

機関番号：83903

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：H20～H22

課題番号：20390189

研究課題名（和文） 後期高齢者における VDR 遺伝子多型と筋肉量減少証および生活機能低下に関する研究

研究課題名（英文） Relationship between VDR phenotype and sarcopenia with functional decline among the old-old Japanese people

研究代表者： 鈴木隆雄（Suzuki Takao）

独立行政法人国立長寿医療研究センター・研究所・所長

研究者番号：30154545

研究成果の概要（和文）：調査対象者は東京都板橋区在住の75歳以上の後期高齢者で、平成20年11月に東京都老人総合研究所（現：東京都健康長寿医療センター研究部）の実施した、老年症候群の早期発見・早期対応を目的とした包括的介護予防健診受診者約1300名である。調査方法は、平成20年度度申請書のとおりであるが、身体測定、血液分析、運動機能測定および面接聞き取り調査により、100項目以上の測定を実施している。現在、血液サンプルからDNA抽出によりビタミンD受容体遺伝子（VDR）の多型の分析中でした。また、筋肉量減少症（Sarcopenia）に関しては下腿三頭筋周囲径、IP法による筋量測定および膝伸展筋力等の複数の指標を用いて、総合的に筋肉量減少症の可能性のある高齢者を特定した。収集されたデータによりVDRおよび全ての測定データに関する基本統計量は算出されている。平成22年度は、これらの対象者の追跡を実施し、筋肉量減少症と生活機能低下あるいは要介護状態の発生等との関連性を分析する。その結果、VDRのなかでfok1に関してはサルコペニアに直接関与する筋肉量ではC/C、C/T、T/Tのいずれも追跡期間中の2年間で減少傾向を示していたが、下肢三頭筋周囲口径ではC/Cの低下が大きく、さらに生活機能を示す老研式活動能力指標においてC/T、T/Tに比しC/Cでの低下が有意に大きいことが明らかとなった。今後益々進展する高齢社会において高齢者の健康増進と介護予防に果たすVDRの多型の有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In the present study, the relationship between Vitamin D Receptor (VDR) gene phenotype and muscle mass and muscle strength as indicators of sarcopenia with functional decline were investigated among the elderly Japanese people living in the community from both cross-sectional and longitudinal aspects. The subjects, the old-old people with age 75 year-old and above living in the Itabashi Ward, northern part of Tokyo Metropolitan area, were invited to undertake mass health examination for prevention of geriatric syndrome and long-term care state. During mass health examination, they were measured muscle power such as grip strength and knee extension power, circumference of the girth as indicators of sarcopenia and also measured TMIG Index of Competence as an indicator of functional capacity.

As a result, we found a clear relationship between VDR phenotype and sarcopenia with functional decline. Particularly, Fok I of VDR showed significant risk for progress of sarcopenia and decline of functional capacity among the old-old people from both cross-sectional and longitudinal observations.

We have to consider these gene phenotype as well as long-term life style among the elderly in order to prevent sarcopenia and functional decline in near future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
平成 21 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
平成 22 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総 計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医学・公衆衛生学

科研費の分科・細目：7102

キーワード：筋肉量減少症（サルコペニア）、生活機能、VDR 遺伝子多型、後期高齢者

### 1. 研究開始当初の背景

一般に加齢に伴い、ビタミン D の不足、すなわち血中 25-OH-D の低下が発生する。その理由として、ビタミン D を含む栄養摂取量の低下、皮膚でのビタミン D 産生の低下、および外出時間（日光曝露時間）の減少などが考えられる。一方で、高齢者では腸管からのカルシウム吸収能の低下および腎におけるビタミン D 活性化能が減弱していることもあり、それらが相乗的にカルシウム代謝を中心とする骨代謝に影響し、骨粗鬆症が進行すると考えられている。特に、高齢者における（さまざまな原因による）ビタミン D 不足、すなわち血中 25-OH-D 低値は骨代謝回転亢進による骨量減少を助長し、骨粗鬆症の進行および、それに伴う大腿骨頸部骨折の受傷可能性を増大する重要な原因の一つと考えられる（図 1）。

