

令和元年6月17日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K13038

研究課題名（和文）身体活動とソマトポーズ・アドレノポーズに関する包括的研究

研究課題名（英文）The comprehensive study for somatopause, adrenopause, or physical exercise.

研究代表者

山田 実 (Yamada, Minoru)

筑波大学・人間系・准教授

研究者番号：30525572

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、成長ホルモンや性ホルモンが年齢および骨格筋指標と関連するかを検討し、さらに運動介入によってこれらホルモンならびに骨格筋指標が改善するのかを検証した。横断研究の結果、これらのホルモンは骨格筋量、筋力、筋質のそれぞれと関連していた。しかし、介入研究においては、低負荷な運動でもタンパク摂取を併用することで骨格筋機能が改善することが示唆されたものの、運動によるホルモン濃度の改善効果を確認することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢による成長ホルモンの減少はソマトポーズ、性ホルモンの減少はアドレノポーズと呼ばれ、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、認知機能低下、骨格筋量減少、それに骨粗鬆症などの加齢性疾患・機能低下に関連するとされている。本研究により、これらポーズと種々の骨格筋指標との関連性が示された点は意義がある。しかし、今回の運動介入では明確にホルモン濃度の改善効果を示すことができず、更なる検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to evaluate the relationship between somatopause/adrenopause and several skeletal muscle indicators, and to investigate the effect of physical exercise on both somatopause and adrenopause. Our results found that the both somatopause and adrenopause related to the several skeletal muscle indicators. However, the physical exercise led to the beneficial effect on several muscle indicators but not on both somatopause and adrenopause.

研究分野：老年学

キーワード：ソマトポーズ アドレノポーズ サルコペニア 骨格筋 身体活動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

加齢による成長ホルモンの減少はソマトポーズ、性ホルモンの減少はアドレノポーズと呼ばれ、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、認知機能低下、骨格筋量減少(サルコペニア)それに骨粗鬆症などの加齢性疾患・機能低下に関連するとされている。そのため、これらホルモン補充療法が高齢期に起こりうる様々な機能低下に貢献すると考えられている。しかし一方で、ホルモン補充療法によって心血管イベントの発症リスクが高まることなども指摘されており、積極的に導入することが難しい。そこで注目されるのが内因性のホルモン増加作用である。近年、身体活動(運動)によってソマトポーズやアドレノポーズが改善されるといった報告が散見されるようになった。

これらホルモン濃度の減少により大きな影響を受けるサルコペニアは、骨格筋量減少および筋力低下を示す疾病であり、転倒や入院、要介護や死亡などの有害健康転帰を招くリスクファクターである。近年の研究において、サルコペニアでは骨格筋の量が減少するだけでなく、質も低下することが示されているが、これらがホルモン濃度の減少と関連するかどうかについては明確に示されていない。

2. 研究の目的

本研究では、成長ホルモン系のインスリン成長因子(IGF-1)、性ホルモン系のデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)が年齢および骨格筋指標と関連するかを検討し【研究】、さらに運動介入によってこれらホルモンならびに骨格筋指標が改善するかを検証した【研究】。

3. 研究の方法

【研究】

地域在住高齢者を対象とし、骨格筋量の指標(生体電気インピーダンス法による体組成計測、超音波画像診断による骨格筋の筋厚)、筋力の指標(膝伸展筋力)、筋質の指標(超音波画像診断装置による骨格筋のエコー輝度、膝伸展筋力を大腿四頭筋厚で除した muscle quality)を計測した。また、採血を行い、血清より IGF-1 と DHEA を算出した。

【研究】

本研究の対象は、前立腺がんによるアンドロゲン抑制療法実施中の患者とした。介入候補者の中から適格基準を満たした 88 名を介入対象とした。対象者は、運動+栄養群、運動単独群、コントロール群の 3 群に無作為に分類し、それぞれ 3 ヶ月間の介入を実施した。運動介入としては毎日の自宅での自主トレーニングを指導した。栄養介入としては、タンパク質 10g が含まれたサプリメントを毎日摂取するように指導した。アウトカム指標としては、IGF-1、DHEA、膝伸展筋力、大腿前面筋の筋厚およびエコー輝度、体組成による筋量、快適歩行速度、最大歩行速度、5 回立ち座りテスト、握力とした。

