク質を活性化しないことが示された。一方、ALN は、低分子量 G タンパク質 Rho ファミリーのタンパク量を増大させることが明らかになった。タンパク量の増大は、特に RhoA で著しく、Rac1 および Cdc42 では、限定的だった。

アレンドロネートによる、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。

アレンドロネートによるヒト筋細胞の分化阻害

未分化筋細胞 Hu5/KD3 を、高細胞密度で培養することによって、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、対照群では、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、分化マーカーである MyHC およびトロポニン T の発現が確認された。一方、ALN 処理群では、細胞は生存しているものの、筋管細胞形成および分化マーカーの発現は、完全に抑制された。

以上の結果から、ALN は、ヒト未分化筋細胞の最終分化を阻害することが明らかになった。

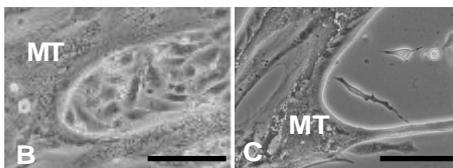


アレンドロネートによる、ヒト筋細胞の分化阻害 対照群 (E, G) では、筋管細胞(*)およびMyHCの発現(茶)が認められるが、ALN処理群(F, H)では認められない。

アレンドロネート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。

以上の結果から、最終分化した筋管細胞は、筋分化過程において、ALNに対する抵抗性を獲得することが示唆された。



アレンドロネートに対するヒト筋管細胞の抵抗性 対照群(B)でも、ALN処理群(C)でも、筋管細胞(MT)は、正常なものに対し、未分化筋細胞は、対照群(B)にのみ認められた。

(倫理面への配慮)

ヒト材料を用いた実験に関しては、国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認を得、規定にしたがって実施した。

D. 考察

骨粗鬆症治療薬アレンドロネートは、破骨

細胞の機能を抑制することによって、骨密度の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、どの細胞にも作用を及ぼさないと考えられている。しかし、破骨細胞による骨吸収の際に骨基質から溶出し、破骨細胞に取り込まれて、その機能を阻害する。

骨格筋は、骨組織に近接しており、ALNを投与中の骨粗鬆症患者では、慢性的に低濃度の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、二次的に誘導された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に対して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を誘導するというin vitroでの解析結果と、ラットの筋機能に影響はないとするin vivoの解析結果が報告されており、矛盾する結果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の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に認められた筋量の増加が、筋細胞に対する直接効果ではないことを示唆している。しかし、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

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

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

永田有希、橋本有弘. ディシェンヌ型筋ジストロフィー由来ヒト筋細胞に特異的な「NotchとNF-kappaBのクロストーク」は、増殖・分化能の低下に關与する第27回日本整形第36回日本分子生物学会 2013.12、神戸.

塩見浩介、橋本有弘. グルココルチコイドは、ヒト筋細胞を酸化ストレスから防御する第36回日本分子生物学会 2013.12、神戸.

Naohiro Hashimoto. Glucocorticoid is essential to proliferation of human myogenic cells. Myogenesis Gordon Conference July 7-12, 2013, Lucca, Italy.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 江頭正人 東京大学 特任准教授

研究要旨

骨格筋における液性因子または液性因子受容体を網羅的に検討し、交感神経 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を明らかにした。また、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。

A．研究目的

骨格筋の維持や身体活動の増加は、日常生活の維持のみならず、心血管疾患や認知症のリスク低下とかかわっている。また、身体活動の低下やサルコペニアが、死亡率や心血管疾患発症のリスクになることが知られている。このことは、骨格筋と全身の臓器、組織との間に液性因子を介したクロストークが存在することを示唆するが、その詳細は明らかではない。われわれは、運動時にみとめられる交感神経 受容体刺激によって発現が変動する骨格筋由来液性因子または液性因子受容体について探索的な検討をおこなった。

B．研究方法

無刺激ならびにイソプロテレノール刺激をおこなった培養骨格筋細胞（C2C12細胞）からmRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイをおこないイソプロテレノールにて発現が変動する遺伝子を網羅的に検討した。変動が認められた遺伝子のなかで液性因子または液性因子受容体をコードする遺伝子を抽出した。それらの遺伝子のイソプロテレノールに

よる発現調節に関するメカニズムについても検討を加えた。

（倫理面への配慮）

東京大学の動物実験に関する倫理指針にそって本実験はおこなわれた

C．研究結果

マイクロアレイ解析によりイソプロテレノールによるビタミンD受容体（VDR）mRNAの発現上昇が認められた。VDR mRNAのイソプロテレノールによる上昇は、定量的RT-PCRにて確認された。また、ウエスタンブロット解析によりイソプロテレノールによるVDRタンパクレベルの発現上昇も確認された。選択的 2受容体活性化薬であるホルモテロールならびにフェモテロールにより同様にVDR発現上昇が認められ、イソプロテレノールの効果が選択的 2受容体拮抗薬ICI118551により遮断されることから、イソプロテレノールの効果は、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。

D . 考察

本研究において、交感神経 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、 α 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果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。

E . 結論

交感神経 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。

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) 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.

2. 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書
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

研究分担者 重本和宏

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 老年病研究チーム 研究部長

研究要旨

超高齢社会を既に迎え、骨格筋量の進行的な低下に伴う機能低下、すなわちサルコペニア(加齢性筋肉減少症)は認知症と並んで高齢者の activity of daily living (ADL) と quality of life (QOL)を損なう主要な原因となることから、その早期診断や有効な介護予防対策は急務の課題である。サルコペニアは老年病症候群の主要な原因であるが、その定義と診断は筋量、筋力と身体能力(歩行能力など)の生理学的指標を定量的に測定して評価することが欧州の学会で統一見解として2010年に発表され、我が国においても日本人の体格にあわせた基準作りが、厚生労働省班会議と日本老年病学会が中心となり進められている。一方、この診断法に基づき臨床的にサルコペニアと診断されるケースは、筋力低下や筋萎縮だけでなく、認知症を含む他の老年病症候群を合併しているケースが多く、病態改善の有効な治療や予防がなかなか困難である。そこで、早期にサルコペニアを診断して、運動や栄養補給による介入や薬物治療などの効果を客観的な指標で判定することで介護予防を可能にするバイオマーカーが求められている。

本研究は、筋力と筋量とは全く別の次元の計測可能なバイオマーカーを発見しており、それを利用してサルコペニアの新しい診断・予防・治療法の開発を目的としている。バイオマーカー分子のアッセイシステムを開発して老化モデル動物に加え、筋力、筋量、運動能力、最大酸素摂取量、体脂肪のデータの揃った20歳から70歳の男女1000名の検体、および高齢者の検体を使いバイオマーカーの評価を行う。詳細については、知財の関係でまだ公表することができない。そこで本年度は、バイオマーカーの生物学的意義と評価的評価の根拠を定めるために、マウスの加齢性筋萎縮の解析とエネルギー代謝能の加齢変化を単一筋線維レベルで解析したので報告する。

A. 研究目的

サルコペニアのバイオマーカーの開発においては、ヒトの臨床検体だけでなく加齢マウスを使い解析することで新規バイオマーカーの生物学的意義と臨床的意義を統合的に評価することが可能となる。すな

わち、バイオマーカーの生物学的意義を明確にすることができれば、臨床的評価の明確な根拠を提示すること可能となる。しかしながら、加齢マウスを使いサルコペニアに伴う骨格筋の様々な病理学的変化についてのこれまで報告では、同じ月

齢であるにも関わらず解析結果が様々で異なる。また、超高齢者に相当する 32 ヶ月齢でサルコペニア様症状の顕在化するマウスを使った研究や、さらに骨格筋を構成する筋線維単位での筋萎縮の病理学的変化および加齢に伴うエネルギー代謝機能の変化に関するデータは、現在開発しているバイオマーカーの臨床的評価に必要な情報である。そこで、本年度は 32 ヶ月齢の老齢マウスを用いて、筋線維単位の加齢性筋萎縮及びエネルギー代謝能の加齢による病理学的変化を解析した。

B. 研究方法

1. 実験動物

全ての動物実験は東京都健康長寿医療センターの動物実験委員会の承認を得て行った。日本クレアから購入した C57BL/6Ncr マウス(若齢群; 8 ヶ月齢と老齢群; 32 ヶ月齢)を東京都健康長寿医療センター研究所動物施設にて、12 時間明暗期(8:00~20:00)、室温約 23 °C の SPF 条件下で飼育した。飼料は CRF-1(オリエンタル酵母工業)を高圧蒸気滅菌(121 °C、20 分)した後で与え、自由に摂取させた。また、給水は塩素塩酸添加水(残留塩素濃度 12 ± 2 ppm、pH 2.5~3.0)を給水瓶により与え、自由に摂取させた。マウス屠殺後に開腹し、腫瘍などの疾患を罹患していないことを確認した。本研究には各群 3~6 匹ずつ用いた。

2. 凍結筋横断切片の作成

マウス屠殺後、下肢骨格筋(ひらめ筋、長趾伸筋、前頸骨筋、腓腹筋)をすばやく採取し、コルク板に筋が垂直になるよう

にトラガカントゴムを用いて立てた。次に、イソペンタンを液体窒素で冷却し、十分に冷却したイソペンタン内でサンプルを 30 秒~1 分間急速凍結した。その後、30 分間ドライアイス上に放置し、切片を作製するまで -80 °C にて保存した。

-28 °C のクリオスタット内で厚さ 8 μm の連続切片を作製し、切片を 30 分以上風乾した。その後、各染色実験に使用するまで -80 °C にて保存した。本研究で使用したスライドガラス及び刃は、PLL(Poly-L-lysine)コートされたもの及びフェザーマイクロトーム替刃を使用した。

3. 組織化学的染色

1) HE (hematoxylin eosin)染色

凍結筋切片をマイヤーヘマトキシリン溶液内にて 1 分間インキュベートした。流水で 5 分間の洗浄を行い、1%エオジン液内にて 30 秒間インキュベートした。その後、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回行い封入した。封入剤は MOUNT QUICK を使用した。

2) COX (cytochrome c oxidase)染色

使用した染色方法は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。凍結筋切片を下記反応液内にて 37 °C、60 分間インキュベートした。その後、蒸留水で 90 秒間の洗浄を行い 1%CuSO₄ 液内にて 5 分間反応させた。蒸留水で 90 秒間の洗浄後、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回行い、MOUNT QUICK にて封入した。

COX 反応溶液(pH5.5 に調整)	必要量
DAB(3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)	30mg
0.1M 酢酸ナトリウム(pH5.6)	13.5mL
1%塩化マンガン(MnCl ₂)	1.5mL
0.1%過酸化水素水(H ₂ O ₂)	150 μL

3) NADH-TR (nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase tetrazolium)染色

本染色は、主にミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。凍結筋切片を下記反応液内にて 37、30 分間インキュベートした。その後、蒸留水で 90 秒間の洗浄を行い、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回を行い、MOUNT QUICK にて封入した。

NADH-TR 反応溶液	必要量
NTB(nitro blue tetrazolium chloride)	18mg
-NADH	16mg
1M Tris-HCl(pH7.4)	3mL
蒸留水	12mL

4) SDH (succinate dehydrogenase)染色

本染色は、ミトコンドリア呼吸鎖複合体の活性を反映する。凍結筋切片を下記反応液内にて 37、30 分間インキュベートした。その後、蒸留水で 90 秒間の洗浄を行い、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回を行い、MOUNT QUICK にて封入した。

SDH 反応溶液(pH7.2-7.6 に調整)	必要量
NTB(nitro blue tetrazolium chloride)	15mg
0.2M コハク酸ナトリウム	7.5mL
0.2M リン酸バッファー	7.5mL

5) α-GPD (α-glycerophosphate dehydrogenase)染色

-GPD は、解糖系で生じた NADH をミトコンドリア内で FADH₂ に変換する反応に関与する。-GPD は解糖系代謝の律速酵素ではないが、多くの先行研究にて解糖系代謝酵素活性の指標として用いられている。凍結筋切片を下記反応液内にて 37、30 分間インキュベートした。その後、蒸留水で 90 秒間の洗浄を行い、グリセリンゼラチンで封入した。

6) ATPase (adenosine triphosphate phosphatase pH4.7) 染色

本染色は、アルカリ性溶液中と酸性溶液中でのミオシン重鎖の ATPase 活性の変化が、筋線維タイプによって異なる性質を利用し、各筋線維タイプを分類する方法である。本研究では、酸性溶液中の ATPase 染色を行った。100mM 塩化カリウムと 100mM 酢酸ナトリウムの混合溶液(pH4.7)内にて室温で 10 分間インキュベートした。20mM の CaCl₂を含有した 20mM グリシン Buffer(pH9.4)中で 30 秒間の洗浄を行った後、2.5mM の ATP ジナトリウム塩と 20mM の CaCl₂を含有した 40mM グリシン Buffer(pH9.4)中にて室温で 25 分間インキュベートした。1%CaCl₂で 30 秒間洗浄し、2%CoCl₂液内に 3 分間浸けた。蒸留水

で 90 秒間洗浄し、1%黄色硫化アンモニウム液内で 30 秒間反応させた。その後、蒸留水で 90 秒間洗浄し、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回行い、MOUNT QUICK にて封入した。

-GPD 反応溶液	必要量
NTB(nitro blue tetrazolium chloride)	19.2mg
50mM Tris-HCl(pH7.4)	20mL
-グリセロリン酸(Wako,102914)	56.9mg
メナジオン(Sigma,101209607)	7.9mg

7) ATPase (adenosine triphosphate phosphatase pH4.7) 染色

本染色は、アルカリ性溶液中と酸性溶液中でのミオシン重鎖の ATPase 活性の変化が、筋線維タイプによって異なる性質を利用し、各筋線維タイプを分類する方法である。本研究では、酸性溶液中の ATPase 染色を行った。100mM 塩化カリウムと 100mM 酢酸ナトリウムの混合溶液 (pH4.7) 内にて室温で 10 分間インキュベートした。20mM の CaCl₂ を含有した 20mM グリシン Buffer (pH9.4) 中で 30 秒間の洗浄を行った後、2.5mM の ATP ジナトリウム塩と 20mM の CaCl₂ を含有した 40mM グリシン Buffer (pH9.4) 中にて室温で 25 分間インキュベートした。1%CaCl₂ で 30 秒間洗浄し、2%CoCl₂ 液内に 3 分間浸けた。蒸留水で 90 秒間洗浄し、1%黄色硫化アンモニウム液内で 30 秒間反応させた。その後、蒸留水で 90 秒間洗浄し、70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を 2 回行い、MOUNT QUICK にて封入した。

8) mGT (modified Gomori trichrome) 染色

本染色は、ミトコンドリア機能異常に伴うミトコンドリア数の増加や形態変化を染出する。凍結筋切片をマイヤーヘマトキシリン溶液内にて 10 分間インキュベートし、5 分間の水洗を行った。その後、下記反応液内にて 20 分間インキュベートし、0.2%酢酸液内にて 5~10 分間洗浄した。70-90-100-100%のエタノール内で順次脱水を各 30 秒間行った。キシレンで 1 分間の透徹処理を行い、MOUNT QUICK にて封入した。

mGT 反応液 (pH3.4 に調整)	必要量
chromotrope 2R	0.6g
fast green FCF	0.3g
リンタンゲステン酸	0.6g
無水酢酸	1.0mL
蒸留水	100mL

4. 免疫組織染色

凍結筋切片を PBS で 1 分間の洗浄後、4%PFA(paraformaldehyde)にて 15 分間氷上で固定し、PBS で 5 分間の洗浄を 3 回行った。その後、-20 にて 10 分間メタノールによる透過処理を行った。PBS で 5 分間の洗浄を 2 回行った後、5% normal goat serum(in PBS with 1%BSA)で室温にて 60 分間のブロッキング反応を行った。その後、一次抗体反応 (1st antibody in PBS with 1%BSA) を 4 で一晩反応させた。PBS で 5 分間の洗浄を 3 回行った後、二次抗体反応 (2nd antibody in PBS with 1%BSA) を室温で 90 分間、遮光条件下で行った。PBS で 5 分間の洗浄を 3 回行った後、退色防止剤で封入した。封入後、すぐに蛍光

顕微鏡(Leica, AF6500)または共焦点蛍光顕微鏡(Leica, TCS-SP5)で組織形態を観察し、画像取得した。一次抗体及び二次抗体の詳細は、下記表に表記した。

一次抗体一覧表

1st antibody			Supplier	Dilution
Type1	anti-mouse IgG1	clone BAF8	DSMZ	12 µg/mL
Type2 A	anti-mouse IgG2b	clone SC-71		3 µg/mL
Type2 B	anti-mouse IgM	clone BFF3		1:20
Type2 X	anti-mouse IgM	clone 6H1		1:20
COX	anti-rabbit	polyclonal	Cell Signaling 4844	1:250

DSMZ: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH

二次抗体一覧表

2nd antibody	Supplier	Catalog no.	Dilution
Alexa Fluor® 594 Goat anti-mouse IgG2b	Invitrogen	A21145	1:2000
Alexa Fluor® 647 Goat anti-mouse IgG1	Invitrogen	A21240	1:2000
Alexa Fluor® 594 Goat anti-mouse IgM	Invitrogen	A21044	1:2000

Alexa Fluor® 488 Goat anti-mouse IgM	Invitrogen	A21044	1:2000
Alexa Fluor® 555 Goat anti-rabbit IgG	Invitrogen	A21429	1:1000

5. 画像解析

1) 筋線維数及び筋線維面積の測定

HE 染色の画像を基に、全筋線維数及び筋線維面積を測定した。筋線維面積は少なくとも 100 本以上の筋線維面積を平均化した。

2) 各筋線維タイプの筋線維面積の測定

免疫組織染色の画像を基に、各筋線維タイプの数及び面積を測定した。各筋線維タイプごとに、30~100 本の筋線維を目安に平均化した。

3) 各筋線維タイプ単位のミトコンドリア活性及び -GPD 活性の測定

ATPase(pH4.7) 染色または免疫組織染色によって筋線維タイプを区別した。連続切片には、ミトコンドリア呼吸酵素活性を調べるために COX, SDH, NADH-TR 染色を行い、解糖系代謝酵素活性を調べるために -GPD 染色を行った。両染色で得られた画像を光学顕微鏡(Leica DMD108)により取得した。各筋線維タイプ単位のエネルギー代謝酵素活性を intensity に変換し、活性評価した。定量的な解析をするために各筋線維タイプごとに、少なくとも 30 本以上の筋線維におけるエネルギー代謝酵素活性を平均化した。また、

筋全体のエネルギー代謝酵素活性の評価として、上記した染色で得られた筋全体の画像を intensity に変換し評価した。

4) ミトコンドリア COX の蛍光強度の測定

本解析は共焦点蛍光顕微鏡によって得られたミトコンドリア画像の解析を行った。各筋線維タイプ単位のミトコンドリア COX の発現を解析するために、筋線維タイプと COX の多重免疫組織染色を行った。COX の発現を調べるために、各筋線維タイプ単位の COX の蛍光強度を評価した。定量的な解析をするために各筋線維タイプごとに、30本の筋線維を目安に得られた値を平均化した。

5) sarcoplasmic mass-like fiber の定量的な解析

mGT 染色で得られた画像を基に、約 200～400本の筋線維を含んだ領域の sarcoplasmic mass-like fiber の数を割合 (%) として算出した。

6) リアルタイム PCR による mRNA の発現解析

細かく破碎した筋サンプルに ISOGEN を加え、ポリトロンによって完全に破碎し RNA を抽出し精製した。RNA 収量を NanoDrop により定量後、150ng の RNA を PrimeScript® RT reagent Kit により逆転写反応させ、cDNA を得た。目的遺伝子 (PGC1, COX, Tfam) の発現量を解析するために、標的特異的プライマー及び SYBER® Premix EX Taq™ (TaKaRa, RR820A) を用いて、cDNA を PCR 反応させ、

