

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700775

研究課題名(和文) アンドロポーズがサルコペニアに及ぼす影響の解明と身体活動を用いた予防法の開発

研究課題名(英文) Investigation into the Relationship between Andropause and Sarcopenia and Establishment of the Methods to Prevent its Occurrence by the Physical Activity

研究代表者

幸 篤武 (YUKI, ATSUMU)

高知大学・教育研究部人文社会科学系・助教

研究者番号：00623224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：無作為抽出された地域在住の中高齢男性を対象とした大規模コホートデータを用い、アンドロポーズとサルコペニアとの関連を検討した。またアンドロポーズが引き起こすサルコペニアの予防法に有効な身体活動について検討した。その結果、血中の遊離テストステロン濃度(FT)の低値がサルコペニアの確定診断で用いられる筋量減少と関連することが明らかとなり、アンドロゲン受容体遺伝子のCAGリピート数が23回以上の場合、血中FT濃度の影響がより強く及ぶことが明らかとなった。またアンドロポーズに起因したサルコペニアの予防法として、2.5～4.4 METs程度の余暇身体活動の実施が有効である可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We assessed longitudinal relationships between baseline testosterone and muscle mass changes in Japanese men. We also examined whether physical activity inhibited the Sarcopenia caused by Andropause. Data from NILS-LSA(National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging) was analyzed longitudinally. The association of the free Testosterone (T) levels with the loss of muscle mass was significant. Moreover, muscle mass was affected by serum levels of free T in middle-aged and elderly Japanese people who have the Long allele of the Androgen Receptor CAG microsatellite. The moderately physical activity (2.5-4.4METs) in leisure time inhibited the loss of muscle mass caused by Andropause.

研究分野：体力科学

キーワード：NILS-LSA DXA テストステロン

1. 研究開始当初の背景

男性ホルモンの分泌量は 20 歳代をピークに加齢に伴い緩徐に減少する(清水と白澤, 2011)。男性ホルモンの分泌量減少は、アルツハイマー病の原因となることや(Rosario et al., 2008 など) 高齢男性において骨代謝や骨密度に関連すること(Wang et al., 1996 など)そしてメタボリックシンドロームとその構成要因の重要なリスクであることが知られている(Guay et al., 2009 など)。

男性ホルモン(特にテストステロン)は体内において強力なアナボリックホルモンの一つであり、その多寡は骨格筋量に大きく影響することから(Katznelson et al., 1996; Smith et al., 2002 など) アンドロポーズと加齢性筋肉減少症(サルコペニア)発症との関連性が示唆されている。アメリカ人 24~90 歳の男性 262 名を対象とした横断研究では、血中のテストステロン濃度と二重エネルギー X 線吸収法(DXA)による骨格筋量並びに筋力と関連性を認めたことを報告している(Roy et al., 2002)。しかしながら、両者の関係について縦断的に解析を行った研究は報告されておらず、両者の因果関係は不明である。また、アンドロポーズとサルコペニアについて日本人を対象とした研究は皆無であることから、我が国における両者の関係性は何一つ明らかとなっていない。

一方、運動により血清中のテストステロン濃度が上昇することは古くから知られている(Isail et al., 1977 など)。血清テストステロン濃度は、レジスタンストレーニングのような高強度運動から有酸素運動のような比較的軽強度の運動においても上昇することが報告されており(Sakamoto et al., 1990; Ahtiainen et al., 2010 など) アンドロポーズに対する運動療法の有用性が示唆されている。また、血中のテストステロン濃度は日常の身体活動量と関連することが報告されている(Muller et al., 2003)。これは日常の身体活動がアンドロポーズの予防に有効である可能性を示唆するものである。

アンドロポーズとサルコペニアの両者の関係を明らかにするためには、また身体活動が両者の関係に与える影響について明らかにするためには、血中テストステロンの定量の他、DXA による骨格筋量の正確な定量、日常的な身体活動量(エネルギー消費量、運動量、歩行量、余暇・仕事身体活動量)などを得る必要がある。さらに、加齢に伴う男性ホルモンの分泌量動態には個人差が大きい。従ってアンドロポーズの個人差の要因としての性ホルモン関連遺伝子多型のタイピングについても明らかにする必要がある。そしてこれらを、すべてひとつのコホートの中でとらえ、繰り返し検査を行うことで縦断変化を捉える必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、無作為抽出された地域在住の男

