

2010年度 修士論文

温泉利用型健康増進施設を活用する介入プログラムに
おける血中老化マーカーの評価

Blood aging markers assessment through wholesome
intervention program at health promotion facility with
hot springs.

早稲田大学 大学院スポーツ科学研究科
スポーツ科学専攻 スポーツ医科学研究領域

5009A045-8

沢田 秀司

Sawada, Shuji

研究指導教員： 鈴木 克彦 准教授

目次

I.	背景	
1.	日本と世界の高齢化の現状	1
2.	動脈硬化研究	2
3.	ビタミンD研究	12
II.	研究課題	
1.	目的	14
2.	方法	14
3.	結果	16
4.	考察	27
III.	結論	34
IV.	謝辞	35
V.	引用文献	36

I. 背景

1. 日本と世界における高齢化の現状

日本における高齢化の進展が問題視されるようになって久しい。1950年には4.93%だった高齢化率（65歳以上の高齢者人口が、全人口に占める割合）は、2010年には22.57%にまで増加した。この傾向は今後も続くと思われており、高齢化率は2030年には31.83%、2055年には40.56%となることが予測されている¹。

65歳以上人口割合の増加は日本に限った問題ではなく、2010年に20%を超えている国は3カ国（上から順に、日本、ドイツ、イタリア）だけであるが、2050年現在で30%を超えると予測されている国と地域は、実に13（上から順に、日本、韓国、イタリア、シンガポール、ホンコン特別行政区、ドイツ、ポルトガル、スペイン、ギリシャ、キューバ、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、スロベニア）に上る¹。この情勢下において、日本は常にそのトップであると予測されていることも、特記しなくてはならないだろう。つまり、日本は世界において、高齢者の健康寿命をいかにして延ばしていくのかを、最も真剣に考えなくてはならない立場にあると言える。

しかしこうしたなかで、2010年には100歳以上の高齢者の所在不明が次々に明るみに出て、連日メディアを賑わせたことは記憶に新しい。今後、高齢者とともに生きるより良い社会の在り方を、検討する必要があると言える。また同時に、健康余命、すなわち基本的な日常生活での動作能力に障害のない余命を延ばし、高齢者一人一人が自立して生活していくことが重要となる。

こういった健康長寿を支える柱となるのは、栄養、体力、社会参加であるとされている²。加齢によって、筋・骨格系、呼吸・循環器系、神経

系の退行性変化が生じ、体力は低下してしまう³。高齢者の健康寿命の延伸と QOL 向上のためには、心身の健康を維持・増進していくためのさらなる対策の検討が求められている。

2. 動脈硬化研究

2009 年の年計における日本人の三大死因は悪性新生物（30.12%）、心疾患（15.82%）、脳血管疾患（10.71%）であった⁴。2010 年上半期（1～6 月）の累計においても、悪性新生物（28.83%）、心疾患（16.45%）、脳血管疾患（10.58%）が依然として三大死因を占めており⁵、これらが現在も日本人における三大死因であるという認識は誤っていない。

これらの疾患のうち、後者 2 つは動脈硬化を基盤とした疾患である⁶。ウィリアム・オスラー博士の「人は血管とともに老いる」という言葉は有名であるが、動脈硬化を予防する取り組みは死に至る病へのリスクを抑え、健康寿命を延ばすことに大きく寄与するものと考えられる。また、脳血管疾患患者は、心血管疾患を中心とした他の動脈硬化性疾患の合併が多いことから⁷、特に心血管疾患のリスク管理が重要であることが理解できる。本研究では動脈硬化の進行を老化の進展と捉え、評価を行った。

現在、動脈硬化症は血管壁の慢性炎症を基盤に進行していく慢性疾患であり⁸⁻¹⁰、内臓脂肪型肥満に伴う糖尿病¹¹・高血圧^{12, 13}・脂質異常症¹⁴の集積、すなわちメタボリックシンドロームが動脈硬化性心血管障害のトリガーとなることが判明している^{15, 16}。糖尿病、メタボリックシンドローム、がんの発症や進展は炎症細胞抜きには語れないが、動脈硬化もその例外ではない。動脈硬化は血管にマクロファージが集積し、変性コレステロールなどの脂質を取り込んで泡沫化することで進行するが、このマクロファージ集積の過程にも炎症が関与していることが明らかにな

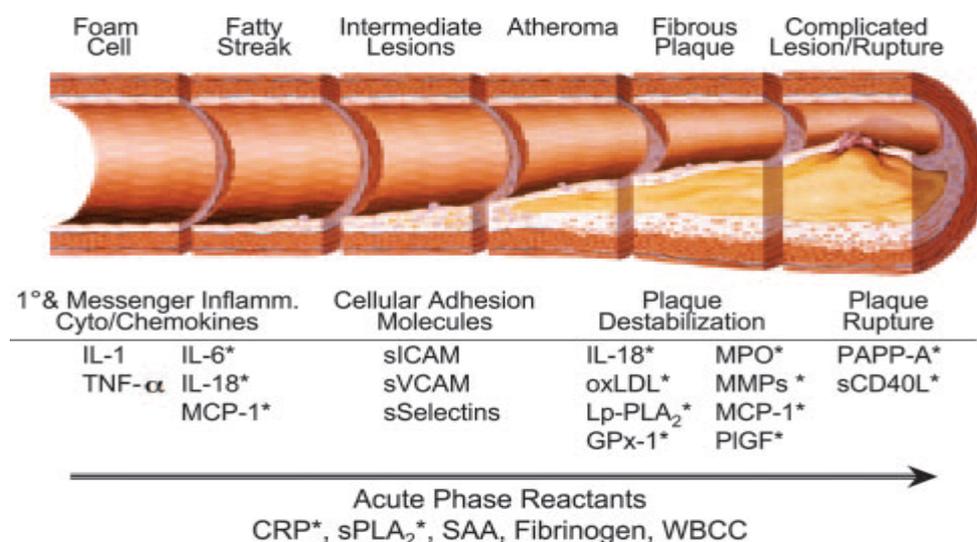
ってきた¹⁷。このように、炎症はあらゆる疾患と何らかの関連があると考えられ、その理解が重要となっている。

いわゆる炎症とは、微生物感染、外傷、障害・壊死細胞由来物質、物理的作用、化学的物質など身体・細胞の障害惹起性となる刺激による細胞・組織傷害に対し、免疫系の自然免疫担当細胞や T 細胞が集積して血管拡張や血管透過性亢進を起こしたり、該当組織における血管壁細胞反応や白血球の活性化と遊走を起こしたりといった、複合した局所的・全身的反応を呈するものである。サイトカインは、こうした炎症に関わる免疫担当細胞の動員と活性化の制御、さらには炎症の性質を決定する役割を担っているとされる。以前から生体は、感染・外傷などの急性炎症性刺激に対して発赤、熱感、腫脹、疼痛といった古典的局所炎症反応を示すことが知られており、この反応は生体防御機構において重要であると考えられてきた。しかし、炎症反応からの治癒・回復過程を経ても炎症起因要素が完全に除去されずに残存することになると、炎症の第五の兆候とされている機能障害も持続し、慢性炎症状態となる。動脈硬化の早期段階と考えられている血管内皮細胞の機能障害は、こうした炎症刺激によるものと捉えることができる。また、冠動脈プラーク（粥腫）の内部では新生血管形成が認められ、動脈硬化病変の進行に伴って新生血管の出現頻度が増加することも、プラークの炎症を考える上で重要である¹⁸。

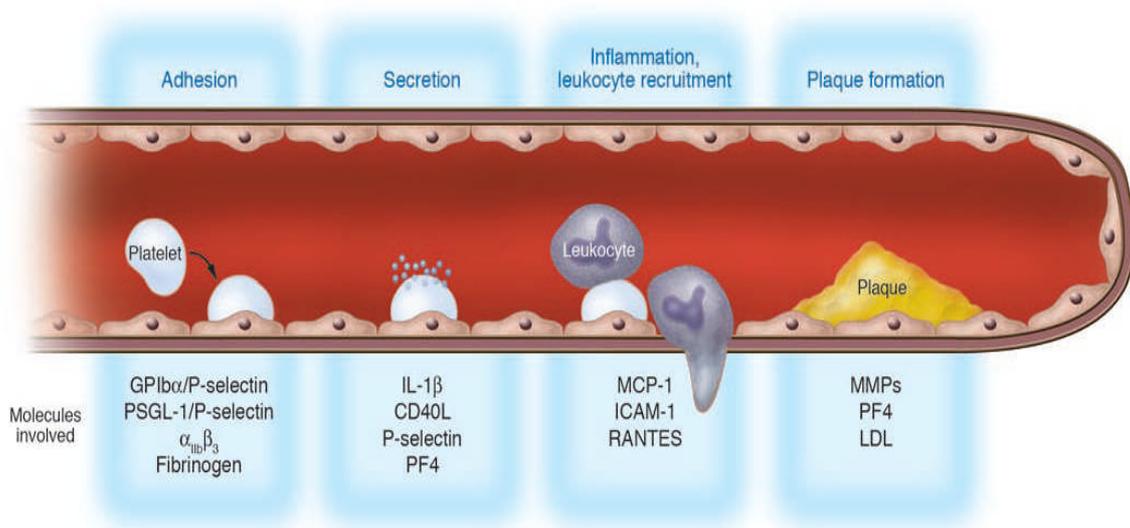
プラークとは、一般に斑状に盛り上がった病変を指し、動脈硬化巣に代表される。動脈硬化病変としてのプラークは、中心に脂質コアを含み、表面は線維性被膜で覆われていることが特徴であり、安定プラークと不安定プラークとに大別される。安定プラークは組織学的に脂質に乏しく、平滑筋細胞とコラーゲンなどの細胞外基質に富む線維性プラークであり、

線維性被膜が厚く破綻し難い。それに対し不安定プラークは、コレステロールエステルに富む脂質コアを多量に含んでおり、線維性被膜が薄く破綻し易い¹⁹。

従来、動脈硬化で問題なのは冠動脈プラークによる血管の狭窄であり、そのプラークも単にコレステロールの蓄積によってもたらされるものと考えられていた²⁰。しかし近年、心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の多くは、血管の狭窄度が中程度以下の病変から発症することがわかってきた。すなわち、急性冠症候群の主因は血管の完全な狭窄ではなくプラークの破裂であり、プラーク破綻が冠動脈血栓性閉塞を起こすことによると考えられるようになった^{21, 22}。その後の研究でプラークの不安定化と破裂の機序解明が進み、プラークの破綻にも急性炎症が関与することが注目され²³、様々な因子が関与していることが明らかにされた²⁴。そして、動脈硬化進展過程の段階によって、関連する因子が異なることがわかっている（図1・2）^{10, 25}。



< 図1 炎症マーカーとプラーク不安定化（文献¹⁰より引用） >



< 図 2 血小板による動脈硬化進展の仮説モデル（文献 [25](#)より引用） >

以下、炎症マーカーを中心に、動脈硬化との関係が明らかにされている因子に関する現在の知見をまとめる。

【動脈硬化促進因子】

< CRP >

C 反応性蛋白（C-reactive protein; CRP）は、腫瘍壊死因子 α （tumor necrosis factor- α ; TNF- α ）やインターロイキン 6（interleukin-6; IL-6）によって分泌が促され、主に肝臓で産生される。1999 年に、従来の CRP の測定に比べて 100 倍以上の感度である高感度 CRP（high sensitivity CRP; hsCRP）が、心筋梗塞発症の予知マーカーとしてアメリカ FDA に認可され、心血管疾患の診断に用いられるようになった [20](#), [26](#)。現在では、血中 hsCRP の検査が広く行われている。

