

長寿医療研究開発費 2023年度 総括研究報告（総合報告）

サルコペニアバイオマーカーの同定（21-44）

主任研究者 細山 徹 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（副部長）

研究要旨

サルコペニアに対する予防法や治療法の開発は、健康寿命延伸を目指す我が国において喫緊の課題である。しかし本疾患は、臨床病態を的確に表すバイオマーカーや疾患発症や増悪化を予測するバイオマーカーが同定されていない。本研究では、臨床検体や実験動物、ヒト培養細胞等の様々な技術を駆使して、サルコペニアバイオマーカーを同定することを目的として研究を進めた。その結果として、例えば、サルコペニア疾患バイオマーカーとしてビタミンDを同定し、さらに、ビタミンD欠乏が近い将来のサルコペニア発症と関連する可能性を示した。また、バイオマーカー候補であるビタミンDの作用機構の一つとして、筋内脂肪化との関りについて明らかにした。これ以外にも、血液トランスクリプトーム解析の臨床情報との統合、筋萎縮関連因子の探索、Phase angleの有用性の検討、などの多角的アプローチから興味深い結果を得た。今後は、得られた個々の結果・情報を統合したオミクス解析を実施することで、より精度の高いサルコペニアバイオマーカーが同定されることが期待される。

主任研究者

細山 徹 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（副部長）

分担研究者

重水 大智 国立長寿医療研究センター バイオインフォマティクス研究部（部長）

松井 康素 国立長寿医療研究センター ロコモフレイルセンター（センター長）

渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

竹村 真里枝 国立長寿医療研究センター ロコモフレイルセンター（医長）

研究期間 2021年4月1日～2024年3月31日

A. 研究目的

健康長寿社会の実現を標榜する我が国において、加齢に伴う骨格筋減弱症であるサルコペニアの予防や進行抑制は極めて重要な課題である。しかし、サルコペニアの病態生理

は明らかになっておらず、また高齢者特有の背景因子の複雑さも相まって関連研究が順調に進展しているとは言い難い。一方、サルコペニア同様に治療法が確立していない認知症では、血液から得られる DNA 変異、遺伝子・タンパク質発現情報等から早期発症を予測するバイオマーカーの探索が盛んに行われ、実際 NCGG からアルツハイマー病発症の予測バイオマーカー候補分子が報告されている (Nakamura *et al.*, *Nature*. 2018; Shigemizu *et al.*, *Commun Biol.* 2019, Shigemizu *et al.*, *Alzheimers Res Ther.* 2020)。

現状、サルコペニアの発症あるいは症状を予測し得るバイオマーカーの同定には至っていないが、PubMed による文献検索では総説も含め 800 件以上ヒットすることから、その注目度は高い。また、疾患関連性を証明するに至っていないが、ヒト骨格筋組織における chronological な DNA メチル化パターンに関する報告や (Voisin *et al.*, *JCSM* 2020)、ヒスパニックと非ヒスパニックを対象とした GWAS 解析による筋肉量に関わる *ACVR2B* 遺伝子変異の報告 (Klimentidis *et al.*, *Med Sci Sports Exerc.* 2016) から、今後ゲノムデータからサルコペニアの予測・診断に関与するリスク因子が同定される可能性は十分考えられる。しかし、高齢者の背景疾患（後期高齢者の 8 割以上で何らかの疾患を抱えている：東京都健康長寿医療センターの報告）やヒトの遺伝的多様性などを加味すると、サルコペニアのバイオマーカーを同定するには、単純化した非臨床実験系と高齢者検体を使った実験系を融合した、臨床情報、ゲノム情報、液性因子、および筋病理などの多層オミクス解析が重要である。

本研究では、「サルコペニアバイオマーカーの同定」を目指し、①遺伝的影響の小さい純系マウスの組織サンプルを用いた加齢性変動因子の同定 (細山)、②サルコペニア患者の血液・骨格筋検体を用いた遺伝子・タンパク質発現解析 (重水・竹村)、③臨床的側面からのバイオマーカー探索 (松井)、④ *in vitro* サルコペニアモデルの構築と疾患関連因子の同定 (渡邊)、などを組み合わせた解析を行う。多角的研究アプローチにより得られた様々な情報からサルコペニアバイオマーカーの同定に結び付くと期待される。

