

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

サルコペニアの本態を解明するための臨床・基礎連携研究（28-24）

主任研究者 橋本 有弘 国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部（部長）

研究要旨

**【2年間全体について】**

サルコペニアの診断基準確立を目的として、臨床研究においては、非侵襲的データの蓄積が進んでいる。しかし、サルコペニアの予防法および治療法を開発するために必要な科学的な基盤情報は、圧倒的に不足している。

サルコペニア骨格筋の病態を明らかにするためには、サルコペニアおよび骨粗鬆症患者に関する、非侵襲的臨床検査データ（運動能力、筋力、筋量など）と基礎的解析研究（筋生検試料の組織病理学、分子・細胞生物学解析）の結果を統合的に解析し、臨床データを科学的な裏付けに基づいて理解することが必要である。

本研究課題は、当該研究期間内に、大規模なデータ収集・解析を目的とする臨床・基礎連携研究の前提となる技術的課題、連携研究実施体制の課題等を明らかにし、規模臨床・基礎連携研究を実施するための基盤構築を具体的な目標とする。

骨折、変形性膝関節症などの手術時に、術野で生じる余剰骨格筋組織の一部を切除して組織病理解析を実施し、さらに個々の症例について、手術前に得られた臨床検査データと筋組織解析データを統合的に検討した。

膝蓋骨骨折および亜脱臼の患者から得た非サルコペニア内側広筋と膝関節症患者（二次性サルコペニア）の内側広筋を病理組織学的に比較解析した結果、二次性サルコペニアの内側広筋では、筋線維数が減少するとともに、異所性脂肪化が昂進していることが明らかになった。このような筋組織内の変化は、従来のDual Energy X-Ray Absorptiometry法では検出できないと考えられる。

不活動による二次性サルコペニア骨格筋組織においては、筋組織の大きさ（体積）の減少を伴わない、筋線維数の減少という質的变化が生じていることが明らかになった。

**【平成29年度について】**

新たに膝蓋骨骨折および亜脱臼の患者から得た非サルコペニア内側広筋を病理組織学的

に追加解析した。その結果、二次性サルコペニア内側広筋における脂肪化が、非サルコペニア筋に比べて昂進していることを統計学的に検討・確認した。また、不活動の期間と内側広筋における異所性脂肪化の程度には相関があること、骨格筋内の異所性脂肪組織は、骨格筋に内在する間葉系前駆細胞が脂肪細胞に分化したために形成されたことが示唆された。一方、膝関節症患者の腱および滑膜では、不活動による異所性脂肪の誘導は見られず、不活動による組織の脂肪化は、骨格筋組織に特異的に見られる現象であることが明らかになった。

#### 主任研究者

橋本 有弘 国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部（部長）

#### 分担研究者

原田 敦 国立長寿医療研究センター 病院長室（病院長）

松井 康素 国立長寿医療研究センター ロコモフレイルセンター（センター長）

上住 円 国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部（室長）

（平成 28 年度のみ）

#### 研究協力者

長谷川正規 国立長寿医療研究センター 臨床検査部（平成 29 年度のみ）

### A. 研究目的

本研究課題は、サルコペニアおよび骨粗鬆症患者に関する、非侵襲的臨床検査データ（運動能力、筋力、筋量など）と基礎的解析研究（筋生検試料の組織病理学、分子・細胞生物学解析）の結果を統合的に検討することによって、サルコペニア骨格筋の病態を明らかにすることを目標として実施された。

サルコペニアに関しては、臨床分野において非侵襲的調査研究が盛んに行われており、臨床および疫学データの蓄積が進んでいる。しかし、サルコペニア骨格筋組織の病態については、侵襲的解析に対する制約が大きいことが原因となっており、未だ不明の点が多い。さらに、通常臨床研究で用いられている **Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)**法による筋量測定値（SMI）については、筋力測定値との整合性が取れない場合があることが指摘されており、従来の非侵襲的測定法に基づいた筋量の臨床的評価については、再検討の余地があるのではないかと考えられている。

サルコペニアの病態を正確に理解するためには、サルコペニア患者骨格筋を、直接（侵襲的に）解析し、臨床および疫学データとの対応関係を検討することによって、真にサルコペニア患者筋組織内で「何が起きているのか」を、明らかにする必要がある。その結果、非侵襲的データに新たな解釈が追加される可能性がある。

世界的に見ても、サルコペニア患者の臨床データを基礎研究データと対応づけた系統的な研究は、知られていない。また、サルコペニアの診断基準値が、欧米人と日本人とでは

大きく異なっていることから、日本人のサルコペニア患者について、臨床データと基礎研究データの対応を明らかにすることの意義は、臨床診断に用いられている基準値の意味を科学的に評価するという点から、非常に大きい。

