

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告

レジストリ活用によるロコモ・フレイル・サルコペニアの評価、診断、予防、治療法の改良開発に資する多科・多職種連携研究 (29-12)

主任研究者 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

ロコモフレイル診療部 (センター長兼部長)

研究要旨

社会の急速高齢化の中、介護予防を念頭に置いたロコモティブシンドローム (ロコモ)、サルコペニア、フレイルへの関心が多くの領域で高まっている。一方でそれぞれ検討すべき課題が残されており、臨床研究に基づくエビデンス蓄積は十分でない。これら (身体的な虚弱を主に扱う) 病態において、先導的役割を果たすべき当センターで全国に先駆け、病態評価をはじめとした臨床研究を行うためH28年3月より「新しい外来 (ロコモフレイル外来)」を開設し、同時にロコモ、フレイル、サルコペニア疾患レジストリを構築している。当外来は、移動機能を重視した整形外科的概念のロコモ、身体のみならず精神・神経、社会的な問題も含めて包括的に捉える高齢内科からのフレイル、その両者のkey となる筋肉、筋量を重視したサルコペニアのいずれをも詳細に評価し、内科医、整形外科医、リハビリ科医をはじめ多職種が連携し、高齢者の身体的自立の支援を目指す、画期的な診療システムである。本年度の研究開始時当初はまだ試験運用段階であったが、H30年2月新棟が開設され、本格的運用を開始した。そして、同外来でのロコモ・フレイル・サルコペニアのレジストリ活用による3つの病態の評価、診断、予防、治療法の改良開発を目的とした多臨床研究を遂行し、さらに本研究チームを中心に、外来システムや評価項目の改良についての検討も合わせて行ってきた。

本報告では、ロコモ・フレイル・サルコペニアの評価、診断、予防、治療法の改良開発に資する多科・多職種連携による、臨床、基礎、(疫学) 研究 (A) を遂行し、その概要を記載した。また本外来運用システムやレジストリシステムの改良に対する取り組み (B) についても記載した。本研究に関連する取り組みとして、健康長寿、介護予防の実現を目指したこれらの3つの概念の啓蒙・普及・教育活動についても本研究の中で行うことを目指している。

主任研究者

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

ロコモフレイル診療部 (センター長兼部長)

## 分担研究者

荒井 秀典	国立長寿医療研究センター	病院長室 (病院長)
近藤 和泉	国立長寿医療研究センター	リハビリテーション科 (部長)
徳田 治彦	国立長寿医療研究センター	臨床検査部 (部長)
佐竹 昭介	国立長寿医療研究センター	フレイル予防医学研究室 (室長)
千田 一嘉	国立長寿医療研究センター	臨床研究企画室 (室長)
渡邊 剛	国立長寿医療研究センター	整形外科部関節科 (医長)
長谷川 正規	国立長寿医療研究センター	病理診断科 (医長)
小林 真一郎	国立長寿医療研究センター	集中医療科 (医長)

## A. 関連研究の概要

老年医学関連(ポリファーマシー)についての研究において荒井は、多科、多職種が連携・協力しフレイル、サルコペニア、ロコモについて多面的、包括的な評価を行うロコモフレイル外来を受診した患者を対象にポリファーマシーに対する介入がフレイルにどのように影響を及ぼすか調査することを目的とした研究を行った。1年経過時に減薬群と非減薬群に分け、フレイルは **Fried** の基準で判断し、健常・プレフレイル・フレイルに分け、受診1年後のフレイル状態の変化に関して解析を行った結果、減薬群で改善する傾向、非減薬群で悪化する傾向が見られ、両者に有意な差を認めた。