ビタミン D 欠乏が筋肉量の低下と関連することは、Osteomalacia の病態研究などから 1970 年代より知られていたが、最近特に高齢期における転倒とビタミン D の不足による骨格筋肉量の低下（Sarcopenia）との関連性において、新たな課題の研究が進展している。

骨格筋にはビタミン D 受容体（VDR）が分布していることが以前より確認されており、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤が筋線維に直接作用し、筋力低下を抑制している可能性が示唆され、ビタミン D 欠乏では特に速筋あるいは白筋と呼ばれる II 型筋線維での萎縮が強く生ずることが転倒発生を容易にしていると考えられている、わが国においても、大腿骨頸部骨折受傷女性において、血中 25-OH-D

が有意に低下し、同時に II 型筋線維が細小化していることが確認されている。

このような血中 25-OH-D 濃度の低下が、筋力の低下あるいは筋力の低下に基づく生活機能や身体活動の低下をもたらすとの報告は多い。また高齢者にビタミン D を投与すると対照群よりも投与群で筋力が優れていたとの報告があり、例えば、Verhaar ら(2000)は、血中 25-OH-D が 20nmol/L 未満の高齢女性 10 人（平均年齢 75.0 歳、ベースライン平均血中 25-OH-D18.2nmol/L）にアルファカルシドール 0.5 μg/日を 6ヶ月間投与し（投与後の平均血中 25-OH-D が 27.8nmol/L）、投与前後の握力と脚力を、ベースラインと 6ヶ月後の 2 回測定した。その結果、介入群では対照群と比べ握力、脚力とも有意に増加したと報告している。これらの現象は、おそらくビタミン D が筋の VDR を介して筋肉細胞の成熟や筋収縮能の増加をもたらし、それが筋力増強を生みだしているためと推定されている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢期に虚弱化をもたらす原因である筋肉量減少症に関して、地域在宅高齢者のコホート研究から、ベースライン調査においては血清ビタミン D 濃度及びビタミン D 受容体遺伝子（VDR）との関連性を明らかにし、さらに追跡調査において両者と（追跡期間中に発生する）生活機能低下、転倒や骨折などの有害事象の発生、要介護状態への移行状況などについて確認し、ビタミン D 受容体遺伝子（VDR）の多型性の関与を明らかにし、今後の高齢期の健康増進や介護予防のための有効な予防対策を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### 調査方法:

本研究の中核となる調査手法としては「老年症候群」をスクリーニングするために、対象者を会場に招待していわゆる検診方法によって医学健康調査および面接聞き取り調査を実施した。今回調査の主目的である筋肉量測定および血中ビタミンD濃度の測定、ならび血液サンプルからDNA抽出によりビタミンD受容体遺伝子(VDR)の多型を分析した。調査対象者にはあらかじめ本調査の主旨を口頭で説明し同意を得た。調査項目は以下のとおりである。