ABI StepOne™ and StepOnePlus™ によって遺伝子発現を解析した。使用したプライマーの塩基配列は、下記表に記す。

使用プライマーの塩基配列		
-actin	Forward	5' CTGGCTCCTAGCACCATGAAGAT 3'
	Reverse	5' GGTGGACAGTGAGGCCAGGAT 3'
PGC1	Forward	5' CGCACAACTCAGCAAGTCCTC 3'
	Reverse	5' CTTGCTGGCTCCAAAGTCTC 3'
Tfam	Forward	5' AAGACCTCGTTCAGCATATAACATT 3'
	Reverse	5' TTTTCCAAGCCTCATTACAAGC 3'
COX	Forward	5' CATTCTACTTCGGGTGCCTTC 3'
	Reverse	5' CACATCAGGCAAGGGGTAGTC 3'

6. 統計解析

各測定により得られた結果は、平均値 ± 標準誤差として表記した。老齢群と若齢群との有意差は、student の t 検定を用いて検討し、すべての検定において有意水準は 5%未満とした。

(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。

C. 研究結果

1. **老齢マウスの下肢骨格筋は、骨格筋間で筋萎縮の様式が異なる。**

若齢(8カ月齢)・老齢マウス(32カ月齢)

から、下肢骨格筋のひらめ筋(SOL ; soleus)、長趾伸筋(EDL ; extensor digitorum longus)、前脛骨筋(TA ; tibialis anterior)、腓腹筋(Gastro ; gastrocnemius)を採取し筋重量を測定した。老齡マウスの下肢骨格筋において、筋重量の絶対量及び体重で補正した筋重量の顕著な減少を認めた(図1)。

図1.加齢による筋量の減少

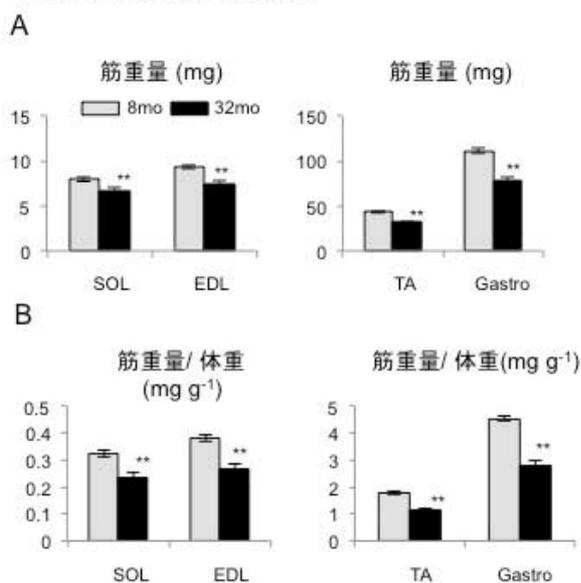
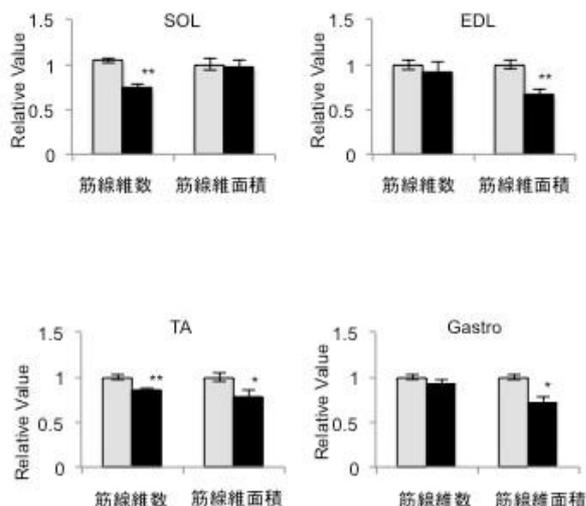


図2.加齢による筋萎縮 (筋線維数と筋断面積の減少)



加齢性の筋萎縮は、筋線維数の減少と筋線維面積の低下に起因するとされているが、複数の筋を対象として萎縮の様式を解析した報告は極めて少ない。そこで我々は、老齡マウスのひらめ筋、長趾伸筋、前脛骨筋、腓腹筋における筋萎縮の様式を HE 染色によって解析した。老齡マウスのひらめ筋では筋線維数の減少に起因し、長趾伸筋と腓腹筋では筋線維面積の低下に起因し、前脛骨筋では筋線維数の減少と筋線維面積の低下に起因した筋萎縮であることが判明した(図2)。以上の結果から、老齡マウスの下肢骨格筋では骨格筋間で筋萎縮の様式が異なることを明らかにした。

2. 老齡マウスの下肢骨格筋は、筋線維タイプ特異的に筋萎縮の様式が異なる。

加齢性筋萎縮はヒトでもマウスでも速筋線維(Type2B fiber)選択的におきると報告されているが、マウスの4つの下肢骨格筋(ひらめ筋、長趾伸筋、前脛骨筋、腓腹筋)を対象として、各筋線維タイプに対する免疫組織染色法により、筋線維タイプ単位の筋萎縮の様式を解析した。その結果、各々の筋において筋線維タイプ特異的に筋萎縮の様式が異なることが判明した。筋線維数の変化については、長趾伸筋では Type2B fiber が減少し、ひらめ筋・前脛骨筋・腓腹筋では Type2A fiber の数が減少していた(図3)。

一方で主に速筋線維で構成される速筋優位筋(長趾伸筋、前脛骨筋、腓腹筋)では共通して Type2B fiber 特異的な筋線維面積の低下を示した(図4)。

図3. 加齢による筋線維タイプ数の変化

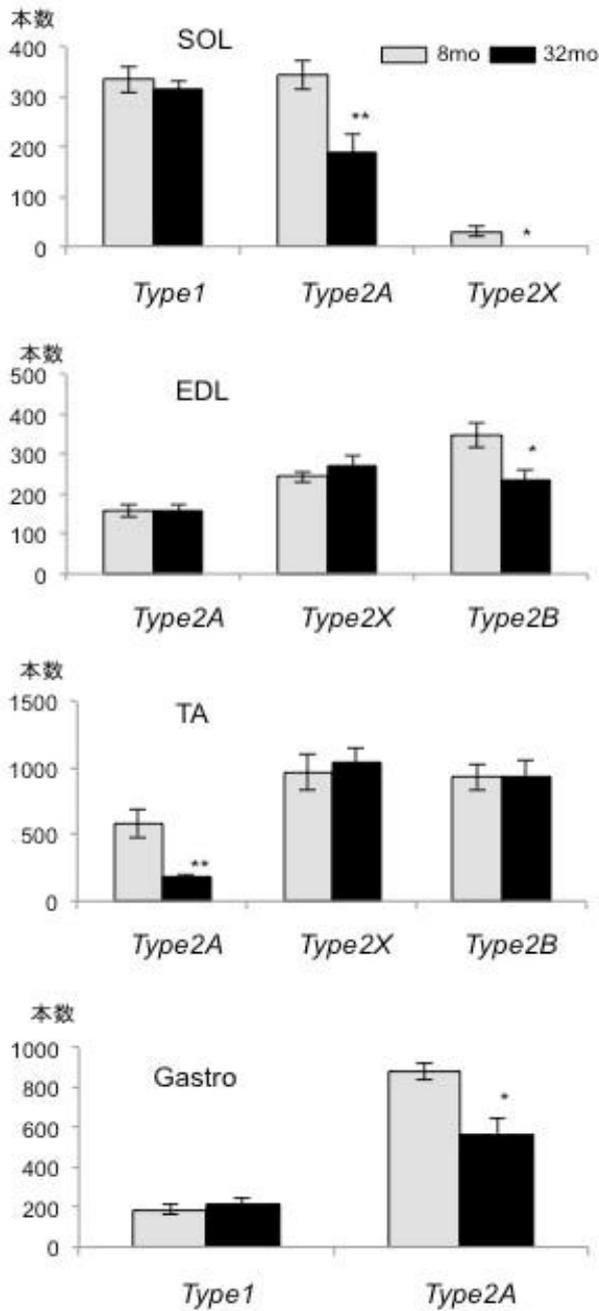
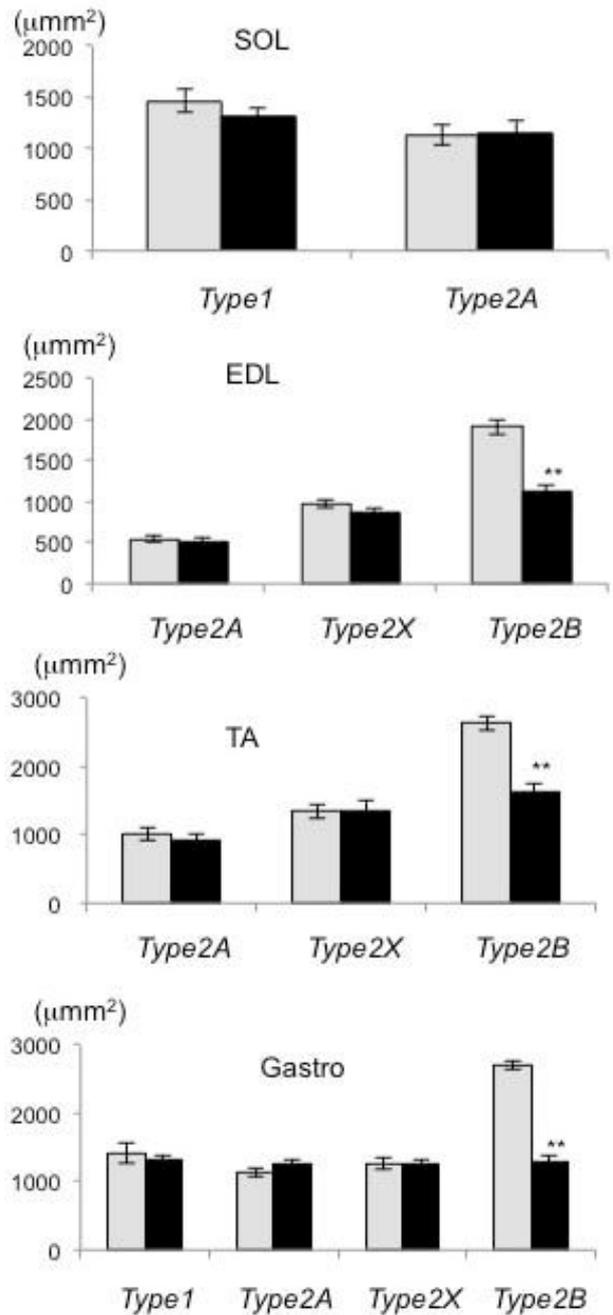


図4. 加齢による筋線維タイプ毎の断面積の変化



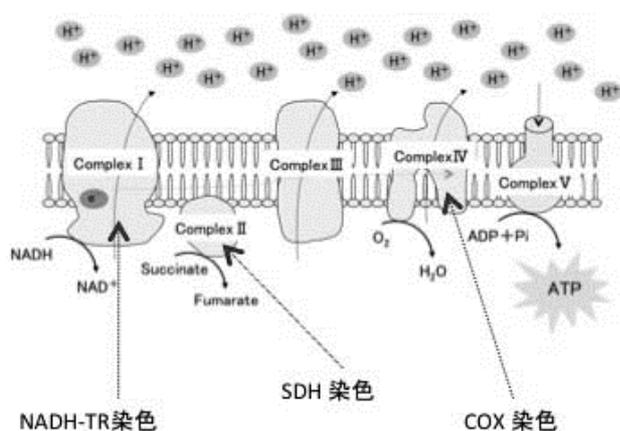
3. ミトコンドリア機能の変化

加齢により下肢骨格筋においては、ミトコンドリア機能(ミトコンドリア呼吸酵素活性やミトコンドリア蛋白質発現)が低下することが予想される。また、加齢に伴うミトコンドリア機能の異常がサルコペニア発症要因の1つとされている。

そこで、病理学的・組織化学的な手法により、単一筋線維レベルで筋線維の萎縮とミトコンドリア機能の変化との因果関係をひらめ筋と長趾伸筋の2つの下肢骨格筋に焦点を絞り解析した。ミトコンドリア機能の指標としてミトコンドリア呼吸酵素活性に着目し、ミトコンドリア呼

吸鎖複合体の活性を反映する
COX(cytochrome c oxidase)、呼吸鎖複合体の活性を反映する
NADH-TR(nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase-tetrazolium reductase)、呼吸鎖複合体の活性を反映する
SDH(succinate dehydrogenase)染色を行った(図5)。

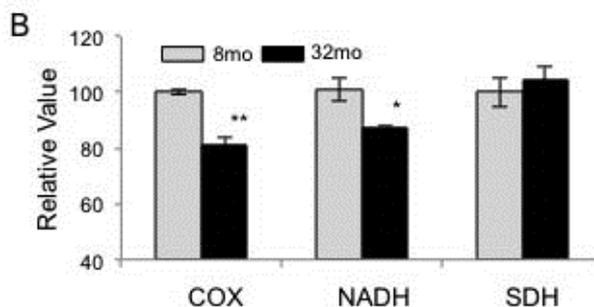
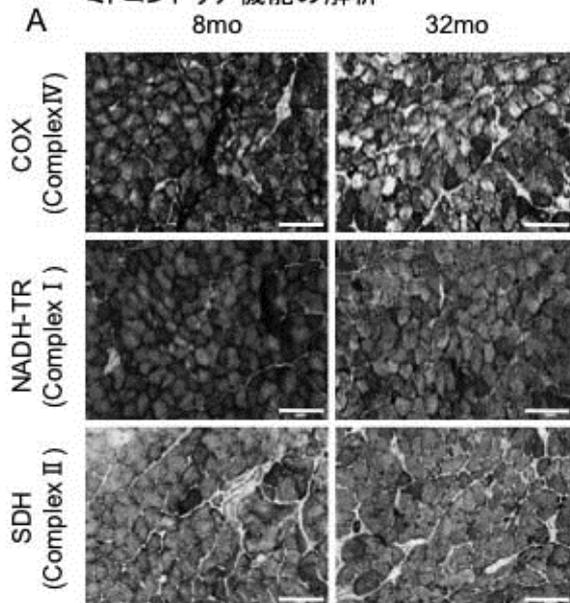
図5. ミトコンドリアの機能と組織染色の説明



組織染色画像を定量的に解析した結果、老齢マウスのひらめ筋においてSDH活性は維持されていたもののCOX(呼吸鎖複合体)及びNADH-TR(呼吸鎖複合体)活性が有意に低下したことから、ミトコンドリア呼吸酵素活性が顕著に低下することが示された(図6)。

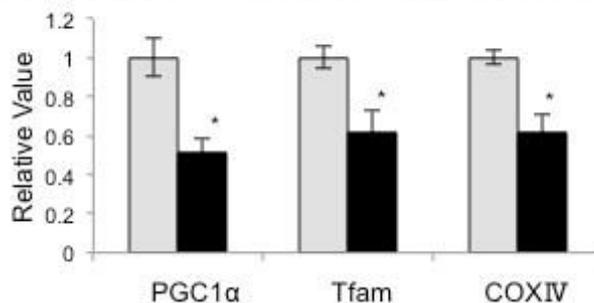
ミトコンドリアバイオジェネシスやミトコンドリア呼吸機能を正に制御するPGC1(PPAR coactivator-1)、PGC1の下流でミトコンドリアDNAの転写を促進するTfam(mitochondrial transcription factor)、ミトコンドリア呼吸鎖複合体(COX)の一部をコードするCOX(COX subunit)のmRNA量を定量的リアルタイムPCR法によって解析した。その結果、老齢マウスのひらめ筋にお

図6. 組織化学染色によるひらめ筋のミトコンドリア機能の解析



るミトコンドリア関連遺伝子発現の顕著な低下を確認した(図7)。

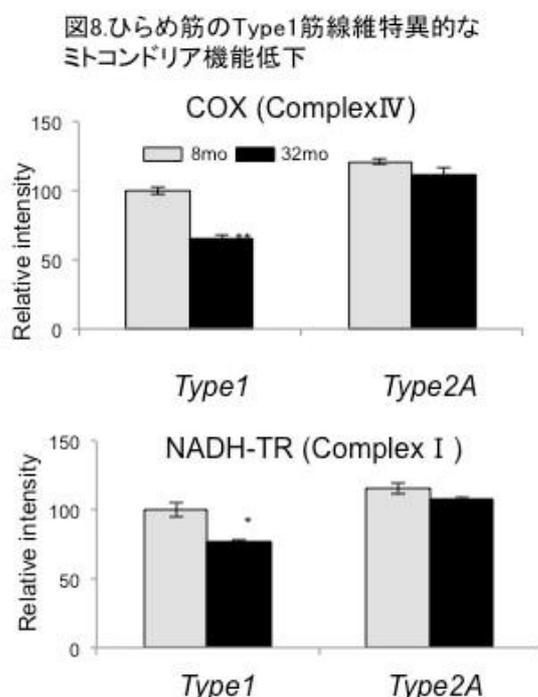
図7. ひらめ筋のミトコンドリア関連遺伝子の発現解析



一方で、老齢マウスの長趾伸筋では、ミトコンドリア呼吸酵素活性(COX活性とNADH-TR活性)及びPGC1のmRNA発現量に顕著な変化は認められなかった。

次に、老齢マウスのひらめ筋と長趾伸

筋における筋線維タイプ特異的な筋萎縮とミトコンドリア呼吸酵素活性の変化との関連性を調べた。その結果、老齡マウスのひらめ筋におけるミトコンドリア呼吸酵素活性の低下は、筋萎縮を呈した Type2A fiber ではなく Type1 fiber 特異的に引き起こされることが示された(図 8)。

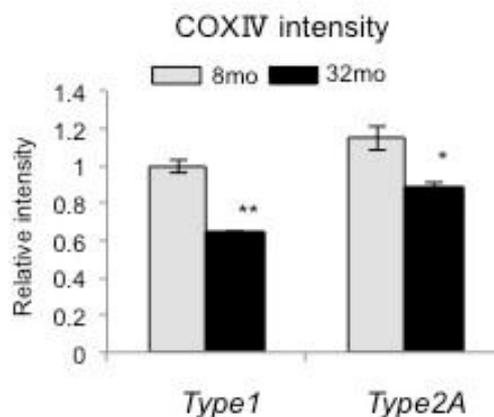


老齡マウスの長趾伸筋においては、各筋線維タイプ単位でミトコンドリア呼吸酵素(COX)活性が維持されることが明らかとなった。

次に、ミトコンドリア呼吸酵素活性の低下とミトコンドリアの蛋白質発現変化との関連を明確にするために、COX の構成蛋白質サブユニット である COX に対する特異抗体を用いた免疫組織染色を行うことにより、ミトコンドリア蛋白質発現の変化を筋線維タイプ単位で解析した。その結果、老齡マウスのひらめ筋では、若齡と比較して Type1、Type2A fiber 共

に COX の蛍光強度が有意に低下したが、Type1 fiber において、その低下がより顕著であった(図 9)。

図9. 加齢によるミトコンドリア蛋白質発現の減少

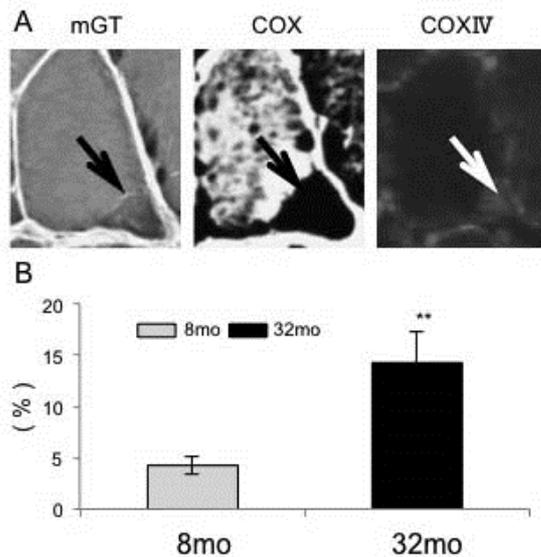


4. ミトコンドリアの形態変化

ミトコンドリアの形態異常にも着目して、組織化学的手法であるゴモリトリクローム変法(mGT; modified Gomori trichrome)を使った。mGT 染色は、ミトコンドリアミオパチー患者などの筋病理診断に用いられる染色であり、ミトコンドリア機能の低下に伴うミトコンドリア形態の異常を光学顕微鏡的に赤紫色に染出する。興味深いことに、老齡マウスのひらめ筋において筋線維膜直下に異常と考えられる集積物が観察される筋線維が有意に増加していることが認められた(図 10A、B)。

