

# 高齢者における体力・認知能力と血中ビタミンの関係

ビタミンと体力・認知（課題番号：197110）

研究期間：令和1年7月24日～令和2年3月31日

研究代表者：羅 成圭（令和2年2月10日まで）、古瀬裕次郎（令和2年2月10日から）

研究員：古瀬裕次郎（令和2年2月10日まで）、羅 成圭（令和2年2月10日から）、富賀裕貴

## 【研究背景】

### 高齢化の実態とその問題

令和元年簡易生命表<sup>1)</sup>によると、我が国の平均余命は男性81.41歳、女性は87.45歳となっている。平均余命の伸び率は、前年に比して男性+0.16年、女性+0.13年となっている。年齢別の平均余命においても、すべての年齢において前年度の平均余命を上回っており、平均余命は延伸していると考えられる。データのある国の平均余命から、国際的な比較を行うと、男性はスイス（2018年：81.7歳）に次ぐ2位、女性は世界第1位となっており、我が国は世界最高の長寿国であるといっても過言ではない。

令和2年版高齢社会白書<sup>2)</sup>によると、我が国の総人口（令和元年10月1日時点）は、1億2,617万人、うち、65歳以上は3,589万人となり、総人口に占める高齢者の割合は28.4%と過去最高を更新している。65歳以上の人口に着目すると、驚くべきことに、75歳以上の高齢者の人口が、65-74歳の人口を上回っており、65-74歳は

1,740万人に対し、75歳以上が1,849万人となっている。後期高齢者（75歳以上）の人口がより一層増加していることは、医療の発展が大きく影響していると予想され、喜ばしいことであるが、危惧すべきこともある。まず、健康寿命（ヒトが他者の介護を有せずに自立した生活を送ることができる期間）において、平成28（2016）年度の報告では、健康寿命と平均寿命の差は男性で約8年、女性で約12年存在し、それぞれ健康寿命の方が短い（図1）<sup>3)</sup>。それに伴ってか、2000年から2016年にかけて、要支援要介護者数は年々右肩上がりに増加しており、介護なしには生活できない高齢者が増加していることがわかる。さらに、平成29（2017）年度の社会保障給付費のうち、高齢者関係給付費（年金保障給付費、高齢医療給付費、老人福祉サービス給付費及び高齢雇用継続給付費を合わせた額）においては、昨年度より1兆円以上増加しており、社会保障給付費のうち約70%を占める高水準を維持している（図2）<sup>4)</sup>。