B. 研究方法

1) 老化骨格筋特異的変動遺伝子の同定

1-1 : マウス骨格筋からの RNA 抽出

国立長寿医療研究センターエイジングファーム (動物実験施設内) より 28 ヶ月齢オスマウス、日本 SLC より 2 ヶ月齢オスマウスをそれぞれ購入し、1 週間の環境馴化後に屠殺し前脛骨筋を切除した。切除した前脛骨筋は液体窒素で瞬間凍結し、使用時まで -80°C 保存した。凍結前脛骨筋からの RNA 抽出には、TRI-reagent (MRC 社) および Direct-Zol RNA miniprep kit (Zymo Research 社) を用いた。抽出した RNA 1µg を RNA-sequencing (RNA-seq) 解析に供した。

1-2 : RNA-seq 解析

マウス骨格筋から抽出したトータル RNA の RNA-seq 解析は、株式会社生物技研に外注し行った。解析には 2 ヶ月齢・28 ヶ月齢マウスともに 3 匹ずつを用い、シーケンシングで得られたデータについては、iDEGES による正規化後に edgeR/DESeq を用いて発現変動遺伝子を同定した。発現変動解析の結果から同定された遺伝子が、どのような代謝系に関わっているのかについては KEGG を用いたパスウェイ解析を用いて可視化した。また、発現変動遺伝子の GO term について、出現頻度の比較と Fisher 検定による有意差検定による発現変動遺伝子の Gene Ontology 解析を実施した（解析は全て外注）。

1-3 : 空間トランスクリプトーム解析

マウス骨格筋（速筋）の凍結切片を作製し、Visium 空間トランスクリプトーム解析キット（10x genomics 社）により、筋切片上での遺伝子発現変動について検証した。

2) 血中サルコペニアバイオマーカーの探索

2-1 : 臨床検体の解析

国立長寿医療研究センター整形外科で、膝関節置換術を施術した患者から採取した内側広筋の凍結切片を用いて筋線維径を測定し、測定値と筋線維径と血中 25OHD 量との相関性について検討した。内側広筋薄切凍結切片を用いて抗ラミニン抗体（シグマ社）と抗 type I 線維抗体（ミリポア社）の共染色をした後に、遅筋線維と速筋線維の面積を Image-J を用いて計測することで、それぞれの筋線維タイプの横断面積（CSA）を算出した。

2-2 : NILS-LSA データの解析

国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）の第五期および第七期のデータを用いて、血中ビタミン D 値と筋力およびサルコペニア発症率についての解析を行った。第五期・第七期に登録されている 1919 人の中から、ビタミン D 値未測定、喫煙歴、活動性、アルコール・ビタミン摂取歴、Steps per day を除外基準として 1653 人を抽出し、その中でビタミン D 欠乏群（433 人）とビタミン D 正常群（1220 人）に群分けした。ここからさらに propensity score matching によりビタミン D 欠乏群（384 人）とビタミン D 正常群（384 人）を抽出し解析を行った。

3) 遺伝子組換えマウスを用いたビタミン D の作用機序の解明

3-1 : 成熟筋線維特異的 *Vdr* 欠損マウスの解析

昨年度に作出した成熟筋線維特異的 *Vdr* 欠損 (*Vdr*^{mcKO}) マウスから骨格筋を採取し、凍結薄切筋切片を用いて、筋線維径、筋線維タイプ、骨格筋幹細胞数、筋核ドメインサイズなどについての組織学的解析を行った。組織学的解析には、抗ラミニン抗体（筋線維径、幹細胞数、筋核ドメインサイズ）、抗 MHC 抗体（筋線維タイプ）、抗カルシトニン受容体抗

体（骨格筋幹細胞数）などの特異抗体を用い、核染色は DAPI を使用した。さらに、*Vdr^{mcKO}* マウス骨格筋における Ca^{2+} -ATPase 活性を測定し、 Ca^{2+} 取り込み能を検証した。

3-2：骨格筋内非筋細胞に対するビタミン D の作用

抗 Sca-1 抗体とマイクロビーズを用いて、マウス後肢骨格筋から間葉系前駆細胞を単離し、ビタミン D 受容体発現を遺伝子・タンパク質レベルで確認した。間葉系前駆細胞の増殖能に対するビタミン D の作用を検証するために、マウス骨格筋から単離した間葉系前駆細胞にビタミン D (100nM) を添加し、24 時間後に細胞増殖マーカーである Ki67 の遺伝子発現と EdU 取り込み能について検証した。

(倫理面への配慮)

当センター倫理・利益相反委員会の承認（認証番号 1557）を受け、1964 年のヘルシンキ宣言とその後の改正で定められた倫理基準に従って実施された。参加者全員から書面によるインフォームド・コンセントを得て研究を遂行した。