本研究で解析可能な症例数は、膨大な臨床・疫学データに比して極めて少数である。したがって、当該研究期間に得られた成果だけで、サルコペニア骨格筋の病態、および臨床データと基礎データとの対応を、最終的に結論づけることには慎重にならざるを得ない。しかし、本研究によって得られた研究成果は、今後のサルコペニア研究に重要な知見を含んでおり、欠くことのできない指標（ランドマーク）となる。

すなわち、本研究は、将来的に大規模なデータ（症例数）収集・解析を目的としたプロジェクトを実施するための、「パイオニア研究（研究基盤作り）」と位置づけられる。サルコペニア骨格筋組織の本態（筋線維の萎縮、数的減少等の有無、および遺伝子・細胞レベルでの性質変化など）を明らかにし、対応する臨床検査データの生物学的意味について、科学的解釈を示すことが、2年の研究期間内における本研究課題の達成すべき目標である。

## B. 研究方法

### （1）研究組織と役割分担

・主任研究者 橋本有弘（研究所・再生再建医学研究部）

研究統括、ヒト骨格筋の組織病理解析および分子・細胞生物学的解析。

・分担研究者

原田敦（病院長室） 骨粗鬆症患者の臨床的評価。

松井康素（ロコモフレイルセンター）サルコペニア患者骨格筋の臨床的評価。

上住円（研究所・再生再建医学研究部）ヒト骨格筋の組織病理解析。（平成28年度のみ）

・研究協力者

長谷川正規（臨床検査部）ヒト骨格筋の組織病理解析。（平成29年度のみ）

### （2）解析内容

解析対象：当センター病院整形外科で手術を受ける、骨折、変形性関節症などの患者で、筋生検の実施に同意の得られた方。

研究項目：

1. 骨格筋に関する検査：運動能力（歩行速度）、筋力（握力）、筋量（DXAによる定量）などの測定、およびCT, MRIによる画像診断。
2. サルコペニア診断、薬剤などの電子カルテ情報の収集
3. 骨折、変形性関節症などの手術時に、臀筋、大腿筋などから、術野で生じる余剰骨格

筋組織の一部（1-3 g 程度）を切除。

4. 骨格筋組織凍結法による、一般組織病理解析および抗体染色。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に示される倫理規範に則り計画され、国立長寿医療研究センターの倫理・利益相反委員会の承認を得たうえで行われた。

## C. 研究結果

### 【2年間全体について】

1) サルコペニア筋組織を解析するための臨床・基礎連携基盤の構築（橋本の報告参照）

骨折、変形性関節症などの手術時に、余剰骨格筋組織の一部を切除し、組織病理解析を実施した。その結果をもとに、サルコペニア骨格筋の病態を解析する生検筋組織（臀筋、大腿筋など）について、摘出から保存に到る操作手法および工程を検討した。対象とする疾患、解析対象とする筋組織の種類については、人工股関節置換術の際に得られる中臀筋（前方線維）を解析対象とすることが適当であると判断した。しかし、術式の統一など、実施上の問題点が明らかになったため、実施は予備的検討のための1例にとどまった。

2) 不活動による二次性サルコペニア骨格筋の解析（橋本の報告参照）

人工関節置換術を受ける膝関節症患者から、手術時に内側広筋を摘出し、組織病理解析を実施した。その結果、不活動による筋線維数の著しい減少と筋組織内の顕著な脂肪化を認めた。二次性サルコペニア骨格筋組織において、組織の大きさ（体積）には反映しない、著しい質的变化が起こっていることが明らかになった。この異所性脂肪は、骨格筋組織に内在する間葉系前駆細胞が脂肪細胞に分化したためであることが示された。

3) 骨粗鬆症およびサルコペニア患者の臨床的評価（原田及び松井の報告参照）

骨粗鬆症およびサルコペニア患者の臨床的評価に関しては、DXA法を用いて skeletal muscle mass index (SKI) および大腿頸部骨密度を測定し、性別・年代別の骨粗鬆症とサルコペニアの罹患率とその相関関係を調査した。その結果、筋量・骨量は加齢と共に減少し、2群には相関が認められた（原田）。また、筋量は加齢と共に男性の方が早く減少し、骨量は女性の方が早く減少する傾向が明らかになった。

サルコペニアの新しい臨床評価の手法として、大腿CT画像による大腿四頭筋のCT値を用いた骨格筋の質の評価を高齢者22名（平均年齢72.6歳）と若年者6名（平均年齢28.0歳）を対象に行い比較した（松井）。CT値は若年者に比べ高齢者は13%の減少が見られた。筋断面積とCT値との間で有意な相関を認め、筋断面積の減少に伴いCT値の減少がみられた。膝関節症患者については、対照例に比べ長期間の活動性の低下が示唆された。

