



エクステンション・プログラム

第53回 城西大学薬学部 生涯教育講座

要旨集



第53号 2015年

主催：城西大学国際学術文化振興センター（JICPAS）

城西大学生涯教育センター

城西大学薬学部

城西国際大学薬学部

共催：日本薬剤師研修センター

城西大学薬友会

城西大学同窓会

協賛：公益社団法人 日本薬学会

一般社団法人 埼玉県薬剤師会

一般社団法人 埼玉県病院薬剤師会

一般社団法人 日本女性薬剤師会

後援：城西大学父母後援会

城西大学薬学協力会

埼玉県坂戸市けやき台 1-1

Tel. 049 (271) 7795

平成27年5月27日（土）
午後2時00分～午後6時00分

エクステンション・プログラム 第53回 城西大学薬学部 生涯教育講座

日本薬剤師研修センター集合研修認定講座(2単位)

日時:平成27年5月23日(土) 14:00~18:00

会場:城西大学 清光会館 清光ホール

テーマ「ロコモティブシンドローム」

演題1 「コラーゲンペプチドと骨・軟骨:エビデンスはあるのか？」

…p1~

演者 城西大学薬学部 真野 博先生

演題2 「ロコモティブシンドロームと運動器のアンチエイジング」

…p13~

演者 医療法人財団順和会山王病院整形外科 国際医療福祉大学
中村 洋先生

演題1 「コラーゲンペプチドと骨・ 軟骨：エビデンスはあるのか？」

演者 城西大学薬学部
真野 博先生

真野 博（まの ひろし）



新潟市生まれ。1989年東京農業大学農学部農芸化学科卒業、1994年同大学院農学研究科農芸化学専攻博士後期課程修了、博士（農芸化学）。同年明海大学歯学部口腔解剖学講座助手、1998年東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科講師を経て、2001年城西大学薬学部医療栄養学科（管理栄養士養成課程）講師、2005年同准教授。2010年から同教授で現在に至る。

第一の専門分野は、食品機能学、骨代謝学、分子細胞生物学で、「コラーゲンペプチドの硬組織に及ぼす作用」を研究中。

第二の専門分野は、食生活学で「こま川めしプロジェクト」でオクムサシの食材を使った心と身体と社会にやさしいメニューを開発中。

趣味は、「川活動」、「山活動」。昨年から高麗川で投網による鮎漁をスタート。

1998年 日本栄養・食糧学会 奨励賞 受賞

コラーゲンペプチドと骨・軟骨：エビデンスはあるのか？

城西大学 薬学部 医療栄養学科

(管理栄養士養成課程)

食品機能学

教授 真野 博

骨や軟骨などの硬組織の健康は、健康寿命を伸ばすために、医学的、社会的に重要である。一方、高齢者において、今、知られている栄養素のみで、十分な栄養素が摂取されていると言えるのであろうか？

硬組織に重要な栄養素としてビタミン A、B、C、D、K、さらにカルシウム、マグネシウム、リンなどがよく知られている。一方、非栄養素の食品成分のうち「骨の健康に寄与する」旨を標榜する特定保健用食品の関与成分として、カゼインホスホペプチド(CPP)、フラクトオリゴ糖、大豆イソフラボン、ポリグルタミン酸、乳塩基性たんぱく質(MBP)が知られている。

一方、コラーゲンペプチドも硬組織に関与するとして注目され、市場で広く利用されているが、古典的なたんぱく質・アミノ酸代謝の知識のみでは、その作用機序を理解することは難しい。そこで、コラーゲンペプチドの硬組織の作用について、現在、明らかになりつつあるエビデンスを紹介する。

外因性と内因性のコラーゲンペプチド

骨には I 型、軟骨には II 型のコラーゲンが多く存在している。これらは多数のコラーゲン分子が重合して線維束を形成する。I 型コラーゲンは、2 本のコラーゲン $\alpha 1(I)$ 鎖と 1 本のコラーゲン $\alpha 2(I)$ 鎖で三重鎖らせんを形成している。線維束形成型コラーゲンは、動物の種類が異なっても、共通のアミノ酸配列の繰り返し構造、Gly-Xaa-Yaa 配列を持つ (Gly はグリシン、Xaa と Yaa は任意のアミノ酸)。Xaa、Yaa の約 30%程度はプロリン(Pro)とヒドロキシプロリン(Hyp)である。翻訳後修飾により Pro は Hyp に水酸化されるため予測値であるが、ヒトコラーゲン 1A1 (1,464 アミノ酸) 中、Gly-Xaa-Yaa は 360 ヶ所、Pro-Hyp は 49 ヶ所、Hyp-Gly 配列は 127 ヶ所存在する可能性がある。また、II 型コラーゲンを構成するコラーゲン 2A1 も同様の構造を有している(1)。

食品としては肉類、魚介類などにコラーゲンが多く含まれている。骨、鱈、

皮まで可食部となる小魚はコラーゲンを多く含む食品である。熱や pH で変性したコラーゲンはゼラチンと呼ばれ、ゼラチンを工業的にプロテアーゼ処理したものが「コラーゲンペプチド」とよばれている。他に、「コラーゲン加水分解物」、「ゼラチン加水分解物」とも呼ばれている。コラーゲンペプチドは、ゼラチンの原材料や処理条件が異なるため、様々な分子量や配列を含んだペプチド断片の混合物となる。このためコラーゲンペプチドは、単一の分子を示さない。これら工場で製造されたコラーゲンペプチドは、機能性食品として利用され、狭義の外因性コラーゲンペプチドといえる(2)。