サルコペニア (筋肉の量と質)・身体機能低下の関連研究において松井は、人工関節手術前の評価者を除いた 172 名について、筋肉の質と量の評価を行うため、大腿中央部の筋断面画像から断面積と CT 値を計測し、それらと運動機能との関連について **SMI** との違いを明らかにすることを目的とした研究を行った。膝伸展筋力は断面積や **BIA**、**DEXA** での筋量とよく相関する一方で、運動機能を見る片脚立位や歩行速度、ロコモ度テストでは **CT** 値が最もよく相関していた、またサルコペニアの状態を、正常、プレサルコペニア、ダイナペニア、サルコペニアの 4 つに分けた場合、**CT** 断面積について、正常群と比較し男性でプレサルコペニア、サルコペニアで、女性では、プレサルコペニア、ダイナペニア、サルコペニアのそれぞれで有意に低下しており、サルコペニアに関する診断における大腿部 **CT** 画像の有用性が示唆された。さらに、方向解析による身体機能低下に関する、160 名を対象とした研究では、**Fried** の評価を用いて **Frail** 群、**Pre-Frail** 群、**Robust** 群の 3 群間で、歩行速度と歩幅、歩隔、ケーデンス、歩行角、つま先角の歩行に関するパラメーターの比較とこれらのパラメーターと膝伸展筋力および歩行速度の相関を男女別に検定した。その結果、歩行速度は 3 群間で有意な差を、歩幅は **Pre-Frail** と **Frail** 群、**Robust** と **Frail** 群間で、歩行角は **Robust** と **Frail** 群間で、ケーデンスは **Robust** と **Frail** 群間で、脚力は **Robust** と **pre-Frail** 群、**Robust** と **Frail** 群間で有意な差をそれぞれ認め、歩行速度と歩行に関連するパラメーターの相関については、虚弱が進行するにつれて、歩幅だけではなく歩隔、歩行角との相関が加わっていた。

身体的フレイル・転倒・リハビリに関する研究において近藤は、当センターロコモフレイル外来を受診した 65 歳以上の地域在住フレイル・プレフレイル高齢者 20 例(80±7 歳)に対し、バランスロボット練習群、個別運動療法群、運動指導群(コントロール群)の無作為化比較試験を実施し、各群の介入前後および群間比較を行った。

結果は、現時点では蓄積症例数が少なく各群のベースラインの偏りが大きいと統計解析を行うまでには至っていないが、介入 2 ヶ月後において各群とも膝伸展筋力や歩行速度が改善する傾向にあった一方で、介入後 3 ヶ月を経過すると再び低下する傾向にあった。今後、残りの症例の結果を加え、統計解析を行ったうえで論文作成を行う予定である。

骨代謝・内分泌代謝に関する研究において、徳田はフレイルの予防・治療法の開発に資する検討として、本年度は緑茶に含まれる主要なフラボノイドである(-)-epigallocatechin gallate (EGCG) およびコーヒーの主要なポリフェノールである chlorogenic acid (CGA)の上皮増殖因子(EGF)による培養骨芽細胞における細胞移動に対する作用を解析した。EGCG は EGF により惹起される細胞移動を抑制したが、CGA は何ら影響しなかった。EGF による細胞移動には p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase、p44/p42 MAP kinase、Akt 等が関与するが、EGCG は p38 MAP kinase の活性化のみを抑制した。以上、骨形成を担当する骨芽細胞において、緑茶成分である EGCG は、EGF により細胞移動を p38 MAP kinase を介して抑制することが強く示唆された。この結果は、EGCG を豊富に含有する緑茶が、骨のリモデリングならびに脆弱性骨折の治癒機転において、その効果が期待できる高齢者の健康長寿に有用な嗜好飲料である可能性を示唆するものと考えられ、骨粗鬆症ひいてはフレイル予防に資する研究成果である。

老年疾患・栄養障害に関する研究において佐竹は、フレイル高齢者で不足しやすい栄養素の把握をするため、食事摂取基準の推奨量や目安量を満たさない栄養素とフレイルとの関連を横断的に検討した。対象者はロコモフレイル外来および老年内科のフレイル外来を受診した 65 歳以上の高齢者で、中等度以上の認知機能低下がなく身体機能の自立した男女 270 名(男性 98 名)とした。摂取栄養素は、簡易型自記式食事歴質問票を用いて推定した。80 名がフレイルと判定され、摂取エネルギー調整後、Ca、Mg、Zn の摂取不足とフレイルが有意に関連した。フレイルでは骨・骨格筋代謝や抗炎症に機能する栄養素充足の必要性が示唆された。