- 1) 身体計測(身長、体重、体脂肪率)、血圧、心電図。
- 2) 血液分析(血清 25(OH)D<sub>3</sub>濃度、血算、総コレステロール、HDL-コレステロール、アルブミンクレアチニン、シスタチンC、hs-CRP、VDR多型等)。
- 3) 運動機能測定[IP法による筋肉量測定、重心動揺、開眼、閉眼片足立ち、functional reach(手伸ばし)、Up & Goテスト、タンデム歩行、踏台昇降運動、握力、膝伸展筋力、足部背屈筋力、下腿周囲径、生活基礎体力(Physical performance Test; PPT)等]。
- 4) 面接調査項目: 属性(年齢、性別、学歴)、基本的な生活動作能力(ADL)の状況、高次日常生活動作(I-ADL)の状況(老研式活動能力指標を使用)、転倒の既往(有する場合には、発生日時・場所・外傷の有無)、転倒リスク評価票、骨折の既往(有する場合には、発生日時・場所、骨折の部位・治療の有無)転倒の恐怖感、失禁の有無と状況、認知機能(MMSE)、GDS、MINI、介護保険申請の状況等)。
- 5) 栄養調査: 食事からのビタミンDの摂取量の測定を行うために食品摂取(栄養素)頻度調査を行う。上記のような総合調査によって得られたデータと血清ビタミンD濃度(血清 25(OH)D<sub>3</sub>)およびVDR多型性との関連性を他の交絡要因と調整して詳細に分析した。分析方法は①単相関、②年齢やBMIを共変量とした分散分析、および③筋肉量や生活機能、あるいは転倒の有無を目的とした多重ロジスティックモデルによる分析等を行った。

### 4. 研究成果

平成20-21年度の研究目的は、高齢期に虚弱化をもたらす原因である筋肉量減少症に関して、コホート研究のベアライン調査を実施し、ベアラインデータからビタミンD受容体遺伝子(VDR)の多型性と血液生化学データおよび生活機能に深く関与する身体機能との関連性を明らかにすることである。具体的には介護予防を目的とした包括的高齢者健

診受診者に関して、研究目的に合致した調査研究を実施し、得られた関連データの分析を行った。

対象者は、板橋区在住の70歳以上の女性高齢者で、体力測定を中心とした健康調査に参加し、遺伝子解析に同意した1,375名(平均年齢75.3歳)である。末梢血よりDNAを抽出し、VDR遺伝子上に存在する3種の遺伝子多型:rs107358100(Fok I)、rs1544410(Bsm I)、rs731236(Taq I)に関して、TaqMan PCR法によりSNPのタイピングを行った。体力測定の項目から、筋力の指標として握力(右手、左手:各2回測定)を取り上げ、右左の各握力の平均値を用いた。また、身体計測では、身長、体重ならびに、筋肉量の指標として下腿三頭筋周囲径を計測した。握力ならびに下腿三頭筋周囲径と各遺伝子多型との関係は、年齢・BMIを共変量とした共分散分析を用いて解析した。

結果、各遺伝子多型の頻度は、Fok Iが、C/C型 36.6%(n=503)、C/T型 42.2%(n=580)、T/T型 12.5%(n=172)、Bsm Iが、G/G型 79.6%(n=1094)、G/A型 18.6%(n=256)、A/A型 0.9%(n=12)、そしてTaq Iが、T/T型 70.5%(n=969)、T/C型 18.0%(n=247)、C/C型 0.9%(n=13)、であった。VDRの遺伝子多型と各運動機能との関連性(図1~6)について、Bsm I、Taq I遺伝子に関してはA/A(Bsm I)及びC/C(Taq I)の頻度が各々0.9%と極めて低く、いずれも各運動機能測定値(平均値)は低値を示したものの、統計学的有意水準には到らなかった。唯一Fok Iの遺伝子多型に関してはT/T頻度が12.5%と比較的高率であったこともあり、多くの運動機能/生活機能項目と有意な関連性が示された。すなわち、Fok I遺伝子多型において運動能力との関連(平均値±標準誤差;年齢・MBI調整済)は図1~6に示されるとおりであるが、握力(右手;Kg)でP=0.004、膝伸展筋力(Nm)でP=0.018といずれも3群間で有意差が認められ、いずれもC/C型<C/T型<T/T型の線型関連性が存在していた。さらに通常歩行速度(m/sec)でP=0.083、開眼片脚起立時間(sec)でP=0.096と有意な傾向が示されている。また3種類のVDR遺伝子多型と加齢性筋肉量減少症(Sarcopenia)の代表的指標のひとつである下腿三頭筋周囲型とは関連性を認めなかった。