膝関節手術時に骨格筋組織を採取した症例について臨床情報を収集し、術前の疼痛期間、

階段昇降時の手すりの要不要とその際の痛みの有無、膝伸展筋力を検討したところ、変形性膝関節手術例は、対照例に比べ長期間の活動性の低下が示唆された。

#### 【平成 29 年度について】

- 1) 膝蓋骨骨折および亜脱臼の患者から得た非サルコペニア内側広筋 4 例と膝関節症患者（二次性サルコペニア）の内側広筋 11 例を病理組織学的に比較解析し、二次性サルコペニア患者の内側広筋において、異所性脂肪形成が著しく高進していることを統計学的に確認した。
- 2) 二次性サルコペニア骨格筋においては、異所性脂肪化の著しい領域に巨大な血管が、高頻度で出現することを見出した。肥大化した血管は構造の特徴から静脈であると考えられ、血流に異常が生じている可能性がある。
- 3) ミオシンタイプ特異抗体を用いた蛍光抗体法によって、遅筋と速筋の比率を検討した結果、非サルコペニア筋、二次性サルコペニア筋ともに、加齢に伴って速筋線維の割合が減少し、サルコペニアと筋線維タイプの間に関連は認められなかった。
- 4) 膝関節症患者の腱、滑膜においては、不活動による異所性脂肪の誘導は見られず、不活動による組織の脂肪化は、骨格筋組織に特異的に見られることが明らかになった。
- 5) 高齢患者における骨粗鬆症とサルコペニア、フレイル、ロコモティブシンドローム（ロコモと略）の罹患率と合併状況を調査した結果、最も罹患率が高いのは、ロコモで 95.5%で、42.5%他疾患の合併のない状況であることが判明した。
- 6) 二次性サルコペニア（変形性膝関節症に対する人工関節置換手術に際して摘出した内側広筋）に関する組織病理学的解析の結果を、病理学専門誌に論文として発表した（American Journal of Pathology）。

#### D. 考察と結論

サルコペニアおよび骨粗鬆症患者に関する、非侵襲的臨床検査データ（運動能力、筋力、筋量など）と基礎的解析研究（筋生検試料の組織病理学、分子・細胞生物学解析）の結果を統合的に検討することによって、サルコペニア骨格筋の病態を解明することが望まれている。

そのために、当センター病院整形外科で施行される、骨折、変形性関節症などの手術時に、臀筋、大腿筋などから、術野で生じる余剰骨格筋組織の一部を切除し、当センター再生再建医学研究部において、基礎的解析研究を実施した。個々の症例について、手術前に得られた臨床検査データと筋組織解析データを統合的に検討し、サルコペニア骨格筋の病態を解明した。

ヒト疾患の病態解析においては、特に個人差が大きいことに配慮して、膨大な症例数の検討に基づいた結果が求められている。我々は、本研究をサルコペニアの病態解明のための「パイオニア研究」と位置づけ、小規模解析を実施する過程で、臨床と基礎のシ

ームレスな連携を可能とする研究方法と研究体制を整備・構築し、大規模臨床研究を実施するために欠くことができない基盤を構築した。

本研究では、特に変形性膝関節症患者由来の内側広筋に注目して解析し、二次性サルコペニアを反映していると思われる特徴的な組織変化として、筋組織内で異所性に脂肪組織が分化することを見いだした。内側広筋は、部位的に、筋電図、エコーなどの臨床的な指標との対比が行い易いという利点があるため、解析対象として極めて有用性の高い筋組織であり、今後の大規模研究において、重要な解析対象となるものと考えられる。

本研究の解析結果から、二次性サルコペニア骨格筋の特徴は、以下のようにまとめることができる。

- ① 筋線維数が著しく減少する。
- ② 筋組織内に異所性脂肪組織が形成される。
- ③ 異所性脂肪組織中に、肥大化した血管（静脈）が出現する。
- ④ 異所性脂肪組織は、患者の不活動期間が長いほど著しい傾向がある。
- ⑤ 上記①から④の変化は、筋組織の体積変化を伴わない。
- ⑥ 上記①から④の変化と筋線維タイプの変化（加齢に伴って速筋線維の割合が減少する）には、相関性は認められない。

これらの結果は、サルコペニア筋の機能低下は、骨格筋組織の大きさ（体積）としては反映されない、著しい質的变化によってもたらされることを示唆している。異所性脂肪の分化は、筋線維数減少の原因とは考え難いが、二次的に筋線維数の減少を促進し、不可逆的に筋機能低下を誘導する可能性がある。異所性脂肪のサルコペニア筋における役割については、今後検討すべき重要な検討課題である。

本研究によって、従来研究で指摘されてきた『Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)法による筋量測定値 (SMI) については、筋力測定値との整合性が取れない場合がある』ことの原因を科学的解析データに基づいて明らかにすることができた。本研究は、パイオニア研究として、一定の成果を挙げたと言える。今後、大規模データ解析研究プロジェクトを実施するための基盤は整った。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

【平成 28 年度】

橋本有弘

- 1) Y. Iwata, N. Suzuki, H. Ohtake, S. Kamauchi, N. Hashimoto, T. Kiyono & S.