炎症マーカーとして臨床でも広く用いられている CRP だが、CRP は心血管イベントの強力な予測因子であるとの報告は多い [27-30](#)。また、動脈

硬化病変に広く存在することから、炎症マーカーであるだけでなく、動脈硬化形成への直接の関与が注目されている。具体的には、血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージに作用して ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) や VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) といった接着因子や MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) の発現を増加させてプラークを脆弱化させたり、炎症を直接引き起こしたりする作用を持つことが報告されている [20](#), [31](#)。

<IL-6>

IL-6 は炎症の重要なメディエーターである。マクロファージ、樹状細胞、T 細胞、マスト細胞、線維芽細胞など、多彩な細胞から分泌されるが、マクロファージでは TNF- α より遅れて産生され、また線維芽細胞では TNF- α や IL-1 β の刺激によって産生される [17](#)。免疫応答や炎症反応の調節といった多彩な生理作用を有し、生体防御にとって重要なサイトカインであるが、脂肪細胞から放出される IL-6 が動脈壁の慢性炎症に関与するなど [32](#)、持続的かつ過剰に産生されると様々な病態を引き起こす [33](#)。

重要な作用として肝臓からの CRP 誘導が挙げられるが、その他にもマクロファージを刺激して MCP-1 産生を増加させ、血管平滑筋細胞の増殖も促進する [34](#)。また、血管内皮細胞を刺激して単球の血管壁への接着に関与する ICAM-1 の産生を増加させるほか [34](#)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) の産生を誘導して血管の透過性亢進と血管新生を促す [33](#)。

<TNF- α >

TNF- α は腫瘍部位に出血性壊死を起こす因子として発見されたが、炎

症反応に深く関わる代表的な炎症性サイトカインである³⁵。肥大化した脂肪細胞から大量に分泌されることが知られており³⁶、アディポサイトカインの一つである。炎症・インスリン抵抗性を惹起する、いわゆる悪玉アディポサイトカインであり、肥満に伴い分泌が増加する。

初期の炎症反応に重要であるが、メタボリックシンドロームにおける動脈硬化や心血管イベントの発症にも関与し、慢性の炎症でも重要な役割を果たしていると考えられている¹⁷。感染などの病態に対しては、TNF- α や IL-1 β が最初に増加し、IL-6 はこれらに誘導されて増加するとされる³⁷。

<IL-1 β >

IL-1 は TNF- α 同様に炎症性サイトカインの代表であり、初期の炎症に重要である。IL-1 には IL-1 α と IL-1 β とがあるが、生体内では約 90% が IL-1 β である。

炎症部位では主にマクロファージから IL-1 β や TNF- α が分泌される。すなわち、動脈硬化においては内皮下に侵入した単球がマクロファージへと分化し、さらに泡沫化していくことで動脈硬化プラークを形成するが、それと並行して IL-1 β や TNF- α といった炎症性サイトカインを分泌し、局所及び全身の炎症を惹起する³⁸。また、血管内皮細胞からも IL-1 β や TNF- α が産生されるが、これらは内皮細胞表面に作用し、ICAM-1 や VCAM-1 といった接着分子を発現させ、動脈硬化進行に関与する³⁹。

<MCP-1>

MCP-1 は、単球およびマクロファージ（単球が組織浸潤したものが、マクロファージに分化する）の遊走と浸潤を調整するケモカインである。

急性炎症において好中球が侵襲異物を処理しきれない時、マクロファージが浸潤細胞の主をなす慢性炎症に移行するとされているが、MCP-1は血液循環する単球の組織移行を強く促す作用を持つ⁴⁰。そのため、マクロファージに富む動脈硬化巣に多く発現しており、慢性血管炎症の原因になるとされている。さらに、MCP-1の活性化はmatrix metalloproteinases (MMPs)の発現を増加させ、プラークの不安定化にも関与していることが示されている³⁴。

MCP-1は、傷害を受けて活性化された内皮細胞によって産生され、血中の単球やリンパ球の傷害部位への集積を促す³⁹。また、肥大化した脂肪組織でも産生・分泌されることが知られており、インスリン抵抗性を亢進させるとの報告もある^{41, 42}。一方、MCP-1は心筋梗塞による死亡と関連することが示されており、冠動脈疾患の予測因子とされているが、他のリスク要因と独立した因子ではなく、リスクマーカーとしての意義は確立されていない³⁴。

<MMPs>

MMPsは、動脈硬化巣に豊富に発現し、線維性被膜の脆弱化とそれに引き続くプラークの不安定化に関与していることが明らかにされており、動脈硬化におけるその役割が注目されている。また、心血管イベントリスクの予測因子としても有用であると報告されている⁴³。

プラークの骨格を形成している細胞外マトリックスは、コラーゲン、エラスチン、糖蛋白、ヒアルロン酸-プロテオグリカンであり、それぞれが動脈壁の構造と機能の保持に関与している。特に、コラーゲンとエラスチンは線維を作るため、プラークを強化・安定化して、破綻を防ぐ働きをしている。

MMPs は、こういった細胞外マトリックスの分解酵素である⁴⁴。現在では 20 を超える酵素が MMP ファミリーとして知られているが、構造と機能の違いから 6 つのグループに分類される⁴⁵。この内、MMP-1,2,3,8,9,13 が、動脈硬化に強く関与していると考えられている⁴⁶。MMPs の働きで不安定化したプラークに、急性炎症や外的要因（ずり応力、冠動脈攣縮、血圧変動など）⁴⁷が加わることで、プラークの破綻が起こるとされる。

【動脈硬化抑制因子】

＜アディポネクチン＞

アディポネクチンは、脂肪細胞・組織から分泌される生理活性物質である、アディポサイトカインの一つである。肥大化した脂肪細胞では TNF- α や遊離脂肪酸などが大量に産生・分泌され、骨格筋や肝臓におけるインスリンのシグナル伝達が障害されてインスリン抵抗性が亢進する⁴⁸。それに対し、アディポネクチンは唯一の善玉アディポサイトカインと言われており、抗炎症作用を発揮してインスリン抵抗性を改善する、いわゆる抗糖尿病作用を持つ^{49, 50}。しかし、肥大した脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌は、肥満度と逆相関して減少する⁵¹。

血管内皮細胞が傷害を受けると、ICAM-1 や VCAM-1 といった接着分子を発現し、単球を接着する。内皮下に侵入した単球はマクロファージに分化し、コレステロールエステルを貯め込んで泡沫化し、動脈硬化が進行する。これに対しアディポネクチンは、傷害を受けた血管壁に集積する特徴を有し、この一連の動脈硬化初期反応を抑制すると考えられる⁵²。こうした働きによって、血中アディポネクチン濃度の低下は、糖尿病やメタボリックシンドロームの進展のみならず、動脈硬化性疾患の発症にも深く関わっていることが明らかにされている。

また、アディポネクチンは、MMP-9 の変動とは無関係に、MMPs の抑制因子の一つである TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) の発現を増加させることも明らかにされ [53](#)、その点でも抗動脈硬化作用を有していると考えられている。一方、代表的な炎症マーカーである CRP との関連性については逆相関の関係にあることが示されているが [54](#) [55](#)、動脈硬化の代表的な機能的評価指標である脈波伝播速度 (pulse wave velocity; PWV) との関連は認められていない [55](#)。

<IL-1ra>

IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1 receptor antagonist; IL-1ra) は、IL-1 の持つ炎症性の働きに対する抑制因子であり、抗炎症メディエーターとしての作用がプラークの形成を抑制するとされている。また、コレステロールの代謝にも関与していることが示されており、抗動脈硬化作用を持つ可能性が指摘されている [56](#)。

<TIMPs>

内因性の MMPs 共通阻害因子として TIMPs が知られており、TIMP-1~4 の 4 種類が TIMP ファミリーとして分類されている [45](#)。

TIMPs は、過剰な MMPs の作用発現による組織破壊を防いでいると考えられることから、抗動脈硬化作用を有するとされている。

以上が、炎症マーカーを中心とした、主な動脈硬化関連因子である。

動脈硬化の指標としては、こういった生化学マーカーを指標とする以外にも、形態的 (解剖的) 評価や機能的評価がある。具体的には、頸動

脈エコー検査から求める IMT (intima-media thickness) や頸動脈 β スティフネス、脈波解析から求める PWV や CAVI (cardio-ankle vascular index) や AI (augmentation index)、上下肢血圧比 (ankle-brachial pressure index; ABPI または ABI)、内皮機能検査 (flow-mediated dilation; FMD) などが挙げられる [6](#), [57](#)。PWV に関しては、従来は頸動脈と大腿動脈で脈波を測定する方法によって評価が行われていたが、現在では上腕動脈と足関節動脈の脈波を測定する brachial-ankle PWV (baPWV) が簡易法として普及利用されている [57](#)。生化学的指標とこれらの生理学的機能・形態評価指標を組合せて動脈硬化関連疾患の診療指標とすることの有用性を検討した研究は少ないが、それぞれの指標同士の関連は多く報告されている [58](#)。

加齢とともに動脈壁の硬化が進み、中心動脈の伸展性は著しく低下することが知られている。従来、この動脈硬化は組織変化によってもたらされるものと考えられ、生活習慣の改善では動脈伸展性の向上は難しいと考えられてきた。しかし近年、多くの疫学研究、臨床研究、基礎研究によって身体活動や運動の動脈硬化予防効果が示されるようになり、その機序の解明も進んでいる [6](#), [59](#)。そうした科学的根拠に基づいた動脈硬化予防ガイドライン (2007 年版) が作成され、そのなかで推奨される運動は「有酸素運動を主とし、1 日 30 分以上を週 3 回以上 (できれば毎日)、または週 180 分以上を目指す。筋肉量が低下している高齢者の場合には、軽度のレジスタンス (筋力) トレーニングも有用である。」と述べられている [16](#)。

動脈硬化リスクの管理については、これまでも LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を持つ HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) による心血管イベントの管理に関してや [29](#), [60](#)、冠動脈疾患患者や健常者に対する身体活動や運動の効果に関する検討がなされ [61-66](#)、これらを通して各

バイオマーカーの有用性や運動の効果が明らかにされてきた。また、炎症に対する運動の効果に関しても、健常者や肥満者や冠動脈疾患患者など、様々な対象に運動介入や運動・栄養介入が実施され、改善の可能性が示されてきた^{13, 66, 67}。しかし、健康な高齢者への運動介入が動脈硬化のリスクに対してもたらす効果に関しては、十分な検討がなされていない。

3. ビタミンD 研究

近年、抗加齢医学の分野で注目を集めているビタミンとして、ビタミンDが挙げられる。日本ではあまり知られていないが、ビタミンDは世界的に広く欠乏状態にあるとされている。2010年の世界全域での人口は約69億868万9000人とされているが¹、ビタミンD欠乏に陥っている人の数は、10億人に上ると報告されている⁶⁸。また一般に、加齢に伴って血中ビタミンD濃度は低下する。その理由として、栄養摂取量の低下や、皮膚でのビタミンD産生能の低下と外出時間(日光曝露時間)の減少が挙げられている⁶⁹。

ビタミンDは、カルシウム代謝を中心とする骨代謝に関係することから、くる病や骨軟化症、骨粗鬆症との関連で研究が進められてきた^{69, 70}。また、ビタミンDと高齢者の転倒についても、国内外で検討がなされ、その関連性が明らかになっている^{71, 72}。そして近年、ビタミンDがホルモンと同様の強い生理活性作用を有し、カルシウム代謝や免疫機能調整などの生理的な現象を維持する上で欠かせない作用に関与することが明らかになった⁷³。加齢とともに認められるホルモン分泌の変化が代謝に及ぼす影響としてビタミンDの低下が挙げられ、それに伴う副甲状腺ホルモンの増加からインスリン抵抗性増加、全身炎症性増加、レニン・ア

ンギオテンシン系活性化につながる可能性がある⁷⁴。これまでもがん、糖尿病、心疾患、自己免疫疾患、高血圧といった疾患との関連が報告され^{68, 75-77}、注目が高まっている。