この集積物がミトコンドリアであると予想し、作製した凍結筋連続切片にて mGT 染色、COX 染色、COX の免疫組織染色を行った。その結果、集積物はミトコンドリア呼吸酵素である COX 活性が非常に高く、ミトコンドリア蛋白質の COX の免疫組織染色像と共同在を示した(図 10 A)。

図10. ひらめ筋で観察されるミトコンドリアの形態異常 (sarcoplasmic mass-like fiber)



この筋病理所見は、筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy) などの患者の筋で観察される「sarcoplasmic mass」に類似する。さらに定量解析の結果、sarcoplasmic mass-like fiber の出現に筋線維タイプ特異性はなく、Type1、2A fiber とともに同程度の割合で病理所見が観察された。

5. 解糖系酵素活性の解析

老齡マウスのひらめ筋と長趾伸筋における解糖系代謝機能を解析した。解糖系代謝機能の評価として、解糖系代謝酵素活性の指標とされる β -GPD (β -glycerophosphate dehydrogenase) 染色を、作製した凍結筋切片に施した。その結果、老齡マウスのひらめ筋と長趾伸筋では共に β -GPD 活性に顕著な変化は認められず、各筋線維タイプ単位で活性が維持されることが判明した。

D. 考察

これまで、サルコペニアのモデルとして、ヒトにおける 56~69 歳に相当する 21~24 ヶ月齡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の減少を示さないといった報告もあるが、我々が用いた老齡マウスはサルコペニア様症状が顕在化した後期高齡者 (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。

解析した老齡マウスの 4 つの下肢骨格筋ではそれぞれ、筋線維タイプ特異的に萎縮の様式が異なることが判明した。また、ひらめ筋における加齡性筋萎縮 (Type2A fiber の筋線維数減少) は、ミトコンドリア機能の異常に起因することが示唆された一方で、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、むしろ、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た。以上の結果から、加齡性筋萎縮は、筋を構成する筋線維タイプによって萎縮の要因が異なり、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。

サルコペニアの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の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、老齡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。

E. 結論

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。

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) Mori S, Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 12: 912-917, 2013.
- 2) 重本和宏、福永大地、森秀一. 筋肉の老化. *CLINICAL CALCIUM* 23: 23-27, 2013.
- 3) 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.
- 4) 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: 696-703, 2013.
- 5) 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.

- 6) 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.

2. 学会発表

口頭発表 (ワークショップ)

- 1) Mori S, Kubo S, Kishi M, Konishi T, Shigemoto K. Elucidation of pathogenic mechanism of myasthenia gravis with MuSK antibodies using a novel murine model. 15th International congress of immunology, Milan, 2013.8.22-27.

ポスター発表

- 2) Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K. A murine model of myasthenia gravis with MuSK antibodies; effect of genetic background. *Myasthenia 2013*, Paris, 2013.7.1-2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

特願 2013-221037 「筋幹細胞又は筋芽細胞、及びそれを用いた代謝変換に関する物質のスクリーニング方法、及びスクリーニング方法によって得られた物質を含む医薬組成物」(重本和宏)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

Sarcopenic obesity選定基準作成および特性

研究分担者 金 憲経 東京都健康長寿医療センター研究所研究副部長

鈴木隆雄 国立長寿医療研究センター 研究所所長

研究要旨

包括的健診に参加した地域在住高齢者 1,778 人の中から、「体脂肪率の上昇+骨格筋量の減少」、「体脂肪率の上昇+筋力の衰え」、「体脂肪率の上昇+歩行速度の低下」を SO と操作的に定義したところ、SO 有症率は男性 9.9%、女性 13.5%と女性で高かった。男性 SO 高齢者は、血清アルブミン値は低く、転倒率は有意に高かった。女性 SO 高齢者は、高血圧、高脂血症、膝 OA、転倒率が有意に高い特徴を示した。これらの結果より、SO 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。

A．研究目的

地域在住高齢者におけるsarcopenic obesity（以下SO）高齢者を選定する精度の高い基準を作成し、その特徴を調べる。

B．研究方法

H24 年度板橋区女性 575 人、H25 年度板橋区女性 638 人、H23 年度草津町 288 人（男性 107 人、女性 181 人）、H24 年鳩山町 277 人（男性 138 人、女性 139 人）、合計約 1,778 人を対象に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、痛み、既往歴等々）体力（筋力、歩行機能、バランス能力）、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。

選定基準は、体脂肪率上昇：男性 49 人（20.0%）、女性 504 人（33.0%）、筋肉量減少：男性 69 人（28.2%）、女性 305 人（19.9%）、体力：通常歩行速度低下：男性 23 人（9.4%）、女性 301 人（20.1%）、握力低下：男性 67 人（27.7%）、女性 279（19.5%）より作成した。

（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。

C．研究結果

SO 該当者は、男性 24 人（9.9%）、女性 201 人（13.5%）であった。男性 SO 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 SO 高齢者の特徴は、男性 SO 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。

D．考察

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 SO に関心が高まり、Baumgartner(2000)によれば、SO 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 SO 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、SO 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、SO 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 SO 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。SO 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、SO 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、SO 高齢者の転倒予防策に確立が必要といえる。

E . 結論

地域在住高齢者における SO 有症率は男性より女性で高かった。男性 SO 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 SO 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、SO 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。

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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 金憲経. サルコペニア予防と健康増進. *Geriatr Med* 51: 937-940, 2013.
- 8) Kim H, Suzuki T, Saito K, Kim M, Kojima N, Ishizaki T, Yamashiro Y, Hosoi E, Yoshida H. Effectiveness of exercise with or without

thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: A randomized controlled trial. Arch Gerontol Geriatr 57: 352-359, 2013.

- 9) 金憲経. サルコペニアに対する運動・栄養による介入効果. 医学の歩み. 248: 747-752, 2014.
- 10) Kim H, Yoshida H, Suzuki T. Falls and fractures in participants and excluded non-participants of a fall prevention exercise program for elderly women with a history of falls: 1-year follow-up study. Geriatr Gerontol Int, in press, 2014.
- 11) Kim H, Yoshida H, Hu X, Saito K, Yoshida Y, Kim M, Hirano H, Kojima N, Hosoi E, Suzuki T. Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: A cross-sectional study. Neurourol Urodyn, in press, 2014.

2. 学会発表

- 1) Kim H. Symposium: Interventional outcomes on chronic knee pain. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 2) Kim H. Symposium: Association between urinary incontinence and pain in community-dwelling elderly women. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 3) Kim M, Saito K, Hosoi E, Kim H, Kojima N. Relationship between serum brain-derived neurotrophic factor and physical activity patterns in frail elderly women: A preliminary study. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.
- 4) Saito K, Ishigami A, Kishimoto Y, Maruyama N, Obuchi S, Kim M, Yoshida H, Kim H,

Hirano H, Fujiwara Y, Kojima M, Kawai H, Ihara K. Relationship between plasma carotenoid levels and physical performance among Japanese elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Seoul, Korea, 6.23-27, 2013.

- 5) Kim H. Symposium: Long-term effects of an RCT intervention for sarcopenic elderly women: 4 year follow-up. 15th Japan-Korea Health Education Symposium and 61st Conference of the Japanese Society of Education and Health Science, Cheju, Korea, 8.20-21, 2013.
- 6) Mizohata J, Nakadomo F, Ohgawara K, Kim H, Tanaka K. New assessment of body composition by bioelectrical impedance method in Japanese children. 第15回日・韓健康教育シンポジウム兼第61回日本教育医学会大会, 済州, 韓国, 8.20-21, 2013.
- 7) 金憲経. 運動主体プログラムの効果検証. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 8) 金憲経. 都市部在住高齢女性の転倒に関連する歩行要因の検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 9) 宮永真澄、山城由華史、須藤元喜、仁木佳文、金憲経. 虚弱高齢女性を対象とした歩容より推定される転倒リスク式の妥当性検討. 転倒予防医学研究会第10回研究集会, 東京, 10.6, 2013.
- 10) 金憲経. 虚弱高齢者の骨密度・骨格筋量低下の実態とリスク要因. 第15回日本骨粗鬆症学会, 大阪, 10.11-13, 2013.
- 11) 金憲経、小島成実、金美芝、吉田英世、齋藤京子、吉田祐子、平野浩彦、須藤元喜、山城由華史、鈴木隆雄. 高齢女性におけるダイナペニックオベシティと老年症候群との関連. 第72回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.

- 12) 小島成実、金憲経、金美芝、吉田英世、齋藤京子、吉田祐子、平野浩彦、鈴木隆雄. 後期高齢女性におけるサルコペニアと老年症候群・体力指標との関連. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.
- 13) 吉田英世、金憲経、小島成実、吉田祐子、齋藤京子、金美芝、平野浩彦、岩佐一、島田裕之、鈴木隆雄. 地域在住高齢女性の基礎的運動能力からみた要介護化の危険因子の検討. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 三重県, 10.23-25, 2013.
- 14) Kim M, Kim H, Yoshida H, Kojima N, Saito K, Yoshida Y, Suzuki T. Association between Sarcopenia, Obesity, and Frailty Status in Community-Dwelling Older Women. The Gerontological Society of America 66th Annual Scientific Meeting, New Orleans. LA, 11.20-24, 2013.
- 15) 金憲経. 都市部在住後期高齢者における歩行機能低下者の発生率と予知因子について 4年間の縦断データを用いて . 第15回日本健康支援学会年次学術体会, 東京, 3.8-9, 2014.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

サルコペニアを有する高齢者の神経筋協調機能

研究分担者 島田 裕之 自立支援システム開発室 室長

研究要旨

地域在住高齢者 10,331 名を対象とした疫学調査を実施し、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱された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の有症率は 11.6% であった。サルコペニアの有症率は女性が男性より高く、高齢になるほど高かった。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。

A．研究目的

高齢期における生活障害の危険因子として、近年注目されているのがサルコペニアであり、その中核症状は骨格筋量あるいは筋力の低下である。このような骨格筋の器質的あるいは機能的变化は加齢に伴って加速し、基本的ならびに手段的な日常生活活動（activities of daily living: ADL）の低下を引き起こすことが報告されている。日本は世界一の長寿大国であり、サルコペニアの問題は諸外国に比して重要となる。また、人種による体格の違いを考慮すると、欧米の研究結果をそのまま日本人に当てはめることは適当ではないと考えられる。

サルコペニアの研究は未だ緒についたばかりであり、サルコペニアの実態やその影響に関する知見は不足している。サルコペニアの予防戦略を確立するためには、まず

日本人高齢者におけるサルコペニアの実態を把握し、スクリーニング法を確立したうえで、ADL 障害に対する影響について検証する必要がある。本研究では日本人高齢者を対象とした大規模調査の結果から、地域在住高齢者におけるサルコペニアの実態を把握するとともに、サルコペニアと手段的 ADL との関連性を検討し、サルコペニアが日常生活機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

大府市に在住する 65 歳以上の高齢者および名古屋市緑区在住の 70 歳以上高齢者 10,331 名を対象として、筋力、筋量、歩行機能の評価を行った。このうち、要介護認定（要支援 1～要介護 5）を受けていた 208 名を分析対象から除外し、筋力、歩行機能、

筋量の全ての測定に参加した 9735 (男性: 4749、女性: 4986) 名を対象にサルコペニアの有症率を算出した(表 1)。サルコペニアの判定には、the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) で提唱されたアルゴリズムを用いた。なお、このアルゴリズムでは歩行速度(0.8 m/s)以外のカットオフ値が明記されていないため、筋量(skeletal muscle index: SMI)と握力については Yoshida et al (2012) 報告を参考にした。男性の握力は 28.8kg 以下、女性の場合は 18.2kg 以下を筋力低下ありとした。また、筋量は、男性 7.09kg/m² 以下、女性 5.91 kg/m² 以下を筋量低下とした。

身体組成は、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、四肢筋量を身長²で補正した SMI(kg/m²)によって評価した。握力は、利き手で測定した最大値(kg)を採用した。歩行速度は、2.5m の歩行路の前後に 2.0m の加速ならびに減速路を設けた全 6.5m 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。手段的 ADL は基本チェックリストの 5 項目(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)を用いて評価した。手段的 ADL 低下の有無を従属変数、サルコペニアの有無と潜在的な交絡因子(年齢、性別、高血圧、脳血管疾患、心臓病、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症)を独立変数に投入した多重ロジスティック回帰分析を用いて、手段的

ADL の低下とサルコペニアの関連性を検討した。

(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。

C. 研究結果

EWGSOP が提唱するアルゴリズムに従うと、日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率は 11.6% (1132 名)であった(図 1)。サルコペニアの有症率を性別で比較すると男性が 10.9% (515 名)、女性が 12.5% (617 名)で、女性の方が高い有症率を示した(表 2)。また、サルコペニアの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(表 2)。

非サルコペニアとサルコペニア高齢者の身体特性を表 1 に示した。多重ロジスティック回帰分析の結果、サルコペニアの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(表 3)。

D. 考察

欧米諸国で報告されているサルコペニアの有症率は、概ね 10~30% である。例えば、Baumgartner et al. が実施した New Mexico

Elderly survey の調査結果によれば、メキシコにおけるサルコペニアの有症率は男性が 28.5%、女性が 33.9%であったと報告されている。また、Janssen et al. が実施した Third National Health and Nutrition Examination Survey の調査結果によれば、アメリカにおけるサルコペニアの有症率は男性 11.2%、女性 9.4%であったと報告されている。同じく、アメリカ人を対象とした Iannuzzi-Sucich et al. の報告では男性 26.8%、女性 22.6%であった。アジアにおけるサルコペニアの有症率については Lau et al. の報告があり、香港における中国人高齢者のサルコペニア有症率は男性 12.3%、7.6%であった。また、Chien et al. の報告では、台湾におけるサルコペニア有症率が男性 23.6%、女性 18.6%であったとされている。

このように、世界各国で報告されているサルコペニアの有症率は調査によって異なっているが、本研究では 11.6%を示しており有症率は欧米に比べやや低い傾向を示している。

サルコペニアの有症率の性差については、研究によって結果が分かれるが、男性において高い有症率を認めるとした研究が多い。その理由として、高齢期における筋量の低下率は、女性より男性の方が大きく、若年者の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、本研究においては女性の方が男性よりサルコペニア有症率が高い結果であった。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 との関連を検討した結果、交絡因子による調整後も両者間の有意な関連性が認められた。この結果は、先行研究の結果を支持している。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 の低下、女性では手段的 ADL の低下のみがサルコペニアと関連を認めた。また、Janssen et al. の報告においても、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ており、手段的 ADL の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。

一方で、手段的 ADL の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の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。

E. 結論

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、その結果を基に日本人高齢者におけるサルコペニアの有症率

を算出し、手段的 ADL との関連性を検討した。EWGSOP で提唱された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の有症率は 11.6%であった。サルコペニアの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。

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. Yoshida D, Suzuki T, Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Ito T, Lee S. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*, 14(suppl. 1): 46-51, 2014.
2. Yoshida D, Shimada H, Park H, Anan Y, Ito T, Harada A, Suzuki T. Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis. *Geriatr Gerontol Int* (in press).

2. 学会発表

1. 吉田大輔、阿南祐也、伊藤 忠、島田裕之、牧迫飛雄馬、朴 眩泰、李相侖、土井剛彦、堤本広大、上村一貴、鈴木隆雄. 生体インピーダンス値によって高齢者の四肢筋量を推定する回帰式の作成. 第 48 回日本理学療法学会大会. 名古屋. 2013.

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
3. その他
なし

表 1. 対象者の身体特性 (n = 9735)

項目		男		女	
		非サルコペニア ア (n = 4,234)	サルコペニア (n = 515)	非サルコペニア ア (n = 4,369)	サルコペニア (n = 617)
年齢	year	73.6 ± 5.0	78.0 ± 6.1	73.5 ± 5.0	77.0 ± 5.9
身長	cm	163.5 ± 5.7	160.5 ± 6.0	150.3 ± 5.4	147.9 ± 5.4
体重	kg	63.8 ± 8.2	52.9 ± 6.4	52.4 ± 7.7	44.5 ± 5.9
BMI	kg/m ²	23.8 ± 2.7	20.5 ± 2.1	23.2 ± 3.2	20.3 ± 2.3
SMI	kg/m ²	7.82 ± 0.82	6.48 ± 0.50	6.27 ± 0.63	5.46 ± 0.35
診断	n (%)				
高血圧		2131 (50.3%)	209 (40.3%)	1994 (45.6%)	261 (41.9%)
糖尿病		690 (16.3%)	97 (18.7%)	438 (10.0)	56 (9.0%)
脳血管疾患		307 (7.2%)	48 (9.3%)	184 (4.2%)	37 (6.0%)
心疾患		883 (20.9%)	116 (22.4%)	600 (13.7%)	109 (17.5%)
脂質異常症		1467 (34.6%)	127 (24.5%)	2111 (48.3%)	285 (45.7%)
骨粗しょう症		56 (1.3%)	28 (5.4%)	1019 (23.3)	224 (36.0%)
歩行速度	m/s	1.28 ± 0.21	1.01 ± 0.23	1.28 ± 0.22	1.15 ± 0.27
握力	kg	33.9 ± 6.0	24.8 ± 3.2	21.4 ± 4.0	16.9 ± 2.6

BMI: body mass index, SMI: skeletal muscle index.