一方、通常の食品に含まれるコラーゲン（ゼラチン）からも、消化管内のプロテアーゼで部分分解されたコラーゲンペプチドも生成される。これは、広義の外因性コラーゲンペプチドといえる。

さらに、硬組織の代謝でコラーゲンペプチドが生成する可能性もある。骨代謝において、骨芽細胞により合成されたコラーゲンは、破骨細胞により分解され、コラーゲンペプチドが生成する。これは内因性コラーゲンペプチドといえる。

1960年代には、ヒト血中および尿中に、コラーゲン由来と考えられる Hyp 含有ペプチド（外因性コラーゲンペプチド）の存在が報告されていた(3)。外因性と内因性のコラーゲンペプチドの概念図を図1に示した。

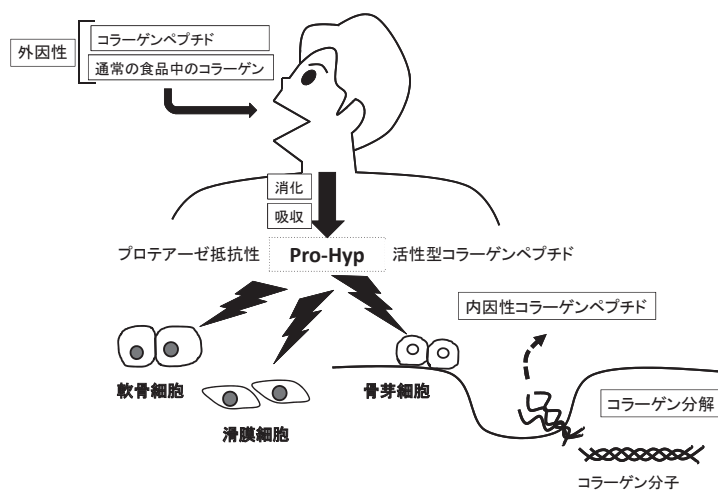


図1 外因性と内因性のコラーゲンペプチドおよび活性型コラーゲンペプチドの作用の概念図

プロテアーゼに高い抵抗性を示すコラーゲンは、未消化のジペプチドとして血中に存在し、軟骨細胞、滑膜細胞、骨芽細胞に直接作用し、その活性を制御する可能性が考えられている。（作成 真野 博、君羅好史）

活性型コラーゲンペプチド; Pro-Hyp

Pro や Hyp はイミノ酸で、通常のアミノ酸同士のペプチド結合とは異なる結合構造をとる。そのため、食品中のコラーゲンはプロテアーゼに高い抵抗性があり、ルミナコイド（広義の食物繊維）とも呼ばれている。未消化のジペプチドやトリペプチドは、小腸細胞の刷子縁膜のペプチドトランスポーターを介して取込まれる。多くのジペプチド、トリペプチドは、小腸細胞中や血液中のペプチダーゼにより分解され、血中には遊離アミノ酸として存在する。コラーゲン配列中に存在する Xaa-Pro あるいは Xaa-Hyp はプロリルジペプチダーゼによるみ切断されるが、プロリルジペプチダーゼでも、Pro-Pro や Pro-Hyp を切断することは難しい。さらに、1分子中に・・・Gly-Pro-Hyp-Gly-Pro-Hyp・・・の繰り返し配列を複数箇所含むコラーゲン由来の Pro / Hyp 含有ジペプチドの体内移行は 1960 年以降、着目されていた(2)。

2007 年頃から、外因性コラーゲンペプチドの経口摂取により、遊離アミノ酸レベルにまで消化されるものもあるが、特定の配列のジペプチドやトリペプチドが血中や組織に移行することが複数のグループから報告されていた(4~11)。実験動物やヒトにコラーゲンペプチドを経口摂取させた場合、Pro-Hyp や Hyp-Gly などのコラーゲン由来のジペプチドが血中に移行する(4,5)。5~10g のコラーゲンペプチドを経口摂取した場合のヒト血中動態を見ると、Pro-Hyp の Cmax は数十 μM オーダー、Tmax は約 60 分、Hyp-Gly の Cmax は数 μM オーダー、Tmax は約 60 分あった(6~8)。また、ゼラチンと比較し、コラーゲンペプチドの経口摂取の方が、Cmax が高い傾向にあった。さらに、これらの二つのジペプチドと異なる配列のジペプチドやトリペプチドも、コラーゲンペプチド摂取後の血中で検出されていた(8,9)。また、放射能標識した Pro-Hyp をラットに経口投与した実験において、Pro-Hyp が体内に吸収され皮膚、軟骨、滑膜、骨組織に移行した(10)。さらに、放射能標識した Gly-Pro-Hyp をラットに経口投与した実験においても、投与後、0.5、1 時間後には血液中にコラーゲントリペプチド(Gly-Pro-Hyp)が存在していた(11)。

基礎研究 (in vivo / in vitro 実験)

in vivo 実験系(動物実験)でコラーゲンペプチドの硬組織に対する効果を調べた研究は、外因性コラーゲンペプチドの機能性研究として評価できる。一方、in vitro 実験系(培養細胞実験)においても、上記と同様なコラーゲンペプチドを