ビタミン D 欠乏は、心血管疾患の発症やそれに起因する死亡率のリスクマーカーとなる⁷⁸⁻⁸⁰。また、ビタミン D が MMP s や TIMP-1 を調整する可能性や⁸¹、ビタミン D がマクロファージの泡沫化を抑制する可能性⁸²、さらにはビタミン D が動脈硬化の機能的評価指数に関連する可能性が指摘されている^{83, 84}。このように、ビタミン D の心血管疾患への関与や抗動脈硬化作用はこれまでも報告がなされてきた。

ビタミン D の抗炎症作用についても、*in vitro* ではビタミン D が TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 といった炎症性サイトカインの産生を抑制しているとされる⁸⁵⁻⁸⁷。ビタミン D が M2 マクロファージの分化を促し、スカベンジャー受容体や抗炎症作用を持つ IL-10 を発現することで、抗炎症効果を発揮するという指摘もある³⁹。しかし *in vivo* では、ビタミン D と炎症関連マーカーとの関係について、一致した見解は得られていない^{81, 88-90}。

また、ビタミン D と身体活動との関係について、屋外での身体活動量が多いほど血清中のビタミン D 濃度が高いことが報告された⁹¹。しかし、ビタミン D のサプリメント投与による影響を見た介入研究は行われているが、運動介入によって血中ビタミン D 濃度がどのように変化するのかについては、検討がなされていない。

なお、体内に存在するビタミン D は、経皮的な紫外線刺激によって生成されるものと、食物摂取由来のものがある。いずれも血中に入ると肝臓へ運ばれて 25 (OH) D に代謝され、その後腎臓で代謝を受けて活性型の 1,25 (OH) D となる^{68, 69}。ビタミン D の不足・充足を評価する上では、血中の 25 (OH) D を指標とすることが望ましいとされている^{69, 75}。

Ⅱ. 研究課題『温泉利用型健康増進施設を活用する介入プログラムにおける血中老化マーカーの評価』

1. 目的

本研究では、健康な高齢者を対象として温泉利用型健康増進施設を会場とした複合的な健康増進プログラムを実施し、血中老化マーカーの評価として動脈硬化予防効果の検討を行うことを目的とする。病態の段階によって動脈硬化進展に関連する因子が異なるため^{10, 25}、動脈硬化に関連する血中バイオマーカーを幅広く測定することで、健康な高齢者への運動介入が動脈硬化進展のどの段階において効果を発揮するのかを検証し、動脈硬化予防効果の機序を検討できるものとする。また、こうした運動介入による血中ビタミン D 濃度の変動はこれまで検討されていないことを踏まえ、健康増進プログラムへの参加による効果を評価する。なお、こうした健康増進プログラムへの参加は健康長寿を支える三本柱である栄養・体力・社会参加の改善と向上に有用であり²、その効果を実証することは高齢社会を迎えた現代社会において意義の深いことと考えられる。

2. 方法

群馬県草津町在住の特定健診該当者を対象に公募を行い、参加者を募った。事前調査（第一回調査；9月実施）を行った後、参加に同意した91名を乱数表によって無作為に割り付け、前期介入群47名および前期対照群44名とした。このうち、解析対象者は65歳以上の高齢者とし、前期介入群31名、前期対照群29名であった。

町内にある温泉施設を会場として、介入群には3ヶ月間の複合プログラムを実施した。温泉は古くから日本人に愛されており、温泉を併設す

る健康増進施設の利用によって、参加者の参加意欲の向上につながったものと考えられる。介入プログラムの内容は運動教室＋温泉入浴、栄養教室＋温泉入浴であり、各教室は1回90分とし、週1回ずつの頻度であった。高齢者の転倒予防や筋力アップのための運動プログラムは、コンディショニング期・筋力強化期・機能的トレーニング期と、段階を踏んでいくことが望ましいとされている⁹²。全11回の運動教室は自重やゴムチューブを用いた中強度の筋力トレーニングが中心となり⁹³⁻⁹⁶、高齢者の身体機能の維持・改善を目的としつつも、気軽に実践可能な内容とした⁹⁷。一方、対照群には月に1回、座学中心の健康教室を実施した。内容は、介入プログラムと直接関連のない、認知症や老年病などをテーマに挙げた講演会とした。

3ヶ月の介入期間終了後に、介入後調査として事前調査と同じ内容の調査（第二回調査；12月実施）を行った。その後、クロスオーバー法によって介入群と対照群を入れ替えて同様のプログラムを3ヶ月間実施し、再度調査（第三回調査；3月実施）を行った。これによって、倫理性は確保されたものと考えられる。

各調査での健診項目として、BMI、baPWV、ABIの測定を行った。BMIはバイオスペース社製のInbodyを用い、baPWVとABIはオムロンコーリン社製の加速度脈波計を用いて測定した。また、各調査における採血で得られた血清サンプルを用いて、hsCRP、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、アディポネクチン、IL-1ra、ビタミンD（25（OH）D）の測定を行った。IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1、アディポネクチン、IL-1raはR&D Systems社製の測定キット（IL-6、TNF- α 、IL-1 β はHigh Sensitivity ELISAs）、ビタミンDはImmundiagnostik社製の測定キットにてそれぞれ測定を行い、hsCRPの測定はSRLに依頼した。

こうした測定項目の前期介入期間前後での変化について、重要な交絡因子（性、年齢、介入前の運動習慣、服薬と既往歴（高血圧・心疾患・糖尿病）、介入期間中の新規疾患）を調整した、反復測定による二元配置分散分析（時間×群）によって検討した。この時、データの正規性が保証されなかった項目（hsCRP、IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、ビタミンD）に関しては、対数変換した値を用いて検討した。また、測定項目の群間差は対応のないt検定によって検討し、全ての項目の変化率による2変量相関係数（Pearsonの相関係数）の検討も行った。以上の統計解析はSPSS18.0を用い、両側検定にて危険率5%未満を有意水準とした。

なお、本研究は東京都健康長寿医療センター研究所・社会参加と地域保健研究チームとの共同研究として実施された。

3. 結果

前期介入群・前期対照群それぞれの男女構成と、各群のプロフィールは、以下に示す通りであった（表1・2）。また、今回測定した血中生化学マーカーの動脈硬化病態における役割を表3に示し、各群における測定項目の値（平均値±標準偏差）を表4に示す。

<表1 各群の男女構成>

	人数 (%)	人数 (%)
前期介入群	10 (32.3)	11 (37.9)
前期対照群	21 (67.7)	18 (62.1)

<表 2 各群のプロフィール>

	前期介入群 (n=31)	前期対照群 (n=29)
	mean±SD	mean±SD
年齢 (歳)	72.19±5.845	72.28±4.399
身長 (cm)	151.86±8.286	154.54±8.837
体重 (kg)	54.72±10.697	59.09±9.288
教室参加率 (%)	75.70±21.650	78.66±16.484

<表 3 各血中生化学マーカーの働き>

動脈硬化促進因子	動脈硬化抑制因子
hsCRP	アディポネクチン
IL-6	IL-1ra
TNF-α	ビタミンD
IL-1β	
MCP-1	

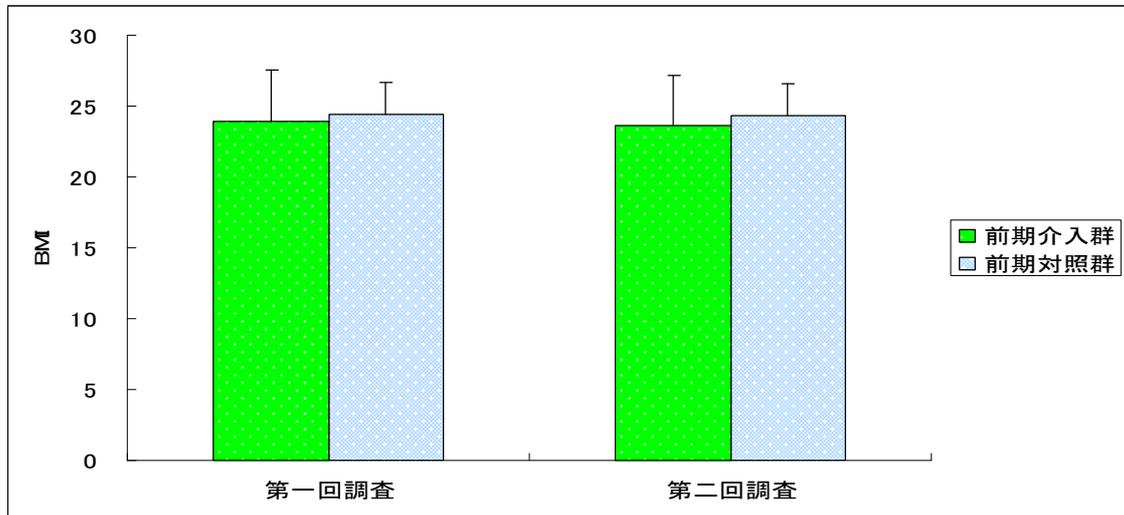
<表 4 各群における測定項目値の比較>

測定項目	記述統計量 (mean±SD)			
	第一回		第二回	
	前期介入群	前期対照群	前期介入群	前期対照群
BMI	23.645±3.589	24.675±2.301	23.329±3.559	24.707±2.231
baPWV	1791.77±392.93	1740.60±375.15	1745.87±373.15	1729.86±361.94
ABI	1.125±0.070	1.134±0.084	1.117±0.091	1.128±0.091
hsCRP(ng/mL)	1121.58±1616.46	928.48±1465.57	1119.26±1626.22	2676.79±7324.18
IL-6(pg/mL)	1.021±0.880	1.877±2.069	0.909±0.878	2.053±2.359
TNF-α(pg/mL)	0.699±0.121	0.762±0.123	0.686±0.095	0.819±0.208
IL-1β(pg/mL)	0.040±0.029	0.080±0.133	0.039±0.028	0.076±0.111
MCP-1(pg/mL)	352.99±93.75	320.60±106.41	385.65±89.32	304.71±105.24
アディポネクチン(ng/mL)	9599.89±6297.16	7989.20±5231.74	9560.24±5813.06	7292.71±4454.71
IL-1ra(pg/mL)	196.55±83.42	265.92±118.20	209.54±96.11	282.71±118.60
ビタミンD(ng/mL)	27.432±22.117	33.335±30.866	29.863±19.353	34.283±44.527

次に、各測定項目の結果を個別に示す。

< BMI >

BMI の測定結果を、図 3 に示す。

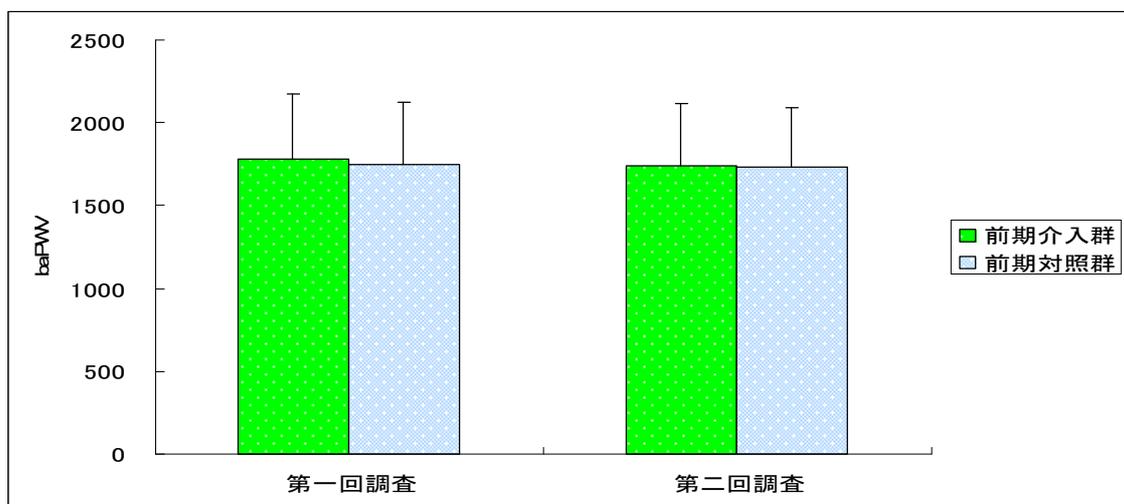


< 図 3 BMI の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、主効果にも有意差は認められなかった。