表 2. 性別と年齢階級別にみたサルコペニアの有症率

項目	n	男性	女性
全対象者	1137	515 (10.9%)	617(12.5%)
65-69 歳	138	56 (10.9%)	82 (13.3%)
70-74 歳	233	95 (18.4%)	137 (22.2%)
75-79 歳	340	150 (29.1%)	188 (30.5%)
80-84 歳	291	142 (27.6%)	146 (23.7%)
85 歳以上	135	69 (13.4 %)	62 (10.0%)

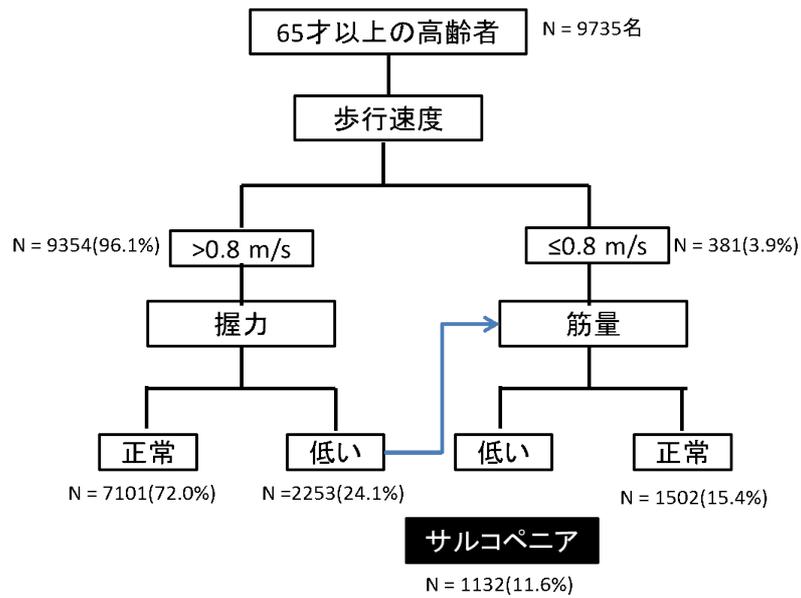


図 1. EWGSOP のアルゴリズムによって判定されたサルコペニアの有症率

表3 . 手段的 ADL の項目とサルコペニアの関連

項目	n (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
公共交通機関の利用	69 (6.1)	1.509 (1.283 - 1.774)
日用品の買い物	89 (7.9)	1.844 (1.448 - 2.347)
預貯金の管理	147 (13.0)	1.354 (1.258 - 1.369)
階段利用	427 (37.9)	1.448 (1.268 - 1.654)
椅子から立ち上がり	197 (17.4)	1.531 (1.285 - 1.825)

Notes: モデルは BMI、高血圧、脂質異常症、糖尿病、脳血管疾患、骨粗鬆症、心疾患を調整した。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学（教授）

研究要旨：【方法】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歳以上の患者のうち、初回と1年後の調査が可能であった64名（男性25名、女性39名、平均年齢83歳）を対象として、サルコペニアの頻度、各種測定値の変化量同士の関連について調査、解析した。【結果】EWGSOPに基づくサルコペニアの頻度は初回評価時57%、1年後評価時46%で減少傾向であった。そのうち、回評価時も1年後もサルコペニアであった者の頻度は22例（39%）、初回評価時にサルコペニアで1年後には非サルコペニアと判定された者の頻度は10例（18%）、初回評価時に非サルコペニアで1年後にはサルコペニアと判定された者の頻度は4例（7%）、初回評価時も1年後も非サルコペニアであった者の頻度は20例（36%）であった。サルコペニアを規定する3要因について、筋肉量の減少と、体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加との間に相関がみられた。握力の低下と筋肉量の低下、老年症候群（傾向）の増加との間に相関がみられた。歩行速度の低下とIADLの低下との間に相関がみられた。【考察】今後、サルコペニアから非サルコペニアに戻った症例の分析、症例数を増やして再解析すること、経過観察を行うことができなかった症例について、初回評価時のサルコペニアの頻度はどうであったか、各種測定値がどうであったか、どのような要因で追跡できなくなったか、について調査を続けていく予定である。

A．研究目的

高齢者が要介護状態になる重要な原因のひとつに加齢性筋肉減少症（サルコペニア）がある。サルコペニアの定義に関して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紹介している。また、サルコペニアの結果、日常生活活動度（基本的ADL、手段的ADL）、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、死亡率などをアウトカムとすることが推奨されている。

昨年、本班研究報告で、EWGSOPの流れ図にしたがって判定した場合、男性では52名中35名（67%）が、女性では85名中42

名(49%)がサルコペニアと判定されること、転倒(既往)とサルコペニアの関連要因として、筋力のみ有意差が認められ、筋肉量には全く差が認められないことを報告した。

本年は同じ対象者で、1年後の追跡を行った64名の患者を対象に、各測定値の変化について調査した。

B. 研究方法

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歳以上の患者のうち、初回と1年後の調査が可能であった64名(男性25名、女性39名、平均年齢83歳)。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、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、過去1年間の転倒歴

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患者を識別し、過去1年間の転倒歴と筋力(握力)、身体機能(歩行速度)、筋肉量(身長補正した四肢筋肉量)との関係を解析した。

(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。

C. 研究結果

対象者64名(男性25名、女性39名)の

初回評価時と1年後の体重、BMI、MMSE、老年症候群(13項目中)、IADL(%表示)、歩行速度、握力、筋肉量、脂肪量、転倒歴を表に示す。転倒歴について初回評価時はその

対象：1年後のフォローが可能であった64名
男性25名 女性39名 平均年齢83歳

	初回評価時	1年後
体重(kg)	52.2	51.4
BMI	22.2	22.0
MMSE	23.1	22.4
老年症候群(/13)	2.5	2.8
IADL (%)	0.80	0.75
歩行速度(m/sec)	0.80	0.90
握力(kg)	18.7	19.1
筋肉量(kg)	38.5	35.6
脂肪量(kg)	13.9	13.9
転倒歴(%)	31%	27%
サルコペニア(%)	57%	46% (初回評価時の転倒者7例 11%)

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%)
非サルコペニア ⇒ サルコペニア	4例(7%)
非サルコペニア ⇒ 非サルコペニア	20例(36%)

1年前からの1年間(振り返り)、1年後の評価については、初回評価時から1年間の観察期間となっている。転倒歴の数値は31%と27%で大きな違いはなかった。ちなみに、1年後評価時の転倒者のうち初回評価時にも転倒した者は7例(11%)であった。EWGSOPに基づくサルコペニアの頻度は初回評価時57%、1年後評価時46%で減少傾向であった。また、初回評価時も1年後もサルコペニアであった者の頻度は22例(39%)、初回評価時にサルコペニアで1年後には非サルコペニアと判定された者の頻度は10例(18%)、初回評価時に非サルコペニアで1年後にはサルコペニアと判定された者の頻度は4例(7%)、初回評価時も1年後も非サルコペニアであった者の頻度は20例(36%)であった。

サルコペニアを規定する3要因である筋肉量の変化量と各種測定値の変化量との関係を単相関で解析したところ、表のように

筋肉量の変化との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	0.60	<0.001
BMI	0.51	<0.001
MMSE	-0.10	0.5
老年症候群(/13)	-0.28	0.03
IADL	0.07	0.6
歩行速度(m/sec)	0.01	0.9
握力(kg)	0.42	<0.01
脂肪量(kg)	0.14	0.3

歩行速度の変化との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	-0.04	0.8
BMI	-0.07	0.6
MMSE	0.03	0.8
老年症候群	0.01	0.9
IADL	0.23	0.08
握力(kg)	-0.09	0.5
筋肉量(kg)	0.01	0.9
脂肪量(kg)	0.17	0.22

筋肉量の減少と、体重、BMI、握力の低下、老年症候群の増加とのあいだに関連がみられた。

同じく、サルコペニアの規定要因のひとつである握力の低下と相関が認められたのは表のように、筋肉量の低下、老年症候群

握力との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	0.19	0.13
BMI	0.15	0.24
MMSE	-0.04	0.8
老年症候群	-0.22	0.095
IADL	0.14	0.27
歩行速度	0.09	0.5
筋肉量(kg)	0.42	<0.01
脂肪量(kg)	-0.06	0.7

(傾向)の増加とのあいだに関連がみられた。

さらに、サルコペニアの規定要因のひとつである歩行速度の低下と相関が認められたのは表のように、IADLの低下であった。

D. 考察

昨年は横断的な調査を行い、本年度は一部の対象者について縦断的な解析(経年変化)を調査した。症例数が多くないので、まだ詳細な分析を行う段階にはないが、サルコペニアの頻度は初回評価時と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。判定が基準値にもとづいて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ことができ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、サルコペニアの規定要因である筋肉量、握力、歩行速度の変化が何と関連したかを検討した結果、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、筋肉量の減少、握力の低下(傾向のみ)が老年症候群の増加と関連した。この点について老年症候群の変化と他の測定値との関係を調べたところ、図のように

老年症候群の増加との各測定値の変化量との関連(単相関)

	相関係数	p
体重(kg)	-0.32	0.01
BMI	-0.34	<0.01
MMSE	-0.05	0.7
老年症候群	-0.04	0.7
歩行速度	0.01	0.9
握力(kg)	-0.22	0.95
筋肉量(kg)	-0.28	0.03
脂肪量(kg)	-0.34	0.02

体重、BMI、筋肉量、握力(傾向のみ)の減少のほか脂肪量の減少とも相関が見られた。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の出現に関係があることは注目点である。

今年度解析の対象者はまだ64名であり、男女に分けると解析対象者数は多くないので、まだ十分な解析を行うには至れない。来年度は解析症例数を増やして行う予定である。また、経過観察を行うことができなかった症例について、初回評価時のサルコペニアの頻度はどうであったか、各種測定値がどうであったか、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必要がある。

E. 結論

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。

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) 永井久美子、小柴ひとみ、小林義雄、山田如子、須藤紀子、長谷川浩、松井敏史、神崎恒一。老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討 - 予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証 - . 日本老年医学会雑誌 51(2): 2014. In press.
- 2) Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, Masato Eto, Koichi Kozaki, Kenji Toba, Masahiro Akishita and Yasuyoshi Ouchi. Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care. Geriatr Gerontol Int 14: 159-166, 2014.
- 3) 神崎恒一。サルコペニアの定義と診断法. 日本医事新報 4677: 22-26, 2013.
- 4) Tanaka M, Nagai K, Koshiba H, Sudo N, Obara T, Matsui T, Kozaki K. Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean geriatric patient. J Am Geriatric Soc 61: 2234-2236, 2013.
- 5) Kumiko Nagai, Shigeki Shibata, Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba, Koichi Kozaki. Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of

- brachial artery and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 231(2): 365-370, 2013.
- 6) Masahiro Akishita, Shinya Ishii, Taro Kojima, Koichi Kozaki, Masafumi Kuzuya, Hidenori Arai, Hiroyuki Arai, Masato Eto, Ryutaro Takahashi, Hidetoshi Endo, Shigeo Horie, Kazuhiko Ezawa, Shuji Kawai, Yozo Takehisa, Hiroshi Mikami, Shogo Takegawa, Akira Morita, Minoru Kamata, Yasuyoshi Ouchi, Kenji Toba. Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly. *JAMDA* 14: 479-484, 2013.
- 7) 木村紗矢香、山田如子、町田綾子、杉浦彩子、鳥羽研二、神崎恒一。高齢者の耳掃除と高齢者総合的機能評価。日本老年医学会雑誌 50(2): 264-265, 2013.
- 8) 長谷川浩、神崎恒一。三鷹市・武蔵野市の取り組み。日本老年医学会雑誌 50(2): 194-196, 2013.
- 9) 神崎恒一。サルコペニアと転倒 - 老年医学の立場から。Bone Joint Nerve 13(1): 83-88, 2013.
2. 学会発表
- 1) 神崎恒一。認知症と転倒。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.4.
- 2) 田中政道、須藤紀子、長谷川浩、神崎恒一。もの忘れセンター通院患者におけるサルコペニアの実態調査と臨床測定値に関する検討。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.5.
- 3) 長谷川浩、永井久美子、井上慎一郎、竹下実希、長田正史、里村元、田中政道、小原聡将、神崎恒一、鳥羽研二。中高年女性における脊柱矯正・柔軟体操の経年の効果(10年次報告)。第 55 回日本老年医学会学術集会。大阪。2013.6.5.
- 4) 神崎恒一。認知症と転倒。第 24 回認知症を語る会。名古屋。2013.7.25.
- 5) 神崎恒一、金信敬。高齢者の転倒予防について。三鷹市老人クラブ連合会講演。三鷹。2013.9.13.
- 6) Koichi Kozaki。Gender Difference of Sarcopenia in Cognitive Declined Elderly. 9th Congress of the European Union Geriatric Medicine Society, Venice-Italy, Oct 3. 2013.
- 7) 神崎恒一。高齢アルコール依存症者の断酒による骨代謝マーカーの変動。第 14 回東京骨・カルシウム・ホルモン代謝研究会。東京。2013.12.14.
- 8) 神崎恒一。認知症と転倒・骨折。医療マネージメント講演会～認知症と骨折～。高山。2013.12.20.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 村木重之 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 臨床運動器医学講座

研究要旨

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、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。

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。

A. 研究目的

高齢による衰弱は、平成 22 年度国民生活基礎調査において脳卒中、認知症に次いで要介護の原因の 3 位を占め、急速に超高齢化したわが国においてその予防は喫緊の課題であり、そ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。サルコペニアの状態になると、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 (図 1)。

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。

B. 研究方法

本研究の対象は、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 (図 2) 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 (図 3) 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び。

(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。

C. 研究結果

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してくることが分かった(図4)。更に、女性では50歳代から既に低下してきており、握力の低下は男性よりも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ていることも明らかになった。また、漁村コホート対象者による下肢筋力調査によると、握力同様、下肢筋力も男女とも60歳代より下肢筋力の急激な低下がみられた(図4)。一方、同対象者に対して行った筋量調査では、下肢筋量は、男女とも50歳代よりすでに低下してきており、筋力よりも筋量の低下の方がはやく起こっていた(図4)。しかし、筋力の低下率は、39歳未満と比較して80歳以上では、男性55.1%、女性46.8%であったのに対し、筋量の低下率は、男性67.6%、女性76.9%であり、筋力と比較して低下の程度は小さかった。

図5に、転倒、運動器疾患および要介護と下肢伸展筋力の関連を示す。転倒と筋力には有意な関連は見られなかったが、運動器疾患においては、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、いずれもこれらの疾患を有しない対象者よりも有意に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有意に筋力が低かったが、男性では有意な関連は見られなかった。一方、筋量はこれらの運動器疾患と有意な関連はなく、運動器疾患との関連においても、筋力と筋量に解離がみられた。さらに、WOMAC pain score, physical function scoreは、いずれも、女性において筋力および筋量の両方と関連がみられた(表1)。また、要介護を受けている対象者は、受けていない対象者と比較して筋力が著しく低く、筋力増強訓練が要介護者の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(表2)。

第2回追跡調査に関しては、高い追跡率をもって完了し、現在データ整理中である。

D. 考察

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ついては違いがみられ、筋力の低下率は、39歳未満と比較して80歳以上では、男性55.1%、女性46.8%であったのに対し、筋量の低下率は、男性67.6%、女性76.9%であり、筋力と比較して低下の程度は小さかった。このことは、筋力の低下が単純に筋量の低下だけでは説明が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の減少も関連していると考えられている。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ある。すなわち、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。運動単位の現象は筋活動単位の減少につながるため、発揮される最大筋力は低下する事になる。さらに、高齢者においては、高率に痛みや関節の拘縮などが伴っており、筋肉が最大筋力を発揮できない一つの要因となっていると考えられる。更に、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、同様に、運動器疾患と下肢筋力には有意な相関を認めたが、下肢筋量とは有意な相関がなく、やはり、筋力と筋量との間に解離がみられた。また、筋力はQOL、要介護と強い関連を認めており、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筋力と強い関連がみられ、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。

E. 結論

本研究において、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。

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. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study **Bone** 52: 516-23, 2013.
2. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N. Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and Women: A Longitudinal Cohort Study. **Osteoporos Int** 24: 459-466, 2013.
3. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: The Wakayama Spine Study **Osteoarthritis Cartilage** 21: 783-8, 2013.
4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: Association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: The ROAD study **Osteoporos Int** 24: 2775-87, 2013.
5. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M. Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: The Wakayama Spine Study **Osteoarthritis Cartilage** 22: 104-10, 2014.
6. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study **Modern Rheum** (in press).
7. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of Dietary Intake with Joint Space Narrowing and Osteophytosis at the Knee in Japanese Men and Women: The ROAD Study **Modern Rheum** (in press).
8. Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Sakae Tanaka, Ikuno Takahashi, Saeko Fujiwara. Prevalence, Incidence, and Progression of Lumbar Spondylosis by Gender and Age Strata **Modern Rheum** (in press).
9. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T. Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: A 3-year follow-up of the ROAD study **Osteoporos Int** (in press).
10. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, 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).
11. 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).
 12. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. **Osteoporos Int** (in press)
 13. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N. Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. **Geriatr Gerontol Int** (in press)
 14. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. **J Orthop Sci** (in press)
2. **学会発表**
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: The ROAD study **IOF Rome**, Italy, 2013.4.17-21.
 2. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N The Incidence Rate and Risk Factors for Radiographic Knee Osteoarthritis and Knee Pain: The ROAD Study **IOF Rome**, Italy, 2013.4.17-21.
 3. Kagotani R, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Hashizume H, Yamada H, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and bone mineral density and marker of bone metabolism: the ROAD study **IOF Rome**, Italy, 2013.4.17-21.
 4. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Risk Factors for Multiple Falls in Japanese Men and Women: The ROAD Study. **2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR)**, Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1.
 5. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Prevalence of sarcopenia and its association with exercise habits in middle age and physical performance in the elderly participants of Japanese population-based cohorts: the ROAD study **IOF regionals**, Hong Kong, China, 2013.12.12-15.
 6. 村木重之, 阿久根徹, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 吉村典子. 変形性腰椎症の発生率及びその危険因子 The ROAD Study : **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市, 2013.4.25-27.
 7. 吉村典子, 長田圭司, 延與良夫, 吉田宗人, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹. 頸椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定とその特徴 The ROAD Study **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市, 2013.4.25-27.
 8. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 田中栄, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹. 高すぎる骨密度はメタボ構成要因を合併し変形性腰椎症発生のリスクとなる **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市, 2013.4.25-27.
 9. 橋爪洋, 吉村典子, 石元優々, 長田圭司, 阿久根徹, 岡敬之, 村木重之, 瀧口登, 山田宏, 吉田宗人. 大規模住民コホートにおける腰部脊柱管狭窄症と骨粗鬆症の実態調査 **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市, 2013.4.25-27.
 10. 長田圭司, 吉村典子, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 瀧口登, 南出晃人, 中川幸洋, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉田宗人. 大規模住民コホートにおける頸髄圧迫, 腰部脊柱管狭窄と歩行機能, 体幹バランスとの関係 **第42回日本脊**

- 椎骨髄病学会** 沖縄市、2013.4.25-27.
11. 石元優々、吉村典子、村木重之、山田宏、長田圭司、橋爪洋、瀧口登、南出晃人、岡敬之、阿久根徹、吉田宗人. 画像診断上の腰部脊柱管狭窄の有病率と有症状者の頻度について The Wakayama Spine Study **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市、2013.4.25-27.
 12. 籠谷良平、橋爪洋、山田宏、石元優々、寺口真年、吉田宗人、長田圭司、吉村典子、岡敬之、阿久根徹、村木重之. びまん性特発性骨増殖症の有病率と全脊柱における前縦靭帯骨化の年代別分布 The ROAD Study **第42回日本脊椎骨髄病学会** 沖縄市、2013.4.25-27.
 13. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子. 変形性腰椎症および腰痛の発生率及びその危険因子 The ROAD Study - **日本整形外科学会** 広島、2013.5.23-26.
 14. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子. 膝における関節裂隙狭小化及び骨棘形成がQOLに与える影響 **日本整形外科学会** 広島、2013.5.23-26.
 15. 長田圭司、橋爪洋、石元優々、山田宏、南出晃人、中川幸洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子、吉田宗人. 頸椎MRIを用いた大規模住民コホートにおける頸髄症の関連因子 **日本整形外科学会** 広島、2013.5.23-26.
 16. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、田中栄、川口浩、阿久根徹. 血清25(OH)D高値は骨粗鬆症の発生リスクを低下させる一方、変形性膝関節症では増加させる：ROADスタディ3年後の追跡：**第31回日本骨代謝学会学術集会** 神戸市、2013.5.30.
 17. 村木重之. 大規模縦断研究による変形性膝関節症の疫学 **膝OAと運動・装具療法セミナー** 神戸、2013.7.5.
 18. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子. 変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護移行リスクを増大させる：The ROAD study：**第25回日本運動器科学会** 神戸市、2013.7.6.
 19. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子. 口コミ5に準じた5項目評価法は要介護移行予測ツールとして有用である：The ROAD study：**第25回日本運動器科学会** 神戸市、2013.7.6.
 20. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子. 縦断的コホート調査による変形性膝関節症のADLへの影響 The ROAD Study：**第25回日本運動器科学会** 神戸市、2013.7.6.
 21. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子. サルコペニアの有病率の解明および運動機能・中年期運動習慣との関連 The ROAD study **第15回日本骨粗鬆症学会**、大阪、2013.10.11-13.
 22. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子. 変形性膝関節症および筋力・運動能力低下は要介護のリスクである The ROAD study **第15回日本骨粗鬆症学会**、大阪、2013.10.11-13.
 23. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子. 縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL障害への影響 The ROAD Study **第15回日本骨粗鬆症学会**、大阪、2013.10.11-13.
 24. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹. 骨粗鬆症の病態 骨粗鬆症の疫学 地域住民コホートROADの追跡 **日本整形外科学基礎学会** 千葉、2013.10.19.
 25. 村木重之. 変形性股関節症の有病率および股関節痛との関連 The ROAD Study - **日本股関節学会** 広島、2013.11.29-30.
 26. 村木重之. 変形性膝関節症の定量評価：The ROAD Study **膝OAと運動・装具療法セミナー** 福岡、2014.1.31.
- 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
3. **その他**
なし