遺伝子組換え実験については、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターにおける遺伝子組換え実験安全規程に従って行い（遺 2-7、5-4）、また、動物実験に際しては国立研究開発法人国立長寿医療研究センター動物実験規則に従って行った（動 4-15、4-16、5-7、5-8）。特に動物実験時の苦痛軽減措置には十分な配慮をもって行った。

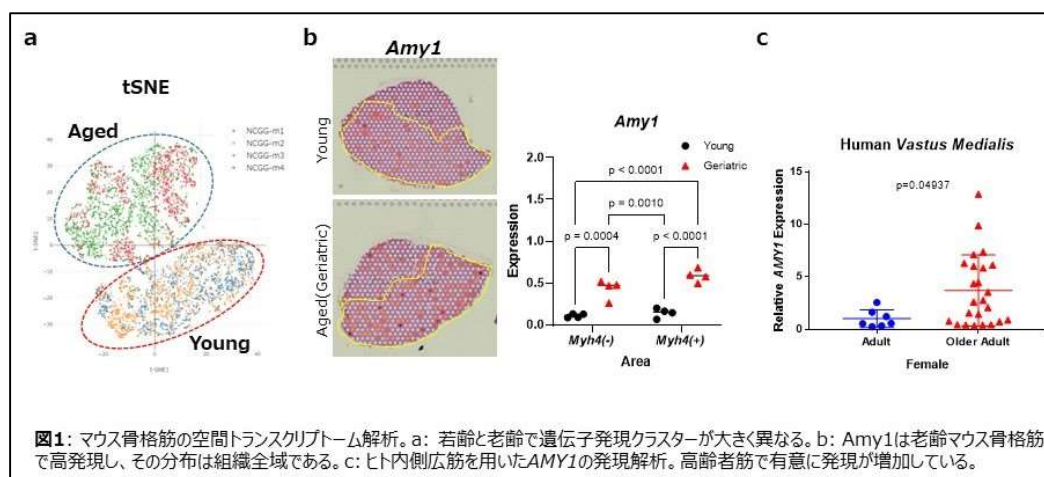
C. 研究結果

1) 老化骨格筋特異的変動遺伝子の同定（細山）

若齢マウス（2 ヶ月齢）と老齢マウス（28 ヶ月齢）の骨格筋を用いてトランスクリプトーム解析（RNA-sequencing）を行ったところ（主任研究者：細山）、骨格筋内でおおよそ 600 個の遺伝子が加齢性変動することが明らかになった（老化骨格筋で発現増加する遺伝子おおよそ 200 個、発現減少する遺伝子おおよそ 400 個を同定した）。また、同時に行ったパスウェイ解析などの結果から、加齢に伴い細胞外マトリックスなどの細胞構成成分に関連する経路が増減すること、炎症に関わる経路（IL-2 など）やプロテアーゼ関連経路（NEDD8 など）が増加することなどが明らかとなった。これらの結果は、加齢により骨格筋のリモデリングが生じていることを強く示唆しており、マイオカインをはじめとする様々な液性因子群の加齢性変動が推察される。また、骨格筋内で生じる特徴的な遺伝子発現変動の一つとして、カルノシン合成経路に関わる *Gad11* や *Slc15* などがそれぞれ減少および増加していることが挙げられる。最近の報告では、GADL1 がカルノシンの構成因子である β -アラニンの代謝に必須であること、SLC15 が β -アラニンの筋内取り込みのトランスポーター分子として機能することなどが示されている（Mahootch *et al.*, *Science Advances*. 2020）。それ故に本研究で得られた知見は、老化した骨格筋では何らかの理由による GADL1 の減

少とそれに伴うβ-アラニンおよびカルノシンの産生低下、さらに SLC15 の発現亢進による血中β-アラニンの筋内供給の促進が生じていることを示唆している。またカルノシンやβ-アラニンは、経口摂取などによる筋力発揮や運動機能向上への効果が示されていることから (Sale *et al.*, *Amino Acid*. 2010)、高齢者で認められる筋力低下と GADL1 や SLC15 の増減との関連性、すなわち、加齢による骨格筋でのカルノシン合成経路の阻害により筋力低下が誘導される可能性がある。

