

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：32682

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19738

研究課題名（和文）サルコペニアを予知する活動筋機能バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Detection of functional biomarkers of active muscles for prediction of sarcopenia

研究代表者

小野 弓絵（Ono, Yumie）

明治大学・理工学部・専任教授

研究者番号：10360207

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：筋力低下と筋萎縮（サルコペニア）は高齢者において、老年症候群、死亡リスク、長期介護との強い因果関係がある。本研究では、新たな生体光計測技術である拡散相関分光法と近赤外分光法を組み合わせたDCS-NIRS法を用いて、加齢に伴う筋機能変化のスペクトルを明らかにし、サルコペニア発症前の筋機能低下のバイオマーカーを特定することを目的とした。最大筋力では加齢による変化のなかった参加者群においても、一定強度の負荷運動に必要な筋血流は年齢とともに増加した。活動筋の血流応答は、筋機能の低下を早期に検出する有望なバイオマーカーとなることを示唆する結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

要介護の前段階ともいえる運動機能の低下「サルコペニア」は、これまで筋力（握力）やふくらはぎの周囲径（筋量）などにより診断されていた。つまり筋量や機能が衰えて初めて評価が可能となっていたため、高齢者がすでに衰えた筋力を向上することが難しいという問題があった。本研究では人体に無害な光を使って運動中の筋血流量や酸素代謝率を評価可能なDCS-NIRS装置を開発し、20～90歳代ボランティアの運動中の筋機能を計測した。同じ負荷の運動を行うために必要な血流量は40歳代頃から増加する結果となり、握力低下よりも早期に筋機能の加齢変化を予測するバイオマーカーとなりうることを示された。

研究成果の概要（英文）：Sarcopenia, characterized by muscle wasting and weakness, is strongly associated with geriatric syndromes, mortality risk, and long-term care in the elderly population. This study aimed to investigate the spectrum of age-related changes in active muscle function and identify biomarkers of muscle functional decline that occur prior to the onset of sarcopenia. To achieve this, we developed a novel bio-optical technique named DCS-NIRS, which combines diffuse correlation and near-infrared spectroscopy.

Our findings demonstrate that even among participants who did not exhibit age-related degeneration in maximum muscle strength, there was an age-related increase in the required muscle blood flow for performing a constant-load exercise. This suggests that the blood flow response of the active muscle holds significant potential as a biomarker for early detection of muscle function deterioration.

研究分野：生体医工学

キーワード：拡散相関分光法 近赤外分光法 血流 サルコペニア 酸素代謝率

1. 研究開始当初の背景

高齢者の筋萎縮や筋力低下(サルコペニア)は老年病症候群や死亡率・介護リスクと密接な因果関係を持つ。現在の診断基準である筋量・筋力の低下が表在化してからでは高齢者の筋機能向上や介入意欲の維持は難しく、サルコペニアに至る前に生じる筋の機能低下の早期発見と介入が健康寿命延伸の重要課題である。活動筋への血流減少は、高齢者死亡率の主要な予測因子である有酸素運動能力の低下と強く関係する(Hearon & Dinunno, 2016)。活動筋への血液供給の低下によって生じる疲労物質の蓄積や筋組織の分解、周囲血管の老化がサルコペニアをもたらすため、その引き金となる活動筋の循環・代謝機能の定量的な評価技術の確立がサルコペニアの早期発見に不可欠である。しかし特定の活動筋組織の血流量を計測する Fick 法や希釈法は侵襲性が高くスクリーニング用途には不適であり、また運動生理学で一般的に用いられる呼吸ガス計測は全身の平均酸素摂取量の測定であり局所性に欠けるという問題点が存在していた。組織光イメージング手法である近赤外分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS)は特定筋の酸素化動態を計測可能であるが、血流量情報が得られないため間接的な酸素需給バランスの評価にとどまっていた。よって申請者らは、これまで独自に開発してきた組織血流量計測法である拡散相関分光法(diffuse correlation spectroscopy: DCS)と組織酸素飽和度を与える NIRS を融合させることで、これまで不可能であった特定の活動筋の血流量と酸素代謝率を非侵襲的かつ簡便に計測するシステムを開発し、これを我が国の重要課題である予防医学へ応用するという着想に至った(図1)。