研究の年次計画（分担研究者：村木）

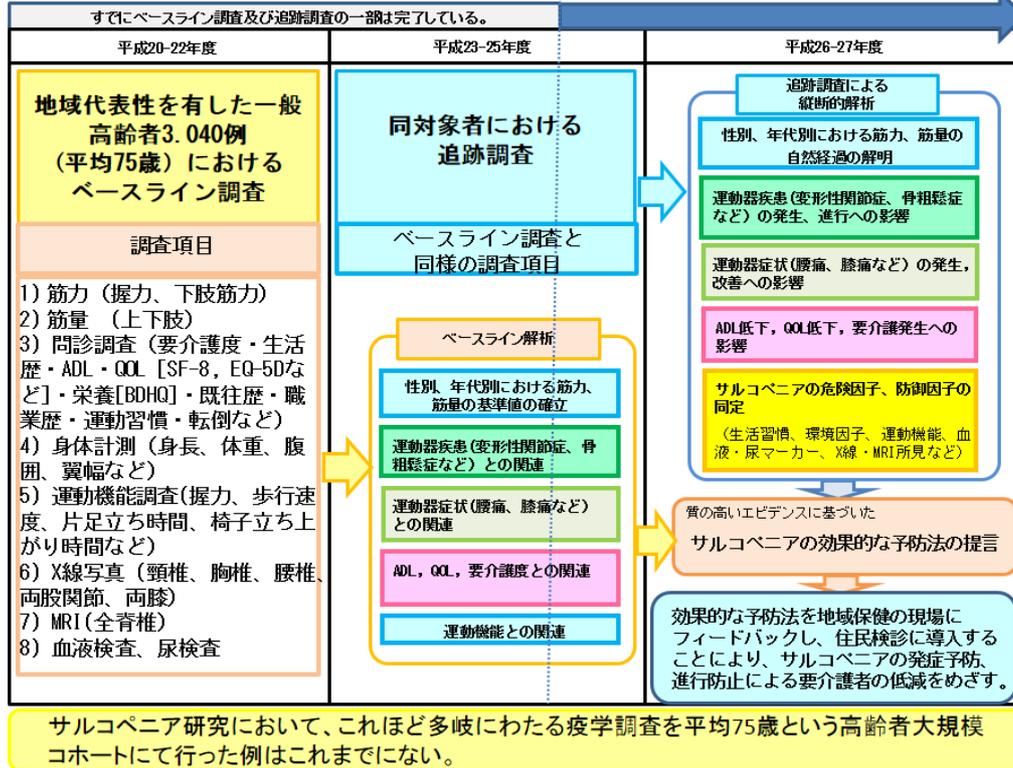


図1．研究目的と年次計画



図2 簡易筋力測定・訓練器 (アルケア社)

筋肉量、体脂肪を部位別に測定



図3 筋量測定器 タニタ 体組成計(MC-190)

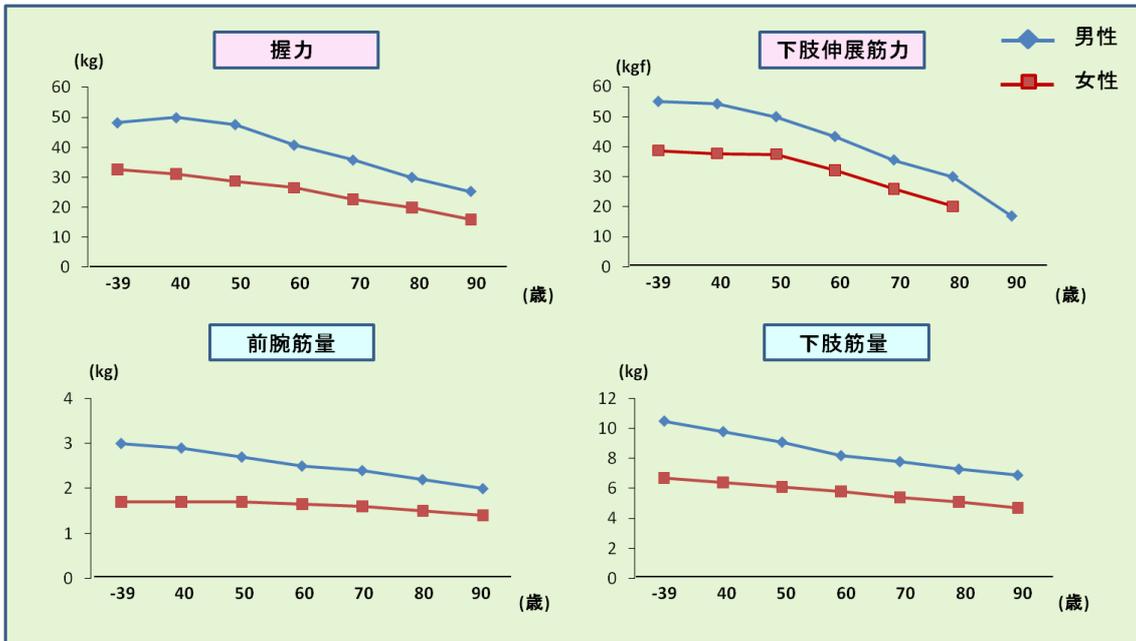


図4 上下肢の筋力および筋量の年代推移

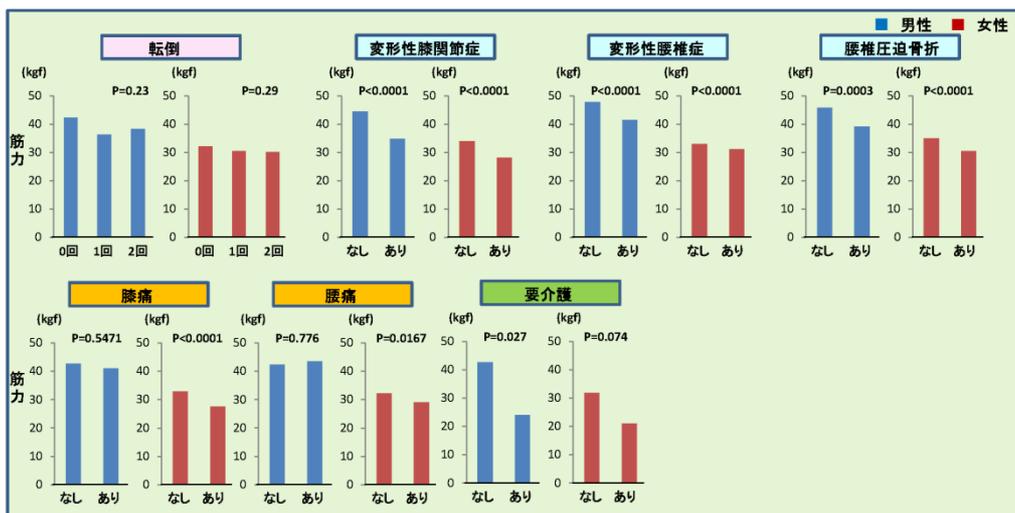


図5 下肢筋力と転倒、運動器疾患、要介護との関連

表1. 下肢筋力とQOLとの関連

	男性		女性	
	β値	p値	β値	p値
Pain	-0.132	0.0385	-0.227	<0.0001
Physical function	-0.222	0.0004	-0.277	<0.0001

QOLの評価はWOMACを用いて行い、解析には回帰分析を用いた。

表2. 下肢筋力と運動機能との関連

	男性		女性	
	β値	p値	β値	p値
6m歩行時間 (秒)	-0.218	0.0015	-0.198	<0.0001
片脚立ち時間(秒)	0.255	<0.0001	0.193	<0.0001
5回椅子立ち上がり時間(秒)	-0.312	<0.0001	-0.232	<0.0001

解析には回帰分析を用いた。

特定健診・特定保健指導の標準的な質問票による
身体活動調査によるサルコペニアのスクリーニング

研究分担者 宮地元彦

独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進研究部 部長

研究協力者 川上 涼子

早稲田大学大学院スポーツ科学学術院

本研究は、特定健診の標準的な質問票の身体活動調査によりサルコペニアのスクリーニングが可能か否かを横断的に検討することを目的とした。参加者は23～85歳の男女1022名であった。身体活動調査は標準的な質問票の運動習慣、身体活動、歩行速度に関する3つの質問を用いた。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。解析の結果、いずれの質問においても「はい」と回答した者は「いいえ」と回答した者より身体活動量、歩数、脚伸展パワーが有意に高かった。歩行速度の質問においてのみ、「はい」と回答した者の四肢筋量、骨格筋指数、骨密度が有意に高かった。ロジスティック回帰分析の結果、運動習慣と歩行速度の質問に「はい」と答えた者の調整後サルコペニアオッズ比はそれぞれ0.51と0.71であった。各質問によるサルコペニア該当の感度は40.2～64.3%、特異度は51.6～67.9%であった。以上の結果より、標準的な質問票のうち運動習慣と歩行速度の質問は、精度が十分ではないがサルコペニアのスクリーニングが一部可能であることが示唆された。

A．研究目的

特定健診・特定保健指導の現場において、対象者の生活習慣を把握するためのツールとして「標準的な質問票」が活用されている。本質問票により、活動量計で評価した客観的な身体活動量を推定できることが先行研究で示唆されている。身体活動の多寡や運動習慣の有無は、本研究班の研究テーマであるサルコペニアの独立したリスクファクターである。そこで、サルコペニアの有無を本質問票により推定することが可能であると仮説した。これまでにこの質問票による身体活動調査とサルコペニアとの関連についての報告は見当たらない。

そこで本研究では、特定健診の標準的な質問票の身体活動・運動の3つの質問によりサルコペニアのスクリーニングが可能か否かを横断的に検討することを目的とした。

B．研究方法

本研究の参加者は23歳～85歳(平均52±12歳)までの男女1022名であった。身体活動・運動の調査は特定健診・特定保健指導の標準的な

質問票の10-12番にあたる身体活動に関連する質問に基づき実施した。3つの質問は以下の通りである。

✓質問1：運動習慣に関する質問

1日30分以上の軽く汗をかく運動を週2日以上、1年以上実施(はい/いいえ)

✓質問2：身体活動に関する質問

日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施(はい/いいえ)

✓質問3：歩行速度に関する質問

ほぼ同じ年齢の同性と比較して歩く速度が速い(はい/いいえ)

サルコペニアの判定のために、二重放射線吸収法(DXA法)により四肢の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/m²)=四肢除脂肪軟組織量(kg)/身長(m²)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：6.87kg/m²、女性：5.46kg/m²を採用した。

(倫理面への配慮)

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。

C. 結果

3つの質問の回答による身体特性や体力について表1に示した。3つの質問に共通して、はいと答えた者は、身体活動量や歩数が多いだけ

にとどまらず、年齢が高い、体重・BMIが低い、体脂肪が少ないといった特徴を有している。また、運動習慣や歩行速度の質問にははいと答えた者は、四肢筋量・同指数が高いことが示された。

表2に各質問の回答とサルコペニアの該当率との関係を示した。身体活動の質問の回答は、サルコペニアのオッズ比に有意差は見られなかったが、運動習慣と歩行速度の質問にははいと答えた者はいいえと答えた者より有意にサルコペニア該当率が低かった。

	運動習慣に関する質問			身体活動に関する質問			歩行速度に関する質問		
	はい	いいえ	P値	はい	いいえ	P値	はい	いいえ	P値
N	488	534		599	423		674	348	
性別(男性/女性)	139 / 349	165 / 369	0.399	147 / 452	157 / 266	<0.001	201 / 473	103 / 245	0.941
年齢(歳)	55 ± 12	49 ± 11	<0.001	53 ± 12	50 ± 12	0.001	53 ± 12	49 ± 11	<0.001
身長(cm)	160.5 ± 7.8	160.5 ± 7.8	0.911	160.5 ± 5.4	160.5 ± 5.5	0.963	160.9 ± 7.7	159.7 ± 7.7	0.019
体重(kg)	57.9 ± 10.7	59.3 ± 10.7	0.044	57.9 ± 8.7	59.6 ± 8.7	0.001	58.3 ± 10.6	59.1 ± 10.7	0.275
BMI(kg/m ²)	22.3 ± 3.2	22.9 ± 3.2	0.007	22.3 ± 3.1	23.0 ± 3.1	0.001	22.4 ± 3.2	23.1 ± 3.2	0.002
体脂肪率(%)	24.6 ± 6.3	27.9 ± 6.2	<0.001	25.6 ± 5.4	27.4 ± 5.4	<0.001	25.4 ± 6.3	28.0 ± 6.3	<0.001
全身筋量(kg)	39.5 ± 8.5	40.1 ± 9.0	0.275	39.6 ± 3.9	39.9 ± 4.3	0.284	40.1 ± 8.3	39.0 ± 9.2	0.077
四肢筋量(kg)	17.0 ± 4.8	16.2 ± 4.8	0.018	16.5 ± 3.4	16.7 ± 3.4	0.419	16.9 ± 4.7	16.0 ± 4.7	0.004
骨格筋指数(kg/m ²)	6.5 ± 1.6	6.2 ± 1.6	0.005	6.3 ± 1.4	6.4 ± 1.4	0.395	6.4 ± 1.6	6.2 ± 1.6	0.013
握力(kg)	31.1 ± 8.2	30.6 ± 8.2	0.363	30.9 ± 4.6	30.8 ± 4.6	0.724	31.3 ± 8.1	30.0 ± 8.2	0.025
体重あたりの握力(kg/kg)	0.54 ± 0.10	0.52 ± 0.10	0.003	0.53 ± 0.09	0.52 ± 0.09	0.003	0.53 ± 0.10	0.51 ± 0.10	0.001
歩数(歩/日)	11291 ± 3459	9282 ± 3455	<0.001	11075 ± 3426	9060 ± 3433	<0.001	10728 ± 3497	9298 ± 3507	<0.001
身体活動量(メッツ・時/週)	30.9 ± 13.9	22.1 ± 13.9	<0.001	29.5 ± 13.9	21.8 ± 14.0	<0.001	28.8 ± 14.0	21.5 ± 14.0	<0.001

表1. 3つの質問の回答による身体特性や体力

	サルコペニア		調整なし		モデル 1			
	N	該当者数	オッズ比	(95%信頼区間)	P値	オッズ比	(95%信頼区間)	P値
運動習慣に関する質問								
いいえ	534	160	1.00			1.00		
はい	488	89	0.52	(0.39 - 0.70)	<0.001	0.51	(0.37 - 0.69)	<0.001
身体活動に関する質問								
いいえ	423	105	1.00			1.00		
はい	599	144	0.96	(0.72 - 1.28)	0.774	0.91	(0.68 - 1.22)	0.515
歩行速度に関する質問								
いいえ	348	100	1.00			1.00		
はい	674	149	0.70	(0.52 - 0.95)	0.020	0.71	(0.53 - 0.96)	0.025

表2. 各質問の回答によるサルコペニアのオッズ比

	サルコペニア (N)	非サルコペニア (N)	感度 (%)	特異度 (%)
運動習慣に関する質問				
いいえ	160	374	64.3	51.6
はい	89	399		
身体活動に関する質問				
いいえ	105	318	42.2	58.9
はい	144	455		
歩行速度に関する質問				
いいえ	100	248	40.2	67.9
はい	149	525		

表3 . 各質問の回答によるサルコペニア判定の感度・特異度

表の3は各質問の回答によるサルコペニア判定の感度と特異度を示す。各質問における感度は40.2~64.3%、特異度は51.6~67.9%と高いとは言えなかった。

D . 考察

特定健診の標準的な質問票の身体活動・運動の3つの質問のうち、運動習慣と歩行速度の質問は精度が十分ではないが、サルコペニアのスクリーニングが一部可能であることが示唆された。

標準的な質問票は、高齢者の医療の確保に関する法律で定められた、メタボリックシンドロームのハイリスクアプローチである特定健診で用いることが推奨された、全21問からなる質問票である。服薬状況や、食習慣、身体活動・運動、喫煙、睡眠といった生活習慣状況を把握することを目的とし、臨床検査の結果と併せて、保健指導対象者の階層化や、その後の保健指導における生活習慣改善のための指導に活用されている。身体活動・運動分野に関しては、身体活動・運動・歩行速度の3つの質問から構成されており、先行研究から、それぞれの質問により活動量計で評価した客観的な身体活動量を推定できることが示唆されている。本研究の結果は、運動習慣と歩行速度に関する質問は、単にメタボだけでなく、サルコペニアとも関連していることを初めて示した。

我が国ではサルコペニアの診断法に関するコンセンサスは確立されていない。欧米ではサルコペニアの診断には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検査は放射線被爆を被ることから、DXA検査を必要とするか否かを事前にスクリーニングできる簡便法が望まれている。

ヨーロッパにおける、サルコペニアの診断基準を示した「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二つの体力測定を用いている。しかし、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。質問・問診は最も簡便な評価法であり、特に本研究で用いた標準的な質問票は特定健診を最も多くの日本中の中高齢者が回答した経験がある。本研究で示された感度と特異度は、DXA検査前のスクリーニングとし

て十分とは言えないが、保健指導における指導のヒントとしては活用が可能と考えられる。

E . 結論

特定健診・保健指導用いられている標準的な質問票のうち運動習慣と歩行速度の質問は、精度が十分ではないがサルコペニアのスクリーニングが一部可能であることが示唆された。しかし、より高い感度・特異度を示すより精度の高いスクリーニングには、質問票のような主観的な方法のみならず、客観的な代替指標の探索・検討が必要である。

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

なし

2 . 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし

サルコペニア診断のための四肢筋量指数の代替指標：下腿最大周囲長

研究分担者 宮地元彦

独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進研究部 部長

本研究は、歩行で最も活動する下腿三頭筋の筋量を反映する下腿(ふくらはぎ)の最大周囲長により四肢筋量指数の推定ならびにサルコペニアの診断指標である四肢筋量指数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535名であった。下腿最大周囲長はふくらはぎの最も太い部分の周囲長を布巻き尺で左右2回ずつ測定し、その平均値を用いた。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。解析の結果、下腿最大周囲長は四肢筋量指数との間には男性で高い相関($r=0.82$)が、女性では中程度の相関($r=0.67$)が見られた。ROC解析の結果、下腿最大周囲長によるサルコペニア推定の感度・特異度は男性で0.91と0.90、女性では0.82と0.71であり、カットオフ値は男性で34.1cm、女性32.8cmであった。以上の結果より、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。

A．研究目的

我が国ではサルコペニアの診断法に関するコンセンサスは確立されていない。診断法が確立している欧米では、サルコペニアの診断には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。ヨーロッパにおける「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、我が国の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検査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。

欧米では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。四肢の筋量を最も簡便に測定する方法として四肢の周囲長を測定する方法が古くから実施されている。四肢の周囲長は、前腕、上腕、大腿、下腿で測定されるのが一般的である。4カ所のうち、歩行で最も多く活動し、皮下脂肪の蓄積が少ない下腿の周囲長は、他の箇所よりも筋量をより忠実に反映すると考えた。そこで本研究では、下腿最大周囲長はDXAで測定した四肢筋