使用した研究が多く、これらは、現時点で、分子量の大きなオリゴコラーゲンペプチドが体内に吸収されているという報告はないことから、内因性コラーゲンペプチドに関する研究ととらえることができる。さらに、*in vivo* 及び *in vitro* 実験系で、活性型コラーゲンペプチド Pro-Hyp を用いた報告も存在していた。これらの報告を以下に説明する(12~16)。

In vivo 実験系で、成長期のラットにコラーゲンペプチドを経口投与した場合、長管骨の成長を促進し、この時比較したゼラチン投与では大きな影響はなかった(12)。また、カルシウム欠乏ラットにコラーゲンペプチドを経口投与した報告では、正常カルシウム食に及ばないもののコラーゲンペプチド投与により骨量が高くなった。この時カルシウム代謝に関連するパラメーターはコラーゲンペプチド投与による影響はなかった(13)。コラーゲンペプチドの経口投与は、卵巣摘出動物の骨量、骨質、骨強度を改善した(14~17)。また、コラーゲンペプチド経口投与は、グリコサミノグリカンやI型コラーゲンの合成を促進した(16)。

In vitro 実験系で、コラーゲンペプチド（内因性コラーゲンペプチド）は培養骨芽細胞の増殖や分化を促進し、ERK/MAPK シグナルを介して、骨芽細胞の遺伝子発現を制御した(18~21)。一方、培養骨芽細胞に活性型コラーゲンペプチド Pro-Hyp を作用させると、細胞分化を促進し、骨芽細胞特異的遺伝子の発現を誘導した(22)。

以上、コラーゲンペプチドの骨への作用の一部は、活性型コラーゲンペプチドの一つ Pro-Hyp による骨芽細胞を介した骨形成促進作用と考えられる(図1)。

一方、膝関節症自然発症モルモットやリン過剰摂取関節症モデルマウスにコラーゲンペプチドを経口投与することで膝関節の形態的改善効果が得られた(23,24)。また、リン過剰摂取関節症モデルマウスではコラーゲンペプチドのほか、活性型コラーゲンペプチド Pro-Hyp 単独投与でも同様の改善効果が得られた(24)。さらに、*in vitro* 実験系で Pro-Hyp を作用させると培養滑膜細胞のヒアルロン酸の合成を促進し、培養軟骨細胞のグリコサミノグリカンの合成を促進した(23,24)。また、培養軟骨細胞にコラーゲンペプチドを作用させるとII型コラーゲン産生量が増加した(25)。DNA マイクロアレイを用いて、培養軟骨細胞の分化ステージ毎にコラーゲンペプチドとグルコサミンによる遺伝子発現制御を調べた報告もあった(26)。

以上、コラーゲンペプチドの関節への作用の一部は、活性型コラーゲンペプチドの一つ Pro-Hyp による軟骨細胞や滑膜細胞の活性化作用と介していると考

えられる (図 1)。

臨床研究

硬組織を標的としたコラーゲンペプチドの臨床研究の報告には以下のようなものがあつた(27~32)。

閉経後骨粗鬆症患者にカルシトニン筋肉内投与とともにコラーゲンペプチドを 1 日 10g、24 週間経口投与した結果、カルシトニン単独投与より、コラーゲンペプチド併用投与の方が、骨密度が高く、尿中ピリジノリン、デオキシピリジノリン値も低くなつた(27)。また、閉経後骨減少症患者を用いた Intent-to-Treat 分析で、1 日コラーゲンペプチド 5 g、カルシウム 500 mg、活性型ビタミン D₃ 200 IU を 6~12 ヶ月投与した結果、カルシウム、活性型ビタミン D₃ のみの投与より骨密度の低下が抑えられ、この時血中の骨型アルカリホスファターゼ/酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ比も上昇した(28)。

軽症の変形性膝関節症(KOA)患者に、10g のコラーゲンペプチドを数十週間経口摂取することで、膝関節の痛みが軽減していた(WOMAC、VAS スコアの改善)、しかし、一般的な生化学検査値などに大きな影響があつたという報告はなかつた(29~32)。

以上、コラーゲンペプチド経口摂取による骨密度上昇作用、膝関節の痛み軽減作用などのヒト試験によるエビデンスも蓄積しつつあるが、ヒトの骨に対するコラーゲンペプチドの効果については十分とは言えない。

コラーゲンペプチドの体内での存在は 1960 年代には指摘されていたが、活性型コラーゲンペプチド(Pro-Hyp)が注目され始めたのは 2009 年代ころからである。現時点で、骨に関するエビデンスは十分とは言えないが、関節や軟骨に関するエビデンスは多数存在していた。

我々の研究室においては、活性型コラーゲンペプチドは、骨や軟骨などの硬組織の健康の維持や増進に重要で、かつ、高齢者にとっての新たな栄養素として捉えることができるような食品機能性成分となる可能性を考え研究を進めている。

参考文献

- (1) Van der Rest M, Garrone R: Collagen Family of Proteins. *The FASEB Journal* 5: 2814–2823, 1991
- (2) 君羅好史, 真野 博: コラーゲンペプチドの食品機能性. 日本食生活学会誌 25: 5–8, 2014.
- (3) Prockop DJ, Keiser HR, Sjoerdsma A: Gastrointestinal Absorption and Renal Excretion of Hydroxyproline Peptides. *Lancet* 2: 527–528, 1962
- (4) Liu C, Sugita K, Nihei K, et al: Absorption of hydroxyproline-containing peptides in vascularly perfused rat small intestine in situ. *Biosci Biotechnol Biochem* 73 : 1741–1747, 2009
- (5) Shigemura Y, Kubomura D, Sato Y, et al: Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. *Food Chem* 159: 328–332, 2014
- (6) Shigemura Y, Akaba S, Kawashima E, et al.: Identification of a novel food-derived collagen peptide, hydroxyprolyl-glycine, in human peripheral blood by pre-column derivatisation with phenyl isothiocyanate. *Food Chem* 129: 1019–1024, 2011
- (7) Sugihara F, Inoue N, Kuwamori M, et al: Quantification of hydroxyprolyl-glycine (Hyp-Gly) in human Blood after ingestion of collagen hydrolysate. *J Biosci Bioeng* 113: 202–203, 2012
- (8) Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, et al.: Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int Food Sci Nutr* 61: 52–60, 2010
- (9) Taga Y, Kusubata M, Ogawa-goto K, et al.: Highly accurate quantification of hydroxyproline-containing peptides in blood using a protease digest of stable isotope-labeled collagen. *J Agri Food Chem* 62: 12096–12102, 2014.

- (10) Kawaguchi T , Nanbu PN, Kurokawa M. : Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats. *Biol Pharm Bull* 35: 422–427, 2012.
- (11) Watanabe M, Shimizu K, Kamiyama Muneshige, et al: Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agri Food Chem* 58: 835–841, 2010.
- (12) Leem KH, Lee S, Jang A, et al: Porcine skin gelatin hydrolysate promotes longitudinal bone growth in adolescent rats. *J Med Food* 16: 447–453, 2012
- (13) Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, et al: Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. *J Bone Miner Metab* 22 : 547–553, 2004
- (14) Han XL, Xu YJ, Wang JB, et al.: Effects of cod bone gelatin on bone metabolism and bone microarchitecture in ovariectomized rats. *Bone* 44: 942–947, 2009
- (15) Zhang H, Dong Y, Qi B, et al.: Preventive effects of collagen peptide from deer sinew on bone loss in ovariectomized rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014: Article ID 627285, 2014. doi: 10.1155/2014/627285
- (16) Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, et al: Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats. *Nutrition*: 21: 1120–1126. 2005
- (17) Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soulé V, et al: Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study. *Bone* 46: 827–834, 2010
- (18) Yamada S, Nagaoka H, Terajima M, et al.: Effects of fish collagen peptides on collagen post-translational modifications and mineralization in an osteoblastic cell culture system. *Dental Materials J* 32: 88–95, 2013

- (19) Kim HK, Kim MG, Leem KH: Collagen hydrolysates increased osteogenic gene expressions via a MAPK signaling pathway in MG-63. *Food Funct* 5: 573–578, 2014
- (20) Kim H K, Kim MG, Leem KH: Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis. *Molecules* 18: 15474–15489, 2013
- (21) Liu JL, Zhang B, Song SJ, et al: Bovine collagen peptides compounds promote the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts. *PLoS ONE* 9: 1–6, 2014
- (22) Kimira Y, Ogura K, Taniuchi Y, et al.: Collagen-derived dipeptide prolyl-hydroxyproline promotes differentiation of MC3T3-E1 osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 453: 498–501, 2014
- (23) Ohara H, Iida H, Ito K, et al.: Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem* 74: 2096–2099, 2010
- (24) Nakatani S, Mano H, Sampei C, et al.: Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartilage* 17: 1620–1627, 2009.
- (25) Oesser S, Seifert J: Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Research* 311: 393–399, 2003
- (26) Nakatani S, Kobata K, Nakajima H, et al.: Transcriptome of ATDC5 cultured with glucosamine hydrochloride and collagen hydrolysate indicates a new candidate gene for the differentiation of chondrocytes. *J Chitin Chitosan Sci* 2: 233–37, 2014
- (27) Adam M, Spacek P, Hulejova H, et al.: Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in collagen proteins. *Cas Lek Cesk* 135: 74–78. 1996 (in Czech)

- (28) Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, et al.: A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: A randomized controlled trial. *J Med Food* 18: 324–331, 2015
- (29) Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al.: A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agri* 95: 702–707, 2015
- (30) Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN, et al.: A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 60: 99–113, 2009
- (31) Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al.: 24-week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin* 24: 1485–1496, 2008
- (32) McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N., et al.: Change in knee osteoarthritis cartilage Detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: A pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 19: 399–405, 2011

演題2 「ロコモティブシンドロームと 運動器のアンチエイジング」

演者 医療法人財団順和会山王病院整形外科
国際医療福祉大学
中村 洋先生

略 歴



ふりがな なかむら ひろし
氏名 中村 洋

1983年 日本医科大学医学部卒業
 日本医科大学第一病院理学診療科入局
1992年 日本医科大学リウマチ科講師
1992年～1993年米国シンシナティ大学 Connective Tissue Research 研究室へ留学
1999年 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター講師
2006年 日本医科大学付属病院リウマチ科准教授
2008年 日本医科大学付属病院リウマチ科部長
2010年 日本医科大学整形外科学准教授
2015年4月1日 国際医療福祉大学教授、山王病院リウマチ科部長

所属学会

日本リウマチ学会、日本整形外科学会、日本臨床リウマチ学会、日本関節病学会、日本内科学会、米国リウマチ学会(American College of Rheumatology)、リウマチの外科研究会、キチンキトサン学会、日本抗加齢学会、グルコサミン研究会、運動器抗加齢医学研究会

学会専門医など

日本リウマチ学会指導医、日本リウマチ学会専門医、日本リウマチ学会登録医
日本整形外科学会専門医、日本内科学会認定内科医

学会評議委員など

日本リウマチ学会評議員、日本臨床リウマチ学会評議員、関節病学会評議員、日本リウマチの外科研究会評議員、グルコサミン研究会理事、運動器抗加齢医学研究会副会長

研究テーマ

変形性関節症の病態

運動器の抗加齢

変形性関節症におけるグルコサミン療法

関節リウマチの集学的治療

1. はじめに

人は血管とともに老いるといわれ、年齢とともに、動脈硬化、高血圧、脳梗塞といった血管にまつわるさまざまな障害がおきてきます。また老化は足から来るともいわれます。加齢に伴い、節々の痛みや腫れが出現し、その結果運動能力が低下していきます。血管の老化が目に見えにくいのに対し、運動器の老化は日常生活での障害となるだけでなく、外見上でも明らかです。高齢者におきるこれらの障害は、その当事者の問題だけにとどまらず、社会保障を支える若い人たちの問題でもあります。そこで、現在日本で問題となっている高齢化の問題を、運動器の側面から考えていきます。

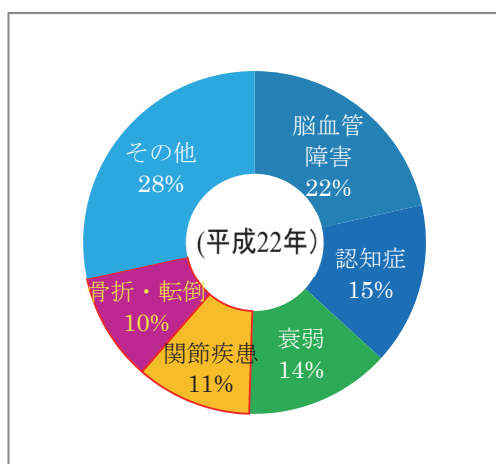
2. 高齢化社会と介護の問題

日本の平均寿命は平成 25 年度の統計で男性 80.21 歳、女性 86.61 歳となり、年々増加しています(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life13/dl/life13-02.pdf>)。また、高齢者が人口に占める割合（高齢化率も 2010 年代急速のび、20-30%に、2050 年には 40%になろうとしています。しかし、健康寿命は男性 70.4 歳、女性 73.6 歳と、その差、つまり何等かの障害をもって生きる期間はそれぞれ 10 年、13 年ということになります。

このような状況で高齢者の介護を社会全体で支える仕組みとして、平成 12 年に介護保険制度がはじまりました。それまで医療や家族が面倒をみていた認知や身体不自由などの高齢者の介護を、介護サービスとして行うようになりました。しかし、介護保険料は、平均寿命の増大とともに当初 2911 円であったものが 10 年経過した時点で 4160 円と 50%増加し、さらに増加することが見込まれています。経済的にも人的にも、介護の負担を減らすためには健康寿命を延ばすことが必要となります。

介護が必要となる原因をみてみますと、運動器疾患（骨折・転倒と関節疾患の合計）は全体の約 20%超を占めており、これは脳血管障害に次ぐものです(図 1)。

図 1



3. 健康日本 21 における身体活動・運動の推奨

国民の健康の増進のために、2002 年健康増進法案が交付され、健康寿命の拡大を目標として政府が提唱した施策として提唱が「健康日本 21」です。その中で身体活動が多い者や運動を行っている者は、虚血性心疾患、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、結腸がんの罹患率が低く、高齢者の寝たきりや死亡を減少させる効果があることから、国民の身体活動や運動についての意識を向上させることが示されています。現在 20-64 歳で、運動を習慣としている国民の割合が男性 26.3%、女性 22.9%ですが、それぞれ 36%、33%へ、日常生活での歩数を現在の男性 7841 歩、女性 6883 歩をそれぞれ 9000 歩、8500 歩へと増加させることを方針としています。

4. ロコモティブシンドローム

健康日本 21 (21 世紀における国民健康づくり運動) を整形外科の分野から推進するために整形外科学会が提唱したのがロコモティブシンドロームです。

ロコモティブシンドロームとは「運動器の障害によって起立、移動機能の低下した状態」と定義されています。ロコモの状態にあるかどうかをチェックして、その程度を評価し、予防のため運動するという、3つのセット(ロコモチェック、ロコモ度テスト、ロコトレ)からなっています。ロコモチェックは日常生活における7つの行動に対する質問票で(表1)一つでもあればロコモの心配があると判断されます。

表 1

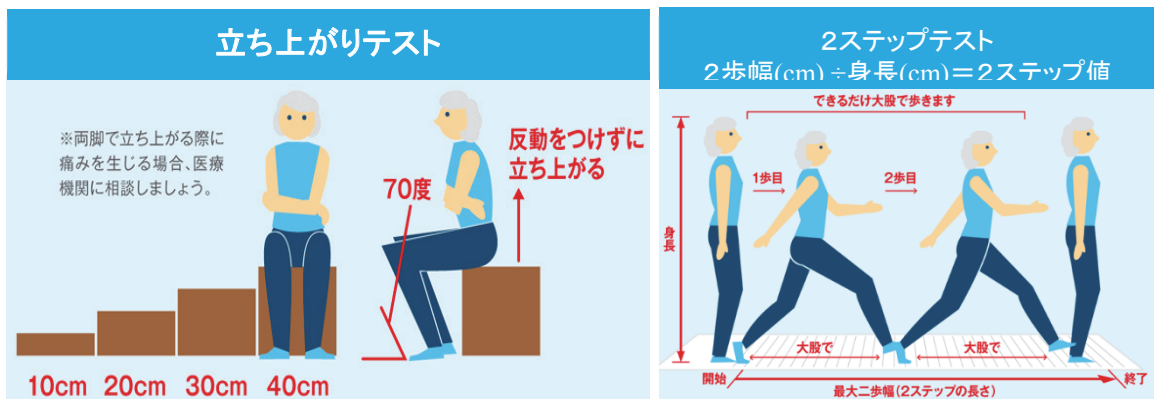
-
1. 家の中でつまずいたり滑ったりする。
 2. 階段を上るのに手すりが必要である。
 3. 15分くらい続けて歩くことができない。
 4. 横断歩道を青信号で渡りきれない。
 5. 片脚立ちで靴下がはけなくなった。
 6. 2Kg程度の買い物をして持ち帰るのが困難である。
 7. 家のやや重い仕事が困難である。
-

一つでも当てはまれば運動器が衰えているサイン。ロコモの心配があります。

ロコトレを始めましょう。

ロコモ度テストには、立ち上がりテストと、2ステップテストがあります。立ち上がりテストは座っている状態から立ち上がれる台の高さで判定します。例えば40歳から69歳までの男女の50%は、高さ40cmの台からの片脚が可能ですが、70歳以上では両足でしか起立ができなくなったら、70歳以上の能力しかないと判断されます。2ステップテストは2歩で進む距離を身長で割った値です(図2)。

図 2



【ロコモチャレンジ！ 推進協議会 WEB サイト】 <https://locomo-joa.jp/check/test/> より改変

ロコモチェック、ロコモ度テストでロコモティブシンドロームの状態であると診断されれば、それを予防するために片脚立ち、スクワットの運動を開始いたします（図 3）。

図 3



【ロコモチャレンジ！ 推進協議会 WEB サイト】 <https://locomo-joa.jp/check/locotre/pdf/locotre.pdf> より改変

しかし、ロコモティブシンドロームの認知度は 36.1%にすぎず、ロコトレにより介護が減らせるかどうかは今後の検討にかかっています。

5. 加齢に伴う運動器の変化、疾患、治療

上述のロコモティブシンドローム、健康日本21による運動啓発には、加齢による運動器の疾患が考慮されておられません。実際は多くの高齢者が加齢による運動器（骨、関節、筋肉）の障害に悩まされています。次に個々の運動器の加齢現象についてみてみましょう。

1) 骨

骨は人体を支える組織でコラーゲンを主とする蛋白成分とカルシウムからできています。また、骨芽細胞、破骨細胞が働き、常に形成と吸収を繰り返しているのが特徴です（図4）。青年期以前の骨ですとこのバランスが保たれており、骨密度は維持されますが、高齢化に伴い、骨吸収が優位となり骨量が減少していきます。女性ホルモンであるエストロゲンが減少すると骨芽細胞の活性化が抑制され、アポトーシスが進みます。スクレロステチンは骨芽細胞の分化を抑制します。同様に、エストロゲン減少、**Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)**や炎症性サイトカイン(TNF, IL-1, IL-6)は破骨細胞の活性化を促進します（図5）。の結果、「骨の脆弱性が増大し、骨折の危険が増大した状態」を骨粗鬆症と呼びます。骨粗鬆症が進むと、脊椎に圧迫骨折を生じたり、転倒した際、股関節や手関節に骨折をきたしやすくなります。予防するためには幼少期からのカルシウム摂取、積極的な運動、禁煙、アルコール制限が必要となります。

骨粗鬆症治療薬は、ここ数年で著しく進歩しました。従来から使われていたカルシウムやビタミンD製剤に加え、より強力なビスホスホネート製剤、PTH（副甲状腺ホルモン）、抗RANKL抗体など、分子生物学的技術を用いた薬剤が多数開発されており、有効性のエビデンスが豊富に蓄積されています。

図4

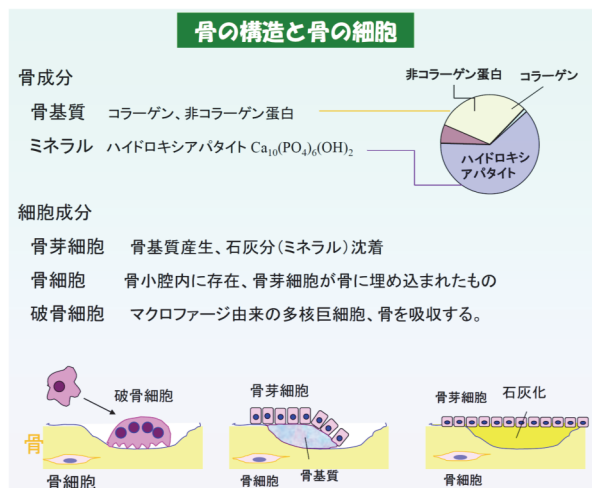
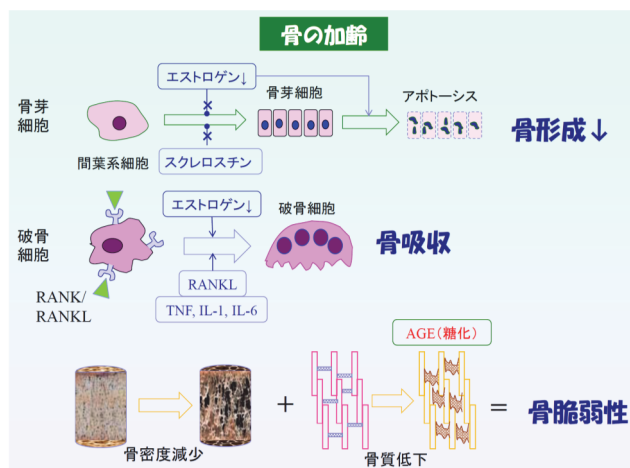


図5



2) 関節

関節は骨と骨をつなぐ組織で、正常に機能すれば骨格がスムーズに動き、痛みもありません。関節の動きで最も大切な組織が軟骨です。軟骨はII型コラーゲン、ヒアルロン酸、プロテ

オグリカンからできており、多くの水を含むことによりその弾性と潤滑性が保たれています（図 6）。ところが、軟骨は加齢とともに変性し（図 7）、変形性関節症をおこします（図 8）。

図 6

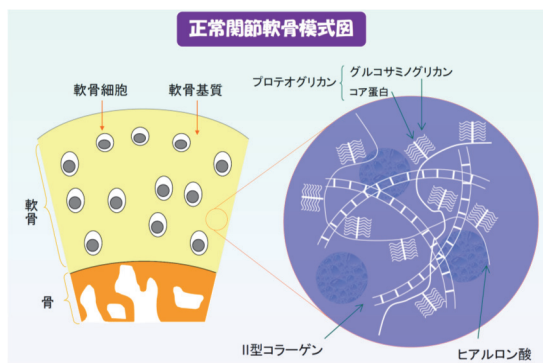
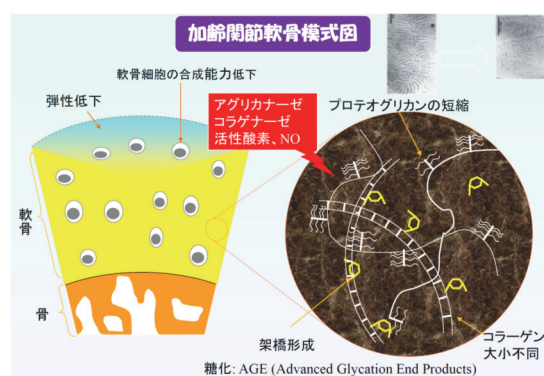


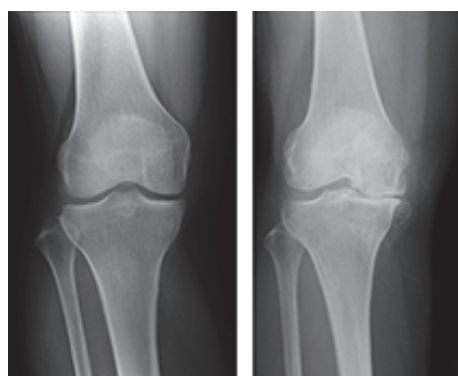
図 7



変形性関節症になると、関節が痛み、動きが悪くなり、最終的には変形してしまいます。残念ながら、この疾患をもとにもどしたり予防する治療法は今のところありません。痛みが強く歩行が困難となれば、人工関節手術（図 9）の適応となります。

予防として行えることは、関節のけがに注意し、肥満にならないことです。また、変形性関節症になった場合、適度な運動を行い、体重も含め自分で関節を管理することが大切です。痛みが強く、機能障害が強い場合は薬剤を用いて鎮痛をはかります。関節内へのヒアルロン酸注入は、関節の粘弾性を向上させるだけでなく、軟骨細胞保護作用などさまざまな薬理作用を有しています。現在多くのサプリメントがテレビ、新聞などで取り上げられ、変形性関節症に効くような宣伝が繰り返されています。しかし、そのほとんどがのサプリメントには科学的エビデンスがありません。しかし、「グルコサミン」は、変形性関節症の症状と進行抑制に働くという科学的エビデンスや、それらを裏付ける基礎研究結果を有する唯一のサプリメントです。

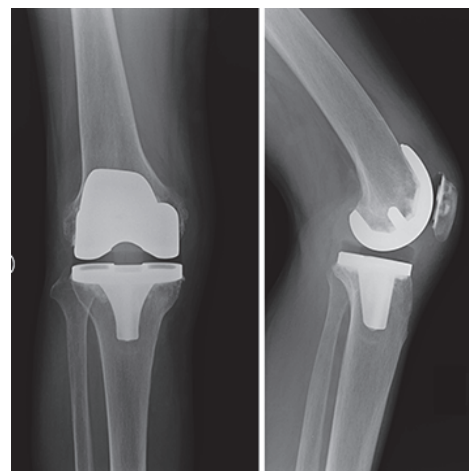
図 8



正常

変形性関節症

図 9



3) 筋肉

筋肉は重量で人体の 40%を占め、動きのもととなる組織です。筋肉量は生理的にも中年を過ぎると急激に減少してきます。そして筋肉量と健康寿命は相関することがわかっています。また日常生活の障害をきたすような進行性の筋力低下をサルコペニアとよび、疾患のひとつとして考えられたおります。筋力低下を予防、改善するためには、運動、十分なタンパク補充が必要となります。分枝鎖アミノ酸（ロイシン、バリン、イソロイシン）が有効との報告があります。