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関する研究において千田は、ロコモフレイルセンターのレジストリ研究における併存症例群研究の準備として、生活機能とうつに関する 25 項目の基本チェックリスト(KCL)によるフレイル評価について、43 名の COPD 患者と 2010 年以降の「フレイル予防:CGA 外来」の年齢と性を調整した老年症候群患者を比較した。高齢 COPD 群の KCL は 5.2/25±4.4(0-18)、フレイル(KCL≥8)9 例、プレフレイル(≥4)17 例、健常(R)17 例で、老年症候群患者と同等の KCL 評価であった。多くの死亡例は KCL 高値を示し、KCL によるフレイル評価の妥当性が示唆された。COPD 統合ケアの場で KCL は予後指標として期待される。

関節疾患、骨粗鬆症評価治療関連研究において渡邊は、近年、サルコペニアと呼ばれる加齢性の筋量減少の病態が、高齢者の身体機能に及ぼす影響が議論されている。サルコペニアは加齢のみが原因の場合を原発性サルコペニア、その他の原因(活動、栄養、疾患)の場合を二次性サルコペニアと分類されており、変形性関節症患者は両者を有しており、人工股関節置換術(THA)及び人工膝関節置換術(TKA)などの下肢人工関節手術(TJA)は疼痛を軽減し、二次性サルコペニアの予防が期待でき、また TJA を行った患者に対して、経時的な総合的評価を行った報告は少ないことから、平成 29 年度の 38 例に加え、あらたに 69 例の TJA 施行患者に対して術前評価を兼ねた多職種連携評価を行った。THA, TKA 患者ともに骨粗鬆症、サルコペニア、フレイル、認知機能低下、栄養障害、ポリファーマシー患者を含んでおり、今後の TJA 手術において多面的なアプローチが必要であることが示唆された。

サルコペニアの病理的解析に関する研究において長谷川は、サルコペニアの病理学的診断の視点から、骨格筋における病理学的な脂肪化・萎縮の程度の評価を行った。

消化器外科疾患に関する研究において小林は、2017 年 1 月から 2018 年 8 月までに外科術前患者 38 名の登録をした。内訳は、大腸・直腸癌 23 名(大腸癌 19 名、直腸 4 名)、肛門管癌 1 名、胃癌 8 名(そのうち 1 名は食道胃接合部癌)、肝臓癌 1 名、乳癌 1 名、十二指腸乳頭部癌 1 名、胆管細胞癌 1 名、膵臓癌 1 名、大腸ポリープ 1 名であった。術前サルコペニア評価では、サルコペニア 5 名(13.2%)、プレサルコペニア 13 名(34.2%)、正常 18 名(47.4%)、評価対象外 2 名(5.3%)であった。術前フレイル評価では、フレイル 8 名(21.1%)、プレフレイル 20 名(52.6%)、正常 10 名(26.3%)であった。術前ロコモ度評価では、ロコモ度 1 は 16 名(42.1%)、ロコモ度 2 は 15 名(39.5%)、正常は 7 名(18.4%)であった。術前栄養評価では、良好 21 名(55.3%)、低栄養のリスクありが 12 名(31.6%)、低栄養 5 名(13.2%)であった。

術後合併症との関連では、サルコペニアに着目するとサルコペニア正常群に、フレイルとの関連ではプレフレイルに、ロコモとの関連ではロコモ度 1 に、栄養との関連では低栄養に、clavian-dindo score3 以上の術後合併症発生が多かった。低栄養患者に術後合併症が多い傾向であったが、サルコペニア、フレイル患者に術後合併症が必ずしも多い結果ではなかった。しかし、症例数が少なく、術式のばらつきもあるため評価はできないので更なる症例集積をして検討をしていく。

また、1 年後の測定ができた 10 名について、術前術後でのサルコペニア評価、ロコモ度評価、フレイル評価、術前栄養評価が、どのように変化したかを調べた。評価が悪くなった患者の詳細をみると、食道胃接合部癌で噴門側胃切除後を施行し、術後抗がん剤治療を継続している患者が、フレイル評価が正常からプレフレイルになり、サルコペニア評価が正常からプレサルコペニアになり、ロコモ度評価が正常からロコモ度 1 になっていた。抗がん剤の影響による可能性が考えられた。一方、ロコモ度が悪化した患者が 3 名あったが、術後原疾患の再発なく経過しており、外来での診察でも日常生活に困っている訴えはない