量指数と相関し、サルコペニアの代替指標となりうるかと仮説し、横断的手法により検討した。

B．研究方法

本研究の参加者は40～89歳の男女535名であった。

下腿最大周囲長は、立位でのふくらはぎの最も太い部分の周囲長を、布巻き尺で左右2回ずつ測定し、その平均値を用いた。

サルコペニアの判定のために、二重放射線吸収法(DXA法)により四肢の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/m²)=四肢除脂肪軟組織量(kg)/身長(m²)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:6.87kg/m²、女性:5.46kg/m²を採用し、これに該当する参加者をclassサルコペニアと判定した。

(倫理面への配慮)

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。

C．結果

参加者の年齢の中央値は63歳、サルコペニア該当者は男性9.8%、女性7.8%であった。サルコペニア該当者は体重、BMI、下腿最大周囲長が有意に低かった。サルコペニア該当者は年齢が有意に高かった。

図1は、男性(左)と女性(右)の下腿最大周囲長と四肢筋量(上)との関係、ならびに下腿最大周囲長と四肢筋量指数(下)との関係を示した散布図である。男性では相関係数が0.8

を超える高い相関が見られ、女性では0.7程度の中程度の相関が見られた。

図2は下腿最大周囲長によるサルコペニア診断のROC分析の結果である。ROC曲線下の面積は男性で96%、女性で82%であった。感度と特異度は男性で、0.91と0.90、女性で0.82と0.72であった。カットオフ値は男性で34.1cm、女性32.8cmであった。

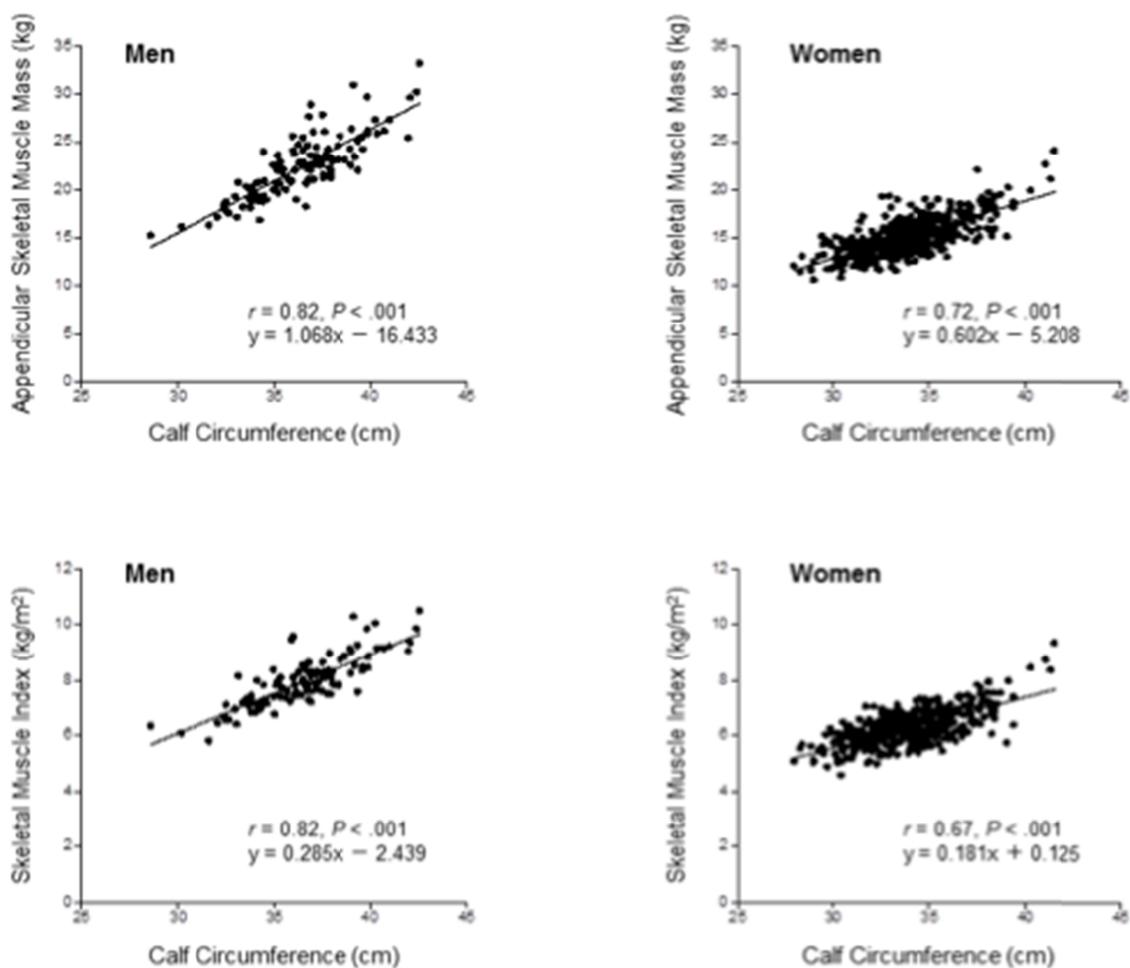


図1．下腿最大周囲長(横軸)と四肢筋量の絶対値(縦軸)の相関(上段)と、下腿最大周囲長(横軸)と四肢筋量指数(縦軸)との相関(下段)。左が男性、右が女性。

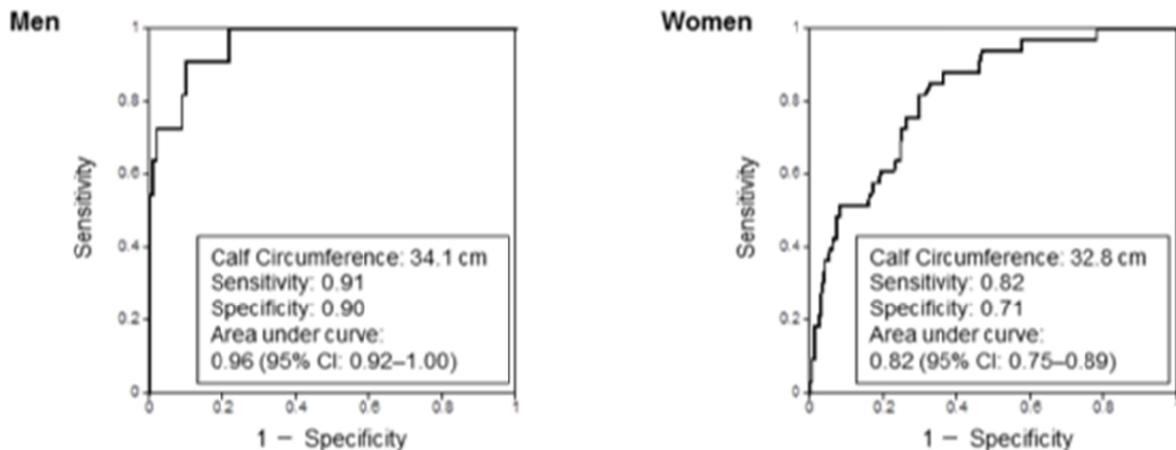


図2. 下腿最大周囲長によるサルコペニア判定のROC曲線。左男性、右女性。

D. 考察

本研究の結果から、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。我が国の多人数の男女を対象とし、DXAで測定した四肢筋量指数と下腿最大周囲長との関連を明らかにし、サルコペニアの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の診断法に関するコンセンサスは確立されていない。欧米ではサルコペニアの診断には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ことから、DXA検査に代わる簡便法やスクリーニング法が求められる。ヨーロッパにおける、サルコペニアの診断基準を示した「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二つの体力測定を用いている。しかし、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。

E. 結論

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。

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
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
平成 25 年度分担研究報告書

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)
分担課題名: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
研究分担者:石橋英明(医療法人一心会伊奈病院整形外科部長)

【研究要旨】

サルコペニアとロコモティブシンドローム(以下、ロコモ)はともに運動器の脆弱性を示す概念で、その予防と改善は重要な課題となっている。サルコペニアとロコモは、ともに運動器障害による移動機能の低下と筋力の低下を示すため、概念的、操作的に共通部分が多い。その一方で、正確な分別はなされておらず、混乱を来している。両者を操作的に整理することは、両者を判定する上で混乱を避けるために不可欠である。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。今年度は、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行った。462名のデータを解析したところ、ロコモのチェック法や指標は、陽性率がそれぞれで異なるものの、すべて運動機能測定値との関連が高かった。また、EWGSOPの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。今後の調査で対象者数が増えるため、そのデータ収集後にロコモとサルコペニアの関係を明らかにする予定である。サルコペニアまたはロコモの包含関係、それぞれの該当者の特徴が明らかになる。

A. 研究目的

平成 25 年 9 月に総務省により発表されたわが国の高齢者人口は 3186 万人であり、高齢化率は 25.0%となった。高齢化とともに要介護者も増え続け、要支援・要介護認定者数は現在 570 万人とされている。また、要支援・要介護認定要因は、転倒・骨折、関節疾患、脊椎疾患といった運動器障害を合わせると 23.1%と、脳卒中、認知症より多い割合になっている。したがって、運動器を健やかにかに保つこと、すなわち運動機能の維持と運動器疾患の予防・改善は高齢化がますます進行するわが国における喫緊かつ重要な課題である。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。

サルコペニアは加齢に伴う筋肉量の減少を意味し、加齢性筋肉減少症または、単に筋肉減少症と訳される。1989 年に初めて Rosenberg により提唱され、補正視し筋肉量(筋肉量(kg)/身長(m)の 2 乗)が、若年成人平均の - 2SD 未満である状態と定義された。わが国では、75

歳以上の女性について調査し、該当率は21.7%であったとの報告がある。サルコペニアは、移動機能の低下をきたすことから高齢者の自立を脅かすと考えられている。

このようにロコモとサルコペニアは、両者とも高齢者に多く、運動器に起因する移動機能障害をきたし、自立を損なう要因となるなど、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、一般の中高年齢者において両者の分布にどのような特徴があるのか、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を対象として、サルコペニアを判定する EWGSOP (the European Working Group on Sarcopenia in Older People) 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、これら以外の運動機能やADL、生活動作などの指標を調査することで、サルコペニアとロコモの一般高齢者における該当率、両者の関連性について検討する。

B. 研究方法

【対象】

本研究は地域在住一般中高年齢者を対象とするが、具体的には埼玉県北足立郡伊奈町(人口約44000人、高齢化率19.9%)において、自治体の協力を得て、60代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3800名抽出した。抽出に際して、性別および5才ごとの年齢が均等になるように、1000名×1グループ、+400名×7グループを作成した。調査は、第1次横断調査、

介入調査、第2次横断調査の3回を計画し、は平成25年10月から12月、は平成26年3月から10月、は平成26年10月から11月の調査期間とした。400名~600名、300名(介入群200名、対照群100名)、300名~500名)の協力を想定し、協力の案内を住民票から抽出した、1400名、1200名、1200名に研究協力の案内文を送ることとした。第1次横断調査については、501名(35.7%)の参加希望者があり、調査当日の不参加者を除く462名(30.0%)が実際の参加者数である。介入調査、第2次横断調査については、これから調査を行う予定である。

【方法】

(1)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(資料1)を送付した。

自記式調査票は全84問からなり、その内容は以下のとおりである。

- 1.疾患の既往(骨粗鬆症、腰部脊柱管狭窄症、変形性膝・股関節症、骨折、内科疾患)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.ロコモチェック(7問)
- 5.転倒歴(1問)
- 6.栄養についての質問(食事、栄養、嚥下、口の渇きなど)(7問)
- 7.咬合機能について(残歯、噛む力)(3問)
- 8.EQ-5D(5問)
- 9.WOMAC(痛み、こわばり、生活状況)(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
開眼片脚起立持続時間
6m歩行時間
膝伸展筋力
足趾把持力
筋肉量(タニタ製 MC-190 BIA法)
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

以上の項目の測定は、埼玉医科大学保健医療学部理学療法学科の教職員を含む理学療法士および理学療法科の学生が担当した。測定のマニュアルを資料2に付す。

測定に際しては、持参した磁気式調査票の確認、説明同意文書に基づいた研究内容の説明をしたのち、文書同意を得た。その後、測定内容を説明し、各測定機器および担当者を図1のように配置し、被験者はそれぞれいずれかの測定から始めることとし、全体としては同時に測定を開始する。各測定項目は4~5分で終了し、その都度、同時に次の測定に移る。順次、各々の測定を進めていき、1週回った際に10人の被験者の測定が同時に終了するようにした。各測定場所では測定結果を記録用紙に記録し、すべてが終了した後に複写を参加者に渡した。

本年度はすべての対象者の調査が終了していないため、本年度中に測定を行った462名に対し、測定結果の平均値(全体および性別・年代別)、ロコモの指標であるロコチェック、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)の該当率と、該当群/非該当群間での運動機能測定値の差を調べることに

留めた。

(2) 介入調査

介入調査は300名を対象予定として、1200名に協力依頼文書を送付し、349名(29.1%)から参加希望の回答を得た。

実施は、平成26年3月中旬から同年10月を予定している。

横断調査と同じ調査項目を、運動機能測定を開始時に行う。介入群には、ロコモーショントレーニング(スクワット、開眼片脚起立、踵上げ、ウォーキング)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調査を行う。

(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。

C. 研究結果

【横断調査】

第1次横断調査の参加者は462名であった。全参加者の基本属性、運動機能測定値のまとめを表1に示す。参加は、男性210名、女性252名で、同数の男女に案内を送ったが女性

が約2割多い結果となった。BMIは22.6で正常域の中央付近の値であった。

また、性別、年齢階層別の調査結果を表2(男性)および表3(女性)に示す。

男性では、身長、体重とも年齢とともに低下したが、BMIは65歳以上では変化がなかった。補正四肢筋肉量は60代に比べて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では、年齢によって数値が悪化した。

女性の場合は、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。女性の場合も、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。

補正四肢筋肉量の性別年齢別の平均値を表4に示す。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%であった。また、各年代別のサルコペニア該当率は、年齢とともに上昇した。総じて、男性の方が女性より、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の割合が増えていた。

ロコモ関連指標であるロコモーションチェックおよびロコモ度テスト3指標(2ステップテスト、立ち上がりテスト、ロコモ25)の該当率は、ロコモチェックが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%であった(表5)。4指標とも、該当群と非該当群とで運動機能測定値の平均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(図2)。

D. 考察

ロコモティブシンドロームは、高齢化が進むわが国において運動器の健康の大切さを広く普及し、国民に積極的に運動器することを目的として、2007年に日本整形外科学会(日整会)が提唱した概念である。もっとも高齢化が進むわが国だからこそその発想と言える。2009年にロコモの自己チェックツールであるロコモーションチェック、予防・改善のための運動であるロコモーショントレーニングが発表され、2010年には日整会のロコモ普及を目的とした下部組織としてであるロコモチャレンジ!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月からは厚生労働省の健康日本21の目標にロコモの認知率増加が今後10年間で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」とともに発表した。ロコモ度テストにおける運動機能評価としては、歩行速度と相関が高いとされる「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、筋肉量の低下を必須とし、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とした。同時にサルコペニアを判定するアルゴリズムも発表された。

歩行速度つまり移動機能と、握力を指標とした筋力評価、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、概念としての定義の違いはあるものの、上述のとおり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、運動機能測定や調査票による調査を行った。無作為に抽出し、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てよいと思われる。

結果でも示したとおり、ロコモの各指標においては、それぞれの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ることが示された。一方で、指標ごとに判定率が大きく異なる。今回の調査結果によって、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 の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 方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。

E . 結論

埼玉県北足立郡伊奈町の 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る、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。

F . 健康危険情報

総括分担報告書参照

G . 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H . 知的財産の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1 運動機能測定配置図

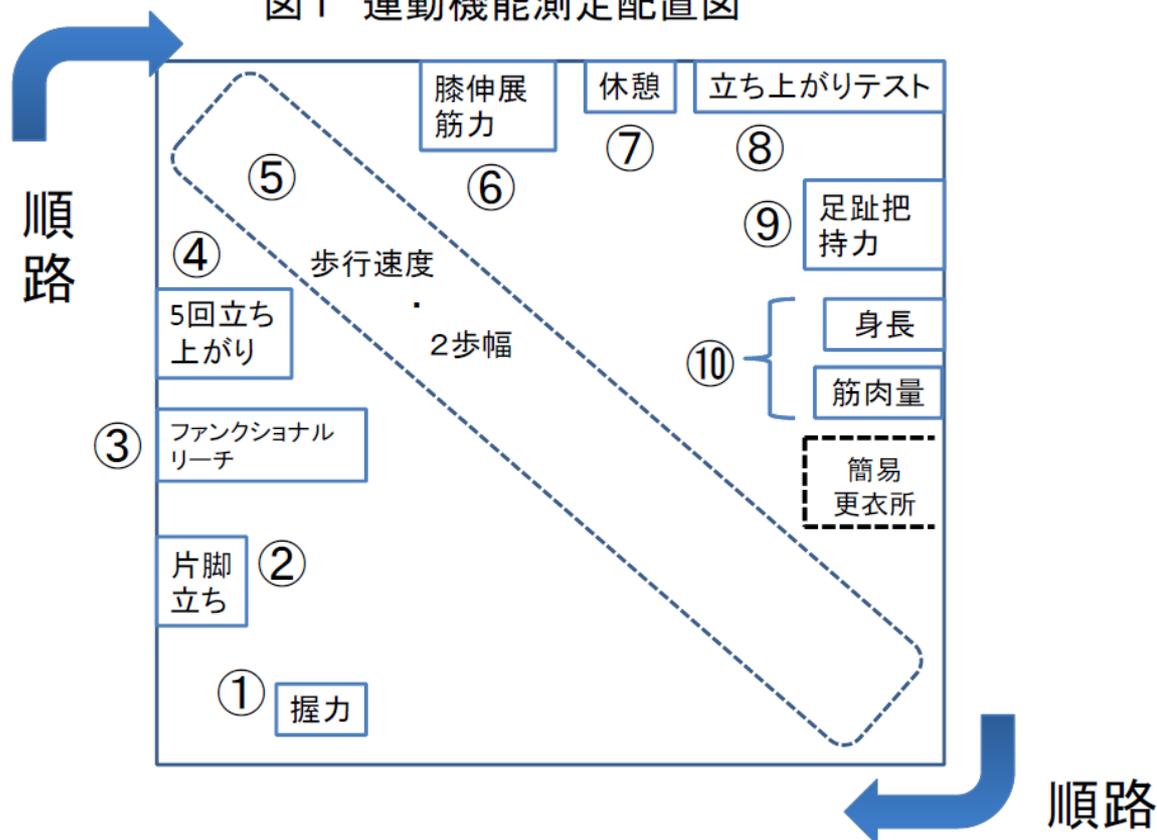


表1 第1次横断調査全参加者基本属性と運動機能測定結果

属性	平均値等
性別	男性210名 女性252名
年齢	69.6±53 才
体重	56.2±9.6 kg
身長	157.6±8.0 cm
BMI	22.6±2.9
握力右	28.6±8.5 kg
握力左	27.4±8.1 kg
平均握力	28.0±8.1 kg
片足立ち	47.9±40.2
平均FRT	36.7±5.7 cm
5回起立	8.24±2.5 秒
6m通常速度	1.38±0.25 m/秒
6m最速速度	1.83±0.3 m/秒
最大2step値	1.40±0.15
膝伸展トルク体重比右	1.91±0.55 kg/cm・体重kg
膝伸展トルク体重比左	1.86±0.54 kg/cm・体重kg
足趾把持力右	12.82±4.8kg
足趾把持力左	12.30±4.7kg

表2 調査項目の年代別平均値と年代間の差(男性)