- Wakabayashi. Cancer cachexia causes skeletal muscle damage via transient receptor potential vanilloid 2-independent mechanisms, unlike muscular dystrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 7(3), 366-76, 2016  
doi:10.1002/jcsm.12067.
- 2) Atsushi Nishida, Ayaka Oda, Atsuko Takeuchi, Tomoko Lee, Hiroyuki Awano, Naohiro Hashimoto, Yasuhiro Takeshima, Masafumi Matsuo  
Staurosporine allows dystrophin expression by skipping of nonsense-encoding Exon  
*Brain & Development*, 38(8), 738-45, 2016. doi:10.1016/j.braindev.2016.03.003.
- 3) Masashi Naito, Masaki Mori, Masayo Inagawa, Kohei Miyata, Naohiro Hashimoto, Sakae Tanaka, Hiroshi Asahara  
Dnmt3a Regulates Proliferation of Muscle Satellite Cells via p57Kip2  
*PLOS Genetics*, 12(7), e1006167, 2016. doi:10.1371/journal.pgen.1006167.
- 4) Weihua Zeng, Shan Jiang, Xiangduo Kong, Nicole El-Ali, Alexander R. Ball, Jr, Christopher I-Hsing Ma, Naohiro Hashimoto, Kyoko Yokomori, and Ali Mortazavi  
Single-nucleus RNA-seq of differentiating human myoblasts reveals the extent of fate heterogeneity.  
*Nucleic Acids Research*, 2016. (on line) doi: 10.1093/nar/gkw739
- 5) Yoshitaka Ohno, Yusuke Matsuba, Naohiro Hashimoto, Takao Sugiura, Yoshinobu Ohira, Toshitada Yoshioka, Katsumasa Goto  
Suppression of myostatin stimulates regenerative potential of injured antigravitational soleus muscle in mice under unloading condition.  
*International Journal of Medical Sciences*, 13(9), 680-5, 2016.

原田 敦

- 1) 原田敦。サルコペニアの概念・定義。最新醫學別冊 診断と治療のABC 112 サルコペニア 小川純人編集 大阪 12-16, 2016。
- 2) 原田敦。サルコペニアと frailty。今日の整形外科治療指針 2016.5.15 第7版 編集土屋弘行、紺野慎一、田中康仁、田中栄、松田秀一 医学書院 東京 283, 2016。
- 3) 原田敦。ロコモティブシンドロームとフレイル・認知機能。Medical Practice 東京 33(8): 1263-1265, 2016。
- 4) 原田敦。特集：サルコペニアとロコモ Overview (序)。Loco Cure 東京 2(3): 201, 2016。
- 5) 原田敦。Q13 転倒と骨折の関連性について教えてください。Q14 転倒予防の方法について教えてください。骨粗鬆症治療薬 クリカルクエスチオン 100. 監修 折茂肇

編集 小川純人. 診断と治療社 東京 P20-22, 2016.

- 6) 原田敦. 転倒・骨折予防の動向. 転倒予防白書 2016. 監修 日本転倒予防学会 編集 武藤芳照、鈴木みずえ、原田敦. 日本医事新報社 東京 93-98, 2016.
- 7) Hida T, Sakai Y, Ito K, Ito S, Imagama S, Ishiguro N, Harada A. Collar Fixation is not Mandatory after Cervical Laminoplasty: A Randomized Controlled Trial. Spine, 2016.
- 8) Sakai Y, Ito S, Hida T, Ito K, Harada A, Watanabe K. Clinical outcome of lumbar spinal stenosis based on new classification according to hypertrophied ligamentum flavum. J Orthop Sci. Aug 28. pii: S0949-2658(16)30135, 2016. doi: 10.1016/j.jos.2016.08.007, 2016.