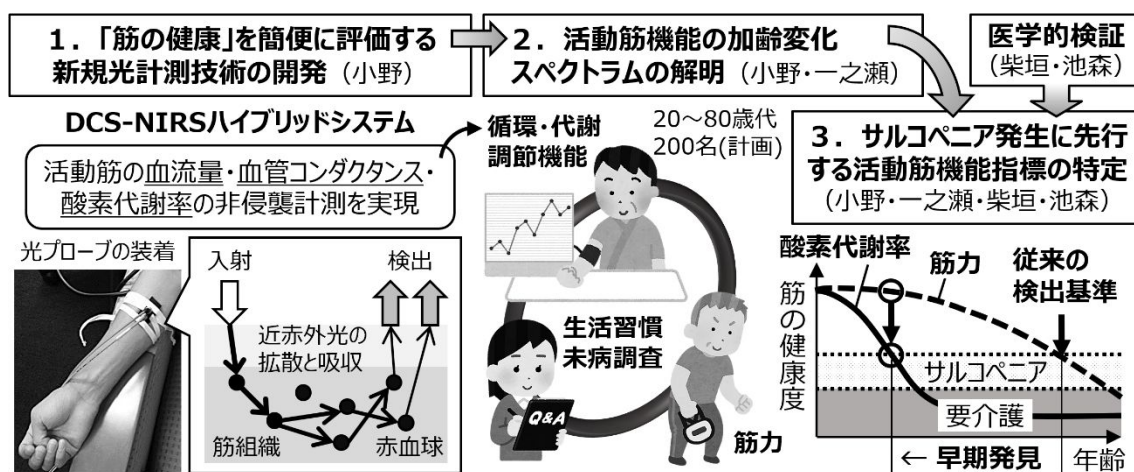


図1 研究概念図「サルコペニアを予知する活動筋機能バイオマーカーの探索」

2. 研究の目的

本研究は、これまで不可能であった運動中の筋(活動筋)の循環・代謝調節機能の非侵襲的評価を可能にする新規生体光計測技術の確立に挑戦し、加齢による活動筋機能変化のスペクトラムを明らかにすることを目的とした。「筋の健康」の指標となる活動筋機能を定量的に評価し、筋量・筋力が低下する前に高齢者のサルコペニア・リスクを早期発見する新規バイオマーカーの確立を試みた。

3. 研究の方法

2年間の研究期間において下記[1][2]の研究開発を行った。

[1] 「筋の健康」を簡便に評価する新規光計測

技術の開発

サルコペニアの前駆状態として予測される「活動筋の血液循環と酸素代謝機能の低下」を評価するため、DCSとNIRSを組み合わせたDCS-NIRSハイブリッドシステム(DCS-NIRS)を開発した。筋循環機能指標である筋血流量と血管コンダクタンス(血液の流れやすさ)をDCSにより検出し、代謝機能指標である酸素代謝率をNIRSから得られる筋酸素飽和度の変化量(酸素抽出量)と筋血流量の積により求める(Fickの式)。開発したDCS-NIRS装置は、交互に照射する2波長の近赤外光を空間的に離れた2点で受光し(図2)、入射光の高速パルス化

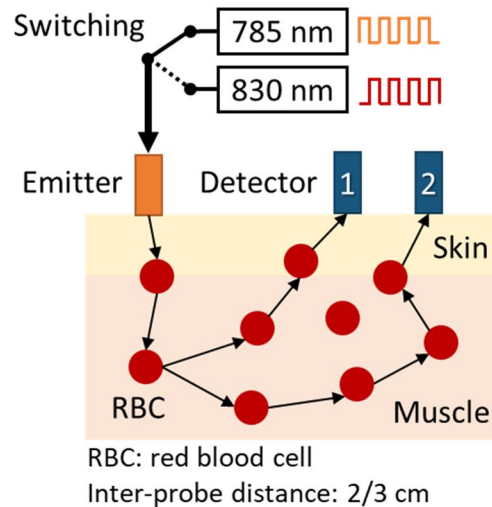


図2 DCS-NIRSハイブリッドシステム

や周波数変調を必要とせず組織の酸素飽和度を検出可能な空間分解スペクトロスコピー法(Suzuki et al, 1999)を応用することにより、DCSの測定機器のみを用いてNIRSを同時に計測するDCS-NIRSを実現した。時間分解NIRS法との比較および運動負荷直後の虚血時酸素飽和度計測による妥当性の検討も行い性能を確認した(投稿準備中)。開発した装置は特許申請を行った(特願2022-139865)。