ので、ロコモ度が低下した原因は、はっきりしない。

## B. 本来運用システムやレジストリシステムの改良に対する取り組みと症例検討会

前年度に続き外来受診患者の診療ならびに研究データを蓄積した。2019年3月末までに500名の外来受診者があった。内訳は男性152名、女性348名で、年代では70代が最多で241名、続いて80代が168名、基本チェックリストで判定したフレイル該当者が221名、AWGS基準でサルコペニアありが122名、ロコモ度テストによるロコモ度2が369名であった。2週間に1度開催の多科多職種参加による症例検討会(下記日程)において、電子カルテの内容をプロジェクタで投影し、全症例について、病態および適切な介入法などを検討した。その結果、栄養介入を302名、運動介入を269名、薬剤処方適切化の介入を81名、認知機能障害に対する介入を30名、社会的な介入を16名に適切に行うことができた。また、初診より1年後の受診が145名に達し、外来再受診のない患者は電話ならびに郵送で経過をフォローアップし、98%以上の1年後フォローが可能であった、さらに、2ヶ月に1度開催の会議(下記日程)にて、レジストリ、外来、検討会の進歩をその都度総括し、改善に向けた課題やロコモフレイルセンターとしての運営、方向性を検討し、センターの理念、目標、活動内容を定めた。評価については質問紙評価を、手書き記入方式からファイルメーカーで作成した質問紙をタブレット電子端末に表示して入力する方式に変更して、電子媒体で管理し全電子カルテ上で閲覧できるシステムへと改良した。ロコモ・フレイル・サルコペニア関連の新規測定装置の開発については古野電気(株)と新規超音波装置の共同開発やタニタ(株)の開発した新しい立ち上がり機能測定器を用いたのロコモ、フレイル、サルコペニアの病態評価ならびに竹井機器工業(株)との新しい測定機器の共同開発に向けた協議を行った。薬剤の治験、臨床研究ではノバルティスファーマとサルコペニア治験(CBYM338E2202/ビマグルマブ)継続試験、ツムラとの共同研究(その1(フレイルに伴う疲労倦怠に対する人参養榮湯の臨床研究、フレイルに伴う精神不安に対する加味帰脾湯の探索的研究)での患者リクルートにレジストリを活用した。またロコモフレイルセンターについて患者説明用のパンフレットの作成を進め、10月末に完成し、院内各部署のみならず、地域の医療機関への配布により、ロコモ、フレイル、サルコペニアの啓発やロコモフレイルセンター、ロコモフレイル外来について広報活動を進めた。

本来運用システムやレジストリシステムの改良について、多職種の関係者が討議する戦略会議を原則隔月開催にて下記の日程で全5回実施した。

5月15日 7月27日 10月30日 12月18日 3月26日

今年度の症例検討会は、原則隔週開催にて全35回実施した。

第49回	4月 2日	第58回	7月 10日	第67回	10月 16日
第50回	4月 16日	第59回	7月 24日	第68回	10月 29日
第51回	4月 23日	第60回	7月 30日	第69回	11月 6日
第52回	5月 7日	第61回	8月 13日	第70回	11月 16日
第53回	5月 22日	第62回	8月 27日	第71回	11月 19日
第54回	5月 28日	第63回	9月 10日	第72回	12月 10日
第55回	6月 4日	第64回	9月 18日	第73回	12月 17日
第56回	6月 18日	第65回	10月 1日	第74回	12月 25日
第57回	6月 26日	第66回	10月 9日	第75回	1月 7日

第 76 回	1 月 22 日	第 79 回	2 月 19 日	第 82 回	3 月 19 日
第 77 回	1 月 28 日	第 80 回	2 月 25 日	第 83 回	3 月 25 日
第 78 回	2 月 12 日	第 81 回	3 月 12 日		

#### C. 健康危険情報

なし

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表 (国際誌のみ)

- Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Zhang L, Zhou H, Hashimoto N, Okamura K, Matsui Y, Tsukazaki K, Hosoyama T, Nakatani M, Morita M, Yamada H, Tsuchida K, Fukada S. Reduced expression of calcitonin receptor is closely associated with age-related loss of the muscle stem cell pool. *JCSM - Rapid Communications*. in press
- Yuki A, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Daily physical activity predicts frailty development among community-dwelling older Japanese adults. *J Am Med Dir Assoc*. in press
- Satake S, Shimokata H, Senda K, Kondo I, Arai H, Toba K. Predictive ability of seven domains of the Kihon Checklist for incident dependency and mortality. *J Frailty Aging*. in press
- Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 34(4):667-675, 2018
- Yamada M, Arai H. Social frailty predicts incident disability and mortality among community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 19(12):1099-1103, 2018
- Shimada H, Doi T, Lee S, Makizako H, Chen LK, Arai H. Cognitive frailty predicts incident dementia among community-dwelling older people. *J Clin. Med*. 7(9):250, 2018
- Toyoshima K, Araki A, Tamura Y, Iritani O, Ogawa S, Kozaki K, Ebihara S, Hanyu H, Arai H, Kuzuya M, Iijima K, Sakurai T, Suzuki T, Toba K, Arai H, Akishita M, Rakugi H, Yokote K, Ito H, Awata S. Development of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 8-items, a short version of the Dementia Assessment Sheet for Community-based Integrated Care System 21-items, for the assessment of cognitive and daily functions. *Geriatr Gerontol Int*. 18(10):1458-1462, 2018
- Ishihara M, Saito T, Sakurai T, Shimada H, Arai H. Effect of a Positive Photo Appreciation Program on Depressive Mood in Older Adults: A Pilot Randomized

- Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 12:15(7), 2018
9. Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Morishita S, Ohara Y, Edahiro A, Murakami M, Shimada H, Kikutani T, Suzuki T. Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 18(5):790-798, 2018
  10. Suma S, Watanabe Y, Hirano H, Kimura A, Edahiro A, Awata S, Yamashita Y, Matsushita K, Arai H, Sakurai T. Factors Affecting the Appetites of Persons with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 18(8):1236-1243, 2018
  11. Fougere B, Cesari M, Arai H, Woo J, Merchant RA, Flicker L, Cherubini A, Bauer JM, Vellas B, Morley JE. Involving Primary Care Health Professionals in Geriatric Assessment. *J Nutr Health Aging*. 22(5):566-568, 2018
  12. Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H. Community Activities Predict Disability and Mortality in Community-Dwelling Older Adults. *Geriatr Gerontol Int*. 18(7):1114-1124, 2018
  13. Makizako H, Tsutsumimoto K, Shimada H, Arai H. Social frailty among community-dwelling older adults: Recommended assessments and implications. *AGMR*. in press
  14. Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, Kimura A, Saji N, Niida S, Toba K, Chen LK, Arai H. Epidemiological and Clinical Significance of Cognitive Frailty: a Mini Review. *Ageing Research Reviews*. 44:1-7, 2018
  15. Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H. Health checkup behavior and individual health beliefs in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 18(2):338-351, 2018
  16. Otsuka R, Matsui 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*. 18(1):8, 2018
  17. Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Morishita S, Ohara Y, Edahiro A, Murakami M, Shimada H, Kikutani T, Suzuki T. Identifying oral function as an indexing parameter for detection of Mild Cognitive Impairment in elderly people. *Geriatr Gerontol Int*. 18(5):790-798, 2018
  18. Satake S, Shimada H, Yamada M, Kim H, Yoshida H, Gondo Y, Matsubayashi K, Matsushita E, Kuzuya M, Kozaki K, Sugimoto K, Senda K, Sakuma M, Endo N, Arai H. Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 17(12):2629-2634, 2017
  19. 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.*18(9):807.e9-807.e16, 2017
20. Dent E, Lien C, Lim WS, Wong WC, Wong CH, Ng TP, Woo J, Dong B, de la Vega S, Hua Poi PJ, Kamaruzzaman SBB, Won C, Chen LK, Rockwood K, Arai H, Rodriguez-Mañas L, Cao L, Cesari M, Chan P, Leung E, Landi F, Fried LP, Morley JE, Vellas B, Flicker L. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 18(7):564-575, 2017
  21. Yamada M, Arai H. Self-Management Group Exercise Extends Healthy Life Expectancy in Frail Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 14(5):531, 2017
  22. Maseda A, Lorenzo-López L, López-López R, Arai H, Millán-Calenti JC. Spanish translation of the Kihon Checklist (frailty index). *Geriatr Gerontol Int.* 17(3):515-517, 2017
  23. Ozaki K, Kondo I, Hirano S, Kagaya H, Saitoh E, Osawa A, Fujinori Y. Training with a balance exercise assist robot is more effective than conventional training for frail older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 17: 1982-1990, 2017.
  24. Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. (-)-Epigallocatechin gallate but not chlorogenic acid suppresses EGF-stimulated migration of osteoblasts: attenuation of p38 MAP kinase. *Int J Mol Med.* 42:3149-3156, 2018
  25. Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. Inhibitors of heat shock protein 90 (HSP90; HSPC) augment endothelin-1-induced heat shock protein27 (HSP27; HSPB1) through SAPK/JNK in osteoblasts. *Mol Med Rep.* 17:8542-8547, 2018
  26. Fujita K, Otsuka T, Kawabata T, Kainuma S, Sakai G, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O, Tokuda H. HSP90 limits thrombin-stimulated IL-6 synthesis in osteoblast-like MC3T3-E1 cells: regulation of p38 MAPK. *Int J Mol Med.*42:2185-2192, 2018
  27. Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Otsuka T, Kozawa O. Repression of IGF-I-induced osteoblast migration by (-)-epigallocatechin gallate through p44/p42 MAP kinase signaling. *Biomed Rep.* 9:318-326, 2018
  28. Uematsu K, Enomoto Y, Onuma T, Tsujimoto M, Doi T, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Ogura S, Iida H, Kozawa O, Iwama T. Rac regulates the TRAP-induced phosphorylated-HSP27 release via p38 MAP kinase but not JNK from human platelets. *Cell Physiol Biochem.* 49:1523-1538, 2018



29. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toda K, Umegaki H, Kuzuya M. Postprandial hyperglycemia is associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Aging Neurosci.* 10:273, 2018
30. Kawabata T, Tokuda H, Sakai G, Fujita K, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Otsuka T, Kozawa O. HSP70 inhibitor suppresses IGF-I-stimulated migration of osteoblasts through p44/p42 MAP Kinase. *Biomedicines.* 6. pii: E109. doi: 10.3390/biomedicines6040109, 2018
31. Kawabata T, Otsuka T, Fujita K, Sakai G, Kim W, Matsushima-Nishiwaki R, Kuroyanagi G, Kozawa O, Tokuda H. HSP70 inhibitors reduce the osteoblast migration by epidermal growth factor. *Curr Mol Med.* 18:486-495, 2018
32. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, Miura H, Shimizu A, Kokubo M, Niida S, Toba K, Umegaki H, Kuzuya M. Association of glucose fluctuations with sarcopenia in older adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 8:319; doi:10:10.3390/jcm8030319, 2019
33. Kim W, Tokuda H, Kawabata T, Fujita K, Sakai G, Nakashima D, Tachi J, Kuroyanagi G, Matsushima-Nishiwaki R, Tanabe K, Otsuka T, Iida H, Kozawa O. Enhancement by HSP90 inhibitor of PGD2-stimulated HSP27 induction in osteoblasts: suppression of SAPK/JNK and p38 MAP kinase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* in press

## 2. 学会発表 (国際学会のみ)

1. Matsui Y. Relationship between physical function evaluation items and falling in the integrated Healthy Aging Clinic (The Locomo-Frail Center in Japan). 4th ICAH-NCGG meeting, 2018.5.10, Taipei Taiwan
2. Senda K, Wada T, Satake S, Kinoshita K, Takanashi S, Matsui Y, Miura H, Arai H. Electronic communication tool to support, record, share process of advance care planning (ACP) with adopting frailty evaluation axis in inter-disciplinary transitional care at the view of the patient in Japan. 14<sup>th</sup> EuGMS, 2018.10.12, Berlin, Germany.
3. Matsui Y. Differences in physical functions depending on frailty or sarcopenia status and their combinations: From the Integrated Healthy Aging Clinic. 4th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILTY AND SARCOPENIA, 2018.10.20-21, Dalian, China.
4. Hirano Y, Matsui Y, Kondo I, Satake S, Takemura M, Iida H, Ito N, Tanimoto M, Harada A, Arai H, Yamada Y. Correlating walking speed with gait parameters in