では、要支援要介護有する高齢者を減らすために、その原因となっている疾患について考えてみたい。平成28

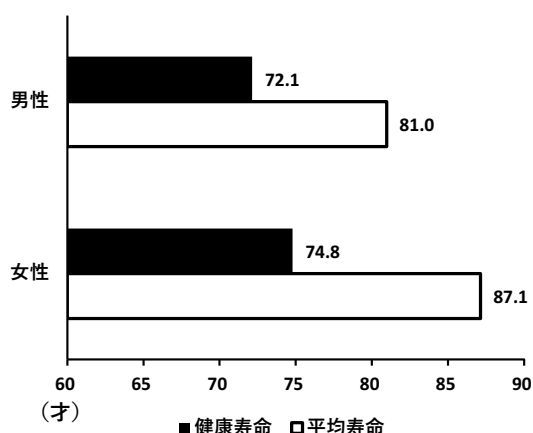


図1. 健康寿命と平均寿命の差

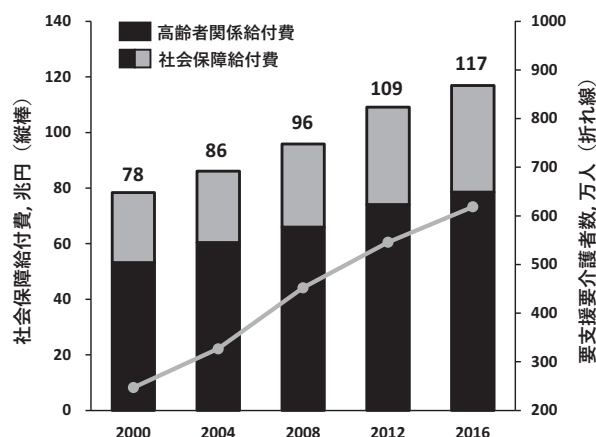


図2. 社会保障給付費と要支援要介護者数の年次推移

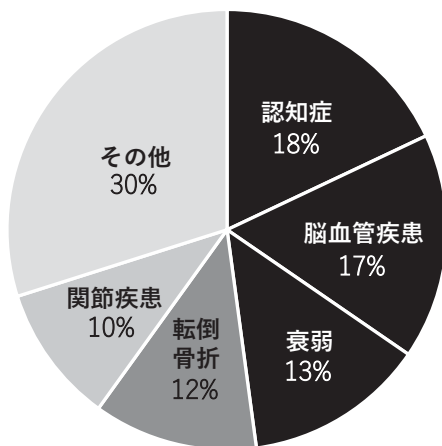


図3. 要支援・要介護となる原因疾患

年度国民生活基礎調査(図3)<sup>5)</sup>では、要支援要介護となる原因疾患の第1位が認知症、続いて脳血管疾患、衰弱、転倒骨折、関節疾患となり、この5つの疾患で、原因の70%を占めている。このうち、原因不明である衰弱を除く、認知症、脳血管疾患、転倒骨折、関節疾患の4つの疾患の原因となりうる共通の要因は生活習慣病であり、高血圧、糖尿病、肥満といった基礎疾患の有無が、高齢期における要介護の原因疾患を引き起こす要因となっている。生活習慣病の予防は、周知の事実であるが定期的な運動や、バランスの良い食事、いわゆる生活習慣の是正によって達成可能であると考えられているため、健康長寿な高齢者を増やし、要支援要介護者を減らすためには、日々の定期的な運動とバランスの良い食事によって、足腰の筋肉を一定に保つことが必要であると考えられる。

### 高齢者のフレイル、認知症とビタミンD

要支援要介護の原因疾患の一つである、認知症や転倒骨折を導く状態として、近年ではフレイルに焦点を当てた研究が行われている。フレイルとは、身体的・精神的・社会的な虚弱状態の総称であり、フレイルの危険因子はサルコペニア(廃用性筋萎縮)、歩行機能の低下、身体活動量の低下といった身体機能低下、うつ、さらには低栄養等が挙げられている。

低栄養に関しては、近年ビタミンDを含めた液性因子とフレイル、認知症との関連が示唆されている。1658名の非認知症高齢者を対象に、平均5.6年追跡し、ビタミンDとすべての認知症発症の関連を検討した大規模コホート研究<sup>6)</sup>によると、血中25-OH-ビタミンD(全身のビタミンD欠乏を示す指標)が一定量未満(25nmol/l)であると、血中25-OH-ビタミンDが一定量以上ある(50nmol/l)高齢者に比べ、2.25倍認知症リスクが高いこと、アルツハイマー型認知症に絞ると、2.22倍リスクが高いことが報告されている。ビタミンDと認知症におけるシステマティックレビュー<sup>7)</sup>では、認知症高齢者はそうで

ない高齢者に比して、血中25-OH-ビタミンDが6.2nmol/l少ないこと、ならびにMMSE(認知症スクリーニング検査)のスコアが低いことも合わせて報告されている。ビタミンDは神経保護作用に関連するため、ビタミンDが欠乏することで、血管の脆弱性が高まり脳血管疾患の一要因となったり、脳神経の新生や保護作用が十分でないことから、結果的に認知症の発症や認知機能低下などに関連しているのではないかと考えられている。しかし、ビタミンDが認知症にどのような機序で作用しているのか不明な点が多く、多くの国と地域を対象とした疫学調査は必要であろう。

### 高齢者の身体機能とビタミンD

血中25-OH-ビタミンDが低下すると、高齢者において転倒リスク、死亡リスクと関連することが報告されている<sup>8)</sup>。国内の高齢者を対象とした研究では、高体力(歩行能力の高い)高齢者を対象にした場合、横断調査では血中25-OH-ビタミンDと身体機能や食事の関連は得られなかったものの、縦断調査では血中25-OH-ビタミンDの減少率と、歩行機能低下に有意な関連を認めたことから、高体力の高齢者においても、血中ビタミンDを高めるような食餌や、活発な活動を送ることが重要であることが示唆されている<sup>9)</sup>。一方で、40歳以上の地域在住者約3500名を10年間追跡した研究において、サルコペニアのリスクを高める因子は、喫煙、自覚的健康度の低さであり、逆にリスクを下げる因子は、飲酒量(が少ない)、血圧が低い、エネルギー摂取量・タンパク質摂取量・分岐差アミノ酸の摂取量が多いことがそれぞれ挙げられたが、ビタミンDとサルコペニアの関連は認められていない<sup>10)</sup>。そのため、国内の高齢者を対象とした、ビタミンDと認知症、サルコペニア、フレイルの関連はまだまだ不明な点が多く、検討の余地がある。

### 我々の研究室で実施してきた研究

我々はラットを使用し、ビタミンDと骨格筋、代謝との関連を検討している(下記3件)。

1. 筋線維タイプおよび運動トレーニングが骨格筋ビタミンD受容体発現量に及ぼす影響  
羅成圭、河本絵美、中川洋成、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎  
第72回日本体力医学会大会

【背景】ビタミンD受容体(VDR)は骨格筋に発現しており、筋量や筋機能の維持に貢献している可能性が報告されている。しかし、筋線維組成の違いがVDR発現量に及ぼす影響は不明である。また、運動トレーニングがVDR発現量に及ぼす影響も明らかではない。

【目的】筋線維タイプの違いによるVDR発現量の違

いと、運動トレーニングが骨格筋 VDR 発現量に及ぼす影響を検討することを目的とした。

【方法】Wistar 系雄性ラットを用いた。運動トレーニングは、回転輪による自発走トレーニングを 4 週間負荷した。安静時および運動トレーニング後、遅筋（ヒラメ筋）、混在筋（足底筋）、ならびに速筋（上腕三頭筋）を採取し、ウエスタンブロット法により VDR 発現量を評価した。

【結果】安静時の骨格筋 VDR 発現量は、速筋（上腕三頭筋）と比較して遅筋（ヒラメ筋）や混在筋（足底筋）において、およそ 20% 高い値を示した。また、回転輪による 4 週間の自発走トレーニングは、混在筋（足底筋）および速筋（上腕三頭筋）の VDR 発現量を有意に増加させたものの、遅筋の VDR 発現量は変化させなかった。

【結論】安静時の骨格筋 VDR は、遅筋線維を多く含む筋において発現量が高く、4 週間の自発走トレーニングは速筋線維を多く含む筋の VDR 発現量を増加させることが示された。

## 2. 食餌中のビタミン D 欠乏がラットの骨格筋量とインスリン情報伝達に及ぼす影響

中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎  
第72回日本体力医学会大会

【背景】ビタミン D (VitD) はビタミン D 受容体 (VDR) を介して骨格筋に作用する。また、筋特異的 VDR 欠損マウスでは筋萎縮やインスリン抵抗性が生じる (Chen et al.)。しかし、食事からの VitD 欠乏の影響については不明である

【目的】ラットを用いて、食餌中の VitD 欠乏が骨格筋の萎縮とインスリン情報伝達不全を惹起する可能性を検証する。

【方法】7 週齢の Wistar 系雄性ラット (n = 19) を VitD 欠乏食 (VitD 含有量 0 IU/kg) あるいは通常食 (VitD 含有量 2000 IU/kg) を与える 2 群に分け、8 週間飼育した。飼育 8 週目に腹腔内に 2.0g/kg 体重の糖を負荷した後、15分毎に血糖値を測定した (腹腔内糖負荷試験: IPGTT)。その後、骨格筋重量ならびにインスリン情報伝達酵素である Akt のタンパク質発現量とリン酸化レベル (活性化の指標) を評価した。

【結果】IPGTT において、欠乏食群の血糖値は糖負荷 15 分後に通常食群と比べて有意に高値を示した (P < 0.05)。また、欠乏食群の足底筋 (速筋優位) 重量は通常食群に対して有意に低値を示した (P < 0.05)。さらに、欠乏食群の長趾伸筋 (速筋優位) における Akt リン酸化レベルは通常食群と比べて低値を示した (P < 0.05)。

【結論】食餌中の VitD 欠乏は、ラット速筋の萎縮とインスリン情報伝達不全を惹起するとともに、耐糖能力を低下させる可能性がある。

## 3. 食餌中のビタミン D 欠乏がラットの耐糖能力に及ぼす影響

中川洋成、羅成圭、富賀裕貴、中島志穂子、田中宏暁、檜垣靖樹、川中健太郎  
第71回日本栄養・食糧学会大会

【背景】ビタミン D 受容体は骨格筋などの全身の組織に発現しており、最近、ビタミン D が有する様々な生理作用が注目されている。血清ビタミン D 濃度が低値であるほど、10 年後のインスリン抵抗性の発症リスクが高まることが報告されており、ビタミン D は糖代謝機能も調節していると考えられている。その一方で、食事由来のビタミン D の欠乏が糖代謝機能に及ぼす影響は明らかとなっていない。