< baPWV >

baPWV の測定結果を、図 4 に示す。

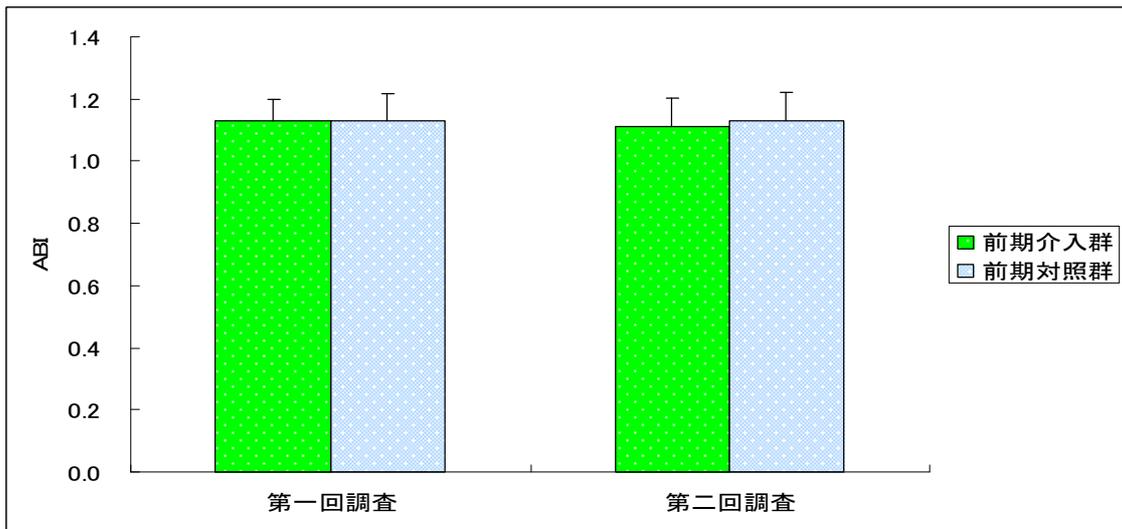


< 図 4 baPWV の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、主効果にも有意差は認められなかった。

<ABI>

ABI の測定結果を、図 5 に示す。

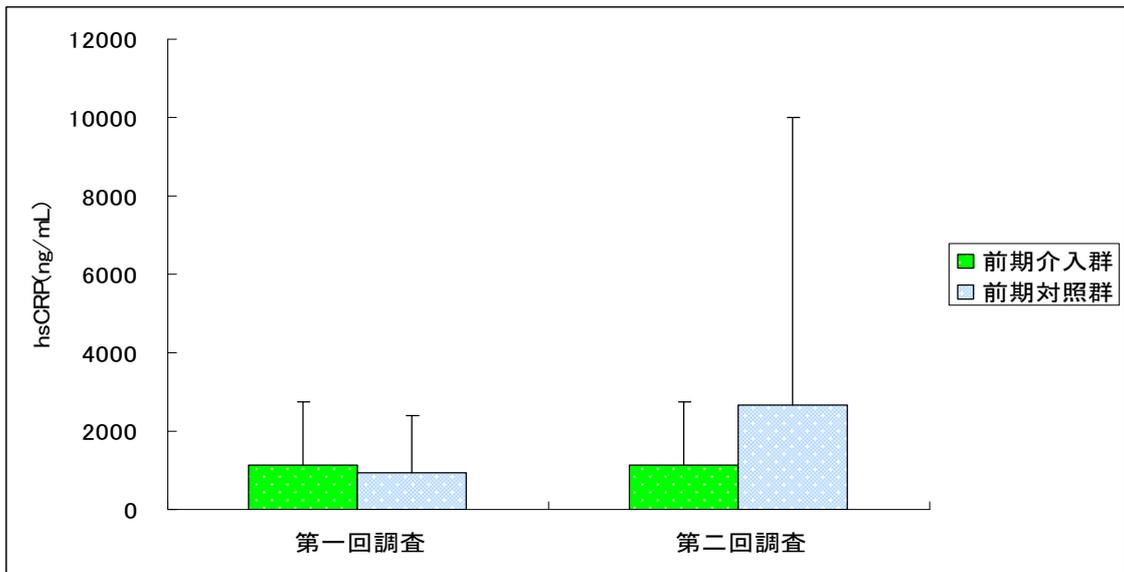


<図 5 ABI の比較>

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、主効果にも有意差は認められなかった。

<hsCRP>

hsCRP の測定結果を、図 6 に示す。

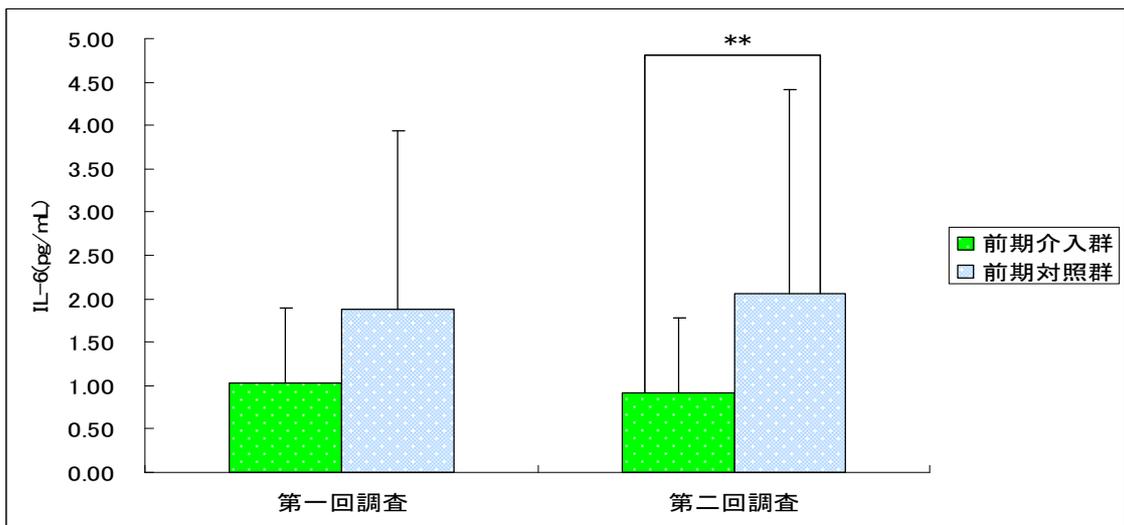


< 図 6 hsCRP の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、主効果にも有意差は認められなかった。

< IL-6 >

IL-6 の測定結果を、図 7 に示す。



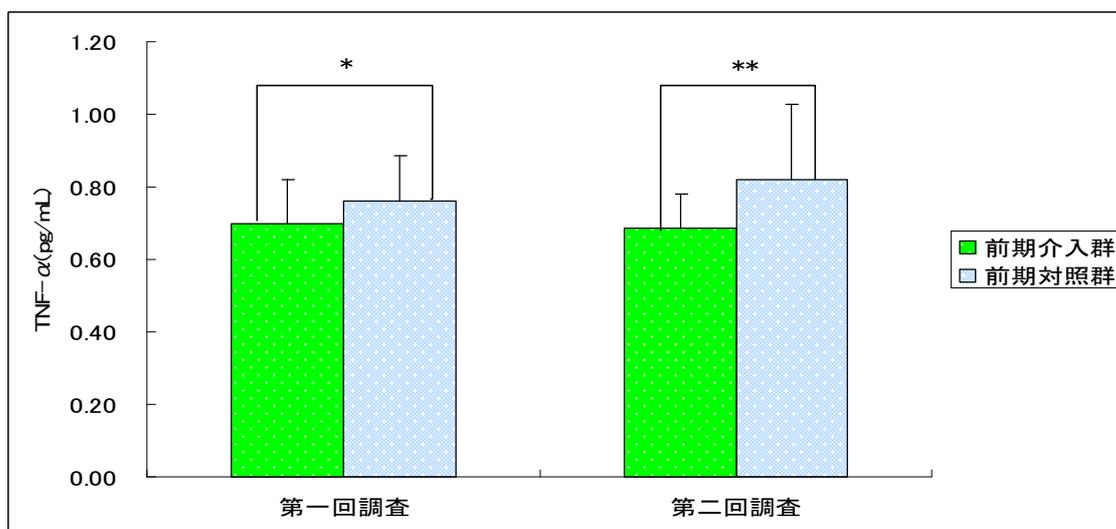
< 図 7 IL-6 の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互

作用は認められず、グループ間にのみ有意な主効果が認められた。群間差の検討の結果、第二回調査では前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された (** $P < 0.01$)。

< TNF- α >

TNF- α の測定結果を、図 8 に示す。

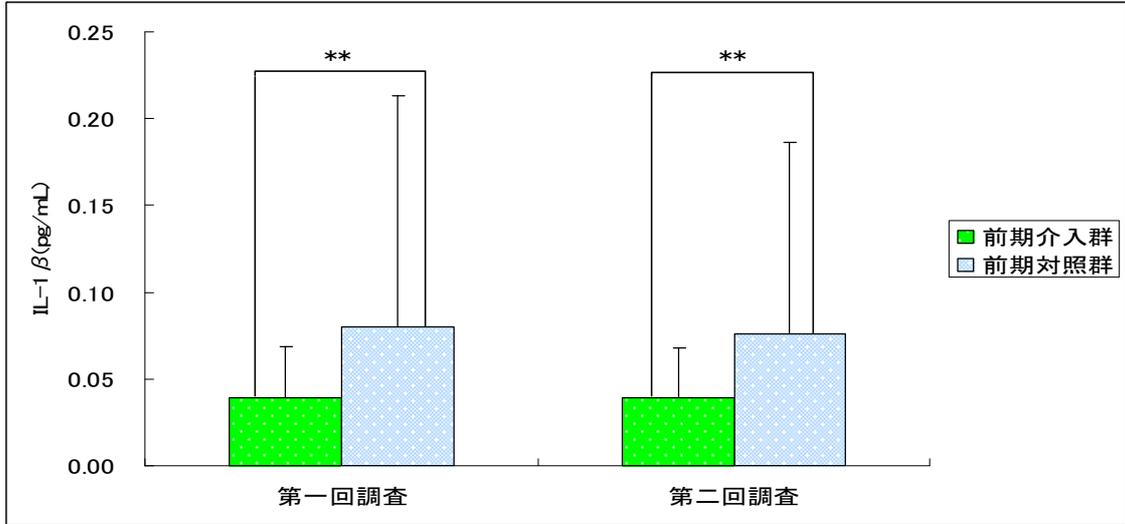


< 図 8 TNF- α の比較 >

反復測定による二元配置分散分析 (時間×群) での検討により、交互作用は認められず、グループ間にのみ有意な主効果が認められた。群間差の検討の結果、第一回・第二回調査ともに、前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された (それぞれ、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$)。