[2] 活動筋機能の加齢変化スペクトラムの解明とサルコペニア発生に先行する活動筋機能指標の特定

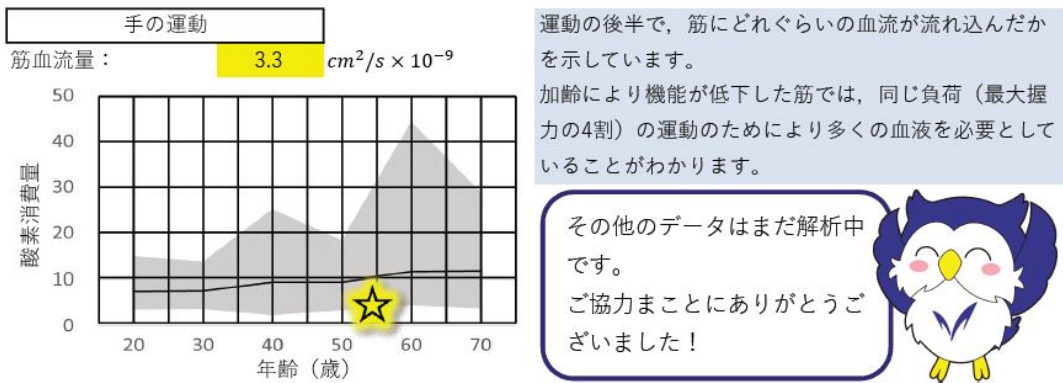
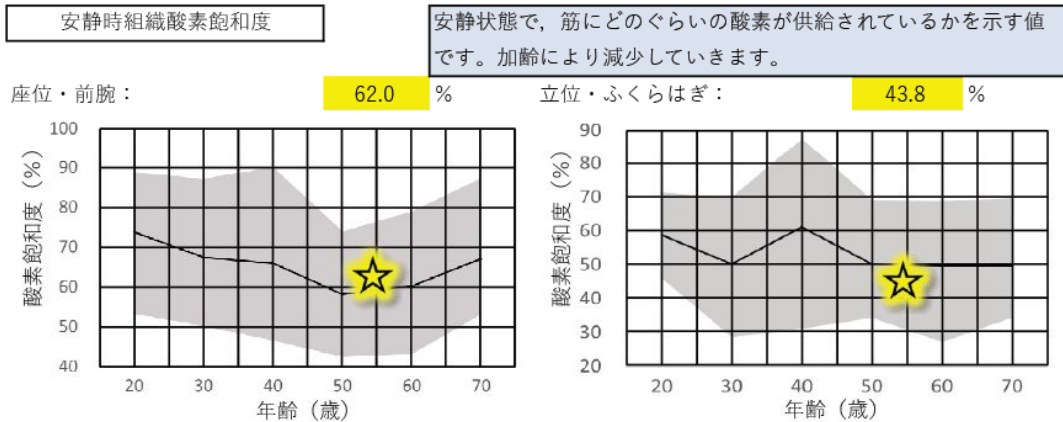
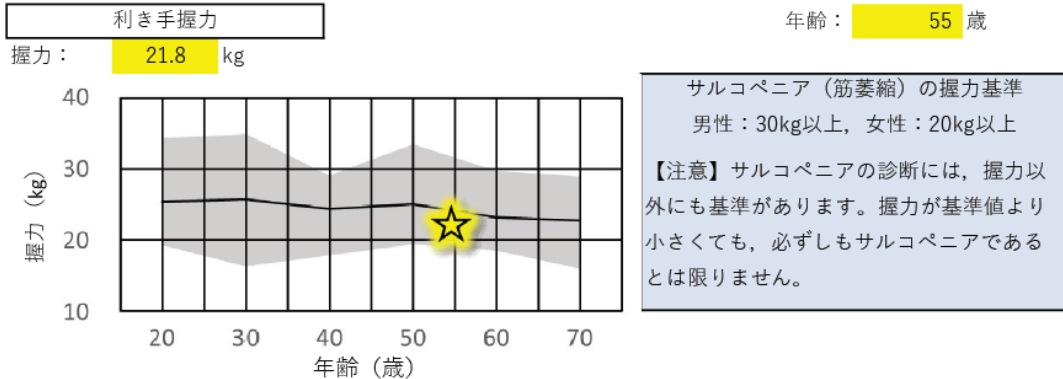
地域に自立居住する若年~高齢者(20~93歳の224名)に対し、DCS-NIRSを用いて運動中の筋血流応答・酸素代謝率を計測した。対象とする筋運動として、血管拡張能の指標となる反応性充血試験(動脈阻血3分間)、サルコペニアの評価(AWGS2019; Chen et al 2020)に用いられる掌握運動(最大随意筋力の40%, 0.25Hz, 2分間)と、歩行機能や転倒リスクに関するカーフレイズ運動(踵の最大挙上角度, 0.25Hz, 2分間)を用いた。性別・年齢・基礎疾患・全身筋量・握力・運動習慣・皮脂厚等の基本情報をあわせて取得した。計測データはノイズ除去を行い、性別・年代別に平均し、加齢に伴って変化する循環動態指標を検討した。