以上のことから、本調査の結論として、地域在住の高齢女性では、VDRのFok I遺伝子多型と筋力(握力および膝伸展筋力)に明らかな関連が示唆された。

またビタミンD(25-OH-D)と身体機能との分析から、握力、膝進展筋力との関連性において、年齢及び体格指数を調整した偏相関係数を求めたところ、いずれも有意な相関(いずれもr=0.08)を示しており、身体機能に関してはVDRおよび25-OH-Dとの関連性が認められている。

次に血液生化学的データとVDR遺伝子多型との関連についてもベアラインデータからの分析を行った。対象とした血液検査項目は、血清アルブミン値、β<sub>2</sub>マイクログロブリン、血清

ビタミンD(25-OH-D)、血清副甲状腺ホルモン(i-PTH)、高感度C反応性タンパク(CRP)、血清総ホモシステインである。結果は表に示されるように各々VDR遺伝子多型と血液生化学項目との関連において、年齢を調整したうえでの分散分析の結果、有意な関連性を示したのは、Fok Iと血清総ホモシステイン値のみであった(p=0.035)。BsmI, TaqI はいずれの項目とも有意な関連性は認められなかった。

さらにVDR遺伝子多型と2種類の骨密度測定、すなわち1)前腕骨遠位部DXA法骨密度測定値、および2)踵骨QUS法骨量測定値、との関連性についても同様に年齢を調整した分散分析法による関連性を求めたが、いずれも有意な関連性は認められなかった。

以上のVDR遺伝子多型と身体機能、血液生化学的データ、および骨密度等との横断研究における関連性についてまとめてみると、VDR遺伝子多型の中で唯一FokI多型3型(C/C,C/T,T/T)のみが筋力(握力、膝進展筋力)および血清総ホモシステイン値と有意な関連性が存在し、BsmI, TaqIについてはいずれも何らの関連性が認められなかった。

次に平成22年度においてはベースライン調査参加者の追跡調査を実施し、縦断的研究(prospective cohort study)における関連性を分析した。

平成20年のベースライン調査における対象者は先に述べたように地域在宅高齢女性1,375名(遺伝子解析に同意かつ血液分析・遺伝子解析完了者)である。このなかですでに要介護認定を受けた者181名(13.2%)を除き(=1,194名)かつ2年間の追跡期間の観察完了者1,121名を最終分析対象者とした。追跡率は93.8%と極めて高く分析精度は非常に優れている。この1,121名のうちで追跡期間中に介護保険の要介護認定により111名(9.9%)が新規に要介護認定を受けていることが明らかとなった。要介護認定状況は以下のとおりである。

要支援1	38名	34.2%
要支援2	20名	18.0%
要介護1	16名	14.4%
要介護2	12名	10.8%
要支援3	3名	2.7%
要支援4	3名	2.7%
要支援5	2名	1.8%
期間中認定解析	12名	10.8%
不明	5名	4.5%

VDR遺伝子多型と追跡期間中の要介護認定発生との関連性は以下のとおりであった。

Bsm I	
要介護認定者数/該当者数 (%)	
G/G	93/890 (10.4)
A/G	16/212 (7.5)
A/A	1/8 (12.5)

$$\chi^2 = 1.676 \text{ (NS)}$$

Taq I	
要介護認定者数/該当者数 (%)	
T/T	81/795 (10.2)
C/T	17/203 (8.4)
C/C	1/10 (10.0)

$$\chi^2 = 0.601 \text{ (NS)}$$

Fok I	
要介護認定者数/該当者数 (%)	
C/C	37/417 (8.9)
C/T	60/469 (12.8)
T/T	9/141 (6.4)

$$\chi^2 = 6.404 \text{ (P<0.05)}$$

さらに3群間で有意差の認められたFok Iについては2群間比較を行い以下の成績を得た。

Fok I	
要介護認定者数/該当者数 (%)	
C/C+C/T	97/886 (10.9%)
T/T	9/141 (6.4%)

$$\chi^2 = 0.98$$

以下のことから、Bsm I、Taq Iについて対象となるアレルの頻度が小さいために統計学的パワーが弱く有意には至らなかった。Fok IについてはT/Tアレルを有する者では要介護認定発生率は少ない傾向が確認された。さらに2年間の追跡期間中の老研式活動能力指標、および下腿三頭筋周囲径さらには筋肉量の変動において、Fok Iの多型にのみ有意差が出現し、T/Tアレルを有する者では、それらの低下割合が有意に抑制されていた(図7)。