< IL-1 β >

IL-1 β の測定結果を、図 9 に示す。

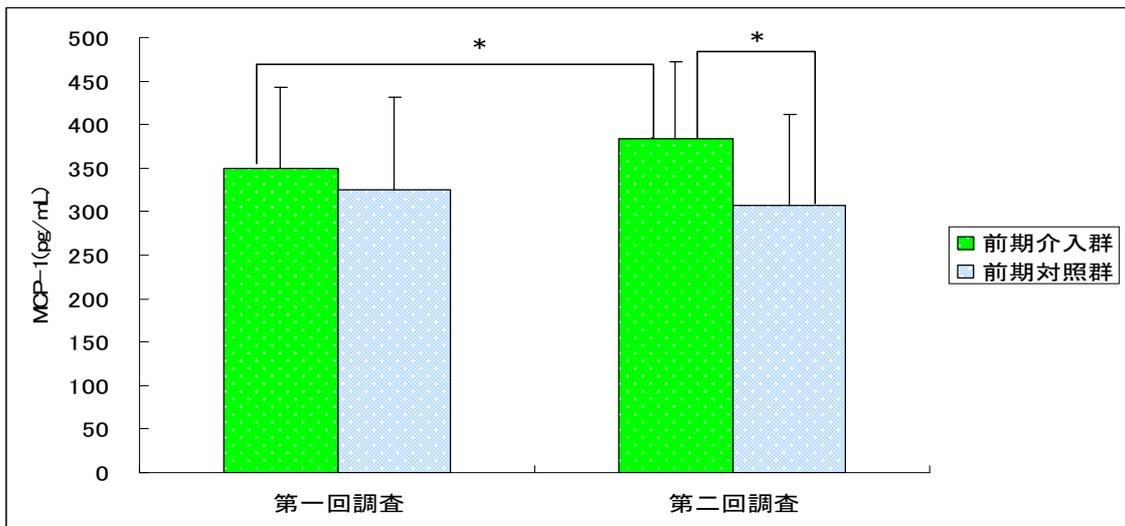


< 図 9 IL-1β の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、グループ間にのみ有意な主効果が認められた。群間差の検討の結果、第一回・第二回調査ともに、前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された（それぞれ、** $P < 0.01$ 、** $P < 0.01$ ）。

< MCP-1 >

MCP-1 の測定結果を、図 10 に示す。

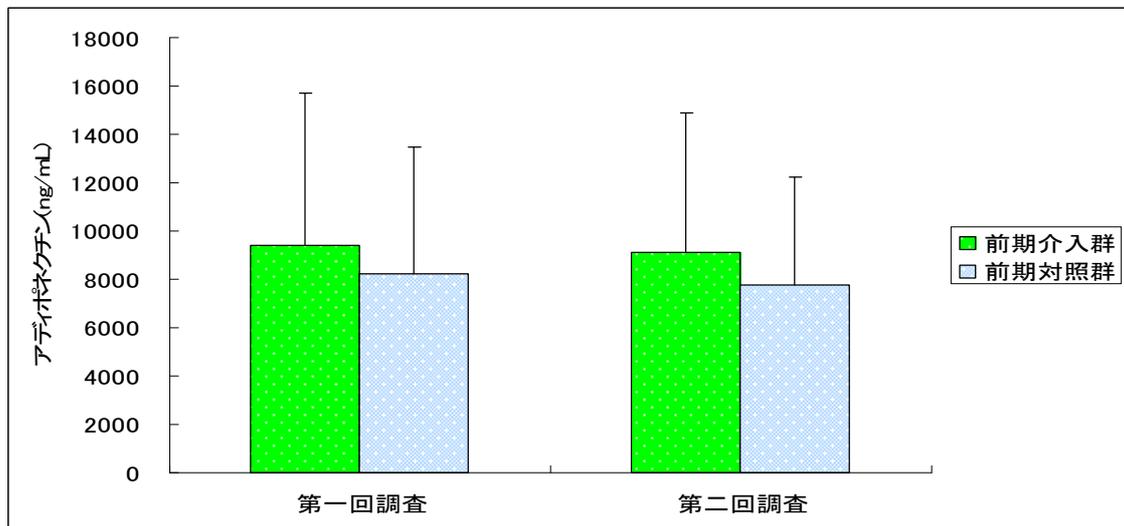


< 図 10 MCP-1 の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用が認められた。そこで、単純主効果の検定を行なったところ、第二回調査における前期介入群と前期対照群との間に有意差が認められた（* $P < 0.05$ ）。また、前期介入群において、第一回調査と第二回調査の間に有意差が認められた（* $P < 0.05$ ）。

<アディポネクチン>

アディポネクチンの測定結果を、図 11 に示す。

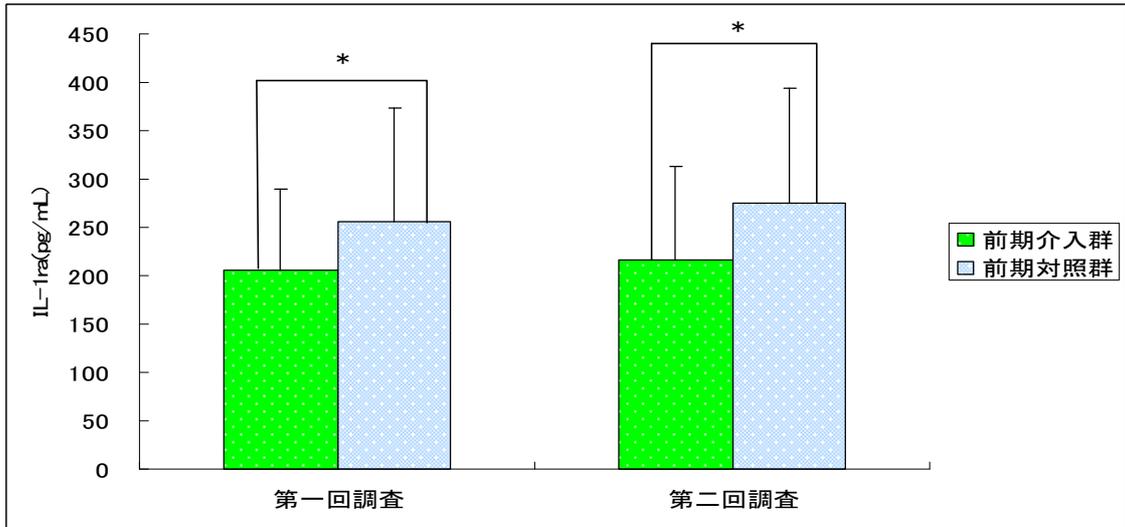


<図 11 アディポネクチンの比較>

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、主効果にも有意差は認められなかった。

<IL-1ra>

IL-1ra の測定結果を、図 12 に示す。

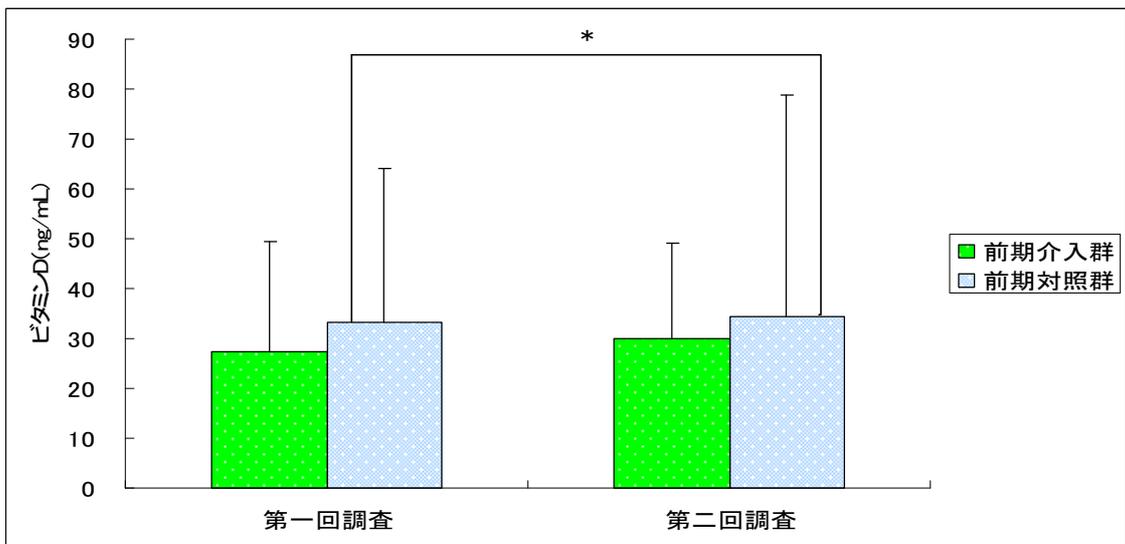


< 図 12 IL-1ra の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用は認められず、グループ間にのみ有意な主効果が認められた。群間差の検討の結果、第一回・第二回調査ともに、前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された（それぞれ、* $P < 0.05$ 、* $P < 0.05$ ）。

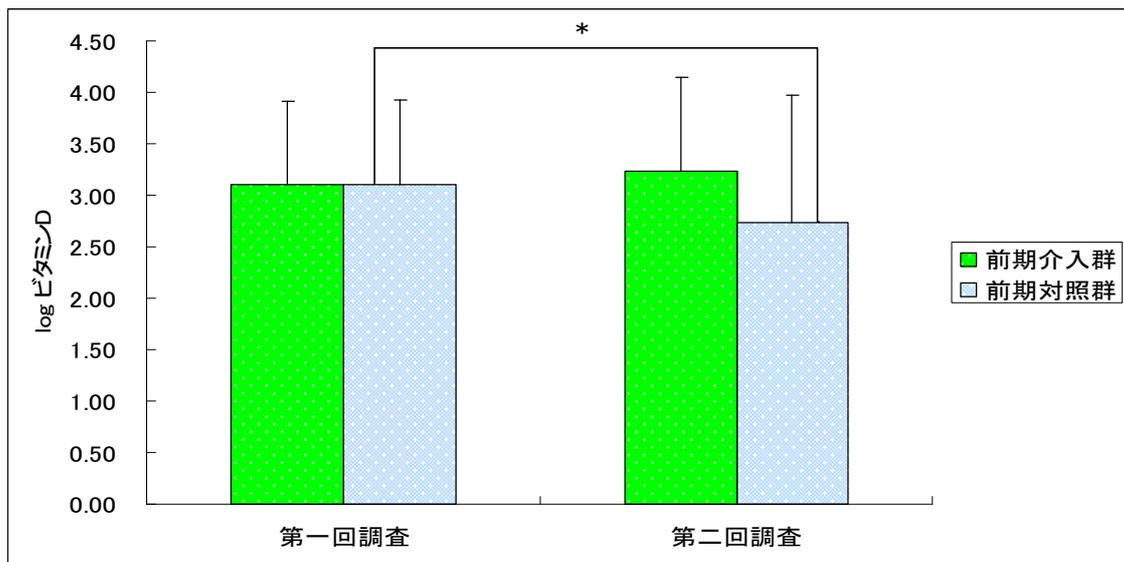
< ビタミン D >

ビタミン D の測定結果を、図 13-1 に示す。



< 図 13-1 ビタミン D の比較 >

反復測定による二元配置分散分析（時間×群）での検討により、交互作用が認められた。そこで、単純主効果の検定を行なったところ、前期対照群において、第一回調査と第二回調査の間に有意差が認められた（* $P < 0.05$ ）。しかし、標準偏差の影響が大きいことから、結果の検討をより適切に行うため、対数変換した値によるグラフを図 13-2 に示す。



< 図 13-2 対数変換後のビタミン D の比較 >

対数変換した値を用いて検討したところ、前期対照群における第一回調査（ 3.107 ± 0.812 ）と第二回調査（ 2.735 ± 1.239 ）の比較で、有意な減少が認められた（* $P < 0.05$ ）。なお、前期介入群における第一回調査（ 3.103 ± 0.809 ）と第二回調査（ 3.234 ± 0.913 ）の間に、有意差は認められなかった。