4. 研究成果

ボランティア被験者に対する運動中循環応答の計測は2022年4月から10月の間に行った。取得したデータが膨大であり、現在も解析が進行中である。本報告書では実験参加者にフィードバックしたデータシートを示し(図3)、中間報告としてこれまでに得られた知見を述べる。現在サルコペニアの診断の指標として用いられる握力については、ほぼ全員の被験者が基準値を上回っていた。本研究では自力で実験場へ来訪可能なボランティアを対象としたため、70代の被験者であっても自立しており、筋力も保たれていたといえる。

筋の健康データシート（女性）

被験者番号：	お名前：	様	計測日： 2022/8/7
図の見方	星印：あなたのデータ 実線：各年代の平均値，網掛け部分：各年代のばらつきの範囲		



2023年 明治大学健康医工学研究室発行

図3 参加者へのフィードバックシートの一例

掌握運動時の活動筋（浅指屈筋）の血流量変化の結果を図4に示す。安静時血流量により正規化を行ったデータであり、運動時の変化は安静時と比較して筋血流量が相対的に何倍増加したかを表している。運動強度は個人の最大随意筋力の40%と一律に設定したにもかかわらず、被験者の年代の上昇とともに運動中の筋血流量増加率が20代被験者の約1.5倍程度まで増加していることがわかる。また、運動に必要な筋血流量の加齢による増加の程度は線形ではなく、男性

の場合は 60 代以降、女性の場合は 40 代以降と 70 代でステップ状に増大する結果となった。若年者を対象とした我々の先行研究では、一定強度の運動であっても筋疲労後には運動実行に必要な筋血流量が有意に増大するという結果が得られている (Nozaki et al, 2020)。この結果を合わせて考えると、若年者と比べて、中年・高年齢の被験者が同じ負荷の運動を行うためにより多くの血流量、すなわち酸素やグルコースの供給を必要とする状態は、筋組織の活動効率の低下を示唆しており興味深い。筋力の著しい低下がみられない中年以降の被験者においても年代による活動筋血流量の変化が見られたことから、一定強度の筋運動に必要な血流量は活動筋機能の高感度なバイオマーカーとなる可能性を示唆している。

一方で、筋血流量は皮脂厚や血圧にも影響を受ける。今回の研究で取得した被験者データにおいても、皮脂厚と安静時筋血流量との間には有意な相関を認めたが (相関

係数: 男性 0.483, 女性 0.360; $p < 0.001$), 年齢との相関は見られなかった。血圧データ、さらに同時計測した酸素飽和度データについては現在解析を進めており、これらの指標を組み合わせることにより筋酸素代謝率、血管コンダクタンス (血液の流れやすさ) の詳細を今後明らかにする。皮脂厚、血圧などの解剖学的、生理学的条件の影響を除外した上で、安静時・運動時の筋血流量、血管コンダクタンス、酸素代謝率の加齢変化をさらに検討していく予定である。なお、本研究に関わる研究結果については、投稿論文 1 件、学会抄録論文 3 件、ならびに日本生体医工学会、IEEE Photonics Conference などの学会会議で計 18 件の招待講演・一般講演・ポスター発表として報告した。