松井 康素

- 1) 松井康素. 高齢期に特有の疾病・障害 -ロコモサルコペニア-. 月刊保団連. 1220:10-18, 2016.
- 2) 松井康素. サルコペニアとロコモの概念、定義の異同. Loco Cure. 2(3):202-207, 2016.
- 3) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Sajia N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia in Elderly Subjects with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer Disease. Current Alzheimer Research. 13:718-726, 2016.
- 4) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Sajia N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Sarcopenia is associated with impairment of activity of daily living in Japanese patients with early-stage Alzheimer disease. Alzheimer Disease & Associated Disorders. (in press), 2016.
- 5) Fujita R, Matsui Y, Ota S, Harada A, Takemura M, Kondo I, Nemoto T, Sakai T, Hiraiwa H. Does the Q - H Index Show a Stronger Relationship than the H:Q Ratio in regards to Knee Pain during Daily Activities in Patients with Knee Osteoarthritis? J Phys Ther Sci. (in press), 2016
- 6) 松井康素. サルコペニアの病態、成因. Clinical Calcium. 27(1): 45-53, 2017
- 7) 松井康素、藤田玲美、鈴木康雄、太田 進. 筋電図と加速度センサーを兼ね備えた運動時筋肉活動量の経時的測定記録装置の開発. 中谷医工計測技術振興財団年報.30:133-141,2016
- 8) 松井康素、原田敦. 筋肉の加齢（サルコペニア）と画像診断. 臨床画像.33(5):546-556,2017
- 9) 鈴木康雄、松井康素、藤田玲美. 等尺性膝関節運動時における筋電図周波数と時間応答の解析手法. 日本福祉大学健康科学論集 20:1-8. 2017



上住 円

- 1) Uezumi A, Nakatani M, Ikemoto-Uezumi M, Yamamoto N, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Kasai T, Masuda S, Narita A, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Fukada S, Nishino I, Tsuchida K. Cell surface protein profiling identifies distinctive markers of progenitor cells in human skeletal muscle. *Stem Cell Reports*. 7(2): 263-78, 2016

【平成 29 年度】

橋本有弘

- 1) Yukiya Sako, Kensuke Ninomiya, Yukiko Okuno, Masayasu Toyomoto, Atsushi Nishida, Yuka Koike, Kenji Ohe, Isao Kii, Suguru Yoshida, Naohiro Hashimoto, Takamitsu Hosoya, Masafumi Matsuo, and Masatoshi Hagiwara. Development of an orally available inhibitor of CLK1 for skipping a mutated dystrophin exon in Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports*, 7, 41626, 2017.
- 2) Shinohara, Mayuka; Sumino, Yasuhiro; Sato, Fuminori; Kiyono, Tohru; Hashimoto, Naohiro; Mimata, Hiromitsu.. Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibits Differentiation of Myogenic Cells in Human Urethral Rhabdosphincter *International Journal of Urology*, 24, 461-467, 2017.
- 3) Shigeo Kawada, Atsushi Harada and Naohiro Hashimoto Impairment of Muscle Regeneration in Mice Receiving A Combination of Bone Fracture and Alendronate Treatment. *PLoSOne*, **12**(7): e0181457."10.1371/journal.pone.0181457, 2017.
- 4) Madoka Ikemoto-Uezumi, Yasumoto Matsui, Maasaki, Hasegawa, Remi Fujita, Yasuhide Kanayama, Akiyoshi Uezumi, Atsushi Harada, A. Robin Poole, and Naohiro Hashimoto. Disuse Atrophy Accompanied by Intramuscular Ectopic Adipogenesis in Vastus Medialis Muscle of Advanced Osteoarthritis Patients. *Am J Pathol*, **187**(12): 2674-2685."10.1016/j.ajpath.2017.08.009, 2017.
- 5) Nagata Yuki, Tohru Kiyono, Kikuo Okamura, Yuichi Goto, Masafumi Matsuo, Madoka Ikemoto-Uezumi and Naohiro Hashimoto. Interleukin-1beta (IL-1beta)-induced Notch ligand Jagged1 suppresses mitogenic action of IL-1beta on human dystrophic myogenic cells.*PLoS One* **12**(12): e0188821."10.1371/journal.pone.0188821, 2017.
- 6) Naohiro Hashimoto, Tohru Kiyono, Fumio Saitow, Minoru Asada and Masaki

Yoshida (2017). "Reversible differentiation of immortalized human bladder smooth muscle cells accompanied by actin bundle reorganization." PLoS One **12(10)**: e0186584."10.1371/journal.pone.0186584, 2017.