また、介入期間前後における全体の各測定項目の変化率による 2 変量相関係数を、表 5 に示す。

<表5 測定項目変化率による2変量相関係数>

		相関係数										
		BMI変化率	baPWV変化率	ABI変化率	hsCRP変化率	IL-6変化率	TNF- α 変化率	IL-1 β 変化率	MCP-1変化率	アディポネクチン変化率	IL-1ra変化率	ビタミンD変化率
BMI変化率	Pearsonの相関係数	1	-.057	-.266	.025	.042	.106	.020	-.006	-.076	-.069	-.486
	有意確率(両側)		.668	.042	.853	.752	.425	.883	.962	.567	.603	.000
	N	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59	59
baPWV変化率	Pearsonの相関係数	-.057	1	-.032	-.068	-.060	.317	-.219	-.024	-.149	-.070	.131
	有意確率(両側)	.668		.806	.603	.649	.014	.092	.858	.257	.597	.318
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
ABI変化率	Pearsonの相関係数	-.266	-.032	1	-.151	.010	-.047	-.064	-.014	-.085	-.200	.009
	有意確率(両側)	.042	.806		.250	.938	.720	.626	.913	.519	.126	.946
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
hsCRP変化率	Pearsonの相関係数	.025	-.068	-.151	1	.131	.002	.094	-.050	-.048	.473	-.083
	有意確率(両側)	.853	.603	.250		.318	.987	.475	.704	.717	.000	.530
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
IL-6変化率	Pearsonの相関係数	.042	-.060	.010	.131	1	.208	.152	-.082	-.069	.375	-.070
	有意確率(両側)	.752	.649	.938	.318		.111	.248	.532	.601	.003	.596
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
TNF- α 変化率	Pearsonの相関係数	.106	.317	-.047	.002	.208	1	.056	-.228	-.331	.275	.002
	有意確率(両側)	.425	.014	.720	.987	.111		.673	.080	.010	.033	.989
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
IL-1 β 変化率	Pearsonの相関係数	.020	-.219	-.064	.094	.152	.056	1	.015	.389	.270	-.050
	有意確率(両側)	.883	.092	.626	.475	.248	.673		.908	.002	.037	.703
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
MCP-1変化率	Pearsonの相関係数	-.006	-.024	-.014	-.050	-.082	-.228	.015	1	.084	-.095	-.021
	有意確率(両側)	.962	.858	.913	.704	.532	.080	.908		.521	.471	.876
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
アディポネクチン変化率	Pearsonの相関係数	-.076	-.149	-.085	-.048	-.069	-.331	.389	.084	1	.087	.044
	有意確率(両側)	.567	.257	.519	.717	.601	.010	.002	.521		.510	.740
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
IL-1ra変化率	Pearsonの相関係数	-.069	-.070	-.200	.473	.375	.275	.270	-.095	.087	1	-.017
	有意確率(両側)	.603	.597	.126	.000	.003	.033	.037	.471	.510		.898
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
ビタミンD変化率	Pearsonの相関係数	-.486	.131	.009	-.083	-.070	.002	-.050	-.021	.044	-.017	1
	有意確率(両側)	.000	.318	.946	.530	.596	.989	.703	.876	.740	.898	
	N	59	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60

相関係数は 5% 水準で有意 (両側)

相関係数は 1% 水準で有意 (両側)

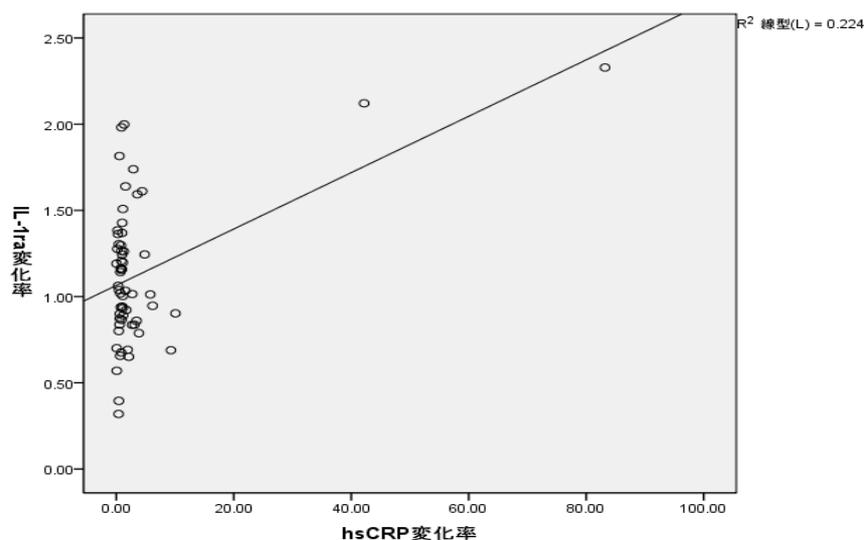
4. 考察

今回は健康な高齢者を対象として、前期介入期間前後における測定項目の変動を検証し、健康増進プログラムの介入効果に関する検討を行った。そのなかでも有意差を示した項目に関し、以下に考察する。

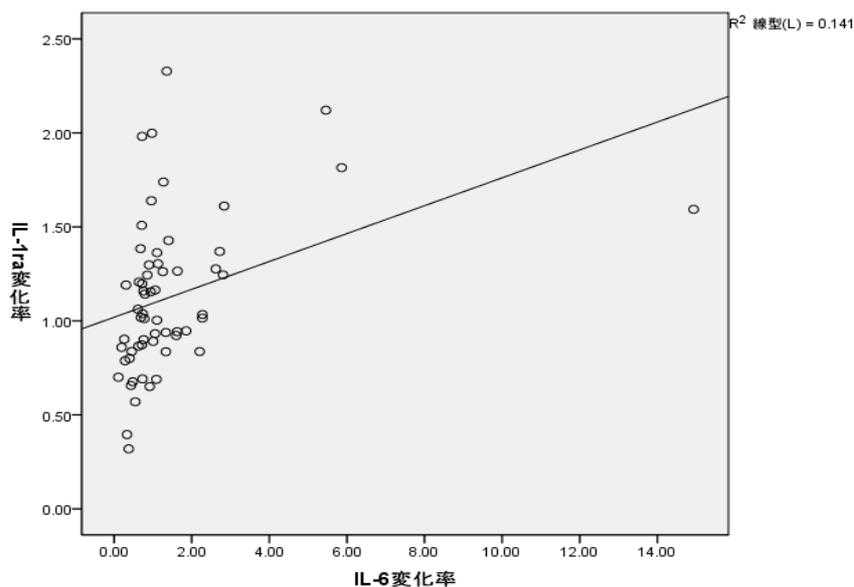
IL-6 は、第一回調査の時点では前期介入群と前期対照群との間に有意差は認められなかったが、第二回調査では有意差が示された ($P < 0.01$; 図 7)。これは測定結果において、前期介入群では減少傾向を示し、前期対照群では増加傾向を示したことによるものと推察される (表 4)。同様の結果を示したのが、同じく炎症マーカーとされている TNF- α である。TNF- α は、第一回調査と第二回調査それぞれにおいて、前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された (それぞれ、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$; 図 8)。これも測定結果において、前期介入群では減少傾向を示し、前期対照群では増加傾向を示したことによるものと推察される (表 4)。これらはいずれも、健康増進プログラムへの参加によって炎症マーカーの上昇が抑制されることを示す結果であり、抗炎症効果をもたらす可能性が示唆された。また、IL-1 β は、第一回調査と第二回調査それぞれにおいて、前期介入群と前期対照群の間に有意差があることが示された ($P < 0.01$ 、 $P < 0.01$; 図 9)。介入期間前後での有意な変動は見られていないが、測定結果において両群とも減少傾向を示した (表 4)。一方、IL-1ra も同様に、第一回調査と第二回調査での 2 群間の有意差が認められた (それぞれ、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$; 図 12)。介入期間前後での有意な変動は見られていないが、測定結果において両群とも増加傾向を示し、IL-1 β とは逆の結果となった (表 4)。

これまで示してきた IL-6、TNF- α 、IL-1 β は炎症作用を有し、特に TNF- α や IL-1 β は初期の炎症に重要であり、IL-6 を誘導すると考えられてい

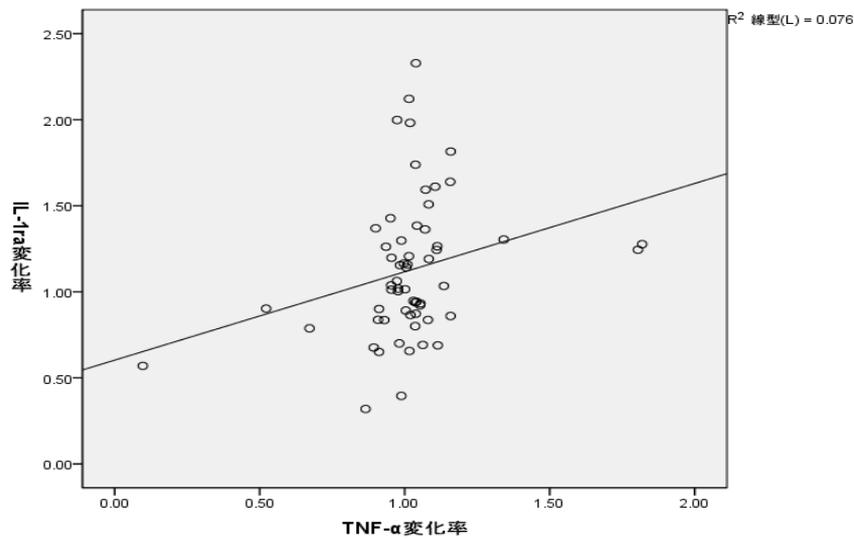
る。一方、IL-1ra は抗炎症作用を持つとされ、IL-1 β の持つ炎症性作用を抑制する因子であるが、TNF- α や IL-6 や hsCRP といった炎症マーカーの上昇によっても増加すると考えられている。こういった炎症マーカーと IL-1ra の関係について、hsCRP、IL-6、TNF- α 、IL-1 β それぞれにおいて Pearson の相関係数による弱い相関を示す傾向が認められた(図 14-1~4)。



