

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：34303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560339

研究課題名(和文)筋細胞膜の電気特性を利用した加齢に伴う筋機能低下の新しい評価法の開発

研究課題名(英文)Assessment of skeletal muscle function using membrane capacitance during aging

研究代表者

木村 みさか(Kimura, Misaka)

京都学園大学・健康医療学部・教授

研究者番号：90150573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：老化に伴う筋量と機能の低下はサルコペニアと呼ばれるが、サルコペニアは移動機能障害、転倒リスクの増加、骨折、代謝疾患、総死亡率などに関連する。サルコペニアの診断基準としては二重X線エネルギー吸収法(DXA)などが用いられているが、DXAで計測した四肢除脂肪量と筋機能との関係は弱い。本研究で調べたところ、多周波部位別生体電気インピーダンス法(S-BIS)は筋機能低下とより強く反映した指標であった。S-BISで計測した特徴周波数、細胞膜の電気特性、位相角などは筋機能を予測する因子であった。

研究成果の概要(英文)：Sarcopenia, age-related loss of skeletal muscle mass, strength, and function, is associated with impaired mobility, increased risk of falls, fractures, metabolic dysfunction and mortality. Many sarcopenia consensus definitions include low appendicular lean mass measured by dual energy x-ray absorptiometry (DXA); however, the association of DXA-measured lean mass with function is weak. Segmental bioelectrical impedance spectroscopy (S-BIS) provides a superior assessment of age-related muscle mass decline that is highly correlated with muscle functional loss. S-BIS measures accounted for ~85% of the age-related decrease in appendicular muscle power compared to only ~49% for DXA measures, and correlated strongly with leg muscle power independent of age. S-BIS measures including characteristic frequency, membrane capacitance, and phase angle, identified a predictive model that explained ~79% of inter-individual variance of leg muscle power.

研究分野：筋生理学

キーワード：骨格筋 サルコペニア 生体電気インピーダンス法 細胞膜 細胞内液

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴って筋量が減少するが、筋量よりも筋出力の低下率が大きいいため、単純に筋量を測定するだけでは、加齢に伴う筋機能低下を評価できない。加齢に伴う筋出力低下には神経系要因も関与しているが、近年、「筋細胞膜の生物物理学的特性」の変化も関与することが明らかになってきた。しかし、ヒトの筋細胞膜の特性を生体内で非侵襲的に評価する手法はこれまでに存在しない。そのため、本研究では、Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Spectroscopy(MF-BIS)によって得られる信号情報のうち、Phase angle が最大となる周波数から求められる Capacitance に筋細胞膜の電気的特徴が含有されていることを用い、MF-BIS を用いて筋細胞膜の生物物理学特性の加齢変化を非侵襲的に評価する方法を開発することを目的として研究を行う。

加齢に伴う筋量と筋機能の低下はサルコペニアと呼ばれ、その評価法と意義について近年盛んに議論が行われている (e.g. Cruz-Jentoft et al. 2010; Hepple 2012; Cesari et al. 2012)。MRI や CT で評価した筋量の低下は、筋出力の低下の約 50%程度しか説明できず、筋出力の低下には神経系要因等の複合的な要因が関与していることが指摘されている。そのため、筋量を評価するサルコペニアという概念よりも、筋出力そのものを重視するダイナペニアという概念の重要性を指摘する研究者チームも存在する (e.g. Manini and Clark 2012)。加齢に伴う固有筋力の低下の要因としては、神経系要因も関与しているが、それ以外にも筋組織の質的变化も関与している。中でも加齢に伴う筋内脂肪の増加や細胞外マトリックスの変化に注目が集まっている。

これらに加えて、我々申請者らは、筋組織中の細胞外液成分割合の増加が加齢に伴

って生じていることを明らかにした (J Gerontol Med Sci, 2010; アメリカ老年学会 65 周年記念論文賞 (医学部門) 受賞) 近年、これらの変化に加えて、「筋細胞膜の生物物理学的特性」も加齢によって変化することがマウスの摘出筋などを用いた研究により明らかになっている (e.g. Shah et al. 2012)。このような筋細胞膜の生物物理学的特性は、MRI や CT では明らかにすることができず、ヒト生体内部で加齢に伴う筋細胞膜の生物物理学的特性を評価することはできないのが現状である。

我々は、Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Spectroscopy(MF-BIS)を用いた筋細胞量の定量評価をこれまで実施してきた (Eur J Appl Physiol 2009; J Gerontol Med Sci, 2010; In Press)。そのプロセスのなかで、MF-BIS によって得られる信号情報のうち、Phase angle が最大となる周波数から求められる Capacitance に筋細胞膜の電気的特徴が含有されていることがわかってきた。この電気的特徴が筋細胞膜の生物物理学的特性を反映している可能性があるが、現在そのことを明らかにした研究はいまだない。そこで、本研究では、MF-BIS の Capacitance 情報から、筋細胞膜の生物物理学的特性を推定するモデルの確立とその実証を行うことを目的とする。