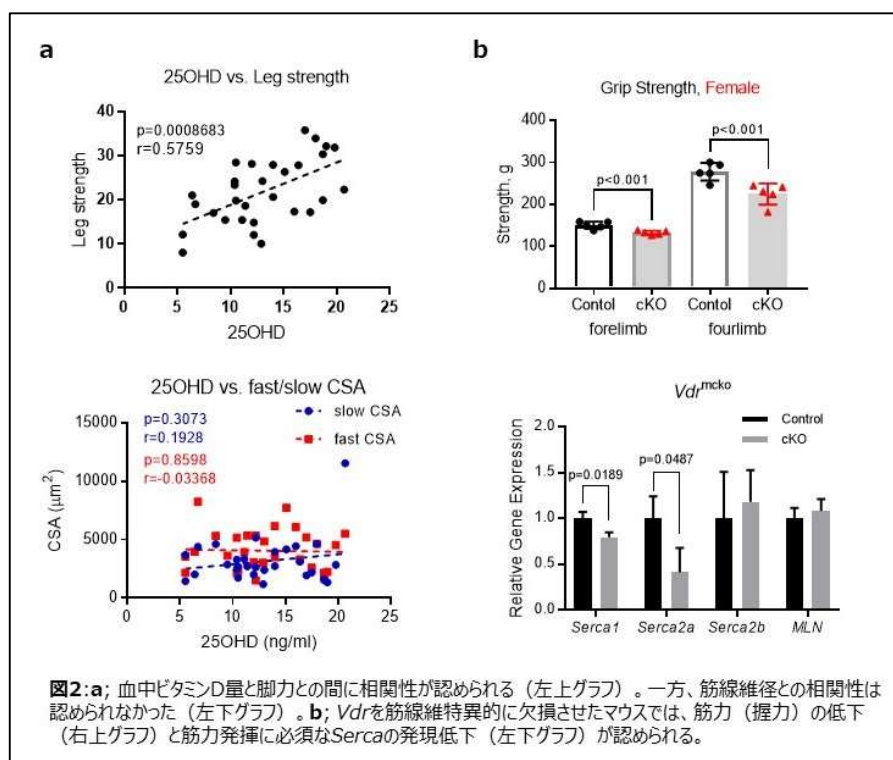
さらに 2023 年度には、マウス骨格筋組織を用いた新たな試みとして、若齢マウスと老齢マウスの骨格筋凍結切片を用いた“空間トランスクリプトーム解析”を実施した。先に行った従来のトランスクリプトーム解析は、膨大な遺伝子発現情報が得られるものの空間(発現部位)情報に乏しく、加齢による遺伝子発現変動が組織内でどのように進行していくかがわかりにくい。そこで、従来のトランスクリプトーム解析と空間情報が得られる空間トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、より確度の高い加齢変動性遺伝子が同定できることを期待し、新たに本実験系を導入した。結果として、数百に及ぶ遺伝子の発現変動を組織内分布情報と共に得ることができ、老齢と若齢のそれぞれで異なる遺伝子発現クラスターを有することなどを明らかにした (図 1a)。さらに本解析により、老齢マウス骨格筋において *Amy1* が発現増加し、その発現分布が組織全体に渡ることを見出した (図 1b)。ヒト筋組織を用いた qPCR 解析においても、高齢者骨格筋において *AMY1* が有意に発現増加していることから、サルコペニアの病態生理に何らかの関わりがあることが推察される (図 1c)。*Amy1* はαアミラーゼをコードすることから、骨格筋で産生されたアミラーゼが血中に分泌され、マイオカインとして遠隔臓器に働く可能性や、サルコペニアバイオマーカーとしての可能性が考えられる。現在、患者血液検体を用いてこれらの可能性についての検証を進めている。



2) 血中サルコペニアバイオマーカーの探索

—筋力低下の予測因子としてのビタミンDの可能性—

本研究では、NCGG のロコモフレイルセンター（分担研究者：松井）、整形外科（研究協力者：酒井義人部長）、および老化疫学研究部（研究協力者：大塚礼部長）と共同で（あるいは研究協力を仰ぎ）、臨床データ、骨格筋の組織学的解析、NILS-LSA データ、基礎研究（主任研究者：細山）を組み合わせることにより、血中ビタミン D がサルコペニアバイオマーカーとなり得るかについての検討も行っている。これまでのところ、臨床データ