4. 研究成果

【研究】

男女ともに、骨格筋量、筋力、筋質はそれぞれ IGF-1 と DHEA と関連しており、軽度から中等度の相関関係を有していた。なお、このような関係は年齢調整後も維持していた。

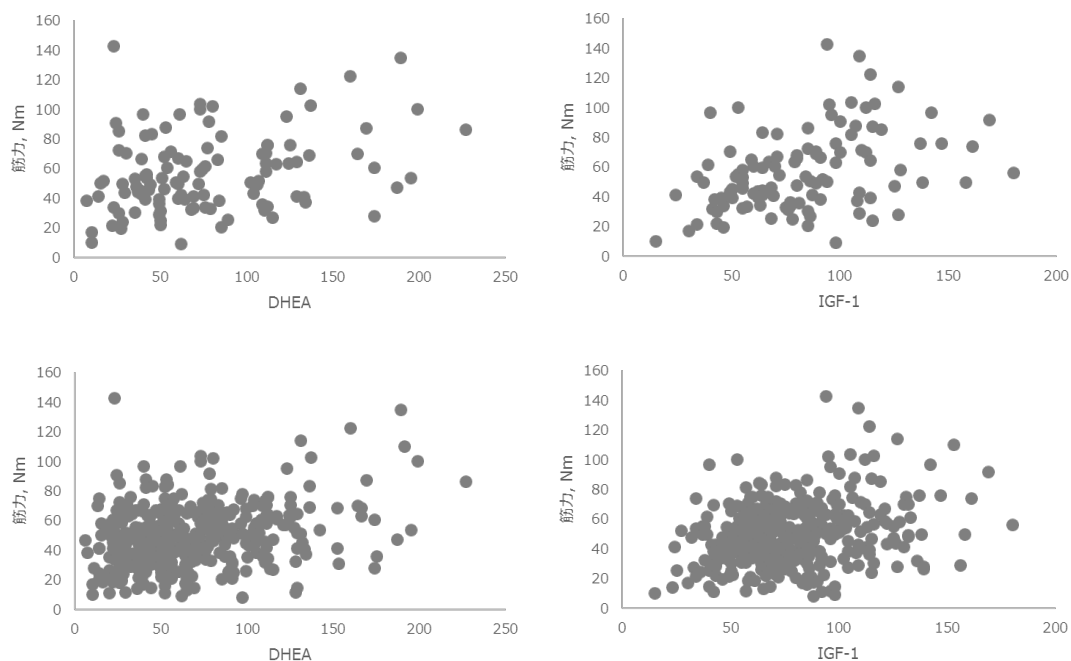


図1 DHEA・IGF-1 と筋力との関連(上段:男性、下段:女性)

【研究】

対象者は全例男性であった。3群間で基本属性に差はなかった。両介入ともに3ヶ月間の介入期間で特筆すべき有害事象は認められなかった。各種アウトカムの変化量において、3群間で差を認めたのは、エコー輝度および筋量であり、いずれも運動+栄養群で最も良好な改善を示し、運動単独群とコントロール群の間には有意な差は認められなかった。なお、IGF-1およびDHEAの変化については3群間で差は認められなかった。

表1 ベースライン

	Exercise + Nutrition		Exercise alone		Control		ANOVA	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F-value	P-value
Characteristics								
Age	79.7	6.0	80.3	7.2	79.6	5.5	0.117	0.889
Height, cm	161.8	7.4	159.2	6.5	159.3	6.6	1.295	0.279
Weight, kg	61.6	11.8	57.1	8.0	58.4	10.2	1.442	0.242
Body mass index	23.3	3.3	22.5	2.6	22.9	3.4	0.510	0.602
Body fat, %	24.6	5.5	23.7	6.5	24.9	5.7	0.329	0.721
Muscle function								
Rectus femoris muscle thickness, cm	1.2	0.5	1.2	0.3	1.1	0.4	0.689	0.505
Quadriceps femoris muscle thickness, cm	2.4	0.8	2.5	0.7	2.3	0.7	0.492	0.613
Rectus femoris muscle echo intensity	51.0	13.2	50.6	12.1	54.9	8.9	1.324	0.271
Vastus intermedius muscle echo intensity	31.0	13.6	28.2	9.5	28.4	11.7	0.500	0.608
Thigh muscle cross sectional area, cm ² /Ω	0.59	0.12	0.64	0.13	0.58	0.12	1.927	0.153
Leg muscle mass, kg	12.6	2.1	12.7	1.9	12.6	1.9	0.022	0.978
Skeletal muscle mass index, kg/m ²	8.4	0.8	8.5	0.8	8.6	1.0	0.330	0.720
Serum								
Dehydroepiandrosterone sulfate, μg/dL	64.1	41.0	63.1	39.1	68.6	42.2	0.157	0.855
Insulin-like growth factor-1, ng/mL	92.5	31.9	99.3	38.1	98.1	36.4	0.303	0.739