本研究の学術的な特色としては、これまで摘出筋でしか評価できなかった筋細胞膜の生物物理学的特性を非侵襲的に評価する方法を確立させることで、加齢に伴う筋細胞の質的变化の一面を簡便に評価できるようになることが挙げられる。この方法が確立されれば、適切な介入によって、加齢に伴う筋細胞膜の質的变化を抑制させる方法の開発などに結び付けられる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Spectroscopy(MF-BIS)によって得られる信号情報のうち、Phase angle が最大となる周波数から求められる Capacitance に筋細胞膜の電気的特徴が含まれていることを用い、MF-BIS を用いて筋細胞膜の生物物理学特性の加齢変化を非侵襲的に評価する方法を開発することを目的として研究を行う。

### 3 . 研究の方法

研究 1 )本研究ではまず、Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Spectroscopy (MF-BIS 法)による筋細胞膜の電気的特性が若齢者と高齢者、自立高齢者と要介護高齢者、若齢者長期ベッドレスト等の集団でどのように異なるかを測定・調査することを目的とする。MF-BIS 法は、これまでの研究(基盤 A 平成 20-23, 基盤 A 平成 24-, 挑戦的萌芽平成 23)で使用しており、2,000 名を超えるデータベースを構築している。MF-BIS 法では、交流電流の性質と、生体内の電気特性との関係から、Resistance 成分と Reactance 成分が求められ、ベクトル平面図で電気的特徴を評価することができる。このベクトル平面図上の値から、電気特性パラメータを得たうえで、筋細胞膜の生物物理学的特性を推定するモデルを作成する。

研究 2 ) MF-BIS の有効性について、ウィスコンシン大学マディソン校の Dale A. Schoeller 先生らと共同で研究を実施した。26 ~ 76 歳までの男女 57 名を対象に実験を行った。床反力計の上に立ち、最大努力で垂直跳びを実施し、下肢の筋パワーを計測した。二重 X 線エネルギー吸収法 (DXA) と S-BIS とを計測した。

### 4 . 研究成果

研究 1 については、BIS 法が、若齢者と高齢者、自立高齢者と要介護高齢者、若齢者長期ベッドレスト等の集団で異なることが明らかになり、筋細胞膜を BIS 法で評価することの有用性が明らかになった。

研究 3 では、下肢の筋パワーと S-BIS の多様なパラメータが強く関連することが明らかになった。特に 4 つの因子が抽出され、トータルスコアによって、筋パワーの分散の 8 割以上を説明できることが明らかになった。この研究は、現在、国際的な生理学誌に投稿中である。

### 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 4 件)

Masaki M, Ikezoe T, Fukumoto Y, Minami S, Aoyama J, Ibuki S, Kimura M, Ichihashi N. Association of walking speed with sagittal spinal alignment, muscle thickness, and echo intensity of lumbar back muscles in middle-aged and elderly women. *Aging Clin Exp Res*. 2016 Jun;28(3):429-34.

Fukumoto Y, Ikezoe T, Yamada Y, Tsukagoshi R, Nakamura M, Takagi Y, Kimura M, Ichihashi N. Age-Related Ultrasound Changes in Muscle Quantity and Quality in Women. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Nov;41(11):3013-7.

Masaki M, Ikezoe T, Fukumoto Y, Minami S, Tsukagoshi R, Sakuma K, Ibuki S, Yamada Y, Kimura M, Ichihashi N. Association of sagittal spinal alignment with thickness and echo intensity of lumbar back muscles in middle-aged and elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015 Sep-Oct;61(2):197-201.

Yamada Y, Matsuda K, Björkman MP, Kimura M. Application of segmental bioelectrical impedance spectroscopy to the assessment of skeletal muscle cell mass in elderly men. Geriatr Gerontol Int. 2014 Feb;14 Suppl 1:129-34.

Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y, Ishihara T, Yokoyama K, Yoshida T, Miyake M, Yamagata E, Kimura M. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. Clin Interv Aging. 2013;8:993-8.

Yamada Y, Watanabe Y, Ikenaga M, Yokoyama K, Yoshida T, Morimoto T, Kimura M. Comparison of single- or multifrequency bioelectrical impedance analysis and spectroscopy for assessment of appendicular skeletal muscle in the elderly. J Appl Physiol. 2013 Sep;115(6):812-8.

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：行動体力評価装置、行動体力評価方法及びプログラム

発明者：山田 陽介

権利者：公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

種類：特許

番号：特願2016-116138

出願年月日：平成28年6月10日

国内外の別：国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 みさか (KIMURA, Misaka)

京都学園大学・健康医療学部・教授

研究者番号：90150573

(2)研究分担者

山田 陽介 (YAMADA, Yosuke)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・研究員

研究者番号：60550118