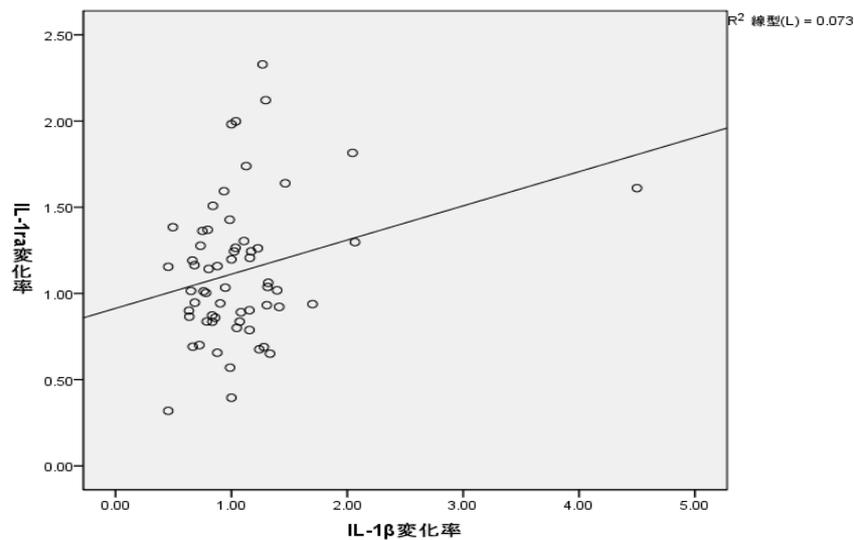
< 図 14-1 hsCRP 変化率と IL-1ra 変化率による散布図 >



< 図 14-2 IL-6 変化率と IL-1ra 変化率による散布図 >



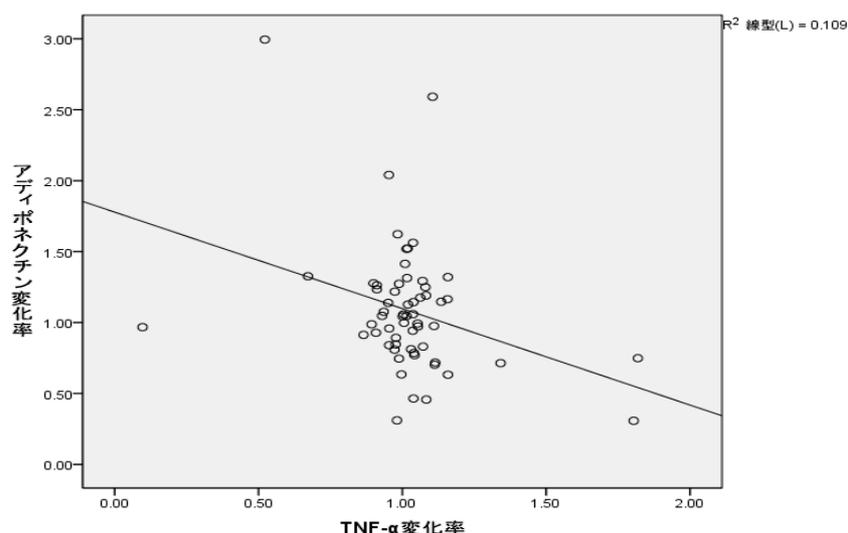
< 図 14-3 TNF- α 変化率と IL-1ra 変化率による散布図 >



< 図 14-4 IL-1 β 変化率と IL-1ra 変化率による散布図 >

hsCRP に関しては、外れ値による影響が大きく、有意な関係性は示されていない。しかし、IL-6、TNF- α 、IL-1 β の結果はいずれも、炎症マーカーの上昇に伴って抗炎症マーカーである IL-1ra の動員が増加する傾向を示唆している。また、介入期間前後の比較で IL-6 と TNF- α が同様の変

動傾向を示し、IL-1 β と IL-1ra が相反する変動傾向を示したことから、IL-1ra の抗炎症作用を受けて抑制されたのは IL-1 β であることが裏付けられたと考えられる。このことから、健康増進プログラムへの参加そのものが抗炎症効果をもたらし、IL-6 や TNF- α といった炎症マーカーに作用したことが推察される。また、TNF- α とアディポネクチンは肥大した脂肪細胞からの産生量が逆相関することが知られているが、Pearson の相関係数によって弱い逆相関を示す傾向が認められた(図 15)。これにより、健康増進プログラムによる抗炎症作用の機序に脂肪組織が関与していることが示唆された。



< 図 15 TNF- α 変化率とアディポネクチン変化率による散布図 >

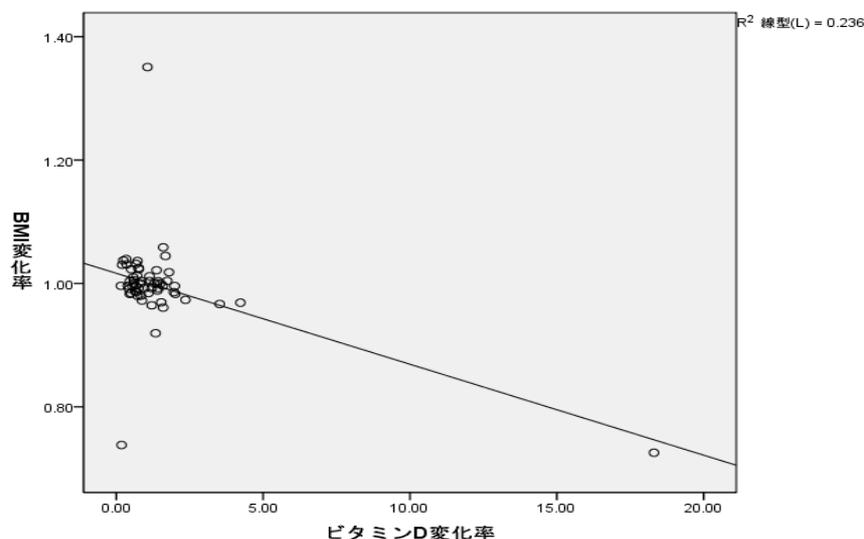
前期介入群において健康増進プログラムの前後で有意な増加を示した MCP-1 は、動脈硬化を進展させると考えられている因子である。血管内皮細胞や肥大した脂肪組織などから産生されるが、運動が抗肥満的に作用していると考えれば、脂肪細胞由来の分泌が増加した影響であるとは考えにくい。実際、有意差こそ出ていないものの、前期介入群では測定結果における BMI が介入期間前後で低下傾向を示している(表 4)。MCP-1

分泌の刺激となる炎症性サイトカインも、前期介入群では介入期間前後において、IL-6 や TNF- α の産生量増加が抑制されている可能性が示されている（図 7、8）。健康増進プログラムへの参加による MCP-1 の変動に関しては今後も検討を重ねる必要があるが、中強度の筋力トレーニングを中心とした運動による組織損傷や血流量の変化が影響している可能性はあるだろう。

これまで見てきたように、今回の検討では動脈硬化に関連する生化学的指標と生理学的機能・形態評価指標のいずれにおいても、健康増進プログラムへの参加が動脈硬化進展の抑制に効果的であることを有意に示す結果は得られなかった。そのため、運動トレーニングによる動脈硬化予防の機序についても、十分な検討には至らなかった。動脈硬化予防ガイドライン（2007年版）によると、推奨される運動については「有酸素運動を主とし、1日30分以上を週3回以上（できれば毎日）、または週180分以上を目指す。筋肉量が低下している高齢者の場合には、軽度のレジスタンス（筋力）トレーニングも有用である。」と示され、有酸素運動の重要性が強調されている¹⁶。それに対し、今回の運動教室では自重やゴムチューブを用いた中強度の筋力トレーニングが中心となったことから⁹³⁻⁹⁶、身体活動量の増加が動脈硬化予防に結びつかなかった可能性も考えられる。先行研究では、有酸素運動の介入により動脈硬化指標の改善が見られたという報告が多い⁹⁸⁻¹⁰²。筋力トレーニングのみの介入に関しては、動脈硬化指標には変化が見られない^{101, 103}、もしくは逆に動脈硬化指標を悪化させる可能性も示されている¹⁰⁴⁻¹⁰⁶。また、筋力トレーニングの後に有酸素運動を組み合わせることで、動脈硬化指標に改善がみられたとする報告もある^{106, 107}。高いQOLの実現と動脈硬化性疾患予防の双方を目的に行う運動トレーニングとして、高齢者にとってはどういっ

た内容が最適であるのか、今後検討を重ねる必要がある。

一方、前期介入期間前後における血中ビタミン D 濃度の変動に関しては、興味深い結果が得られた。ビタミン D は日光の作用で経皮的に合成されるが、日照時間の短くなる冬場には経皮的なビタミン D 合成は減少し、それに伴ってビタミン D の血中濃度も低下すると考えられる。本研究においても、前期対照群ではビタミン D の血中濃度が有意に減少しており、その原因として季節変動の影響は大きいと言える。それに対し、前期介入群ではビタミン D の減少が抑制されていることが示唆される。これは、健康増進プログラムに参加した効果と考えられる。なお、Pearson の相関係数によって、ビタミン D 変化率と BMI 変化率が弱い相関を示す傾向が認められたが、ビタミン D の外れ値による影響が大きく、有意な差は認められなかった (図 16)。



< 図 16 ビタミン D 変化率と BMI 変化率による散布図 >

これまでも、身体活動量と血中ビタミン D 濃度の関係を調査した観察研究はなされてきたが [91](#)、運動介入によってその変動を見たものはない。したがって、本研究の結果は、世界的なビタミン D 欠乏状態を改善

する取り組みや、運動や身体活動が血中ビタミン D 濃度を改善する機序の解明を進める上で、重要な知見となるだろう。また、本研究では前期介入群における変動が有意な増加を示すに至らなかったが、有意な変動を示さなかった点に関しては他の動脈硬化関連マーカーと同様であり、ビタミン D がこういったマーカーの調整に関与している可能性は否定できない。ビタミン D の抗炎症・抗動脈硬化作用を明らかにしていく上で、今後も検討していく必要がある。なお、動脈硬化関連指標として有力であり、先行研究にてビタミン D との関連が報告されている MMPs や TIMPs に関して [81](#)、今回は測定・検討するに至らなかった。この点に関しても、今後の課題となるだろう。

高齢者のビタミン D 欠乏の問題に関しては、前期介入群、前期対照群ともに、血中ビタミン D 濃度は十分な値とは言えない。先行研究において、ビタミン D 不足の基準は 30ng/mL にすべきと指摘されているが [68](#)、本研究の対象となった高齢者の多くがこの基準を満たしていないことが明らかになった。このことから、国内の高齢者の多くが同様に潜在的なビタミン D 欠乏状態にある可能性が伺える。ビタミン D 欠乏はがんや心血管疾患をはじめとした様々な疾患に関与していることが指摘されており、この問題を前により一層の危機感を持ち、解決に向けた取り組みを進めるべきであると考えられる。

Ⅲ. 結論

健康な高齢者を対象とした、中強度の筋力トレーニングを中心とする3ヶ月間の健康増進プログラムを実施した。プログラムへの参加によって炎症が改善する傾向が示唆されたが、今回の複合的な健康増進プログラムが動脈硬化予防に有用であるかについては、有意な結果を得ることができなかった。また、現時点では、運動トレーニングによる動脈硬化予防のアプローチがどういった機序で有効なのかは明らかにされていない。動脈硬化に関与するとされる関連因子は数多く報告されており、それらが複合的に病態進行に関わっていることは間違いない。したがって、今後も生化学的指標と生理学的機能・形態評価指標を幅広く検討し、診断と予防のための知見を広めていくことが重要である。

また、健康増進プログラムへの参加を通じた身体活動量の増加が血中ビタミンD濃度に与える影響を検討し、季節変動による減少を抑制する効果が示唆された。運動トレーニングが血中ビタミンD濃度にもたらす影響はこれまで検討が進められてこなかったが、健康増進プログラムへの参加によって血中ビタミンD濃度が上昇する可能性が示された。一方、潜在的なビタミンD欠乏は世界的に広まっていると考えられ、日本も例外ではない。この欠乏状態は特に高齢者に多く、がんや心血管疾患をはじめとした様々な疾患との関連が指摘されている。世界一の高齢社会である日本において、問題解決への取り組みは今後益々重要となり、本研究で得られた知見は有益となると考えられる。

IV. 謝辞

本論文の執筆に当たり、調査への参加から論文の執筆まで幅広くご指導くださいました主査の鈴木克彦先生、そして副査を快諾してくださいました坂本静男先生、樋口満先生に、心より感謝申し上げます。

また、研究の遂行から統計解析の指導まで、東京都健康長寿医療センター研究所・社会参加と地域保健研究チームの藤原佳典先生、桜井良太さんにはご懇篤なるご指導を賜りました。ここに、深謝の意を表します。

大学の研究室の皆さまには、測定や研究遂行のアドバイスをはじめ、様々な方面から研究活動・大学院生活を支えていただきました。深く感謝いたします。

大学院生活に理解を示し、あらゆる面で生活を支援してくださった家族に、心から感謝申し上げます。

そして、医学への志を支え、全力で応援してくれた友人に、敬意と感謝の意を表します。

V. 引用文献

1. 財団法人 厚生統計協会. 人口の動向 日本と世界 —人口統計資料集— 2010; 2010.
2. 新開省二. 高齢者の疫学からみたアンチエイジングのエビデンス. アンチ・エイジ医. 2010; **6(5)**: 666-72.
3. 池添冬芽, 坪山直生. 加齢と身体活動・体力. 日臨. 2009; **67(増刊号 2)**: 199-205.
4. 財団法人 厚生統計協会. 人口動態統計月報(概数) 平成 21 年 12 月分(年計含む); 2010.
5. 財団法人 厚生統計協会. 人口動態統計月報(概数) 平成 22 年 6 月分; 2010.
6. 高波嘉一, 川合ゆかり, 下光輝一. 身体活動と動脈硬化症. 日臨. 2009; **67(増刊号 2)**: 560-9.
7. 上月正博. 脳血管障害. 日臨. 2009; **67(増刊号 2)**: 276-83.
8. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; **340(2)**: 115-26.
9. Heistad DD. Unstable coronary-artery plaques. N Engl J Med. 2003; **349(24)**: 2285-7.
10. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; **27(1)**: 15-26.
11. 藤沼宏彰. 糖尿病. 日臨. 2009; **67(増刊号 2)**: 247-52.
12. 熊原秀晃, 田中宏暁, 清永明. 高血圧. 日臨. 2009; **67(増刊号 2)**: 260-6.
13. Edwards KM, Ziegler MG, Mills PJ. The potential anti-inflammatory benefits of improving physical fitness in hypertension. J Hypertens. 2007; **25(8)**: 1533-42.