VDR遺伝子多型と生活機能あるいは身体(運動)能力との関連性において横断的研究および縦断的研究のいずれの分析からもFok I遺伝子多型においてのみ有意な関連性が認められ、今後の介護予防も含めた高齢者の健康施策に適切な応用を実施しうる可能性が示唆された。

図1-1

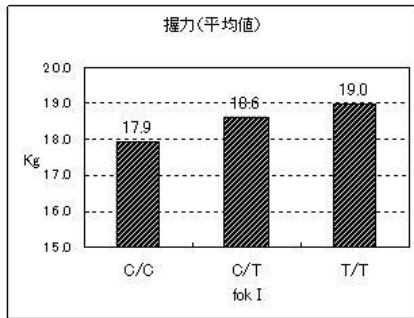


図1-2

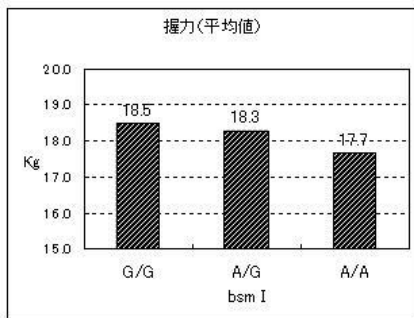


図1-3

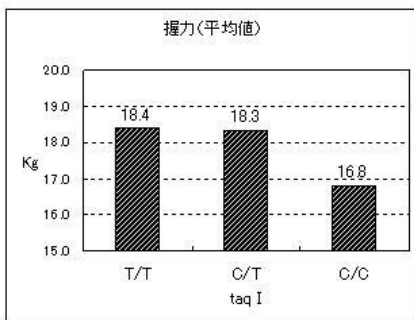


図2-1

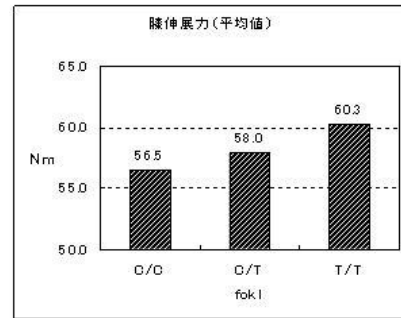


図2-2

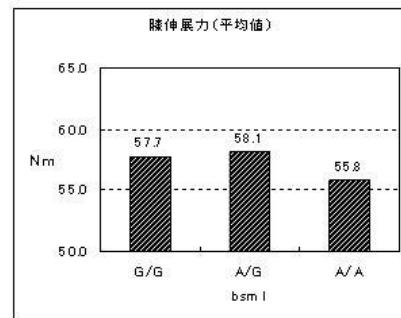


図2-3

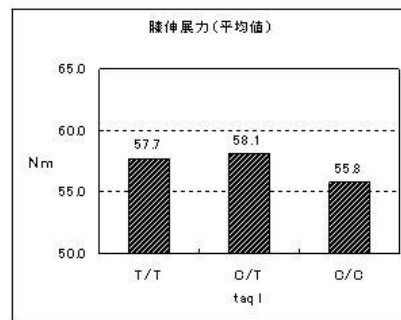


図3-1

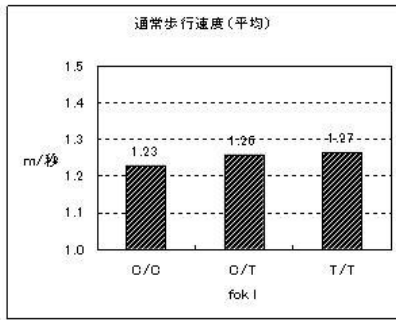


図3-2

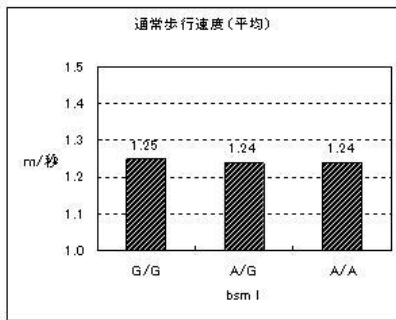


図3-3