表 2 介入効果

	Exercise + Nutrition		Exercise alone		Control		ANOVA		Posthoc test
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F-value	P-value	
Muscle function									
Rectus femoris muscle thickness, cm	-0.01	0.48	0.05	0.38	0.12	0.35	0.760	0.471	
Quadriceps femoris muscle thickness, cm	-0.01	0.74	-0.09	0.56	0.07	0.53	0.471	0.626	
Rectus femoris muscle echo intensity	-7.67	11.68	-6.00	13.25	-6.26	13.44	0.139	0.871	
Vastus intermedius muscle echo intensity	-6.22	17.44	0.70	11.57	2.64	11.33	3.306	0.042	* 2
Thigh muscle cross sectional area, cm ² /Ω	0.04	0.13	-0.08	0.17	-0.04	0.12	4.439	0.015	* 1
Leg muscle mass, kg	0.03	0.81	-0.60	0.70	-0.51	0.58	6.326	0.003	** 1, 2
Skeletal muscle mass index, kg/m ²	0.19	0.39	-0.21	0.45	-0.14	0.33	7.631	0.001	** 1, 2
Serm									
Dehydroepiandrosterone sulfate, µg/dL	29.32	26.15	22.07	20.19	22.17	26.05	0.827	0.441	
Insulin-like growth factor-1, ng/mL	-1.18	14.58	-2.86	11.02	-5.83	10.91	1.078	0.345	

The number indicates a significant difference by the posthoc test: 1, Exercise + nutrition group vs. Exercise alone group; 2, Exercise + nutrition group vs. Control group; 3, Exercise alone group vs. Control group

【総合】

研究 1 より、幾つかの骨格筋の指標と IGF-1、DHEA は関連することが示唆された。研究 2 では、運動により、これらホルモンの血中濃度が上昇し、骨格筋機能が改善するという仮説を立てて実施した。しかし、低負荷な運動でもタンパク摂取を併用することで骨格筋機能が改善することが示唆されたが、運動によるホルモン濃度の改善効果を確認することはできなかった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

1. Kimura Y, Yamada M, Ohji S, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Koyama S, Suzuki M, Ichikawa T, Ito D, Maehori N, Nagae H. Presence of sarcopenic obesity and evaluation of the associated muscle quality in Japanese older men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Journal of Geriatric Oncology* (査読あり)
2. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Tanaka T, Ohji S, Koyama S, Sato A, Suzuki M, Ogawa H, Ichikawa T, Ito D, Arai H. Synergistic effect of body-weight resistance exercise and protein supplementation on skeletal muscle in sarcopenic or dynapenic older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Mar 13. doi: 10.1111/ggi.13643. [Epub

ahead of print] (査読あり)

3. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Otobe Y, Tanaka T, Ohji S, Koyama S, Sato A, Suzuki M, Ogawa H, Ichikawa T, Ito D, Arai H. Phase angle is a useful indicator for muscle function in older adults. *J Nutr Health Aging*, 2019;23(3):251-255. (査読あり)
4. Yamada M, Arai H. Social frailty predicts incident disability and mortality among community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Dec;19(12):1099-1103. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.013. (査読あり)
5. Uemura K, Yamada M, Okamoto H. Effects of Active Learning on Health Literacy and Behavior in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Sep;66(9):1721-1729. doi: 10.1111/jgs.15458. Epub 2018 Jul 18. (査読あり)
6. Suzuki M, Koyama S, Kimura Y, Ishiyama D, Otobe Y, Nishio N, Ichikawa T, Kunieda Y, Ohji S, Ito D, Yamada M. Relationship between characteristics of skeletal muscle and oral function in community-dwelling older women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Nov - Dec;79:171-175. doi: 10.1016/j.archger.2018.09.003. Epub 2018 Sep 14. (査読あり)
7. Arai H, Wakabayashi H, Yoshimura Y, Yamada M, Kim H, Harada A. Chapter 4 Treatment of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 May;18 Suppl 1:28-44. doi: 10.1111/ggi.13322. (査読あり)
8. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Tanaka T, Ohji S, Otobe Y, Koyama S, Sato A, Suzuki M, Ogawa H, Ichikawa T, Ito D, Arai H. Plasma amino acid concentrations are associated with muscle function in older Japanese women. *J Nutr Health Aging*. 2018 July 22(7): 819-823. doi: 10.1007/s12603-018-1014-8. (査読あり)
9. Yamada M, Arai H. Is grip strength adjustment necessary for sarcopenia diagnosis?. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Mar;18(3):511-512. doi: 10.1111/ggi.13232. (査読あり)
10. Yamada M, Kimura Y, Ishiyama D, Nishio N, Abe Y, Kakehi T, Fujimoto J, Tanaka T, Ohji S, Otobe Y, Koyama S, Okajima Y, Arai H. Differential characteristics of skeletal muscle in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Sep 1;18(9):807.e9-807.e16. doi: 10.1016/j.jamda.2017.05.011. Epub 2017 Jul 1. (査読あり)
11. Ishiyama D, Yamada M. The cut-off point of short physical performance battery score for sarcopenia in older cardiac inpatients. *European Geriatric Medicine*. 2017 8 (4): 299-303. doi : 10.1016/j.eurger.2017.05.001 (査読あり)
12. Yamada Y, Nanri H, Watanabe Y, Yoshida T, Yokoyama K, Itoi A, Date H, Yamaguchi M, Miyake M, Yamagata E, Tamiya H, Nishimura M, Fujibayashi M, Ebine N, Yoshida M, Kikutani T, Yoshimura E, Ishikawa-Takata K, Yamada M, Nakaya T, Yoshinaka Y, Fujiwara Y, Arai H, Kimura M. Prevalence of Frailty Assessed by Fried and Kihon Checklist Indexes in a Prospective Cohort Study: Design and Demographics of the Kyoto-Kameoka Longitudinal Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Aug 1;18(8):733.e7-733.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2017.02.022. Epub 2017 May 11. (査読あり)
13. Yoshimura Y, Wakabayashi H, Yamada M, Kim H, Harada A, Arai H. Interventions for treating sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Jun 1;18(6):553.e1-553.e16. doi: 10.1016/j.jamda.2017.03.019. (査読あり)

14. Yamada Y, Yoshida T, Yokoyama K, Watanabe Y, Miyake M, Yamagata E, Yamada M, Kimura M, and Kyoto-Kameoka Study. The Extracellular to Intracellular Water Ratio in Upper Legs is Negatively Associated With Skeletal Muscle Strength and Gait Speed in Older People. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017 Mar 1;72(3):293-298. doi: 10.1093/gerona/glw125. (査読あり)
15. Yamada M, Yamada Y, Arai H. Comparability of two representative devices for bioelectrical impedance data acquisition. Geriatr Gerontol Int. 2016 Sep;16(9):1087-8. doi: 10.1111/ggi.12647. (査読あり)
16. Nishiguchi S, Yamada M, Shirooka H, Nozaki Y, Fukutani N, Tashiro Y, Hirata H, Yamaguchi M, Tasaka S, Matsushita T, Matsubara K, Tsuboyama T, Aoyama T. Sarcopenia as a risk factor for cognitive deterioration in community-dwelling older adults: a 1-year prospective study. J Am Med Dir Assoc. 2016 Apr 1;17(4):372.e5-8. doi: 10.1016/j.jamda.2015.12.096. Epub 2016 Feb 17. (査読あり)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://yamadatsukubalabor.wix.com/tsukuba>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 荒井 秀典

ローマ字氏名: Hinoderi Arai

所属研究機関名: 国立長寿医療研究センター

部局名: 病院

職名: 病院長

研究者番号(8桁): 60232021

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。