14. 東幸仁. 脂質異常症. 日臨. 2009; **67**(増刊号 2): 284-9.
15. 佐藤祐造. 肥満症. 日臨. 2009; **67**(増刊号 2): 241-6.
16. 日本動脈硬化学会. 動脈硬化予防ガイドライン 2007 年版; 2007.
17. 吉村昭彦, 武藤剛. サイトカインと免疫応答. 臨検. 2010; **54**(6): 577-84.
18. 杉山正悟, 菅村公一, 野崎俊光. 冠動脈疾患における炎症の意義. 最新医. 2008; **63**(8): 1535-43.
19. 佐藤勇一郎, 浅田祐士郎. 冠動脈プラークの病理. *medicina*. 2010; **47**(9): 1535-7.
20. 小菅雅美, 木村一雄. 高感度 CRP. 最新医. 2008; **63**(8): 1574-80.
21. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; **111**(25): 3481-8.
22. 平瀬徹明, 野出孝一. 血管炎症によるプラークの形成・破綻と急性冠症候群. 動脈硬化予防. 2009; **8**(3): 5-8.
23. 副島弘文, 岸川秀樹, 小川久雄. 可溶型接着分子. 最新医. 2008; **63**(8): 1588-93.
24. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008; **54**(1): 24-38.
25. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005; **115**(12): 3378-84.
26. 中村治雄, 山下毅. 高感度 CRP による心血管イベント発症リスク診断. 日臨. 2002; **60**(5): 916-21.
27. 久保木幸司, 芳野原. 高感度 CRP. 臨検. 2004; **48**(11): 1299-305.
28. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation

- in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; **350**(14): 1387-97.
29. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; **352**(1): 20-8.
 30. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2007; **49**(21): 2129-38.
 31. 倉林正彦. 冠動脈壁における不安定プラーク形成の分子メカニズムとその制御. *日臨.* 2002; **60**(5): 845-8.
 32. 押田芳治. 身体活動と内分泌・代謝. *日臨.* 2009; **67**(増刊号 2): 48-54.
 33. 西本憲弘. 抗 IL-6 受容体抗体療法. *臨検.* 2010; **54**(6): 659-64.
 34. 倉林正彦. 炎症マーカーと動脈硬化. *動脈硬化予防.* 2009; **8**(3): 42-7.
 35. 高橋将文, 池田宇一. 炎症性サイトカインの有用性—心血管イベント予測マーカー. *医のあゆみ.* 2008; **224**(5): 359-63.
 36. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; **112**(12): 1796-808.
 37. 堀内裕紀, 三宅一徳. 運動と骨格筋由来のサイトカイン. *臨スポーツ医.* 2009; **26**(9): 1119-26.
 38. 大村寛敏, 代田浩之. 炎症と冠動脈硬化症. *心臓リハ.* 2010; **15**(2): 224-31.
 39. 神崎恒一. サイトカインと成長因子. *動脈硬化予防.* 2009; **8**(3): 24-30.
 40. 松島綱治. 注目されるケモカイン, ケモカイン受容体とその応用. *臨検.* 2010; **54**(6): 637-43.
 41. Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, Morel CR, Subramanian

- V, Mukundan L, et al. Macrophage-specific PPAR gamma controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007; **447**(7148): 1116-20.
42. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa KI, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006; **116**(6): 1494-505.
43. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; **107**(12): 1579-85.
44. 勝田省吾. プラークの脆弱化とマトリックスメタロプロテアーゼ. *脈管学*. 2003; **43**(11): 699-705.
45. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases - Structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003; **92**(8): 827-39.
46. 王克鏞, 谷本昭英, 笹栗靖之. 細胞外マトリックスと動脈硬化. *産業医大誌*. 2010; **32**(2): 195-203.
47. 高木康. 動脈硬化性疾患から心疾患へのマルチ・バイオマーカー. *生物試料分析*. 2009; **32**(2): 113-20.
48. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008; **118**(9): 2992-3002.
49. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; **24**(1): 29-33.
50. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin

- and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; **116**(7): 1784-92.
51. 津田直人, 菅波孝祥, 小川佳宏. 内分泌器官としての脂肪組織とメタボリックシンドローム. *臨検*. 2010; **54**(6): 665-9.
 52. 大塚文之. アディポサイトカインと炎症・冠動脈疾患—アディポネクチンを中心に—. *最新医*. 2008; **63**(8): 1581-7.
 53. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*. 2004; **109**(17): 2046-9.
 54. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003; **107**(5): 671-4.
 55. Kojima S, Funahashi T, Maruyoshi H, Honda O, Sugiyama S, Kawano H, et al. Levels of the adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, have a close relationship with atheroma. *Thromb Res*. 2005; **115**(6): 483-90.
 56. Isoda K, Ohsuzu F. The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism. *J Atherosclero Thromb*. 2006; **13**(1): 21-30.
 57. 日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会, editor. アンチエイジング医学の基礎と臨床: メジカルビュー社; 2008.
 58. 吉田雅伸, 富山博史, 山科章. 動脈硬化に対するバイオマーカー・ストラテジー. *医のあゆみ*. 2008; **224**(5): 334-8.
 59. 田中弘文, 菅原順. 身体活動と中心動脈. *日臨*. 2009; **67**(増刊号 2): 16-21.
 60. 高橋昭光, 山田信博. 炎症マーカーCRP は動脈硬化の治療ターゲットとな

りうるのか？. 内科. 2009; **104**(4): 764-6.

61. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*. 1990; **336**(8708): 129-33.
62. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, et al. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol*. 1992; **19**(1): 34-42.
63. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1993; **22**(2): 468-77.
64. Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994; **89**(3): 975-90.
65. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998; **280**(23): 2001-7.
66. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clin Sci*. 2007; **112**(11-12): 543-55.
67. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum

- C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**(10): 1563-9.
68. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; **357**(3): 266-81.
69. 西澤良記, editor. ビタミン D と腎: 医薬ジャーナル社; 2010.
70. 岡野登志夫, editor. ビタミン D と疾患: 医薬ジャーナル社; 2000.
71. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004; **291**(16): 1999-2006.
72. Suzuki T, Kwon J, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res*. 2008; **23**(8): 1309-17.
73. 満尾正. ビタミン D3 欠乏症の診断と治療. *アンチ・エイジ医*. 2010; **6**(2): 226-9.
74. 荒井秀典. メタボリックシンドローム. *日老医誌*. 2010; **47**(5): 412-4.
75. Wang SH. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev*. 2009; **22**(2): 188-203.
76. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol*. 2009; **160**(6): 965-71.
77. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009; **124**(3): E371-9.
78. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*.

- 2008; **117**(4): 503-11.
79. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; **168**(12): 1340-9.
 80. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; **57**(9): 1595-603.
 81. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002; **95**(12): 787-96.
 82. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2009; **120**(8): 687-98.
 83. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, Miller ER, Appel LJ, Araneta MR, et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009; **207**(2): 585-90.
 84. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; **18**(2): 613-20.
 85. Komine M, Watabe Y, Shimaoka S, Sato F, Kake K, Nishina H, et al. The

- action of a novel vitamin D-3 analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes. *Arch Dermatol Res.* 1999; **291**(9): 500-6.
86. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced pro-inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine.* 2009; **45**(3): 190-7.
87. Rostkowska-Nadolska B, Sliupkas-Dyrda E, Potyka J, Kusmierz D, Fraczek M, Krecicki T, et al. Vitamin D derivatives: calcitriol and tacalcitol inhibits interleukin-6 and interleukin-8 expression in human nasal polyp fibroblast cultures. *Adv Med Sci.* 2010; **55**(1): 86-92.
88. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; **83**(4): 754-9.
89. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm-Lond.* 2008; **5**: 10.
90. Jorde R, Sneve M, Torjesen PA, Figenschau Y, Goransson LG, Omdal R. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine.* 2010; **50**(2): 175-80.
91. Scragg R, Camargo CA. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J*

- Epidemiol. 2008; **168**(6): 577-86.
92. 鈴木隆雄, 大淵修一, editors. 指導者のための介護予防完全マニュアル: 財団法人 東京都福祉保健財団; 2004.
 93. Suzuki T, Kim H, Yoshida H, Ishizaki T. Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab.* 2004; **22**(6): 602-11.
 94. Kim H, Suzuki T, Yoshida Y, Yoshida H. Effectiveness of multidimensional exercises for the treatment of stress urinary incontinence in elderly community-dwelling Japanese women: a randomized, controlled, crossover trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007; **55**(12): 1932-9.
 95. Kim H, Yoshida H, Suzuki T. The effects of multidimensional exercise on functional decline, urinary incontinence, and fear of falling in community-dwelling elderly women with multiple symptoms of geriatric syndrome: a randomized controlled and 6-month follow-up trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011; **52**(1): 99-105.
 96. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JCT. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2008; **56**(12): 2234-43.
 97. 金憲経, 吉田英世. 転倒予防体操のアクティビティ: ひかりのくに株式会社; 2006.
 98. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation.* 2000; **102**(11): 1270-5.
 99. Kakiyama T, Sugawara J, Murakami H, Maeda S, Kuno S, Matsuda M.

- Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; **37**(2): 267-71.
100. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens.* 2005; **19**(5): 401-6.
101. Casey DP, Pierce GL, Howe KS, Mering MC, Braith RW. Effect of resistance training on arterial wave reflection and brachial artery reactivity in normotensive postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol.* 2007; **100**(4): 403-8.
102. Tabara Y, Yuasa T, Oshiumi A, Kobayashi T, Miyawaki Y, Miki T, et al. Effect of acute and long-term aerobic exercise on arterial stiffness in the elderly. *Hypertens Res.* 2007; **30**(10): 895-902.
103. Yoshizawa M, Maeda S, Miyaki A, Misono M, Saito Y, Tanabe K, et al. Effect of 12 weeks of moderate-intensity resistance training on arterial stiffness: a randomised controlled trial in women aged 32-59 years. *Br J Sports Med.* 2009; **43**(8): 615-8.
104. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation.* 2004; **110**(18): 2858-63.
105. Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, Farrar RP, Beckwith KA, Todd JS, et al. Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens.* 2005; **18**(7): 930-4.
106. Kawano H, Tanaka H, Miyachi M. Resistance training and arterial

- compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens.* 2006; **24**(9): 1753-9.
107. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Combined aerobic and resistance training and vascular function: effect of aerobic exercise before and after resistance training. *J Appl Physiol.* 2007; **103**(5): 1655-61.