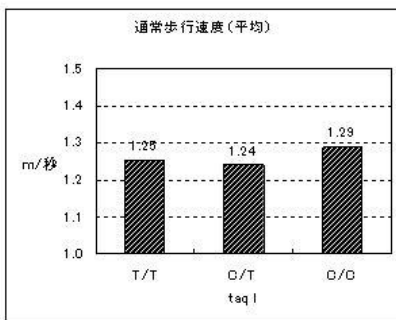


図4-1

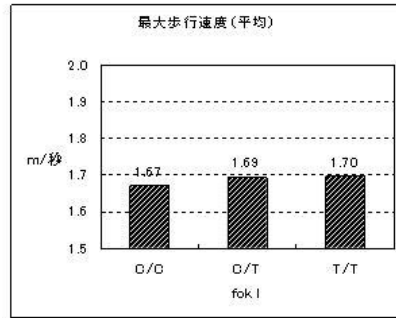


図4-2

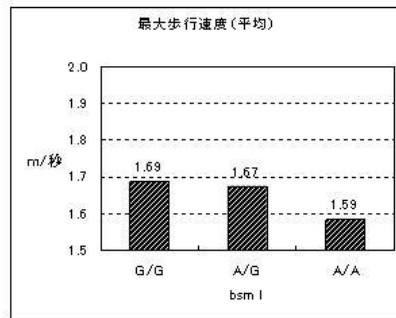


図4-3

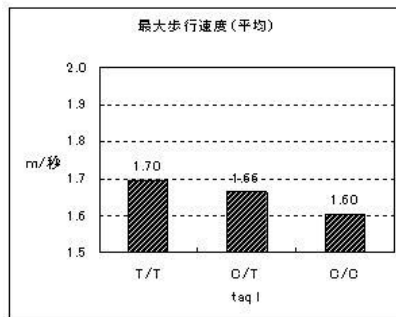


図5-1

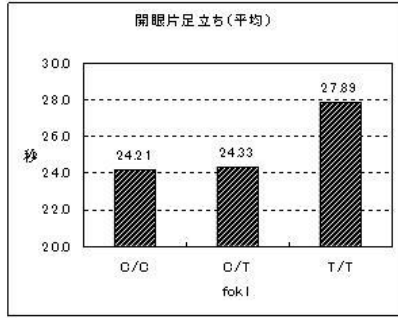


図5-2

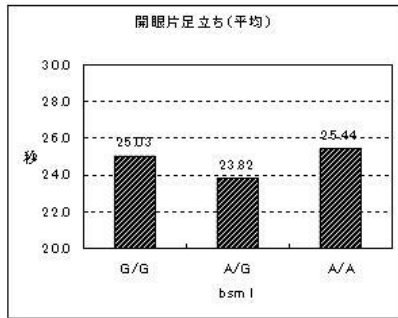


図5-3

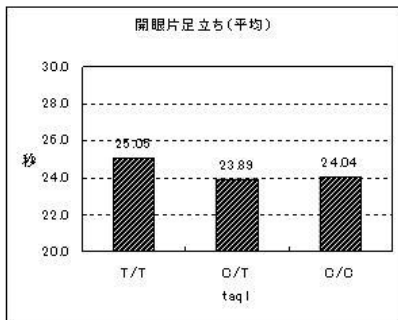


図6-1

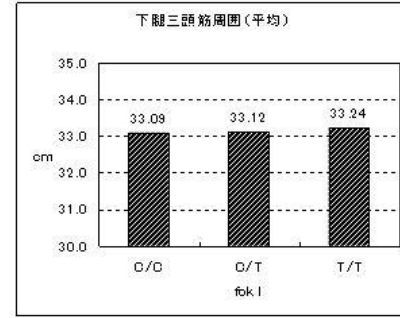


図6-2

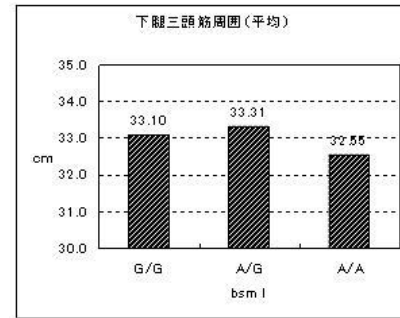


図6-3

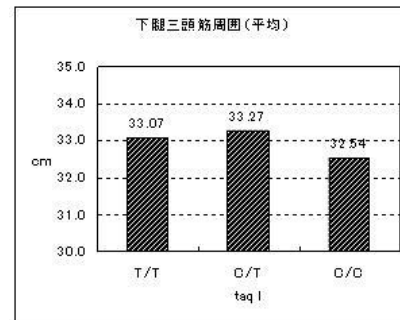


図7-1

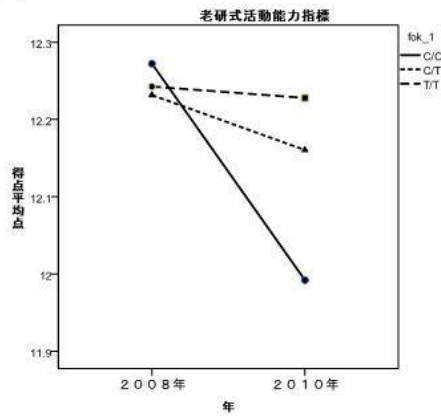


図7-2

