

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：16301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15898

研究課題名（和文）サルコペニア、フレイル、動脈硬化、インスリン代謝と認知機能の相関解析

研究課題名（英文）The correlation analysis between sarcopenia, frailty, atherosclerosis, insulin resistance and cognitive function

研究代表者

越智 雅之（Ochi, Masayuki）

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80648171

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：私たちは抗加齢ドック受診者にサルコペニアの指標として大腿筋断面積を、フレイルの指標としてsimple frailty scoreを、動脈硬化症の指標としてbaPWVを、認知機能の指標としてタッチパネルスコアの認知機能評価を行った。前腕皮下のAGEs蓄積とサルコペニア、フレイル、認知機能障害の相関を解析し、中高年男性におけるサルコペニアのバイオマーカーとしてAGEs測定の有用性を見出した。これは今後のサルコペニアの予防・治療介入に役立つと考えられる。私たちはさらに発展させていくつもりである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中高年男性においてサルコペニアのバイオマーカーとして皮膚組織に蓄積したAGEs測定の有用性を見出した。これにより、簡便な指標による高リスク群の検出や生活習慣改善の目標設定が可能となる。このような指標をもとに、サルコペニアやフレイルがどのように動脈硬化症、認知症や糖インスリン代謝異常とかかわっているかを明らかにすることで、加齢性健忘症やMCIから認知症への進展の予防や生活習慣上で留意すべきポイントを、老年医学的観点から社会に提言できると考えている。

研究成果の概要（英文）：We researched thigh muscle cross-sectional area measurement as sarcopenia, simple frailty score as frailty, pulse wave velocity as atherosclerosis, evaluation of cognitive function, advanced glycation endproducts(AGEs) for participants in anti-aging medical checkup programs. We got new insights for correlation sarcopenia and AGEs. AGEs in skin is useful biomarker for sarcopenia in Community-dwelling elderly men. It is useful for prevention of sarcopenia and intervention of sarcopenia we should be going to develop further.

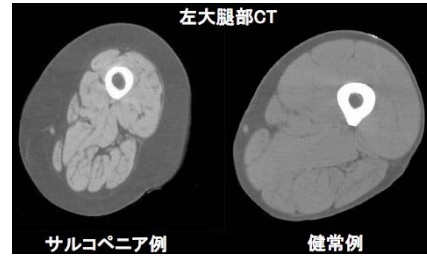
研究分野：老年医学

キーワード：サルコペニア フレイル 動脈硬化 インスリン代謝 認知機能 終末糖化産物

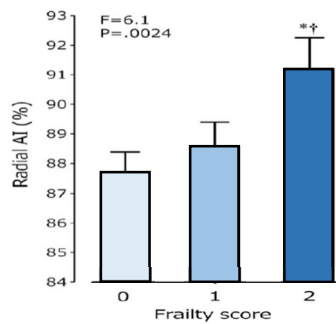
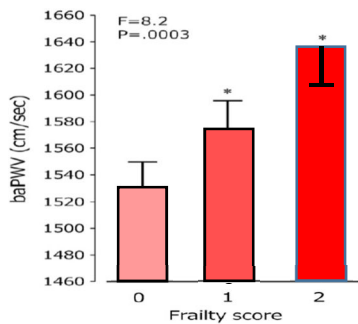
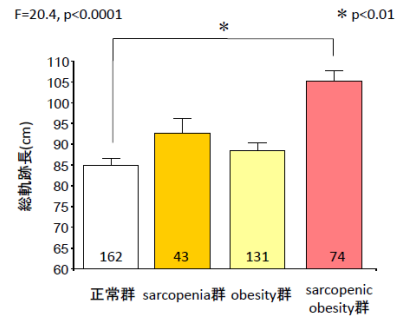
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコペニアは、1989年にRosenbergにより提唱された比較的新しい概念で、加齢に伴う筋力の低下および筋肉量の減少を意味するもので(右図)、高齢者の身体機能障害、脆弱性、寝たきりなどを引き起こす重要な一因である。その発症には、年齢、生活習慣、酸化ストレス、インスリン抵抗性、低テストステロンなど多くの要因が報告されている。その一方、これらの要因は動脈硬化の発症や進展にも関与しているので、サルコペニアと動脈硬化症は密接につながっている可能性がある。私たちは実際、中高年男性において動脈硬化の進展と大腿筋肉量減少の相関や(引用文献) 男性の動脈硬化の進展にサルコペニアと内臓肥満が相乗的に作用することを報告した(引用文献)。さらに、中高年男性の姿勢不安定性について、サルコペニアおよびそれに伴う内臓肥満(Sarcopenic obesity)がそれぞれ単独で転倒リスクとなりうること、さらに相乗的に転倒リスクを高めることも報告した(引用文献)(右図)。