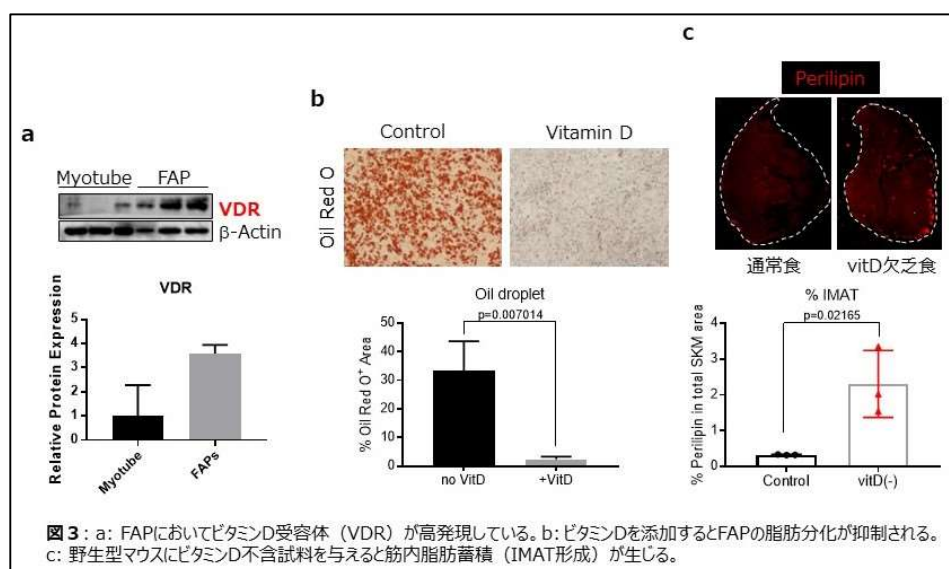
とヒト骨格筋の組織学的解析の横断的検討から、「血中ビタミン D 量と筋力との間に相関性」があること（図2-a）、さらに、NILS-LSA データを用いた短期（第5期～第7期）の縦断疫学調査ではあるが、血中ビタミン D 欠乏者は4年後に

有意な筋力低下を示すこと、新規のサルコペニア発生率が増加すること、などの知見を得ることが出来た（表1）。また、これら臨床検体での解析結果を裏付けるために、ビタミン D 受容体（*Vdr*）を成熟筋線維のみで欠損させたコンディショナルノックアウトマウス（*Vdr*^{mcko} マウス）を新たに作出し、その表現型解析を進めた。その結果、*Vdr*^{mcko} マウスにおける有意な筋力低下と、筋収縮に関連する SERCA（筋小胞体 Ca²⁺-ATPase）遺伝子の発現低下を認めた（図2-b）。一方、*Vdr*^{mcko} マウスでは筋量（筋線維径や筋重量）に変化は認めなかった。これらヒト（NILS-LSA の縦断疫学データ解析）および遺伝子組換えマウスを用いた研究で得られた結果は、ビタミン D が成熟筋線維の筋力発揮に重要な働きすること、さらに、血中ビタミン D の低下（欠乏）が高齢者の筋力低下とサルコペニア発症を誘導することを示している。今後長期的な検証が必要ではあるが、血中ビタミン D は将来的な筋力低下とサルコペニア発症のバイオマーカーの一つとなり得ることを示している。本研究の成果は、老年学の専門学術誌である *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 誌上で発表した（Mizuno, [Hosoyama et al., 2022](#)）。

表 1：血中ビタミン D 量欠乏者と非欠乏者の 4 年後（5 期から 7 期）の筋力とサルコペニア発症率の比較

		Vitamin D non-deficient	Vitamin D deficient	P value
		384	384	
Grip 7 th (kg)		28.55 ±9.14	27.83 ±9.25	0.278
ASM 7 th (kg)		16.67 ±4.24	16.37 ±3.99	0.307
SMI 7 th (kg/m ²)		6.55 ±1.13	6.48 ±1.03	0.367
△Grip		-1.13 ±2.47	-1.55 ±2.47	0.019
△ASM		-0.01 ±0.74	-0.05 ±0.79	0.423
△SMI		0.02 ±0.29	0.02 ±0.29	0.743
Sarcopenia classification 7 th (%)	Normal	266 (69.3)	263 (68.5)	0.299
	Dynapenia	26 (6.8)	29 (7.6)	
	Presarcopenia	75 (19.5)	64 (16.7)	
	Sarcopenia	14 (3.6)	26 (6.8)	
	Severe sarcopenia	3 (0.8)	2 (0.5)	
New sarcopenia (%)		5 (1.3)	15 (3.9)	0.039

さらに 2023 年度には、筋内脂肪浸潤 (IMAT) の起源細胞である間葉系前駆細胞 (FAP) においてビタミン D 受容体 (VDR) が高発現していることを発見し (図 3 a)、ビタミン