性中高年者約 1,200 名を対象に 14 年以上にわたり実施されている長期縦断疫学調査から、血中男性ホルモンレベルと四肢骨格筋量、筋力、日常生活動作などとの関連を解析し、アンドロポーズがサルコペニアに及ぼす影響について縦断解析を用いて解明することを目的とした。また、日常の身体活動がサルコペニアを予防するかについて、男性ホルモンレベルの影響と併せて解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)対象者

対象は「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」の第一次調査から第七次調査に参加した、無作為抽出された地域在住の中高年男性(観察開始時年齢 40~79 歳)であった。調査対象者は 40, 50, 60, 70 歳代を同数とし、1日7名、2年間で約 1,200 人について検査・調査を行い、2年ごとに追跡が行われている。追跡中のドロップアウトは、同人数の新たな補充を行い、定常状態として男性約 1,200 人のコホートであった。

(2) 検査・調査項目

血清総及び遊離テストステロン(TT, FT)、性ホルモン結合グロブリン(SHBG)濃度

Androgen receptor (AR) 遺伝子多型

筋量: DXA (QDR 4500, Hologic) により四肢筋量(kg)を求め、身長(m)の二乗で除した値を Skeletal Muscle Index (SMI)として用いた

身体活動量: 聞き取り調査

生活調査: 飲酒、喫煙、既往歴、等

栄養調査: 食物摂取頻度、3日間食事記録調査(秤量法、写真記録併用) 補助食品調査、等

(3)解析方法

本研究では複数の解析を実施した。実際の対象者、測定項目、カットオフポイント、解析方法等は以下に示す通りである。

テストステロン低値が筋量減少に及ぼす影響に関する縦断解析

対象者:

NILS-LSA の第一次調査から第六次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 回の測定データを用いた。

測定項目:

四肢筋量の評価は、DXA を用いて測定された SMI を指標とした。筋量減少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/m^2 とした。

第一次調査時において、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。また、対象者の約半数に当たる 455 名より 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。

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。

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男性の四肢筋量に与える影響

対象者：

NILS-LSA の第一次調査に参加した 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 名を対象とした。

測定項目：

四肢筋量の評価は、DXA を用いて測定された SMI を指標とした。

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 群に分けた。

解析方法：

従属変数に SMI、独立変数にテストステロン、CAG リピート群、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)。

テストステロンと余暇身体活動との相互作用が四肢筋量へ及ぼす影響に関する縦

断解析

対象者：

NILS-LSA の第一次調査から第七次調査までに参加した、40 歳以上の男性延べ 4,371 回の測定データを用いた。

測定項目：

四肢筋量の評価は、DXA を用いて測定された SMI を指標とした。筋量減少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/m^2 とした。

第一次調査時において、血清中の FT 濃度を測定した。FT 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。

聞き取り調査より得られた余暇身体活動状況より、余暇身体活動無し群、2.5~4.4METs の軽強度実施群、4.5METs 以上の中強度以上活動実施群の 3 群に対象者を分類した。

解析方法：

12 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、一般化推定方程式により求めた。従属変数は筋量減少の有無とし、独立変数は FT レベル、余暇身体活動レベル及びそれらの交互作用項とした。調整項目は年齢とした。

(4)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、個人情報の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。

4. 研究成果

(1)テストステロン低値が筋量減少に及ぼす影響に関する縦断解析

縦断解析の結果、筋量減少と FT との間に関連を認めた。FT 高値群 (7.7pg/ml 以上) に対する FT 低値群 (7.7pg/ml 未満) の筋量現象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) の筋量減少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。

(2)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男性の四肢筋量に与える影響

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 1 : $p < 0.01$)。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)、L 群に有意な正の傾きが認められた (cFT slope=0.007; $p < 0.01$)。一方、S 群では傾きは有意ではなかった。

表 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	**

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
 ** $p < 0.01$

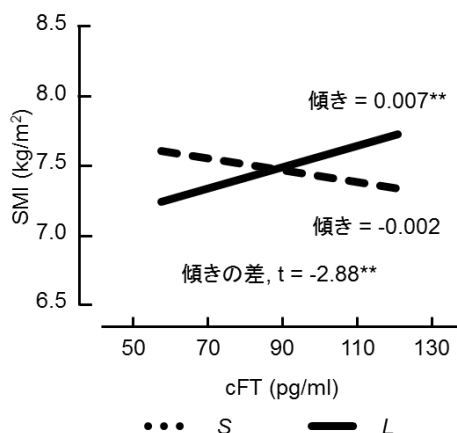


図 1 アンドロゲン受容体遺伝子多型とテストステロンレベルの交互作用と筋量の関連
 年齢、総摂取エネルギー量、余暇身体活動量の平均値、並びに「非喫煙」、「糖尿病既往無し」を回帰式に代入して傾きを算出した。
 ** $p < 0.01$