6. 運動器のアンチエイジング

健康寿命延長を目的としたさまざまな取組をご紹介しました。現在推奨されている運動器のアンチエイジングの試みを表 2 に示します。しかし、高齢者の場合は加齢に伴う運動器

疾患を有していますので、単に運動を推奨するだけでは不十分です。個々の運動器の加齢の状態や疾患の有無を評価しながら、栄養、医学的介入、適度な運動を処方することが必要です。

個人の立場にたってみれば、一日 9000 歩やロコトレなどの運動を推奨されても、長期に渡って継続することは困難といってもいいでしょう。さらに健康な体力を維持するためには、かなりの強度の運動を繰り返し行わなければなりません。そのためには、運動ジムに通って指示にしたがって運動をしたり、目標をもってスポーツを行うことが必要となってきます。

おわりに、運動器のアンチエイジングとは、若いころから運動の習慣をつけ、バランスの良い食事をして、適切な BMI を維持することです。

表 2

	骨粗鬆症	変形性関節症	サルコペニア
BMI	20kg/m ² 以上	25kg/m ² 以下	
栄養	ビタミン D カルシウム ×タバコ ×酒	グルコサミン	ビタミン D n-3 多価不飽和脂肪酸 たんぱく食
運動	垂直荷重運動	アイソメトリック運動 低強度有酸素運動 水中運動 ×過激な運動 ×外傷	抵抗運動 有酸素運動

薬学部生涯教育講座テーマ・演者一覧（過去10回）

44回	メインテーマ「在宅患者のくすりと栄養」
	「患者が食べられなくなったとき その評価と対策～薬剤師に期待すること～」 亀田総合病院 地域医療支援部 小野沢 滋 先生
45回	「薬剤師による在宅活動と事例紹介」 有限会社 かくの木 畑中典子 先生
	メインテーマ「生活習慣病の薬物治療Ⅰ－糖尿病－」 「2型糖尿病における脂質異常症の管理」 城西大学 薬学部 医療栄養学科 中島 啓 先生 「糖尿病療養指導の現場から」 辻仲病院 柏の葉 薬剤科 辻村 朱美 先生
46回	メインテーマ「生活習慣病の薬物治療Ⅱ－高血圧－」 「高血圧治療薬の相互作用・副作用」 城西大学 薬学部 薬学科 金本 郁男 先生
	「メタボリックシンドロームとCKD、高血圧治療」 日本大学医学部内科学系 上野 高浩 先生
47回	メインテーマ「生活習慣病の薬物治療Ⅲ－糖尿病－」 「糖尿病、メタボリックシンドロームをターゲットとした健康食品—その開発と有効性の現状」 城西大学 薬学部 薬科学科 教授 和田 政裕 先生
	「2型糖尿病の薬物療法」 コーネス内科クリニック院長 埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 大村 栄治 先生
48回	メインテーマ「放射線と健康危害—医療者がもつべき知識—」 「放射線とその人体への影響について～使用される薬物～」 放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター 被ばく医療部体内汚染治療室 石原 弘 先生
	「食品中の放射性物質による健康影響について」 内閣府食品安全委員会事務局 評価課 林 亜紀子 先生
49回	メインテーマ「生活習慣病の薬物治療Ⅳ－最近のがん治療－」 「癌化学療法と個別化治療」 城西大学薬学部 臨床薬効解析学研究室 沼崎 宗夫 先生
	「がん患者のそばで、共に病気と向き合える薬剤師を目指して」 埼玉医科大学総合医療センター薬剤部 佐野 元彦 先生
50回	記念講演 「輝ける薬学・薬剤師の未来に向けて～医療現場と薬系大学の立場から～」 京都薬科大学 乾 賢一 先生
	メインテーマ生活習慣病の薬物治療－脂質異常症－ 「肥満と健康食品」 城西大学薬学部 古旗 賢二 先生 「脂質異常症の薬物療法」 帝京大学医学部 寺本 民生 先生
52回	メインテーマ「在宅医療における薬剤師と管理栄養士との連携」 「在宅医療における多職種連携の意味 —薬物の食事・運動・排泄・睡眠への影響から—」 ウェルシア薬局株式会社 澤田 康裕 先生
	「在宅における管理栄養士業務」 霞ヶ関中央クリニック 前田 薫 先生 「医療・介護に求められる管理栄養士 -訪問薬剤師の立場から-」 城西大学薬学部 大嶋 繁 先生
53回	メインテーマ「ロコモティブ シンドローム」 「コラーゲンペプチドと骨・軟骨:エビデンスはあるのか？」 城西大学薬学部 真野 博 先生
	「ロコティブシンドロームと運動器のアンチエイジング」 医療法人財団順和会山王病院整形外科 国際医療福祉大学 中村 洋 先生