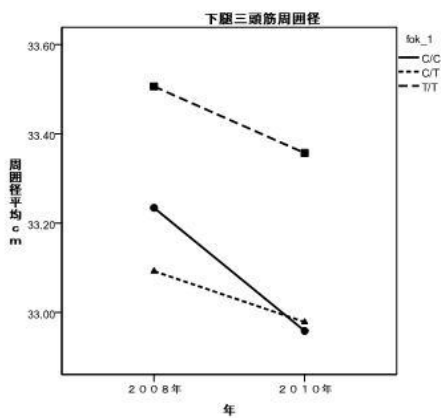
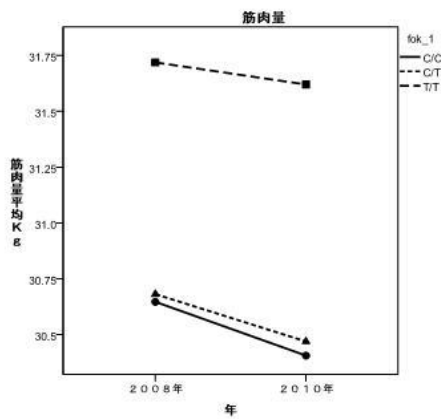


図7-3



### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 件)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 1 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計◇件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

鈴木隆雄 (すずき たかお)

国立長寿医療研究センター・研究所・所長

研究者番号: 30154545

#### (2) 研究分担者

吉田英世 (よしだ ひでよ)

東京都健康長寿医療センター研究部・副参事研究員

研究者番号: 00242735

金 憲経 (きむ ほんぎょん)

東京都健康長寿医療センター研究部・副参事研究員

研究者番号: 20282345

#### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: