

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07803

研究課題名（和文）ビタミンD補充によるサルコペニア治療の可能性を探る

研究課題名（英文）Exploring the possibility of treating sarcopenia with vitamin D supplementation

研究代表者

赤坂 憲（Akasaka, Hiroshi）

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70468081

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：近年、ビタミンDは骨格筋に影響することが知られている。わが国ではビタミンD不足の頻度が高い。我々は、地域在住の高齢者を対象としたコホート研究で、四肢骨格筋指数（SMI）、握力、歩行速度とビタミンDの関連を検討した。対象は70歳代310名と、90歳代48名である。70歳代では、SMIと握力はそれぞれビタミンDと有意な相関を認め、SMIは性別、BMI、血清アルブミンで調整後もビタミンDと関連を認めた。90歳代では、SMIと握力はそれぞれビタミンDと相関が認められたが、多変量で調整後は独立した関連は認められなかった。ビタミンDレベルを維持することは、骨格筋量の維持に寄与する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミンDは一般的に骨代謝を改善することが知られている。本研究により、ビタミンDは骨のみならず筋にも影響していることが明らかになった。加齢に伴う骨格筋減少症であるサルコペニアに対しては、未だ有効な介入方法が明らかになっていない。本研究の結果は、サルコペニアに対して、ビタミンDを維持することが有効である可能性を示すものであり、ビタミンDの補充は、サルコペニアの治療法の候補となりうる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, vitamin D has been known to affect skeletal muscle. Vitamin D deficiency is frequent in our country. We examined the association of vitamin D with the appendicular skeletal muscle index (SMI), grip strength, and walking speed in a cohort study of community-dwelling older people. In the 70s, vitamin D was significantly associated with SMI and grip strength. SMI was also associated with vitamin D after adjustment for sex, BMI, and serum albumin. In the 90s, vitamin D was significantly associated with SMI and grip strength. However, SMI was not independently associated with vitamin D in multivariate regression analysis. The results indicate that maintaining vitamin D levels may contribute to maintaining skeletal muscle mass.

研究分野：老年内科学

キーワード：骨格筋量 握力 歩行速度 高齢者

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢者だけではなく一般集団でもビタミン D 不足や欠乏が問題となっている。わが国の調査で、25 水酸化ビタミン D 30ng/mL 未満をビタミン D 不足と定義すると、80% 以上の女性にビタミン D 不足が見られることが報告されている (Yoshimura N, et al. Osteoporosis Int 2013)。わが国では 2016 年 8 月から、血清 25 水酸化ビタミン D の測定が保険収載され、2017 年 3 月に日本内分泌学会から「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」が刊行された。すなわち最近になって、骨粗鬆症を有する患者においてビタミン D の状態を判定することが可能になった。ビタミン D は骨カルシウム代謝を改善するのみならず、骨格筋や中枢神経に働き、筋力を増強し、転倒を抑制する効果もあることが複数のランダム化比較試験で明らかにされている (Murad MH, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011)。これらの状況をふまえ、血清 25 水酸化ビタミン D を測定し、身体機能、サルコペニア指標との関連を検討する研究を行った。

2. 研究の目的

研究の目的は、サルコペニアの病態や、サルコペニアの指標に対するビタミン D の関連を探ることである。

研究の手法として、それぞれ、地域在住の高齢者を対象にした疫学研究を用いる。地域在住高齢者の疫学研究として、2010 年から現在まで継続中である前向きコホート研究の Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians (SONIC) 研究を対象とした。本研究は兵庫県伊丹市と朝来市の地域住民を対象に、大阪大学医学系研究科、歯学研究科、人間科学研究科が共同で実施しているものである。研究の期間中、対象者に身体活動量調査、体組成調査、身体機能 (歩行速度、握力、膝伸展筋力) 調査、血中ビタミン D の測定を行った。また、過去に調査を行い、研究室に保存されている血清で血中ビタミン D を測定し、ビタミン D のレベルとサルコペニアに関連する骨格筋量、身体機能の関連を検討した。血中ビタミン D レベルとして、体内のビタミン D 貯蔵量を反映する、血清 25 水酸化ビタミン D [25(OH)D] を測定した。

3. 研究の方法

SONIC 研究では、対象者を 70 歳代、80 歳代、90 歳代と 100 歳に区切り、それぞれの年代を 3 年ごとに追跡調査を行っている。今回の解析では、今回は、2015 年に受診した 90 歳代と、2016 年に受診した 70 歳代の方を対象とした。

血清 25 (OH)D 値は、25 OH-Vitamin D total-RIA-CT (H.U フロンティア株式会社) で測定された。被験者は、血液採取前 2 時間以上は絶食の状態ですべて血液を採取された。握力値はスミレー式握力計 (YD-100、ヤガミ株式会社) を使用して計測された。我々は、利き腕で最大握力を 2 回計測し、その値の平均値を握力値として使用した。サルコペニアの診断基準にしたがって、男性は握力値が 28kg 以下、女性は 18kg 以下を握力低下と判断した。歩行速度は、通常歩行の速度を採用した。対象者と計測者が並んで歩行し、平坦な床の 2.44m の歩行時間をストップウォッチで計測した。歩行時間は 2 回計測し、平均値を使用した。体組成は、生体インピーダンス法 (BIA 法) を用いて測定した。骨格筋指数 (SMI) は、四肢の除脂肪筋量を合計し、身長²で割って算出された。

統計解析として、各変数について Shapiro-Wilk 検定を用いて正規性の評価を行い、また非正規分布の変数に関しては対数変換を行った。各群の平均値の比較には、Student の t 検定を使用した。Pearson の相関解析を行い、血清 25(OH)D 値と握力、歩行速度、SMI の関連を検討した。さらに、サルコペニアの指標である SMI と握力を目的変数として、多変量の重回帰分析を行って 25(OH)D 値の関連を解析した。統計学的有意差は、両側 $p < 0.05$ と定義した。すべての統計解析は、SPSS Statistics version 25 (日本 IBM 株式会社) を使用して行った。

4. 研究成果

対象者の平均年齢は 75.9 ± 0.9 歳、また対象者の性別は 168 (54.2%) が男性であった。血清 25(OH)D 値の平均は 21.6 ± 5.0 ng/mL、また 111 人 (35.8%) が血清 25(OH)D は 20 ng/mL 未満であった。SMI の平均は 7.1 ± 1.1 kg/m²、握力の平均は 26.0 ± 8.0 kg、歩行速度

は 1.0 ± 0.2 m/秒であった。男女別に背景を検討したところ、血清 25(OH)D 値、血清クレアチニン値、SMI、握力、血清 25(OH)D 20ng/mL 未満者の割合で男女間に有意な差を認めた。

血清 25(OH)D 値と SMI、握力、歩行速度の関連については単回帰で検討した。70 歳代においての血清 25(OH)D 値は、SMI ($r=0.21$)、握力 ($r=0.30$)と有意な正の相関を認めた。また、血清 25(OH)D 値は歩行速度 ($r=0.06$) とは相関を認めなかった。次に、SMI を目的変数とした重回帰分析を行った。説明変数は目的変数と関連があるものを既報や単回帰分析の結果から選び、さらに決定係数や赤池の情報量基準(AIC)を参考にした。その結果、説明変数として性別、BMI、血清アルブミン値で補正後も血清 25(OH)D 値は SMI と独立した関連を認めた。

同様に 90 歳代において、血清 25(OH)D 値と SMI、握力、歩行速度の関連について単回帰で検討した。90 歳代の血清 25(OH)D 値は、SMI ($r=0.29$)、握力 ($r=0.34$)と有意な正の相関を認めた。また、血清 25(OH)D 値と歩行速度には相関を認めなかった ($r=0.24$)。90 歳代での SMI を目的変数とした重回帰分析では、70 歳代と同様に説明変数として性別、BMI、血清アルブミン値を用いたが、血清 25(OH)D 値と SMI の間に独立した関連は認めなかった。

以上より、本研究の 70 歳代の対象では、血清 25(OH)D 値は SMI、握力と有意な正の相関を認め、重回帰分析では血清 25(OH)D 値は SMI と独立した関連を認めた。本研究の 90 歳代の対象では、血清 25(OH)D 値は SMI、握力と有意な正の相関を認めたが、重回帰分析では血清 25(OH)D 値は SMI と独立した関連は認めなかった。

ビタミン D が筋力に影響を与える機序として、加齢に伴うビタミン D レベル低下により骨格筋自体の委縮や減少が生じて筋量減少が引き起こされることや、筋繊維でのシグナル伝達が不十分になることから、筋力低下につながる可能性が考えられる。また、加齢に伴ってビタミン D 受容体の発現が低下し、ビタミン D に対する反応が低下することや、骨格筋の委縮や構成線維が減少することで、ビタミン D レベルの低下が筋量減少につながることも考えられる。さらに、筋量と筋力の低下は同時ではなく、筋力は筋量よりも先行して低下することから、対象者が筋力低下の段階にあるのか、筋量減少の段階にあるのかによっても結果が異なる可能性がある。

生体内のビタミン D は約 80%が皮膚で産生され、腎臓と肝臓で代謝される。そのため、臓器障害や、日常活動量、日光暴露量、また食事によって、本研究の結果は影響されることが考えられる。本研究では十分な問診調査を行っているが、潜在的な疾患を除外できてない可能性は残り、研究の限界といえる。

本研究の結論として、高齢者でビタミン D レベルを維持することは、骨格筋量の維持に寄与する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Mameno T, Moynihan P, Nakagawa T, Inagaki H, Akema S, Murotani Y, Takeuchi S, Kimura A, Okada Y, Tsujioka Y, Higashi K, Hagino H, Mihara Y, Kosaka T, Takahashi T, Wada M, Gondo Y, Kamide K, Akasaka H, Kabayama M, Ishizaki T, Masui Y, Ikebe K	4. 巻 145
2. 論文標題 Exploring the association between number of teeth, food intake, and cognitive function: A 9-year longitudinal study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 104991 - 104991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdent.2024.104991	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 Mizuno Toshiki, Godai Kayo, Kabayama Mai, Akasaka Hiroshi, Kido Michiko, Isaka Masaaki, Kubo Mio, Gondo Yasuyuki, Ogawa Madoka, Ikebe Kazunori, Masui Yukie, Arai Yasumichi, Ishizaki Tatsuro, Rakugi Hiromi, Kamide Kei	4. 巻 9
2. 論文標題 Age Group Differences in the Association Between Sleep Status and Frailty Among Community-Dwelling Older Adults: The SONIC Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gerontology and Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/23337214231205432	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 Yamamoto Koichi, Akasaka Hiroshi, Yasunobe Yukiko, Shimizu Atsuya, Nomoto Kenichiro, Nagai Kumiko, Umegaki Hiroyuki, Akasaki Yuichi, Kojima Taro, Kozaki Koichi, Kuzuya Masafumi, Ohishi Mitsuru, Akishita Masahiro, Takami Yoichi, Rakugi Hiromi, Cherry Study Group	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical characteristics of older adults with hypertension and unrecognized cognitive impairment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 612 - 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00861-z	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 Matsumoto Kiyooki, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Yasumoto Saori, Yoshida Yuko, Ikebe Kazunori, Arai Yasumichi, Kabayama Mai, Kamide Kei, Akasaka Hiroshi, Ishizaki Tatsuro	4. 巻 22
2. 論文標題 Physical performance reference values for Japanese oldest old: a SONIC study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-022-03299-7	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 Klinpuktan Nonglak, Allsopp Richard C, Kabayama Mai, Godai Kayo, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Akagi Yuya, Srithumsuk Werayuth, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Ikebe Kazunori, Yasumoto Saori, Ogawa Madoka, Ishizaki Tatsuro, Arai Yasumichi, Rakugi Hiromi, Chen Randi, Willcox Bradley J, Willcox D Craig, Kamide Kei	4. 巻 77
2. 論文標題 The Association Between Longevity-Associated <i>FOXO3</i> Allele and Heart Disease in Septuagenarians and Octogenarians: The SONIC Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 1542 ~ 1548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glab204	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 該当する
1. 著者名 Kimura Yumi, Akasaka Hiroshi, Takahashi Toshihito, Yasumoto Saori, Kamide Kei, Ikebe Kazunori, Kabayama Mai, Kasuga Ayaka, Rakugi Hiromi, Gondo Yasuyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 Factors Related to Preventive Behaviors against a Decline in Physical Fitness among Community-Dwelling Older Adults during the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 6008 ~ 6008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph19106008	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 Akagi Yuya, Kabayama Mai, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Yasumoto Saori, Klinpuktan Nonglak, Srithumsuk Werayuth, Godai Kayo, Ikebe Kazunori, Akasaka Hiroshi, Yokoyama Serina, Sugimoto Ken, Arai Yasumichi, Inagaki Hiroki, Ishizaki Tatsuro, Rakugi Hiromi, Kamide Kei	4. 巻 22
2. 論文標題 Alcohol drinking patterns have a positive association with cognitive function among older people: a cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-022-02852-8	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 Tanaka Kentaro, Kabayama Mai, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Takami Yoichi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, Sekiguchi Toshiaki, Kiyoshige Eri, Akagi Yuya, Godai Kayo, Yasumoto Saori, Masui Yukie, Gondo Yasuyuki, Ikebe Kazunori, Arai Yasumichi, Ishizaki Tatsuro, Rakugi Hiromi, Kamide Kei, the SONIC study group	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between uric acid and atherosclerosis in community dwelling older people: The <scp>SONIC</scp> study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Geriatrics and Gerontology International	6. 最初と最後の頁 94 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14081	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 該当する

1. 著者名 Klinpuantan Nonglak, Allsopp Richard C, Kabayama Mai, Godai Kayo, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Akagi Yuya, Srithumsuk Werayuth, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Takami Yoichi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, Ikebe Kazunori, ほか	4. 巻 online
2. 論文標題 The Association Between Longevity-Associated <i>FOXO3</i> Allele and Heart Disease in Septuagenarians and Octogenarians: The SONIC Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journals of Gerontology: Series A	6. 最初と最後の頁 glab204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gerona/glab204	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 該当する

1. 著者名 Miki Koji, Kitamura Masahiro, Hatta Kodai, Kamide Kei, Gondo Yasuyuki, Yamashita Motozo, Takedachi Masahide, Nozaki Takenori, Fujihara Chiharu, Kashiwagi Yoichiro, Iwayama Tomoaki, Takahashi Toshihito, Sato Hitomi, Murotani Yuki, Kabayama Mai, Takeya Yasushi, Takami Yoichi, Akasaka Hiroshi, Yamamoto Koichi, ほか	4. 巻 11
2. 論文標題 Periodontal inflamed surface area is associated with hs-CRP in septuagenarian Japanese adults in cross-sectional findings from the SONIC study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93872-8	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 該当する

1. 著者名 Klinpuantan Nonglak, Kabayama Mai, Godai Kayo, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Akagi Yuya, Srithumsuk Werayuth, Kiyoshige Eri, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Takami Yoichi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, ほか	4. 巻 95
2. 論文標題 Association between physical function and onset of coronary heart disease in a cohort of community-dwelling older populations: The SONIC study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104386 ~ 104386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104386	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 該当する

1. 著者名 Klinpuantan Nonglak, Kabayama Mai, Godai Kayo, Gondo Yasuyuki, Masui Yukie, Akagi Yuya, Srithumsuk Werayuth, Kiyoshige Eri, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, et al.	4. 巻 95
2. 論文標題 Association between physical function and onset of coronary heart disease in a cohort of community-dwelling older populations: The SONIC study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104386 ~ 104386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2021.104386	査読の有無 無
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 Sugimoto Ken, Ikegami Hiroshi, Takata Yasunori, Katsuya Tomohiro, Fukuda Masahiro, Akasaka Hiroshi, Tabara Yasuharu, Osawa Haruhiko, Hiromine Yoshihisa, Rakugi Hiromi	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycemic Control and Insulin Improve Muscle Mass and Gait Speed in Type 2 Diabetes: The MUSCLES-DM Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Medical Directors Association	6. 最初と最後の頁 834 ~ 838.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2020.11.003	査読の有無 無
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 Tanaka Kentaro, Kabayama Mai, Sugimoto Ken, Akasaka Hiroshi, Takami Yoichi, Takeya Yasushi, Yamamoto Koichi, Sekiguchi Toshiaki, Kiyoshige Eri, Akagi Yuya, Godai Kayo, Yasumoto Saori, Masui Yukie, Gondo Yasuyuki, Ikebe Kazunori, Arai Yasumichi, Ishizaki Tatsuro, Rakugi Hiromi, Kamide Kei, the SONIC study group	4. 巻 21
2. 論文標題 Association between uric acid and atherosclerosis in community dwelling older people: The SONIC study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 94 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14081	査読の有無 無
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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大西友理、赤坂憲、藤本拓、南知宏、吉田紫乃、杉本研、池邊一典、権藤恭之、神出計、樂木宏実
2. 発表標題 血清ビタミンDレベルと骨格筋量、筋力の関連の検討：SONIC研究
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022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
研究 分 担 者	樂木 宏実 (Rakugi Hiromi) (20252679)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	杉本 研 (Sugimoto Ken) (20437403)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授 (14401)	

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