原田 敦

- 1) Yoshihiro Yoshimura, Hidetaka Wakabayashi, Minoru Yamada, Hunkyung Kim, Atsushi Harada, Hidenori Arai. Interventions for treating sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of the American Medical Directors Association* 18(6): 553.e1-553.e16, 2017.
- 2) Shigeo Kawada, Atsushi Harada, Naohiro Hashimoto. Impairment of cold injury-induced muscle regeneration in mice receiving a combination of bone fracture and alendronate treatment. *PLOS ONE* 12(7):e0181457, 2017.
- 3) Madoka Ikemoto-Uezumi, Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Yasuhide Kanayama, Akiyoshi Uezumi, Atsushi Harada, Naohiro Hashimoto. Disuse Atrophy Accompanied by Intramuscular Ectopic Adipogenesis in Vastus Medialis Muscle of Advanced Osteoarthritis Patients. *The American Journal of Pathology* 187(12): 2674-2685, 2017.
- 4) Hiroshi Hagino, Naoto Endo, Tetsuji Yamamoto, Atsushi Harada, Jun Iwamoto, Naoki Kondo, Tasuku Mashiba, Satoshi Mori, Junichi Nakamura, Seiji Ohtori, Akinori Sakai, Junichi Takada, Yoshiharu Kato. Treatment status and radiographic features of patients with atypical femoral fractures. *Journal of Orthopaedic Science* 23(2): 316-320, 2017.
- 5) 竹村真里枝、原田敦. 医療経済的な観点から見た骨粗鬆症治療. 季刊 腎と骨代謝 特集 骨粗鬆症マネジメント update 30(2): 145-154, 2017.
- 6) 原田敦. ヒッププロテクターの効果と限界は? 転倒予防指導士公式テキスト Q&A. 日本転倒予防学会監修 編著 武藤芳照、奥泉宏康、北湯口純. 新興医学出版社 125-126, 2017.
- 7) 原田敦. ロコモティブシンドロームにおけるサルコペニアの位置付け. 日本薬剤師会雑誌 69(9): 1113-1117, 2017.
- 8) 松井康素、原田敦. 特集ロコモと地域包括ケア ロコモの日常臨床—診療と地域包括ケアの視点から—. *Loco Cure* 先端医学社 東京 3(2): 110-115, 2017.
- 9) 原田敦. ロコモティブシンドローム. 老化と摂食嚥下障害「口から食べる」を多職種で支えるための視点 藤本篤士・葛谷雅文・糸田昌隆・若林秀隆 編著 医歯薬出版株式会社 40-44, 2017.
- 10) 原田敦. シンポジウム「ロコモからみたサルコペニアの現状、治療、予防」サルコペニアの評価法. *日本整形外科学会雑誌* 91: 764-768, 2017.

松井 康素

- 1) 松井康素, 原田 敦. ロコモの日常臨床. *Loco Cure*. 3(2):110-115, 2017.
- 2) 大塚 礼, 松井康素. ロコモ患者への食事アドバイス. *Loco Cure*. 3(2):150-152, 2017.
- 3) 松井康素. サルコペニアについて知ろう ロコモティブシンドロームとの関係は? サルコペニアがいろん. ライフサイエンス出版 38-41. 2017年7月
- 4) Madoka Ikemoto-Uezumi, Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Yasuhide Kanayama, Akiyoshi Uezumi, Atsushi Harada, Naohiro Hashimoto. Disuse Atrophy Accompanied by Intramuscular Ectopic Adipogenesis in Vastus Medialis Muscle of Advanced Osteoarthritis Patients. *The American Journal of Pathology* 187(12):2674-2685, Dec.2017
- 5) Otsuka R, Matusi Y, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. What is the best adjustment of appendicular lean mass for predicting mortality or disability among Japanese community dwellers? *BMC Geriatr*. 2018 Jan 5;18(1):8. doi: 10.1186/s12877-017-0699-6.

平成28年度

- 1) 松井康素. 高齢期に特有の疾病・障害 -ロコモサルコペニア-. 月刊保団連. 1220:10-18, 2016.
- 2) 松井康素. サルコペニアとロコモの概念、定義の異同. *Loco Cure*. 2(3):202-207, 2016.
- 3) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Sajia N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Prevalence and Associated Factors of Sarcopenia in Elderly Subjects with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer Disease. *Current Alzheimer Research*. 13:718-726, 2016.
- 4) Sugimoto T, Ono R, Murata S, Sajia N, Matsui Y, Niida S, Toba K, Sakurai T. Sarcopenia is associated with impairment of activity of daily living in Japanese patients with early-stage Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*.(in press), 2016.
- 5) Fujita R, Matsui Y, Ota S, Harada A, Takemura M, Kondo I, Nemoto T, Sakai T, Hiraiwa H. Does the Q - H Index Show a Stronger Relationship than the H:Q Ratio in regards to Knee Pain during Daily Activities in Patients with Knee Osteoarthritis? *J. Phys. Ther. Sci*. 28: 3320-3324, 2016
- 6) 松井康素. サルコペニアの病態、成因. *Clinical Calcium*. 27(1): 45-53, 2017.
- 7) 松井康素, 原田敦. 筋肉の加齢 (サルコペニア) と画像診断. *臨床画像*. 33(5):546-556,2017