群	①	②	③	④	t検定で有意差を示す 組み合わせ (p<0.05)
年齢(才)	60-64	65-69	70-74	75-79	
人数(人)	34	58	61	54	
身長(cm)	165.5±5.5	165.4±5.5	163.9±5.1	162.4±4.6	①vs③、②vs④
体重(kg)	64.7±8.5	62.9±9.0	61.3±7.7	60.2±7.8	①vs④
BMI	23.6±2.9	22.9±2.9	22.8±2.7	22.8±2.6	なし
体脂肪率(%)	20.5±7.4	18.±5.8	20.8±6.2	18.8±6.1	②vs③
筋肉量(kg)	13.6±6.7	11.7±4.9	13.0±4.9	11.6±4.8	なし
筋肉量(kg)	48.3±4.9	48.0±5.1	45.6±4.4	45.6±3.6	①vs③、①vs④、②vs③、②vs④
補正四肢筋肉量 (kg/m ²)	7.8±0.7	7.8±0.8	7.2±1.2	7.4±1.3	①vs③、②vs③
平均握力(kg)	36.7±7.0	36.4±6.4	64.9±7.1	31.7±5.3	①vs③、②vs④、③vs④
片足立ち(sec)	65.9±44.2	62.8±44.1	49.0±37.0	24.4±23.2	①vs③、①vs④、②vs③、 ②vs④、③vs④
平均FRT(cm)	40.1±4.8	38.5±5.4	38.3±5.1	35.3±6.96	①vs③、②vs④、③vs④
5回立ち上がり(sec)	7.3±1.9	7.1±1.8	8.5±1.8	9.2±2.7	①vs③、②vs③、②vs④、 ③vs④
6m歩行(通常)(m/sec)	1.4±0.2	1.4±0.1	1.3±0.2	1.3±0.2	①vs③、②vs④
6m歩行(最速)(m/sec)	2.0±0.4	2.0±0.2	1.9±0.2	1.7±0.2	①vs③、①vs④、②vs③、 ②vs④、③vs④
2 Step値(cm/m)	1.5±0.1	1.4±1.1	1.4±0.1	1.3±0.1	①vs③、①vs④、②vs③、 ②vs④、③vs④
膝伸展(右)(Nm/kg)	2.1±0.4	2.3±0.5	2.1±0.5	1.8±0.4	①vs④、②vs④、③vs④
膝伸展(左)(Nm/kg)	2.1±0.5	2.2±0.5	2.1±0.5	1.8±0.5	①vs④、②vs④、③vs④
足趾把持力(右)(kg)	16.4±5.6	15.5±5.0	15.2±4.3	11.5±4.9	①vs④、②vs④、③vs④
足趾把持力(左)(kg)	16.5±5.2	14.4±4.9	14.3±4.6	11.1±4.6	①vs②、①vs③、①vs④、 ②vs④、③vs④
EQ-5D効用値	0.90±1.19	0.90±0.12	0.89±0.13	0.87±0.15	なし
WOMAC合計	2.11±3.46	1.79±2.77	2.42±4.76	5.26±9.43	①vs④、②vs③、③vs④
Pain Score	0.52±1.18	0.42±0.74	0.60±1.50	1.14±2.46	なし
Stiffnes Score	0.52±0.78	0.44±0.76	0.45±0.84	0.55±0.91	なし
P-F Score	1.05±1.89	0.93±2.00	1.36±2.80	3.57±6.48	①vs④、②vs④、③vs④

表3 調査項目の年代別平均値と年代間の差(女性)

群	①	②	③	④	
年齢(才)	60-64	65-69	70-74	75-79	
人数(人)	61	67	66	57	有意差
身長(cm)	155.0±4.2	152.0±5.3	150.9±4.9	150.6±5.3	①vs②、①vs③、①vs④
体重(kg)	52.0±7.9	51.7±7.8	51.9±7.5	50.1±7.4	なし
BMI	21.6±2.8	22.3±3.0	22.7±2.9	22.1±3.3	①vs③
体脂肪率(%)	27.9±3.7	29.5±6.4	31.0±6.7	29.6±7.5	①vs③
筋肉量(kg)	14.9±5.8	15.8±5.6	16.5±5.85	15.5±5.7	なし
筋肉量(kg)	34.7±2.5	34.2±3.2	33.4±2.5	33.3±2.2	①vs③、①vs④
補正四肢筋肉量(kg/m ²)	6.1±0.4	6.2±0.7	6.1±0.6	6.0±0.6	③vs④
平均握力(kg)	23.7±3.6	23.2±3.8	21.5±2.5	20.9±2.7	①vs③、①vs④、②vs③、②vs④
片足立ち(sec)	71.5±42.2	54.3±41.2	38.7±35.1	25.5±25.6	①vs②、①vs③、①vs④、②vs③、②vs④
平均FRT(cm)	38.0±4.5	36.9±5.3	34.4±4.5	33.1±6.2	①vs③、①vs④、②vs③、②vs④
5回立ち上がり(sec)	7.5±2.1	8.1±2.3	8.5±2.3	9.1±2.7	①vs③、①vs④、②vs④
6m歩行(通常)(m/sec)	1.40±0.17	1.44±0.22	1.40±0.20	1.29±0.20	①vs④、②vs④、③vs④
6m歩行(最速)(m/sec)	1.89±0.22	1.79±0.23	1.75±0.24	1.59±0.25	①vs②、①vs③、①vs④、②vs④、③vs④
2 Step値(cm/m)	1.42±0.13	1.40±0.14	1.37±0.13	1.27±1.16	①vs④、②vs④、③vs④
膝伸展(右)(Nm/kg)	1.90±0.51	1.75±0.49	1.69±0.44	1.53±0.45	①vs④、②vs④、③vs④
膝伸展(左)(Nm/kg)	1.18±0.49	1.71±0.46	1.62±0.39	1.56±0.48	①vs③、①vs④
足趾把持力(右)(kg)	13.0±3.7	11.5±3.9	11.1±4.1	9.0±3.0	①vs②、①vs③、①vs④、②vs④、③vs④
足趾把持力(左)(kg)	12.5±3.7	11.7±3.6	10.4±3.6	9.0±3.0	①vs③、①vs④、②vs③、②vs④、③vs④
EQ-5D効用値	0.87±0.13	0.89±0.13	0.86±0.14	0.85±0.13	なし
WOMAC合計	2.45±3.90	1.89±4.12	3.86±5.63	5.00±6.30	①vs④、②vs③、②vs④
Pain Score	0.62±1.08	0.58±1.29	0.95±1.63	1.01±1.51	なし
Stiffnes Score	0.63±0.94	0.47±1.02	0.64±0.90	0.59±0.84	なし
P-F Score	1.19±2.49	0.83±2.42	2.26±3.77	3.38±4.71	①vs④、②vs③、②vs④

表4 性別・年齢別のSMI(補正四肢筋肉量)とサルコペニア該当者数(男性:SMI<6.87、女性:SMI<5.46)

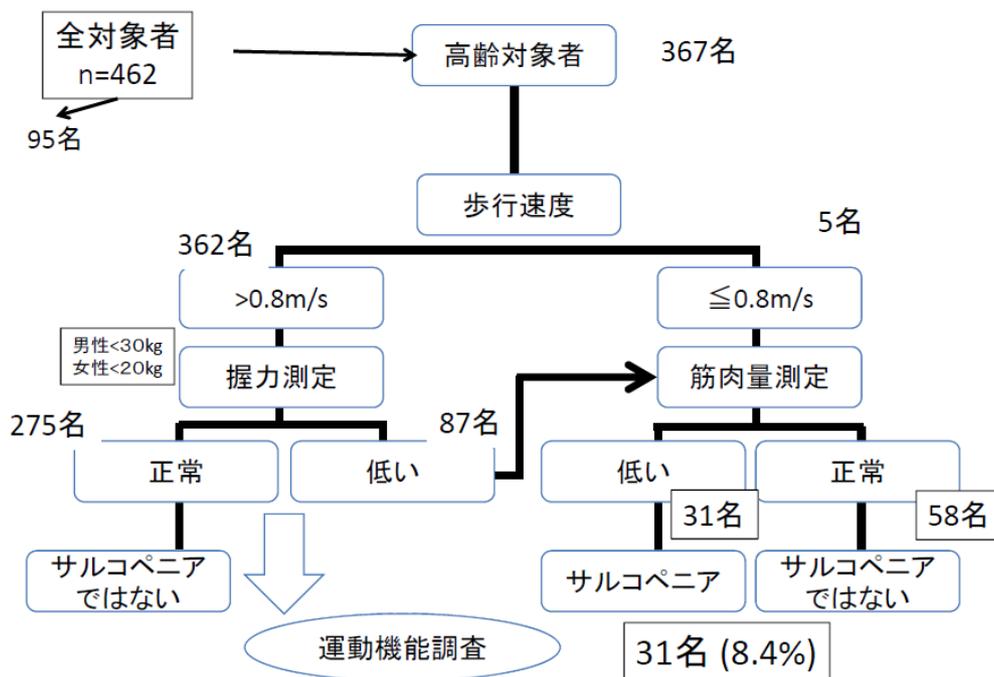
	男性	女性
全体	7.631±0.816	6.170±0.626
サルコペニア該当者	210人のうち38人(18.1%)	252人のうち29人(11.5%)
60-64歳	7.816±0.717	6.151±0.484
サルコペニア該当者	34人のうち2人(5.9%)	61人のうち2人(3.2%)
65-69歳	7.804±0.829	6.295±0.748
サルコペニア該当者	59人のうち6人(10.2%)	67人のうち6人(9.0%)
70-74歳	7.415±0.760	6.183±0.609
サルコペニア該当者	61人のうち13人(21.3%)	67人のうち12人(17.9%)
75-80歳	7.568±0.875	6.028±0.607
サルコペニア該当者	55人のうち13人(23.6%)	57人のうち9人(15.8%)

表5 ロコチェック、ロコモ度テスト3要素の
運動機能識別能

(* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, N.S.: 有意差なし)

	ロコチェック	2ステップテスト	立ち上がりテスト	ロコモ25
該当率	37.0%	57.1%	32.30%	13.00%
年齢	***	N.S.	N.S.	N.S.
体重	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
身長	*	N.S.	***	N.S.
BMI	**	N.S.	***	*
平均握力	***	*	N.S.	**
片足立ち	***	***	***	***
平均FRT	***	***	N.S.	**
5回起立	***	***	***	***
6m通常速度	***	***	***	***
6m最速速度	***	***	**	*
最大2step値	***		***	***
膝伸展トルク体重比右	***	***	***	***
膝伸展トルク体重比左	***	***	***	***
足趾把持力右	***	***	N.S.	**
足趾把持力左	***	***	**	**

図2 EWGSOPのアルゴリズムにしたがった、
高齢対象者のサルコペニア該当者数



伊奈町口コモ大調査 質問票

この度は「伊奈町口コモ大調査」にご協力いただき、本当にありがとうございます。

この質問票にお答えいただき、調査日当日に持ってきてください。

大切な調査になりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

【ご注意】

- この質問票は、8ページあります。じっくり考えるより、直感的に当てはまる選択肢をお選び下さい。
- すべての質問にお答えください。回答されていない項目があると、ほかの部分も含めて調査データとして利用できない場合があります。
- しっかり当てはまる選択肢がない場合は、最も近いものをお選び下さい。
- 同じような質問もありますが、すべてにお答えください。申し訳ありません。
- プライバシーは、完全に守られます。調査データは集計した形で発表されることはあっても、個人が特定されることはありません。
- まず、お名前、性別、生年月日をお書きください。

お名前(ふりがな) _____ (_____)

性別 男 ・ 女 生年月日 (西暦) _____ 年 _____ 月 _____ 日

以下の質問のお答えください。よろしくお願ひします！

【1】健康状態についてお伺ひします。次の質問にお答えください

- [1] 今まで骨粗鬆症(こつそしょうじょう)と診断されたり、健康診断で骨が弱いと指摘されたりしたことがありますか？ (1)はい (2).いいえ
- [2] 現在、骨粗鬆症の薬を病院からもらって飲んでいますか？ (1)はい (2).いいえ
- [3] いままで「腰部脊柱管狭窄症(ようぶせきちゅうかんきょうさくしょう)」と診断されたことがありますか？(これは、腰の変形のために神経が圧迫されて、お尻や下肢に痛みやしびれが出る病気です。) (1)はい (2).いいえ
- [4] 今までに「変形性膝関節症(へんけいせいひざかんせつしょう)」と診断されたことはありますか？(これは、膝関節の軟骨が減って、関節の痛みが出る病気です。) (1)はい (2).いいえ

[5] 今までに「変形性股関節症(へんけいせいこかんせつしょう)」と診断されたことはありますか？ (これは、股関節の軟骨が減って、関節の痛みが出る病気です。)

(1)はい (2).いいえ

[6] 50歳以降、今までに骨折したことがありますか？

(1)はい (2).いいえ

“(1)はい”と答えた方にお聞きします。

どこの骨を骨折したか、該当するものを で囲んでください。(複数回答可)

背骨、腰骨 股関節 肩関節 手首

その他 (部位:)

[7] 下に挙げた病気(状態)にかかったことがありますか？

(1) ない

(2) ある

“ある”と答えた方は、該当するものを で囲んでください(複数回答可)

高血圧症 高脂血症 糖尿病 狭心症・心筋梗塞

喘息・肺の病気 腎臓病 胃の手術(内視鏡を除く) がん

脳梗塞・脳出血 肝臓病 早期閉経(45歳未満、女性のみ)

[8] 現在、健康上の問題で日常生活に何か影響がありますか？

(1) ある (2) ない

【2】 今現在、要介護認定を受けていますか？

(1) いいえ

(2) はい (申請中を含む)

“はい”と答えた方は、該当するものを で囲んでください

1. 要支援 1 2. 要支援 2 3. 要介護 1

4. 要介護 2 5. 要介護 3以上 6. 申請中

【3】 運動習慣についての質問です。当てはまるものの番号に をつけてください。

(1) 週に何回のウォーキングをしていますか。

1 していない 2 週1日 3 週2日 4 週3日以上

(2) ウォーキングの1日の平均時間はどれくらいですか。(していない方は、「1」に)

1 していない 2 30分未満 3 30分～1時間 4 1時間以上

(3)ウォーキング以外のスポーツや運動を習慣的にしていますか。

1 していない 2 週1日 3 週2日 4 週3日以上

2～4)と答えた方は、どのような運動をしていますか？

(具体的に)

【4】 ロコモについての質問です。当てはまる場合は「はい」、当てはまらない場合は「いいえ」をつけてください。

- [1] 片足立ちで靴下がはけない。 (1)はい (2)いいえ
- [2] 家の中でつまずいたり滑ったりする。 (1)はい (2)いいえ
- [3] 階段を上るのに手すりが必要である。 (1)はい (2)いいえ
- [4] 横断歩道を青信号の間にわたりきれない。 (1)はい (2)いいえ
- [5] 15分以上続けて歩けない。 (1)はい (2)いいえ
- [6] 2kg程度の買い物をして持ち帰るのが困難である。 (1)はい (2)いいえ
(2kg:1リットルの牛乳パック2個程度)
- [7] 家のやや重い家事が困難である。 (1)はい (2)いいえ
(掃除機をかけたり、布団の上げ下ろしなど)

【5】 この1年間に転んだことがありますか

(1)はい (2)いいえ

“(1)はい”と答えた方に質問です。

この1年で何回ぐらい転びましたか。 1年で()回ぐらい

【6】 栄養についての質問です。当てはまるものの番号にをつけてください。

- [1] 過去3ヶ月間で食事を食べる量は減りましたか？
1. 著しく食事量が減った 2. 中等度食べる量が減った 3. 変わらない
- [2] 過去3ヶ月間のうちどのくらい体重が減りましたか
1. 3kg以上減った 2. わからない 3. 1～3kgぐらい減った 4. 変わらない
- [3] 過去3ヶ月間のうち厳しいストレスを感じることや重い病気にかかることはありましたか？
1. はい 2. いいえ
- [4] 半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか？ (1)はい (2)いいえ
- [5] お茶や汁物等でむせることがありますか？ (1)はい (2)いいえ
- [6] 口の渴きが気になりますか？ (1)はい (2)いいえ

[7] 身長が最も高かったころ(おおむね20歳ごろ)の身長は、何cmでしたか？

() cm

【7】歯についての質問です。あてはまる選択肢に をつけてください。

[1] 貴方の現在の歯の状態は？

1. 全部が自分の歯である 2. 一部が入れ歯である 3. 全部が入れ歯である
4. 一部の歯がなく、入れ歯などもしていない 5. 歯は全くなく、入れ歯もしていない

取り外しのできない差し歯、ブリッジ、インプラントは自分の歯と考えてください。

取り外しのできるものを「入れ歯」とお考えください。

[2] 「かまぼこ」が普通に噛めますか？ (1)はい (2)いいえ

[3] 「スルメ」が普通に噛めますか？ (1)はい (2)いいえ

*「スルメ」は柔らかい加工をしていないもの、乾燥させたままのものを指しています。

【8】生活全体に関する質問です。当てはまるものの番号に をつけてください。

[1] 歩行や移動の程度について

1. 歩き回るのに問題はない
2. 歩き回るのにいづらか問題がある
3. ベッド(床)に寝たきりである

[2] 身の回りの管理について

1. 身の回りの管理に問題はない
2. 洗面や着替えを自分でするのにいづらか問題がある
3. 洗面や着替えを自分でできない

[3] ふだんの活動(仕事・勉強・余暇など)について

1. ふだんの活動を行うのに問題はない
2. ふだんの活動を行うのにいづらか問題がある
3. ふだんの活動を行うことができない

[4] からだの痛みや不快感について

1. 痛みや不快感はない
2. 中程度の痛みや不快感がある
3. ひどい痛みや不快感がある

[5] 不安やふさぎ込みなどについて

1. 不安でもふさぎ込んでいない
2. 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

【9】 関節の痛みや症状についての質問です。

[1] 過去48時間以内で、あなたの関節の痛みがどの程度であったかを考えて、その程度を一番表す番号に をつけてください

行 動	痛みが ない	少し痛みが ある	中程度の 痛みがある	かなり強い 痛みがある	極度の痛み がある
平らなところを歩く	1	2	3	4	5
階段の昇り降り	1	2	3	4	5
夜寝るとき(眠りを妨げる痛み)	1	2	3	4	5
椅子に座ったり横になったり	1	2	3	4	5
まっすぐに立つ	1	2	3	4	5

[2] 過去48時間以内で、あなたの関節のこわばり(痛みではない)がどの程度であったかを考えて、その程度を一番表す番号に をつけてください

こわばりとは関節が硬くなり動きが低下した時の感覚です。

行 動	こわばりは ない	少しこわばり がある	中程度のこわ ばりがある	かなり強いこ わばりがある	極度のこわ ばりがある
朝最初に目が覚めたとき どの程度のこわばりが ありますか？	1	2	3	4	5
日中いすに座ったり、 横になったり、休憩した 後にどの程度のこわばり がありますか？	1	2	3	4	5

[3] 過去48時間以内で、あなたの関節の痛みやこわばりにより、下記の日常生活をするときにどのくらい困難であったかを考えて、その程度を一番表す番号に をつけてください。

行動	困難はない	少し困難	中程度困難	かなり困難	極度に困難
階段をおりる	1	2	3	4	5
階段をあげる	1	2	3	4	5
いすの座位から立ち上がる	1	2	3	4	5
立っている	1	2	3	4	5
身をかがめて、床に落ちたものを拾う	1	2	3	4	5
平らなところをあるく	1	2	3	4	5
車の乗り降り、バスの乗り降り	1	2	3	4	5
買い物に行く	1	2	3	4	5
靴下またはストッキングをはく	1	2	3	4	5
ベッドから起きあがる	1	2	3	4	5
靴下またはストッキングを脱ぐ	1	2	3	4	5
ベッドに横たわっている	1	2	3	4	5
浴槽に入る、または出る	1	2	3	4	5
いすに座る	1	2	3	4	5
洋式トイレを使う	1	2	3	4	5
やや重い家事を行う (床そうじ、重いものを運ぶ、床を拭くなど)	1	2	3	4	5
簡単な家事を行う (身の回りの整理、食卓の後かたづけなど)	1	2	3	4	5