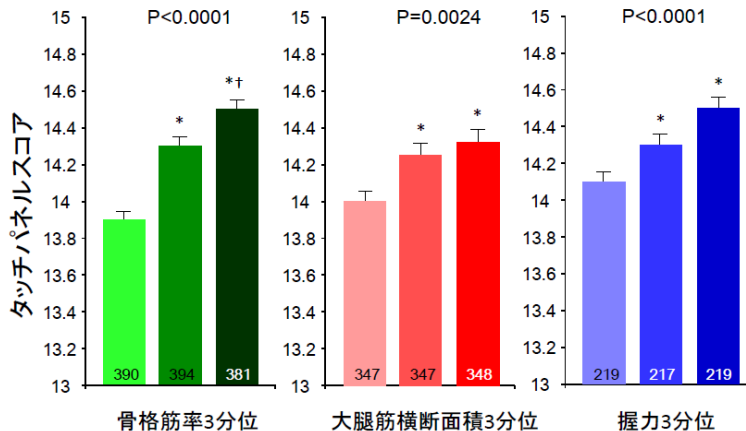
一方、フレイル(Frailty)は、1981年のRubensteinの提唱に始まる。高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、機能障害、要介護状態、死亡などの転機に陥りやすい状態とされているが、定義や診断基準についてはまだ定まっていない。現在Friedらによる基準(体重減少、易疲労感、筋力低下、歩行速度低下、身体活動性の低下を用いた評価法)が一般的に使われている(Fried LP et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001)。また、「frailty」では介入により再び健康な状態に戻ることもある。私たちは、握力や片足立ちの持続時間といった簡便なフレイル指標 simple frailty score が動脈硬化指標と有意に相関していることをごく最近あきらかにした(引用文献)(下図)。



* baPWV:末梢血管での脈波伝播速度
* Radial AI:橈骨動脈でのaugmentation indexであり、大動脈反射波のマーカー

さらに最近、「脳 - 筋肉連関」が注目されている。私たちは、中高年男性においては、大腿筋肉量の減少が脳小血管病の進展と相関がみられ、さらにサルコペニアと認知機能障害の相関を見出している(Ochi M et al, 投稿準備中, 2020)(下図)。

サルコペニア指標3分位とタッチパネルスコア



* タッチパネルスコア: 認知症テストの簡易版でのスコア。タッチパネルパソコンとの対話方式で、言葉の記憶、日にち、図形認識などのテスト。15点満点、12点以下で認知症疑いレベル。

以上の知見から、高齢者におけるサルコペニア・フレイルは動脈硬化性変化や認知機能低下と密接にリンクしている可能性が考えられ、身体機能や認知機能の低下を抑制するための重要な治療標的になると考えている。

2. 研究の目的

高齢者の身体機能の低下要因として筋力低下(サルコペニア)は重要であり、さらに体重や活動性低下を加えたフレイルとともに、動脈硬化症や認知症の発症・進行との関連性が提唱されている。サルコペニアやフレイルの発症には、年齢、生活習慣、酸化ストレス、インスリン抵抗性、低テストステロンなどが関与している。一方、これらの因子は動脈硬化や認知症の発症・進展にも関与している。本研究では、愛媛大学病院抗加齢・予防医療センターで蓄積した地域の高齢者の臨床データをもとに、サルコペニア、フレイル、動脈硬化、インスリン抵抗性・分泌および認知機能障害の相関関係について検討する。

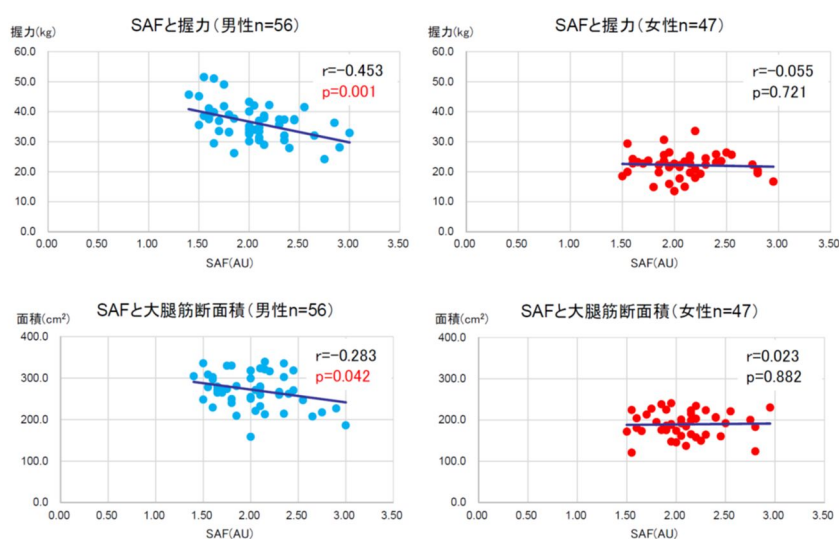
3. 研究の方法

H18年からこれまでに当ドックを受診した約2000名でCT検査画像を用いて大腿筋断面積の計測を行い、動脈硬化症などとの関連を解析した。本研究では、まず後向きに解析可能な対象範囲で、サルコペニア指標(大腿筋断面積)、フレイルスコア、動脈硬化指標、糖・インスリン代謝指標(FBS、HbA1c、HOMA-IR、HOMA- β など)および認知機能指標(タッチパネルスコア、MCI有病率、HDS-R)の相関を解析する。平成29年度からは、前向き調査として、上記に皮下の終末糖化産物(AGEs)の定量的測定を加えて、運動習慣・食生活習慣、身体機能評価(BMIや握力・片足立ち)フレイルスコア、認知機能指標などとの関連を解析する。以上より、サルコペニア、フレイル、動脈硬化症、糖・インスリン代謝、皮下AGEs蓄積、認知機能障害の相互関係を明らかにする。

4. 研究成果

皮膚に蓄積する終末糖化産物(Advanced Glycation End Products; 以下、AGEs)は近年注目されている老化関連マーカーである。還元糖と蛋白質との間の非酵素的糖化反応の後期段階で生成する構造体の総称で、生体内に存在し、皮膚に蓄積したものを簡便に測定する方法が確立している。生活習慣病や脳・心血管疾患などとの関連性の報告があり、また我々は軽度認知障害(MCI)との関連を報告した(Igase et al, JAD, 2017)。当院の抗加齢ドック受診者のうち本研究に同意いただいた被験者を対象としてAGEsの測定を行った(2016年11月から2017年10月の受診者)。AGEsは専用の計測器(AGE-Reader; Diagnostics社製)を用いて、両側前腕屈側の皮膚で測定を行い、左右の平均値を解析に用いた(Skin Autofluorescence; 以下、SAF)。サルコペニア関連因子は当院抗加齢ドックで測定している身長、体重、握力などの身体的指標、単純CT画像で計測した大腿筋断面積などを解析に用いた。筋肉量は性別で有意な差があることから、男女別にSAFと各指標の関連について解析を行った。103名(平均年齢67.8歳 \pm 9.6歳、男性56名)で解析を行った。男性において、SAFと両側大腿筋断面積の和($p=0.042$)、左右の握力平均値($p=0.001$)、身長($p=0.025$)、右上腕での収縮期血圧($p=0.040$)、HbA1c($p=0.042$)で有意な単相関関係がみられた(右図)。各種交絡因子を補正した多変量解析でも、男性において握力は独立した有意な関連因子であり、SAFと負の相関がみられた($p=0.001$, $r=-0.453$)。女性において、SAFと有意な相関を示す項目はなかった。また、男性において、大腿筋断面積高値・握力高値の群に対し、大腿筋断面積低値・握力低値の群で有意にSAFが高値であった(次項図)。これらの結果から、地域在住健常中高年男性における前腕の皮膚組織のAGEs高値は握力低下と高い相関があり、サルコペニアのバイオマーカーとなる可能性が示された(Ochi M et al, 投稿準備中, 2020)。簡便で非侵襲的にサルコペニアの評価が行えることにより、今後のサルコペニアの予防について具体的な対策を検討する手がかりとなることが期待される。未曾有の高齢化社会を迎え、年々増加の一途をたどっている高齢者医療費及び介護費用の抑制は現在の日本経済の最大の課題といえる。サルコペニアの進行および関連する事象への影響を明らかにし、身体機能の維持、寝たきりや認知症の予防につな

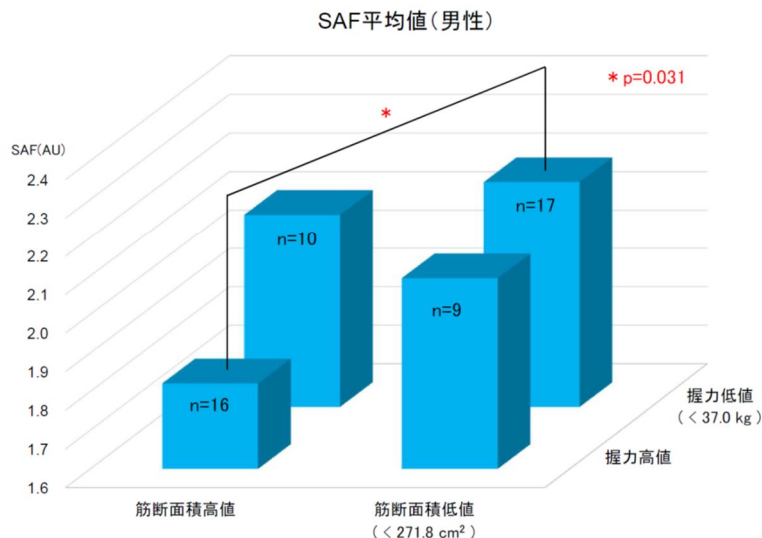
結果: SAFとの単相関(散布図)



における前腕の皮膚組織のAGEs高値は握力低下と高い相関があり、サルコペニアのバイオマーカーとなる可能性が示された(Ochi M et al, 投稿準備中, 2020)。簡便で非侵襲的にサルコペニアの評価が行えることにより、今後のサルコペニアの予防について具体的な対策を検討する手がかりとなることが期待される。未曾有の高齢化社会を迎え、年々増加の一途をたどっている高齢者医療費及び介護費用の抑制は現在の日本経済の最大の課題といえる。サルコペニアの進行および関連する事象への影響を明らかにし、身体機能の維持、寝たきりや認知症の予防につな

る介入や治療法の開発につながればその寄与するところは極めて大きいと考えられる。今後もこの研究で得られた成果をもとに、さらなる発展的研究を進めていく予定であり、今後はサルコペニアからフレイルへ学問的な研究対象の移り変わりが見られていることから、フレイルとの関連に主眼を置きながら各種リスク因子の検索、予防法の確立に寄与するような研究を行っていく予定である。今回得られた知見は今後の研究の重要な基盤となる。

結果 AGEs蓄積リスクの上昇(4群分割での解析)



<引用文献>

Ochi M, Kohara K, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, Miki T. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*. 2010; 212: 327-32.

Kohara K, Ochi M, Tabara Y, Nagai T, Igase M, Miki T. Arterial stiffness in sarcopenic visceral obesity in the elderly: J-SHIPP study. *Int J Cardiol*. 2012; 158: 146-8.

Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M, Miki T, Kohara K. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int*. 2010; 10: 233-43.

Tabara Y, Kohara K, Ochi M, Okada Y, Ohara M, Nagai T, Igase M. Association of office-based frailty score with hypertensive end organ damage in the J-SHIPP cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2016; 216: 25-31.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kohara K, Tabara Y, Ochi M, Okada Y, Ohara M, Nagai T, Ohyagi Y, Igase M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Habitual hot water bathing protects cardiovascular function in middle-aged to elderly Japanese subjects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-26908-1.	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 Kohara K, Okada Y, Ochi M, Ohara M, Nagai T, Tabara Y, Igase M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan Shimanami Health Promoting Program study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle.	6. 最初と最後の頁 557,566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1002/jcsm.12195.	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 Ohara M, Kohara K, Okada Y, Ochi M, Nagai T, Ohyagi Y, Tabara Y, Igase M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Office-based simple frailty score and central blood pressure predict mild cognitive impairment in an apparently healthy Japanese population: J-SHIPP study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 46419
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/srep46419.	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本清香、越智雅之、高橋杏奈、伊賀瀬道也、大八木保政
2. 発表標題 皮膚に蓄積した終末糖化産物(AGEs)高値は男性における サルコペニアのリスク因子である
3. 学会等名 第60回日本神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越智雅之、松本清香、伊賀瀬道也、大八木保政
2. 発表標題 皮膚組織の終末糖化産物は高齢男性のサルコペニア・認知機能低下のバイオマーカーである
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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