- progressing degrees of frailty. 4th ASIAN CONFERENCE FOR FRAILTY AND SARCOPENIA, 2018.10.20-21, Dalian, China.
5. Kinoshita K, Satake S, Kawashima S, Nishihara K, Endo H, Arai H. Association of Polypharmacy with Nutritional Status and Daily Living Function in Older Outpatients. EuGMS Congress2018, 2018.10.10-12, Berlin, Germany.
  6. Arai H. Social Frailty predicts incident disability and mortality among community-dwelling Japanese older adults. The 11th National Conference on the Prevention and Management of Common Diseases in the Elderly & The 4th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, 2018.10.21, Dalian, China.
  7. Arai H. Aged care in Japan: Past, current and future. International Symposium of Aged Health and Care. 2018.7.21, Taiwan.
  8. Arai H. Formula for Longevity: the Japanese's Secrets of Success. 13th International Symposium on Healthy Aging, 2018.3.10-11, Hong Kong.
  9. Arai H. New advance in prevention for disability and dementia. 2018 Taiwan PMR annual meeting. 2018.3.10-11, Taiwan.
  10. Kinoshita K, Satake S, Matsui Y, Arai H. Association between frailty and micronutrients insufficiency in Japanese older outpatients. ICFSR 2018 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2018.3.1-3, Miami, USA.
  11. Chen LK, Shimada H, Peng LN, Liang CK, Arai H. Cognitive frailty: from conceptual proposal to clinical practice. ICFSR 2018 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2018.3.1-3, Miami, USA.
  12. Arai H. Sarcopenia and Frailty guidelines update in Asia. ICFSR 2018 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2018.3.1-3, Miami, USA.
  13. Arai H. New Challenge of Japanese Hospitals in Aging Society. The 8th Korea Healthcare Congress 2017, 2017.10.31-11.1, Seoul, Korea.
  14. Okura M, Ogita M, Yamamoto T, Nakai Y, Numata T, Arai H. Self-assessed kyphosis and chewing disorders predict disability and mortality in community-dwelling older adults. 13th EUGMS, 2017.9.20-22, Nice, France.
  15. Sable-Morita S, Sugiura S, Uchida Y, Tanikawa T, Tokuda H, Arai H. Relationship between hearing impairment and frailty in older patients with diabetes mellitus. 13th EUGMS, 2017.9.20-22, Nice, France.
  16. Arai H. Sarcopenia and Frailty: Currents Situations and Future Perspective in Japan. The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, 2017.8.22, Saitama, Japan.

17. Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Ohara Y, Eda Hiro A, Shimada H, Kikutani T, Suzuki T. Identifying Oral Function as an Indexing Parameter for Detection of Mild Cognitive Impairment. The 21st IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2017.7.24, San Francisco, USA.
18. Arai H. The Kihon Checklist: Is It a Reliable Assessment of Frailty? The 21st IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2017.7.23, San Francisco, USA.
19. Arai H. Current issue of geriatric patients. The 37th Annual Meeting of the Korean Society of Nephrology, 2017.5.18, Seoul, Korea.
20. Sakurai T, Sugimoto T, Saji N, Arai H, Toba K, Liang CK, Chen LK. Longitudinal Association of Cognitive Frailty with BADL decline in patients with MCI. ICFSR 2017 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2017.4.28, Barcelona, Spain.
21. Satake S, Shimokata H, Senda K, Arai H, Toba K. Predictive ability of seven domains in the Kihon Checklist for the new incidence of 2.5-year dependency and mortality(Poster). ICFSR 2017 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2017.4.28, Barcelona, Spain.
22. Kinoshita K, Satake S, Furuzono S, Senda K, Hong YJ, Nishihara K, Kawashima S, Endo H, Arai H. Malnutrition assessed by the new ESPEN consensus definition and frailty status by the CHS criteria in Japanese geriatric outpatients(Poster). ICFSR 2017 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2017.4.28, Barcelona, Spain.
23. Okura M, Ogita M, Yamamoto M, Nakai T, Numata T, Arai H. Associations between self-assessed kyphosis and chewing disorders in frail community-dwelling elderly individuals(Poster). ICFSR 2017 (International Conference on Frailty & Sarcopenia Research), 2017.4.28, Barcelona, Spain.

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許第 6468961 号

発明の名称 2重染色キット

出願人 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

発明・考案・創作者 長谷川 正規、坂倉 健司

登録日 平成 31 年 1 月 25 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他  
なし