(3)テストステロンと余暇身体活動との交互作用が四肢筋量へ及ぼす影響に関する縦断解析

一般化推定方程式による解析の結果、FT×余暇身体活動の交互作用項は有意であった ($p < 0.05$)。そこで従属変数は筋量減少の有無とし、独立変数を FT レベル、調整変数に年齢を投入した一般化推定方程式による解析を余暇身体活動レベル別を実施し、FT-Normal 群に対する FT-Low 群の筋量減少のオッズ比を算出した。その結果、余暇身体

活動なし群では FT-Normal 群に対する FT-Low 群の筋量減少のオッズ比は 4.97(95% CI : 1.17-21.07)であった。また中強度以上活動実施群では FT-Normal 群に対する FT-Low 群の筋量減少のオッズ比は 2.67(95% CI : 1.08-6.65)となった。一方、軽強度活動実施群では FT レベルと筋量減少との間に有意な関連を認めなかった。

(4)成果の位置づけとインパクト

サルコペニアの有症率は高齢になるほど高くなる。日本社会の高齢化に伴って今後急速に有症者数が増大し、介護や医療費負担の急騰が予想される。従って、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や予防改善の手段を明らかにすることが求められている。

解析 1 及び 2 の成果は、AR 遺伝子多型を考慮する必要はあるが、血清中の FT がサルコペニアの必須構成要素である筋量減少のバイオマーカーとして有用ある可能性を示唆するものである。

また解析 3 の成果は余暇身体活動の実施がアンドロポーズと関連した筋量減少の発症抑制に有効である可能性を示唆するものである。一般に筋量の保持に有効とみなされてきたのは、レジスタンス運動などの高強度運動が必須とされてきたが、本研究において 2.5 ~ 4.4METs までの軽強度運動が有効との結果であった。中強度以上の活動ではなく、軽強度活動が筋量減少の抑制に有効であった理由としてウォーキングなどの軽強度活動は身体への負担も少ないことから、中強度以上の活動と比較して長期間の持続が可能であることが考えられる。

(5)今後の展望

本研究ではサルコペニアの古典的定義であり、確定診断に用いられる筋量減少を指標として用いた。一方で、2014 年に AWGS によりアジア人を対象としたサルコペニアの基準が示され、筋量減少に加えて、筋力低下または身体機能低下あるいはその両者が認められるもの、と規定された。今後はアンドロポーズと AWGS 基準に基づくサルコペニアとの関連を明らかにする必要があると考えられる。

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 13 件)

Kasai T, Ishiguro N, Matsui Y, Harada A, Takemura M, Yuki A, Kato Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Sex- and age-related differences in mid-thigh composition and muscle quality determined by computed tomography in middle-aged and elderly Japanese. Geriatr Gerontol Int (in press). (査

読有)

Yuki A, Ando F, Otsuka R, Matsui Y, Harada A, Shimokata H: Epidemiology of sarcopenia in elderly Japanese. *JPFMS*, 4: 111-115, 2015.

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*, 15: 326-333, 2015. (査読有)

幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史: サルコペニアの疫学 II .最新医学 ,70: 37-43, 2015 .

幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史: サルコペニアの概念と診断基準 .*Clin Calcium* , 24 : 1441-1448 , 2014 .

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*, 14: 85-92, 2014. (査読有)

幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史: サルコペニアの診断と評価 . *臨床栄養* ,124 : 279-285 , 2014.

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* , 248 : 649-654 , 2014 .

安藤富士子, 大塚礼, 幸 篤武, 北村伊都子, 甲田道子, 下方浩史: 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* , 18 : 89-92 , 2013. (査読有)

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. *Sci Rep*, 3: 1881, 2013. doi: 10.1038/srep01818. (査読有)

幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史: 虚弱, サルコペニアの疫学 - 日本人データから - . *BJN Japan* , 3 : 67-74 , 2013 .

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 – An 8-year longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 61: 452-453, 2013. (査読有)

Yuki A, Lee SC, Kim HY, Kozakai R, Ando F, Shimokata H: Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sports Exerc*, 44: 2362-2368, 2012. (査読有)

[学会発表](計 12 件)

Nakamoto M, Otsuka R, Yuki A, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, Ando F, Shimokata H, Suzuki T: Gait speed and sway area predict decline in activities of daily living among middle-aged and elderly

women . 第 25 回日本疫学会学術総会 , 1 月 21 日 , ウィンクあいち (愛知県・名古屋市) , 2015 .

幸 篤武, 安藤富士子, 大塚礼, 下方浩史: 中高齢者における日常歩行量と全がん死亡との関連 . 第 69 回日本体力医学会大会 , 9 月 20 日 , 長崎大学 (長崎県・長崎市) , 2014 .

笠井健広, 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: Mid-thigh CT による大腿筋量測定と筋肉の質の評価 . 第 87 回日本整形外科学会学術総会 , 5 月 25 日 , 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市) , 2014 .

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: 膝関節痛と脂肪量・筋量との関連 - 一般地域住民を対象とした性別・変形程度別の検討 . 第 87 回日本整形外科学会学術総会 , 5 月 22 日 , 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市) , 2014 .

Matsui Y, Takemura M, Harada A, Ando F, Otsuka R, Kato Y, Yuki A, Shimokata H: Relationship between knee pain and fat and muscle mass - Investigation by sex and level of knee deformity in general community residents. *World Congress on Osteoarthritis (OARSI 2014)*, Apr, 25th, Paris (France) , 2014.

Kasai T, Matsui Y, Harada A, Yuki A, Kato Y, Otsuka R, Ando F, Shimokata H: Sex and age related differences in muscle mass and quality determined by mid-thigh computed tomography in a middle aged and elderly Japanese population. *International Conference on Frailty & Sarcopenia Research (ICFSR 2014)* , Mar, 14th, Barcelona (Spain) , 2014.

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 , 9 月 21 日 , 日本教育会館 (東京都・千代田区) , 2013 .

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. 18th annual Congress of the ECSS, Jun, 29th, Barcelona (Spain) , 2013.

金興烈, 李成喆, 幸 篤武, 小坂井留美, 安藤富士子, 下方浩史: 中高齢者の歩幅と歩調に影響を与える関連要因 . 第 67 回日本体力医学会大会 , 9 月 15 日 , 長良川国際会議場 (岐阜県・岐阜市) , 2012 .

幸 篤武, 李成喆, 小坂井留美, 金興烈, 安藤富士子, 下方浩史: 中高年男性における余暇身体活動強度と血清遊離テストステロン濃度の関連 . 第 67 回日本体力医

学会大会, 9月15日, 長良川国際会議場
(岐阜県・岐阜市), 2012.
小坂井留美, 安藤富士子, 金興烈, 李成
喆, 幸 篤武, 下方浩史: 運動経験のな
い中高年者における運動習慣開始の要因.
第67回日本体力医学会大会, 9月14日,
長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市), 2012.
李成喆, 幸 篤武, 金興烈, 小坂井留美,
西田裕紀子, 丹下智香子, 安藤富士子,
下方浩史: 地域在住中高齢者の体力が認
知機能に及ぼす影響に関する縦断的研究.
第67回日本体力医学会大会, 9月14日,
長良川国際会議場(岐阜県・岐阜市), 2012.

〔図書〕(計2件)

幸 篤武, 安藤富士子, 下方浩史: 第1
章 サルコペニアの基礎的理解 3. サル
コペニアの有症率と危険因子. サルコペ
ニアと運動 エビデンスと実践 第1版.
島田裕之編, 医歯薬出版株式会社, p16-22,
2014.
幸 篤武, 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~高齢者への適切なアプローチをめ
ざして~ 初版. 関根里恵・小川純人編,
フジメディカル出版, p17-21, 2013.

〔産業財産権〕なし

〔その他〕

ホームページ等
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):
<http://www.ncgg.go.jp/cgss/organization/nils-lsa.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

幸 篤武 (YUKI Atsumu)

高知大学・教育研究部人文社会科学系・助
教

研究者番号: 00623224

(2)連携研究者

下方 浩史 (SHIMOKATA Hiroshi)

名古屋学芸大学・教授

研究者番号: 10226269

安藤 富士子 (ANDO Fujiko)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・教授

研究者番号: 90333393