## 2. 学会発表

### 【平成 28 年度】

橋本有弘

- 1) 橋本有弘  
ヒト筋サテライト細胞の性質解明をめざして-不死化ヒト筋前駆細胞を用いた解析  
日本筋学会第 2 回学術集会、シンポジウム、2016 年 8 月 6 日 東京
- 2) 上住円、上住聡芳、土田邦博、深田宗一郎、橋本有弘  
サルコペニアの発症または進行に関与する因子の探索  
日本筋学会第 2 回学術集会、2016 年 8 月 5-6 日 東京
- 3) 龍 訥、橋本有弘  
不死化ヒト膀胱平滑筋細胞の樹立および平滑筋分化誘導系の確立  
第 39 回日本分子生物学会年会  
2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜、横浜
- 4) 大久保咲、橋本有弘  
不死化ヒト膀胱平滑筋細胞の可逆的な分化  
第 39 回日本分子生物学会年会  
2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日、パシフィコ横浜、横浜
- 5) Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Hashimoto N. MFG-E8 aberrantly accumulates at the arteries and the neuromuscular junction with age. FASEB Science Research Conference: Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration, July 24-29, 2016, Keystone, Colorado

原田 敦

- 1) 原田敦. 超高齢化社会におけるサルコペニア研究. JST-CRDS ワークショップ健康長寿日本を目指すバイオメカニクス研究. 2016 年 5 月 11 日. 東京.
- 2) 原田敦、松井康素、酒井義人、竹村真里枝、伊藤定之. サルコペニアの評価法。 シンポジウム 23 ロコモからみたサルコペニアの現状、治療、予防。 第 89 回 日本整形外科学会学術総会、 2016 年 5 月 15 日、 横浜。
- 3) 原田敦. サルコペニアについて～骨粗鬆症との関連も含めて～. 第 6 回骨粗鬆症治療研究会、 2016 年 5 月 21 日、 東京。
- 4) 原田敦. 転倒と骨粗鬆症. 薬剤師の為の骨粗鬆症学術講演会. 2016 年 5 月 28 日。 名古屋。
- 5) 原田敦. 加齢に伴う筋肉と骨の減少. 第 183 静岡県整形外科医会集談会、2016 年 7 月 9 日。 浜松。
- 6) 原田敦. チームで取り組む転倒予防ー転倒予防と転倒による外傷軽減化ー 平成 28

年度国公立私立大学付属病院医療安全セミナー、2016年7月14日。大阪。

- 7) 原田敦. フレイルの概念とその予防. 豊川市医師会・総合青山病院教育講演会. 2016年8月20日、豊川。

松井 康素

- 1) Matsui Y, Fujita R, Harada A, Sakurai T, Nemoto T, Noda N, Toba K. Associations of IADL with grip strength and related indices of agility, depending on sex and age. - Investigation by a newly-developed grip strength measuring device. International Conference on Frailty & Sarcopenia Research (ICFSR). 2016.4 Philadelphia, PA, USA.
- 2) Suzuki Y, Matsui Y, Fujita R, Harada A. Frequency analysis of electromyograms of the muscles around the knee in knee osteoarthritis patients. International Conference on Frailty & Sarcopenia Research (ICFSR). 2016.4 Philadelphia, PA, USA.
- 3) Matsui Y. New assessment for sarcopenia. 2nd ICAH-NCGG. 2016.4. 台北,台湾.
- 4) 松井康素, 藤田玲美, 原田 敦, 櫻井孝, 根本哲也, 野田信雄, 鳥羽研二. 時間軸を考慮した新型握力計を用いた瞬発力に関する詳細な指標—ADL自立との関連についての性・年代別比較検討—. 第89回日本整形外科学会学術総会. 2016.5. 横浜.
- 5) 原田 敦, 松井康素, 酒井義人, 竹村真里枝, 伊藤定之. ロコモからみたサルコペニアの現状,治療,予防 サルコペニアの評価法. 第89回日本整形外科学会学術総会. 2016.5. 横浜.
- 6) 飯田浩貴, 酒井義人, 伊藤定之, 松井康素, 竹村真里枝, 飛田哲朗, 伊藤研悠, 原田敦. 骨粗鬆症性椎体骨折保存治療におけるサルコペニアと骨粗鬆症治療の重要性. 第89回日本整形外科学会学術総会. 2016.5. 横浜.
- 7) 松井康素, 藤田玲美, 原田 敦, 櫻井 孝, 根本哲也, 鳥羽研二. 認知機能障害の程度による握力発揮状態の検討—開発中の新型握力計測定による女性患者の利き手と非利き手の比較—. 第58回日本老年医学会学術集. 2016.6. 金沢.
- 8) 鈴木 康雄, 松井康素, 飯田浩貴, 山村政隆, 原田 敦. CT断面像を用いた高齢者の大腿四頭筋断面積とCT値の検討. 第58回日本老年医学会学術集. 2016.6. 金沢.
- 9) 松井康素, 鈴木康雄, 藤田玲美, 原田 敦. 筋電計を用いた筋収縮の量ならびに質の評価. 第3回日本サルコペニアフレイル研究会 2016.11. 名古屋
- 10) Matsui Y. Implementation of Integrated Healthy Aging Clinic to investigate frailty and sarcopenia in the clinical setting. 第12回長寿医療研究センター国際シンポジウム 2017.3 大府