参考文献

- Hearon Jr, C. M., & Dinunno, F. A. (2016). Regulation of skeletal muscle blood flow during exercise in ageing humans. *The Journal of physiology*, 594(8), 2261-2273.
- Suzuki, S., Takasaki, S., Ozaki, T., & Kobayashi, Y. (1999, July). Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. In *Optical tomography and spectroscopy of tissue III* (Vol. 3597, pp. 582-592). SPIE.
- Chen, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Chou, M. Y., Iijima, K., ... & Arai, H. (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(3), 300-307.
- Nozaki, K., Nakabayashi, M., Ichinose, M., & Ono, Y. (2020, February). Real-time detection of fatigue effect on active muscle hemodynamics using diffuse correlation spectroscopy. In *Biophotonics in Exercise Science, Sports Medicine, Health Monitoring Technologies, and Wearables* (Vol. 11237, pp. 64-69). SPIE.

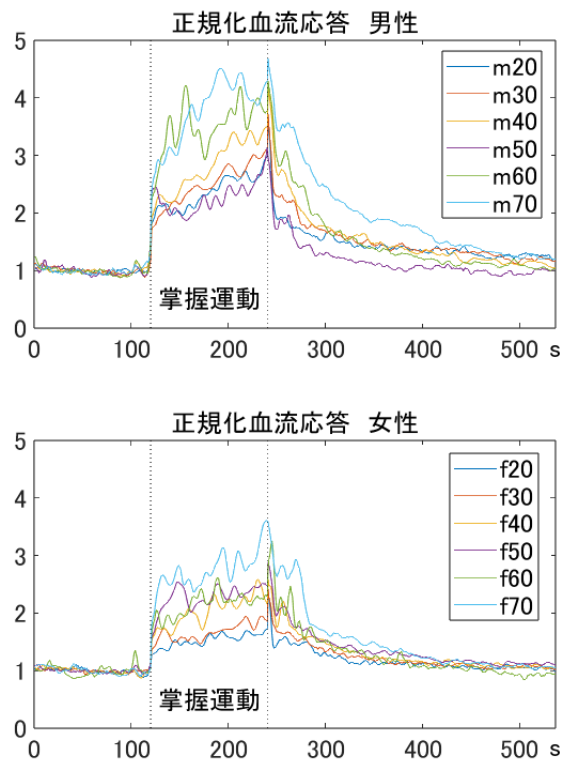


図 4 掌握運動時の浅指屈筋血流量の性別・年代別の平均変化波形 (縦軸: 正規化血流量, 横軸: 時間 (秒))