【目的】ラットを用いてビタミン、の欠乏が糖代謝機能に及ぼす影響を明らかにすること。

【方法】7 週齢の Wistar 系雄性ラット (n = 19) を通常食群とビタミン、欠乏食群の 2 群に分けた。通常食群にはビタミン D 含有量 2000IU/kg の食餌を、また、ビタミン D 欠乏食群にはビタミン D が含まれない食餌を摂餌させながら 8 週間飼育した。飼育 8 週目に腹腔内に 2.09/kg 体重のグルコースを負荷した後、15分毎に採血して血糖値ならびに血中インスリン値を測定した (腹腔内糖負荷試験: IPGTT)。その後、骨格筋ならびに内臓脂肪を摘出して重量を測定した。

【結果】IPGTT の結果、欠乏食群の血糖値は糖負荷 15 分後に通常食群と比べて有意に高値を示した (P < 0.05)。絶食時および糖負荷後の血中インスリン値には欠乏食群と通常食群に有意な差は認められなかった。

【考察】これらから、欠乏食群のラットはインスリン感受性が低下している可能性が考えられる。また、内臓脂肪重量は欠乏食群と通常食群に違いが認められなかった。一方、欠乏食群の足底筋重量が通常食群に対して有意に低値を示したことから (P < 0.05)、ビタミン D の欠乏は人体最大の血糖処理器官である骨格筋の量の減少を介してインスリン感受性を低下させる可能性が示唆される。ラットにおいて、8 週間に亘るビタミン D の欠乏はインスリン感受性の低下を惹起させ、耐糖能力を低下させる可能性がある。

上記より、ラットを対象にした場合、ビタミン D の欠乏した食餌は筋萎縮や耐糖能異常を引き起こす可能性があること、自発的トレーニングは骨格筋のビタミン D 受容体の発現量を増加させることが明らかとなった。これらの知見から、我々はヒト (高齢者) を対象とした「高

齢者における体力・認知能力と血中ビタミンの関係」について引き続き検討し、その関連を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

### 研究対象地区及び対象者（福岡那珂川研究について）

福岡県筑紫郡那珂川町（現福岡県那珂川市）において、2011年より福岡大学と那珂川町における健康づくりに関わる包括連携事業「地域高齢者を対象とした体力科学的アプローチによる認知症とサルコペニア予防の研究事業」（：福岡那珂川研究：the Nakagawa Study）を展開している。2011年1月1日時点で福岡県筑紫郡那珂川町に在住した65-99歳までの全住民7963名のうち、身体障がい者手帳及び、精神障がい者社会福祉手帳交付者、要支援及び要介護を除外した6185名を対象とし、全住民に郵送にて研究依頼状を送付した。2012年6月—2013年2月にかけて身体機能及び認知機能計測を実施し、延べ1073名が参加した。そのうち、4年後に実施した計測会には402名が参加した（図4）。

### 運動介入

2011年次（ベースライン調査）で、認知機能が正常域とされた高齢者1000名に対し、運動教室の参加を呼び掛けたところ、約300名が参加した。運動教室は、最大酸素摂取量の50%強度（ニコニコベース）で実施し、ステップ昇降運動及びスロージョギング®を用いた。介入期間は3-6か月間であった。

### 縦断検査

4年後、高齢者1000名に対し、再度体力認知機能検査

会の参加を呼び掛けたところ、約400名が参加した。

### 測定項目

基本情報：年齢、体格、血圧、病歴など

体力項目：握力、膝伸展力、Timed Up and Go、開眼片脚立ち、ファンクショナルリーチ、垂直跳び、通常歩行速度、最大歩行速度

有酸素能：VO<sub>2</sub>

身体活動：歩数、活動強度（加速度計によって24週間追跡）

介入情報：運動時間（分/週）、教室参加数

採血：白血球、赤血球、血色素量、ヘマトクリット（HT）、MCV、MCH、MCHC、血小板、総蛋白（TP）、A/G比、アルブミン、尿素窒素（UN）、総ホモシステイン

認知機能：MMSE、WMS-R LM-I・II、TMT-A・B、GDS  
MMSE：Mini-Mental State Examination（認知症スクリーニング）

WMS-R LM：Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory（論理的記憶）

TMT：Trail Making Test（前頭葉機能）

GDS：Geriatric Depression Scale（老年期うつ）

### 本研究の対象者数

福岡那珂川研究に参加し、運動介入を行った146名（男性64名、女性82名）

平均年齢73.0±5.2歳（男性73.7±5.6歳；女性72.4±4.9歳）

運動群76名（男性33名、女性43名）、観察群70名（男性31名、女性39名）

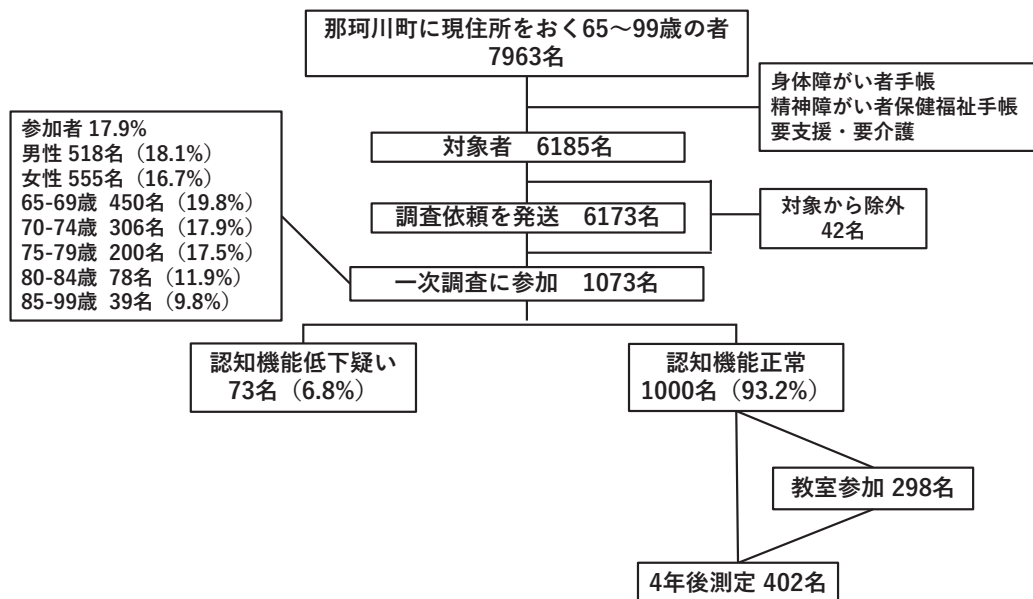


図4. 福岡那珂川研究フロー



**【研究成果】****本推奨研究の実施1年目で行ったこと****研究計画**

The Nakagawa Study の横断的・縦断的データを活用し、血中ビタミンD濃度が高齢者の体力や認知機能に及ぼす影響を明らかにする。

**実施事項**

福岡那珂川研究の参加者のうち、本推奨研究の対象となる者の選定を行った。そのうち、血液サンプルが存在する者が何名存在するかを調査し、研究実施の準備を進めた。しかしながら、年度末に情報収集のため予定していた出張が、すべて新型コロナウイルスによる影響のため中止となり、その後予定していた血液サンプルの分析も、同様に新型コロナウイルスによる影響により構内立ち入り禁止などの措置から実施できなかった。

年度末、研究チームは2名の退職となり解散となった。

**【研究業績】**

特記すべきことはなし。

**【参考文献】**

- 1) 厚生労働省ホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life19/index.html>)
- 2) 内閣府 令和2年版高齢社会白書 ([https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/zenbun/02pdf\\_index.html](https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2020/zenbun/02pdf_index.html))
- 3) 内閣府 令和元年版高齢社会白書 ([https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/html/zenbun/s1\\_2\\_2.html](https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2019/html/zenbun/s1_2_2.html))
- 4) 内閣府 平成28年版高齢社会白書 ([https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf\\_index.html](https://www.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/zenbun/28pdf_index.html))
- 5) 厚生労働省 平成28年度国民生活基礎調査 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html>)
- 6) Littlejohns T. J., Henley W. E., Lang I. A., Annweiler C., Beauchet O., Chaves P. H., Fried L., Kestenbaum B. R., Kuller L. H., Langa K. M., Lopez O. L., Kos K., Soni M., Llewellyn D. J.: Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease, *Neurology*, 83: 920-928, 2014. doi: 10.1212/WNL.0000000000000755.
- 7) Balion C., Griffith L. E., Striffler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn D. J., Raina P.: Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis, *Neurology*, 79: 1397-1405, 2012. doi: 10.1212/WNL.0b013e31826c197f.
- 8) Autier P., Gandini S.: Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Intern Med*, 167: 1730-1737, 2007. doi: 10.1001/archinte.167.16.1730.
- 9) 川俣 幸一, 大淵 修一, 友竹 浩之, 大池 奈津希: 地域在住運動エリート高齢者を対象とした血中25-OH-ビタミンD濃度と運動機能、食事調査に関する研究, *日本運動生理学雑誌*, 19: 75-86, 2012.
- 10) 下方 浩史, 安藤 富士子: 高齢者の「サルコペニア」ならびに「虚弱」とその対策 疫学研究からのサルコペニアとそのリスク 特に栄養との関連, *日本老年医学会雑誌*, 49: 721-725, 2012.