【10】 最後に、ロコモについての全体的な質問です。

この1ヶ月間の状態を思い出して、以下の質問にお答えください。それぞれの質問に、もっとも近い回答を1つ選んで、 をつけてください。

[1] 頸・肩・腕・手のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。

1. 痛くない 2. 少し痛い 3. 中等度痛い 4. かなり痛い 5. ひどく痛い

- [2] 背中・腰・お尻のどこかに痛みがありますか。
1. 痛くない 2. 少し痛い 3. 中等度痛い 4. かなり痛い 5. ひどく痛い
- [3] 下肢(脚のつけね、太もも、膝、ふくらはぎ、すね、足首、足)のどこかに痛み(しびれも含む)がありますか。
1. 痛くない 2. 少し痛い 3. 中等度痛い 4. かなり痛い 5. ひどく痛い
- [4] ふだんの生活でからだを動かすのはどの程度つらいと感じますか。
1. つらくない 2. 少しつらい 3. 中等度つらい 4. かなりつらい 5. ひどくつらい
- [5] ベッドや寝床から起きたり、横になったりするのどの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [6] 腰掛けから立ち上がるのは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [7] 家の中を歩くのは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [8] シャツを着たり脱いだりするの、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [9] スポンやパンツを着たり脱いだりするの、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [10] トイレで用足しをするの、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [11] お風呂で身体を洗うのは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [12] 階段の昇り降りは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [13] 急ぎ足で歩くのは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [14] 外に出かけるときに身だしなみを整えるのは、どの程度困難ですか。
1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難
- [15] 休まずにどれくらい歩き続けることができますか

1. 2～3km以上 2. 1km程度 3. 300m程度 4. 100m程度 5. 10m程度

[16] 隣・近所に外出するのは、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[17] 2kg程度の買い物(1リットルの牛乳パック2個程度)をして持ち帰ることは、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[18] 電車やバスを利用して外出するのは、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[19] 家の軽い仕事(食事の準備や後始末、簡単な片付けなど)は、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[20] 家のやや重い仕事(掃除機の使用、ふとんの上げ下ろしなど)は、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[21] スポーツや踊り(ジョギング、水泳、ゲートボール、ダンスなど)は、どの程度困難ですか。

1. 困難でない 2. 少し困難 3. 中等度困難 4. かなり困難 5. ひどく困難

[22] 親しい人や友人とのお付き合いを控えていますか。

1. 控えていない 2. 少し控えている 3. 中等度控えている
4. かなり控えている 5. ひどく控えている

[23] 地域でのイベント、行事への参加を控えていますか。

1. 控えていない 2. 少し控えている 3. 中等度控えている
4. かなり控えている 5. ひどく控えている

[24] 家の中で転ぶのではないかと不安ですか。

1. 不安はない 2. 少し不安 3. 中等度不安 4. かなり不安 5. ひどく不安

[25] 先行き歩けなくなるのではないかと不安ですか。

1. 不安はない 2. 少し不安 3. 中等度不安 4. かなり不安 5. ひどく不安

**御疲れさまでした！ ご回答をありがとうございました。
最後に、すべての質問が回答されているか、もう一度ご確認ください。
運動機能測定の当日に、必ずご持参ください。**

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

著者・発表者氏名	タイトル名	書籍・雑誌名	ページ	出版年
Sadayuki Ito, <u>Atsushi Harada</u> , 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	Geriatr Gerontol Int	14(S1):122-128	2014
Tetsuro Hida, Naoki Ishiguro, <u>Hiroshi Shimokata</u> , 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):413-420	2013
Keizo Sakamoto, Naoto Endo, <u>Atsushi Harada</u> , 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

Tatsuki Yoshimatsu, Daisuke Yoshida, <u>Hiroyuki Shimada</u> , Taiki Komatsu, <u>Atsushi Harada</u> , Takao Suzuki	Relationship between near-infrared spectroscopy, and subcutaneous fat and muscle thickness measured by ultrasonography in Japanese community-dwelling elderly	Geriatr Gerontol Int	13(2):351-357	2013
Ryoji Tauchi, Shiro Imagama, Hidefumi Inoh, Yasutsugu Yukawa, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yuji Matsubara, <u>Atsushi Harada</u> , 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
Matsui Y, Takemura M, <u>Harada A</u> , 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
Kyle K Nishiyama, Masako Ito, <u>Atsushi Harada</u> , Steven K Boyd	Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis	Osteoporos Int		in press

Yoshida D, <u>Atsushi Harada</u>	Development of an equation for estimating appendicular skeletal muscle mass in Japanese older adults using bioelectrical impedance analysis	Geriatr Gerontol Int		in press
Yasumoto Matsui, Marie Takemura, <u>Atsushi Harada</u> , Fujiko Ando, <u>Hiroshi Shimokata</u>	Effects of Knee Extensor Muscle Strength on the Incidence of Osteopenia and Osteoporosis after Six Years	Journal of Bone and Mineral Metabolism		in press
Yasumoto Matsui, Remi Fujita, <u>Atsushi Harada</u> , 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	Geriatr Gerontol Int		in press
Yasumoto Matsui, Remi Fujita, <u>Atsushi Harada</u> , 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
Tetsuro Hida, <u>Atsushi Harada</u> , Shiro Imagama, Naoki Ishiguro	Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations	Aging and Disease		in press
<u>原田敦</u>	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～	69-72	2014
<u>原田敦</u>	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):703-707	2014

松井康素、 <u>原田敦</u>	特集 老化と生体運動機能 Review 関節の老化	CLINICAL CALCIUM	23(1):15-22	2013
<u>原田敦</u>	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
斎藤充、 <u>原田敦</u> 、 <u>村 木重之</u> 、 <u>重本和宏</u>	談会 サルコペニア - 筋研究 の最前線 -	Bone Joint Nerve	3(1):139-149	2013
<u>原田敦</u>	DXA による筋肉の評価	CLINICAL CALCIUM	23(3):361-364	2013
飛田哲朗、 <u>原田敦</u>	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):707-712	2013
<u>原田敦</u>	サルコペニアの診断	腎と骨代謝	26(2):119-125	2013
<u>原田敦</u>	医療面接・身体診察	最新の骨粗鬆 症学 - 骨粗鬆 症の最新知見 -	71:211-216	2013
松井康素、 <u>原田敦</u>	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	245-249	2013
<u>原田敦</u>	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
<u>原田敦</u> 、 <u>若尾典充</u> 、 <u>根本哲也</u>	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
<u>原田敦</u>	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
<u>原田敦</u>	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):1129-11 33	2013
<u>原田敦</u>	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	205号	2013
<u>原田敦</u>	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	206号	2013

<u>Takayuki Hosoi</u> , Toshio Matsumoto, Tositsugu Sugimoto, Takami Miki, Itsuno Gorai, Hideki Yoshikawa, Yoshiya Tanaka, Sakae Tanaka, Masao Fukunaga, Teruki Sone, Tetsuo Nakano, Masako Ito, Shigeyuki Matui, Toshiyuki Yoneda, Hideo Takami, Toshitaka Nakamura	Results of 2-year data from denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial(direct)	Osteoporosis International I	24(1):177	2013
Atsushi Suzuki, <u>Takayuki Hosoi</u> , Junichi Takada, Noriaki Yamamoto, <u>Hideaki</u> <u>Ishibashi</u> , Akio Tomita, Masakazu Miura, Kiyoshi Tanaka, Rikushi Morita, Yoshitomo Takaishi, Hiroaki Ohta, Ikuko Ezawa, Hajime Orimo	Patients society in japan	Osteoporosis International I	24(1):379	2013

Natsuko Sogabe, PhD, Rieko Tanabe MSc, Mayu Haraikawa MSc, Yutaka Maruoka DDS, Phd, Hideo Orimo MD,PhD, Takayuki Hosoi, MD,PHD, Masae Goseki-Sone, PhD	Association between serum bone-specific alkaline phosphatase activity,biochemical parameter,and functional phosphatase gene in a Japanese population	Asia Pac J Clin Nutr	22(1):160-165	2013
Mayu Haraikawa PhD,Naoko Tsugawa PhD,Natsuko Sogabe PhD,Rieko Tanabe MSc,Yuka Kawamura MSc,Toshio Okano PhD, <u>Takayuki Hosoi</u> 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	22(4):646-653	2013
Yuki A, Otsuka R, Kozakai R, Kitamura I, Okura T, Ando F, <u>Shimokata H</u>	Relationship between Low Free Testosterone Levels and Loss of Muscle Mass	Sci Rep	3(1881)	2013
<u>Shimokata H</u> , 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	14(Suppl. 1):85-92	2014

Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, <u>Shimokata H</u> , 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
Yuki A, Ando F, Otsuka R, <u>Shimokata H</u>	Low free testosterone is associated with loss of appendicular muscle mass in Japanese community-dwelling women	Geriatr Gerontol Int		in press
Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, <u>Shimokata H</u>	Effects of knee extensor muscle strength on the incidence of osteopenia and osteoporosis after 6 years	J Bone Miner Metab		in press
Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, <u>Shimokata H</u> , 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
Kitamura I, Koda M, Otsuka R, Ando F, <u>Shimokata H</u>	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
幸篤武、 <u>下方浩史</u>	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	348(9):649-654	2014

幸篤武、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	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	35-40	2013
加藤友紀、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	分岐鎖アミノ酸(BCAA)によるサルコペニアの予防・改善の可能性	サルコペニア - その成因と栄養・運動	116-121	2013
幸篤武、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	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	17-21	2013
安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	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	22-26	2013
幸篤武、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	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		印刷中
<u>下方浩史</u> 、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 -	日老会誌	50(2):168-171	2013
幸篤武、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	サルコペニア、虚弱の疫学 - 日本人データから	Bone Joint Nerve	3(1):67-74	2013
<u>下方浩史</u> 、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
安藤富士子、大塚礼、幸篤武、北村伊都子、甲田道子、 <u>下方浩史</u>	地域在住中高年者のサルコペニア有病率とその10年間の推移	日本未病システム学会雑誌	19(2):1-6	2013
<u>鈴木隆雄</u> 、 <u>下方浩史</u>	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
<u>下方浩史</u> 、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
幸篤武、安藤富士子、 <u>下方浩史</u>	サルコペニアの診断と評価	臨床栄養		印刷中

下方浩史	虚弱の危険因子	Medical Rehabilitati on		印刷中
下方浩史	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
下方浩史	ロコモティブシンドロームとサルコペニア	日本抗加齢医 学会雑誌		印刷中
Shiomi K., Nagata Y., Kiyono T, Harada A, and Hashimoto N	Differential Impact of the Bisphosphonate Alendronate on Undifferentiated and Terminally Differentiated Human Myogenic Cell	Journal of Pharmacy and Pharmacolog	61:418-427	2013
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
Mori S, Shigemoto K	Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis	Autoimmun. Rev	12:912-917	2013
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
重本和宏、福永大 地、森秀一	筋肉の老化	CLINICAL CALCIUM	23(1):23-28	2013
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	244:696-703	2013
宮崎剛、森秀一、重 本和宏	サルコペニア発症のメカニズ ム	骨と骨代謝	26:99-107	2013
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

<u>重本和宏</u>	Q.9 診断のためのバイオマーカーについて教えてください	サルコペニア 24 のポイント	47-51	2013
<u>Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kojima N, Kim M, Sudo M, Yamashiro Y, Tokimitsu I</u>	Effects of exercise and tea catechins on muscle mass, strength and walking ability in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A randomized controlled trial	Geriatrics & Gerontology International	13(2):458-465	2013
<u>Kim M, Kim H</u>	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	European Journal of Clinical Nutrition	67(4):395-400	2013
<u>Sakurai R, Fujiwara Y, Saito K, Fukuya T, Kim MJ, Yasunaga M, Kim H, et al</u>	Effects of a comprehensive intervention program including hot bathing, on overweight adults: A randomized controlled trial	Geriatrics & Gerontology International	13(3):638-645	2013
<u>Kim, Hunkyung</u>	Behavioral therapy for urinary incontinence	Urinary Incontinence : Causes, Epidemiology	71-88	2013
<u>Kim H, Suzuki T, Saito K, Kim M, Kojima N, Ishizaki T, Yamashiro Y, Hosoi E, Yoshida H</u>	Effectiveness of exercise with or without thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: A randomized controlled trial	Archives of Gerontology and Geriatrics	57(3):352-359	2013

<u>Kim H, Yoshida H, Suzuki T</u>	Falls and fractures in participants and excluded non-participants of a fall prevention exercise program for elderly women with a history of falls: 1-year follow-up study	Geriatrics & Gerontology International		in press
<u>Kim H, Yoshida H, Hu X, Saito K, Yoshida Y, Kim M, Hirano H, Kojima N, Hosoi E, Suzuki T</u>	Association between self-reported urinary incontinence and musculoskeletal conditions in community-dwelling elderly women: A cross-sectional study	Neurourology and Urodynamics		in press
<u>金憲経</u>	サルコペニアに対する運動・栄養による介入効果	医学の歩み	248(9):747-752	2014
<u>金憲経, 鈴木隆雄, 他</u>	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	日本老年医学会雑誌	50(4):528-535	2013
<u>須藤元喜, 山城由華吏, 上野加奈子, 金憲経</u>	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	日本生理人類学会誌	18(3):125-132	2013
<u>金憲経</u>	サルコペニア予防と健康増進	Geriatric Medicine	51(9):937-940	2013
<u>金憲経</u>	サルコペニアの診断 Q10 診断のための臨床症候について教えてください	サルコペニア 24 のポイント 高齢者への適切なアプローチをめざして	52-56	2013

<p>Liang-Kung Chen, Li-Kuo Liu, Jean Woo Prasert Assantachai, ung-Wai Auyeung, Kamaruzzaman Shahrul Bahyah, Ming-Yueh Chou, Liang-Yu Chen, Pi-Shan Hsu , Orapitchaya Krairit, Jenny S.W. Lee , Wei-Ju Lee, Yunhwan Lee, Chih-Kuang Liang MDe, Panita Limpawattana, Chu-Sheng Lin, Li-Ning Peng, Shosuke Satake, <u>Takao Suzuki</u>, et al</p>	<p>Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia</p>	<p>JAMDA</p>	<p>15:95-101</p>	<p>2014</p>
<p>Noriko Yoshimura, Toru Akune, Saeko Fujiwara, Yoko Shimizu, Hideyo Yoshida, Go Omori, Akihiro Sudo, Yuji Nishiwaki, Munehito Yoshida, <u>Hiroshi</u> <u>Shimokata</u> ,<u>Takao</u> <u>Suzuki</u>, <u>Shigeyuki</u> <u>Muraki</u>, et al</p>	<p>Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women:The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study</p>	<p>J Bone Miner Metab</p>	<p>9</p>	<p>2013</p>

<u>Takao Suzuki</u> ¹ , <u>Hiroyuki Shimada</u> , Hyuma Makizako, Takehiko Doi, Daisuke Yoshida, Kengo Ito, <u>Hiroshi Shimokata</u> , Yukihiko Washimi, Hidetoshi Endo, Takashi Kato	A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment	PLOS ONE	8(4):E61483	2013
Yoshida D, <u>Suzuki T</u> , <u>Shimada H</u> , Park H, Makizako H, Doi T, Anan Y, Tsutsumimoto K, Uemura K, Ito T, Lee S	Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia	Geriatr Gerontol Int	14:46-51	2014
Koji Shibasaki, Sumito Ogawa, Shizuru Yamada, Katsuya Iijima, <u>Masato Eto</u> , <u>Koichi Kozaki</u> , Kenji Tova, Masahiro Akishita and Yasuyoshi Ouchi	Association of decreased sympathetic nervous activity with mortality of older adults in long-term care	Geriatr Gerontol Int	14:159-166	2014
Tanaka M, Nagai K, Koshihara H, Sudo N, Obara T, Matsui T, <u>Kozaki K</u>	Weight loss and homeostatic imbalance of leptin and ghrelin levels in lean geriatric patient.	J Am Geriatric Soc	61:2234-2236	2013
Kumiko Nagai , Shigeki Shibata , Masahiro Akishita, Noriko Sudoh, Toshimasa Obara, Kenji Toba,	Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of	Atherosclerosis	231(2):365-370	2013

<u>Koichi Kozaki</u>	brachial artery and pulse wave velocity.			
Masahiro Akishita, Shinya Ishii, Taro Kojima, Koichi Kozaki, Masafumi Kuzuya, Hidenori Arai, Hiroyuki Arai, Masato Eto, Ryutaro Takahashi, Hidetoshi Endo, Shigeo Horie, Kazuhiko Ezawa, Shuji Kawai, Yozo Takehisa, Hiroshi Mikami, Shogo Takegawa, Akira Morita, Minoru Kamata, Yasuyoshi Ouchi, Kenji Toba	Priorities of Health Care Outcomes for the Elderly.	JAMDA	14:479-484	2013
永井久美子, 小柴ひとみ, 小林義雄, 山田如子, 須藤紀子, 長谷川浩, 松井敏史, <u>神崎恒一</u>	老年症候群の適切な把握のためのもの忘れセンター予診票の作成に関する検討 - 予診票の妥当性と信頼性および回答者による回答率の差異についての検証 - .	日本老年医学会雑誌		in press
<u>神崎恒一</u>	サルコペニアの定義と診断法.	日本医事新報	4677:22-26	2013
木村紗矢香, 山田如子, 町田綾子, 杉浦彩子, 鳥羽研二, <u>神崎恒一</u>	高齢者の耳掃除と高齢者総合的機能評価.	日本老年医学会雑誌	50(2):264-265	2013
長谷川浩, <u>神崎恒一</u>	三鷹市・武蔵野市の取り組み.	日本老年医学会雑誌	50(2):194-196	2013

神崎恒一	サルコペニアと転倒 - 老年医学の立場から .	Bone Joint Nerve	13(1):83-88	2013
Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, <u>Muraki S</u> , Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M.	Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: The Wakayama Spine Study	Osteoarthritis Cartilage	22:104-110	2014
<u>Muraki S</u> , Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N.	Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study	Bone	52:516-523	2013
<u>Muraki S</u> , Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N	Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and Women: A Longitudinal Cohort Study	Osteoporosis Int	24:459-466	2013
Ishimoto Y, Yoshimura N, <u>Muraki S</u> , Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M.	Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: The Wakayama Spine Study	Osteoarthritis Cartilage	21:783-788	2013

Yoshimura N, <u>Muraki S</u> , Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T.	Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: Association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: The ROAD study	Osteoporos Int	24:2775-2787	2013
Oka H, Akune T, _ <u>Muraki S</u> , Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N	The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: A nested case-control study.	Modern Rheum	23:722-728	2013
<u>Muraki S</u> , Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N.	Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study	Modern Rheum		in press
<u>Muraki S</u> , Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N.	Association of Dietary Intake with Joint Space Narrowing and Osteophytosis at the Knee in Japanese Men and Women: The ROAD Study	Modern Rheum		in press
<u>Muraki S</u> , Yoshimura N, Akune T, Sakae Tanaka, Ikuno Takahashi, Saeko Fujiwara.	Prevalence, Incidence, and Progression of Lumbar Spondylosis by Gender and Age Strata	Modern Rheum		in press

Yoshimura N, Nagata K, <u>Muraki S</u> , Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T.	Prevalence and progression of radiographic ossification of the posterior longitudinal ligament and associated factors in the Japanese population: A 3-year follow-up of the ROAD study	Osteoporos Int		in press
Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, <u>Muraki S</u> , 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
Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, <u>Muraki S</u> , 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
Akune T, <u>Muraki S</u> , Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N	Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study.	Osteoporos Int		in press

Akune T, <u>Muraki S</u> , Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, <u>Suzuki T</u> , Nakamura K, Yoshimura N	Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study.	Geriatr Gerontol Int		in press
Akune T, <u>Muraki S</u> , Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, <u>Suzuki T</u> , Nakamura K, Yoshimura N	Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study.	J Orthop Sci		in press