上図: 男性, 下図: 女性を表す。凡例の数値は世代 (20 代, 30 代, ..., 70 代) を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuda Yasuhiro, Nakabayashi Mikie, Suzuki Tatsuya, Zhang Sinan, Ichinose Masashi, Ono Yumie	4. 巻 9
2. 論文標題 Evaluation of Local Skeletal Muscle Blood Flow in Manipulative Therapy by Diffuse Correlation Spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 800051
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fbioe.2021.800051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ono Yumie, Nakabayashi Mikie, Ichinose Masashi	4. 巻 2021
2. 論文標題 Diffuse Optics for Probing Oxygen Metabolism of Active Muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 2021 IEEE Photonics Conference (IPC)	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/IPC48725.2021.9592861	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Yasuhiro, Nakabayashi Mikie, Ono Yumie	4. 巻 2021
2. 論文標題 Evaluation of Muscle Blood Flow Improvement in Manipulative Therapy by Diffuse Correlation Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophotonics Congress 2021 OSA Technical Digest	6. 最初と最後の頁 JTU4A.8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BODA.2021.JTu4A.8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya Tomohiro, Yamamoto Yukihiro, Nakabayashi Mikie, Ichinose Masashi, Ono Yumie	4. 巻 2021
2. 論文標題 Dual-channel Diffuse Correlation Spectroscopy for Simultaneous Blood Flow Measurement of Multiple Muscles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biophotonics Congress 2021 OSA Technical Digest	6. 最初と最後の頁 JTU4A.7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1364/BODA.2021.JTu4A.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Y Matsuda, M Nakabayashi, Y Ono
2. 発表標題 Evaluation of Muscle Blood Flow Improvement in Manipulative Therapy by Diffuse Correlation Spectroscopy
3. 学会等名 OSA Biophotonics Congress: Optics in the Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T Tsuchiya, Y Yamamoto, M Nakabayashi, M Ichinose, Y Ono
2. 発表標題 Dual-channel Diffuse Correlation Spectroscopy for Simultaneous Blood Flow Measurement of Multiple Muscles
3. 学会等名 OSA Biophotonics Congress: Optics in the Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 R Takehara, T Suzuki, Y Kondo, Y Yamada, S Shimada, Y Ono
2. 発表標題 Identification of brain activity related to flow experience using fNIRS
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Ono, M Nakabayashi, M Ichinose
2. 発表標題 Diffuse optics for probing oxygen metabolism of active muscles
3. 学会等名 IEEE Photonics Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Ono, X Zhang, JA Noah, S Dravida, J Hirsch
2. 発表標題 Detection of Hemodynamic Directional Connectivity with fNIRS: Simulation and Application to Verbal Communication Network
3. 学会等名 Society for Functional Near Infrared (SfNIRS) 6th Biennial Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Ono, X Zhang, JA Noah, S Dravida, J Hirsch
2. 発表標題 Bidirectional Connectivity Between Broca and Wernicke ' s Areas During Interactive Listening
3. 学会等名 Neuroscience 2021 (SfN) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田康宏, 中林実輝絵, 鈴木達也, 章斯楠, 一之瀬真志, 小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法を用いた局所筋血流計測による手技療法の評価
3. 学会等名 第27回医用近赤外線分光法研究会, 第25回酸素ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中林実輝絵, 一之瀬 真志, 小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法と近赤外分光法を組み合わせた局所筋の酸素代謝率検出に関する検討
3. 学会等名 第27回医用近赤外線分光法研究会, 第25回酸素ダイナミクス研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田康宏, 中林実輝絵, 鈴木達也, 小野弓絵
2. 発表標題 筋血流・脳血流計測による手技療法効果の客観的評価に関する検討
3. 学会等名 第33回実社会におけるマルチモーダル脳情報応用技術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋智裕, 中林実輝絵, 高山卓, 藤島理恵, 小島茂樹, 櫻田勉, 柴垣有吾, 一之瀬真志, 小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法を用いた血液透析中の下肢筋血流動態の計測
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法による組織血流イメージング：原理と応用
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片桐誠, 中林美輝絵, 松田康宏, 一之瀬真志, 小野弓絵
2. 発表標題 筋電気刺激による筋運動と随意筋運動における骨格筋血流動態の比較
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中林実輝絵, 一之瀬真志, 小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法と近赤外分光法の同時計測による局所筋の血流動態と酸素動態の評価
3. 学会等名 第61回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片桐誠、中林美輝絵、松田康宏、一之瀬真志、小野弓絵
2. 発表標題 筋電気刺激は同等の強度の随意運動と比較して局所的な酸素代謝および血流を促進する
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋智裕
2. 発表標題 拡散相関分光法を用いた血液透析による血圧低下の早期検出の検討
3. 学会等名 明治大学・聖マリアンナ医科大学共同研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 片桐誠、中林実輝絵、松田康宏、一之瀬真志、小野弓絵
2. 発表標題 拡散相関分光法と近赤外分光法を用いた筋電気刺激と随意運動における活動筋の血流と酸素動態の比較
3. 学会等名 明治大学・聖マリアンナ医科大学共同研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野弓絵
2. 発表標題 生体機能計測による脳・筋機能の可視化
3. 学会等名 MIMS共同研究集会「幾何学・連続体力学・情報科学の交差領域の探索() - 可視化力 - (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古賀俊策、中林実輝絵、廣田俊作、一之瀬真志、奥島 大、小野弓絵
2. 発表標題 運動開始時の微小循環レベル酸素消費量～拡散相関分光法とNIRS法の併用～
3. 学会等名 呼吸研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 計測装置、計測方法及びプログラム	発明者 小野弓絵, 中林実輝 絵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-139865	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	一之瀬 真志 (Ichinose Masashi) (10551476)	明治大学・経営学部・専任教授 (32682)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------