上住 円

- 1) 上住 円、上住聡芳、橋本有弘 「サルコペニアの発症または進行に関与する因子の探索」 第2回 日本筋学会学術集会、2016年8月5-6日、東京
- 2) Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Hashimoto N. MFG-E8 aberrantly accumulates at The arteries and the neuromuscular junction with age. 第4回若手による骨格筋細胞研究会 名古屋 2016年 11月
- 3) Ikemoto-Uezumi M. Two aspects of skeletal muscle aging –primary sarcopenia and aged muscle regeneration-. Cardiac and Skeletal Muscle Stem Cells for Regeneration Symposium in University of Minnesota, August 1, 2016, Minneapolis, Minnesota.
- 4) Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Hashimoto N. MFG-E8 aberrantly accumulates at the arteries and the neuromuscular junction with age. FASEB Science Research Conference: Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration, July 24-29, 2016, Keystone, Colorado.

【平成 29 年度】

橋本有弘

- 1) 橋本有弘、上住円

ヒト骨格筋の特性解明：細胞レベルおよび組織レベルの解析

日本筋学会第3回学術集会、2017年8月4日 東京

- 2) 橋本有弘

マウス筋前駆細胞における BMP 刺激非依存的なアルカリ性フォスファターゼの発現誘導  
第40回日本分子生物学会年会、2017年12月7日、神戸国際会議場、神戸

- 3) 坂口和弥, 光森理紗, 新飯田俊平, 橋本有弘, 下田修義

DNA methylation analyses indicated changes in leukocyte composition in Alzheimer's disease patients

第40回基礎老化学会合同大会、2017年6月16日、名古屋

- 4) 細山徹、橋本有弘

「微小重力培養によるヒト骨格筋幹・前駆細胞維持機構の破綻」

第5回若手による骨格筋細胞研究会 2017年11月 神戸

原田 敦

- 1) 原田敦. サルコペニア-加齢に伴う筋肉の減少-. 高知県整形外科医会（三木会）学術講演会. 2017年7月7日. 高知

松井 康素

- 1) Yasumoto Matsui, Marie Takemura, Atsushi Harada, Makiko Tomida, Rei Otsuka, Fujiko Ando, Hiroshi Shimokata. Association between the cross-sectional area of

- the thigh quadriceps and the history rates of several diseases. ICFSR2017, 2017/4/25-5/1, Barcelona, Spain
- 2) Yasuo Suzuki, Yasumoto Matsui, Hiroki Iida, Masataka Yamamura, Atsushi Harada. An Investigation of the Mid-thigh CT Cross Sectional Area and Attenuation Values of Quadriceps Femoris Muscle in Elderly People. ICFSR2017, 2017/4/25-5/1, Barcelona, Spain
  - 3) 松井康素, 竹村真里枝, 原田 敦, 富田真紀子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史. 大腿中央部 CT 画像による大腿四頭筋断面積と各種疾患の既往率との関連. 第 90 回日本整形外科学会学術総会, 2017 年 5 月 18 日, 仙台
  - 4) 松井康素, 竹村真里枝, 原田 敦, 富田真紀子, 大塚 礼, 安藤富士子, 下方浩史. 膝関節変形と歩行との関連の左右による違い 地域在住中高齢者を対象とした比較検討. 第 9 回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会. 2017 年 6 月 21-23 日, 札幌
  - 5) Yasumoto Matsui, Utilities of the mid-thigh CT image & a new grip strength measuring device in evaluating sarcopenia ACFS 2017/10/27-28. Seoul, KOREA
  - 6) 松井康素, 「ロコモティブシンドロームの現在：展望と問題点 ロコモフレイル外来より」第 4 回日本サルコペニア・フレイル学会大会. 2017 年 10 月 14-15 日, 京都
  - 7) Yasumoto Matsui, Hidenori Arai, Tsuyoshi Watanabe, Shosuke Satake, Kazuyoshi Senda, Izumi Kondo, Kaori Kinoshita, Naoki Ito, Sayuri Morita Sabre and Atsushi Harada. Implementation of an Integrated Healthy Aging Clinic to investigate frailty, sarcopenia, and locomotive syndrome in a clinical setting. ICFSR 2018/3/1-3. Miami

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。