D が FAP の脂肪化を抑制する働きがあること (図 3 b)、ビタミン D 欠乏や FAP におけ

るビタミン D シグナル阻害が IMAT 形成を引き起こすこと (図 3c)、などを培養細胞やマウスの実験系を用いて明らかにした。これらの結果は、我々がこれまでに示してきた筋線維に対する作用 (筋力発揮への寄与) に加えて、ビタミン D が IMAT 形成に直接関わることを示す極めて重要な知見である。近年、IMAT 形成が筋質低下に影響を及ぼすことが示されていることから、本研究成果は、高齢者で頻発するビタミン D 量低下が骨格筋の“機能的な質の低下”のみならず“形態的な質の低下”を引き起こす可能性を示しており、サルコペニアの病態生理解明に結び付くとともに、ビタミン D のサルコペニアバイオマーカーとしての有用性を示した我々のこれまでの研究成果をさらに強固にするものである。研究成果の一部を国際学会 (IAGG-AOR2023) および国内学会 (日本サルコペニア・フレイル学会) で発表し、それぞれ Outstanding Poster Presentation Award と優秀演題賞を受賞した。本研究の成果の一部は国際学術誌に掲載された ([Hosoyama et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024](#))。

D. 考察と結論

ビタミン D およびそのシグナル伝達経路は、古くから骨格筋への直接的な作用が指摘されてきたが ([Hosoyama et al., Nutrients. 2020](#), など)、その詳細な分子機構は明らかではなかった。我々は、ヒト臨床検体での解析 (臨床情報と凍結切片解析データの組み合わせ)、疫学データ解析 (NILS-LSA データセット)、遺伝子組換え動物を用いた基礎研究 (新たなビタミン D 受容体欠損マウスの作出)、などの多面的な解析から、ビタミン D がカルシウム依存性 ATPase (SERCA) の発現制御を介して筋力発揮に寄与すること (基礎研究)、また、血中ビタミン D 欠乏者が将来的に筋力低下に陥りやすく (ヒト縦断研究)、サルコペニアの新規発生率も増加することを明らかにした ([Mizuno, Hosoyama et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022](#))。今後も長期的な検証が必要ではあるが、筋力低下は骨格筋の老化過程において筋量低下に先んじて生じることから ([Cruz-Jentoft and Sayer. Lancet. 2019](#))、血中ビタミン D 量がサルコペニア発症の早期予測因子 (バイオマーカー) の一つとなる可能性がある。また、バイオマーカー探索では背景の分子機構について後付けの推論になりがちだが、本研究では遺伝子組換えマウスを新たに作出して、骨格筋におけるビタミン D シグナル伝達機構についてより踏み込んだ研究を行い、サルコペニアバイオマーカーの裏付け研究としての意義は大きい。

さらに本研究では、ビタミン D の新しい骨格筋内作用点となり得る細胞種を同定した。骨格筋に内在する間葉系前駆細胞は筋内脂肪浸潤 (IMAT) の起源細胞として知られる ([Uezumi et al., Nat Cell Biol. 2010](#))、本研究では、ビタミン D が FAP の脂肪分化を抑制し、ビタミン D 欠乏やビタミン D シグナル阻害 (遺伝子組換えマウスを作出) によってマウス骨格筋内に IMAT が形成されることを見出した。ビタミン D 量は加齢に伴って減少することから、本研究成果は高齢者で頻発する IMAT 形成とビタミン D 欠乏との関

連性を示唆している。IMAT 形成はサルコペニアの原因となる「筋質低下」に直接影響を及ぼす形態的变化であることから、本研究の成果はサルコペニア病態生理の解明に結び付く重要な知見であり、先に述べたサルコペニアバイオマーカーとしてのビタミン D の有用性の裏付けとなる可能性もある。今後、ヒト検体を用いた詳細な検証を進めることで、ビタミン D と間葉系前駆細胞を標的とした新しいサルコペニア予防法の開発や筋質改善法の開発につながると期待される。

サルコペニアは加齢を含む多因子誘導性疾患であり、複数のバイオマーカーが想定されることから、今後は、本研究で得られた様々な情報を基にした多層オミクス解析を実施するなどして、サルコペニアの予防や治療さらに診断に有用な真の疾患バイオマーカーの同定を目指す。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2021年度

- 1) Yamanouchi K, Nakamura K, Takeuchi S, Hosoyama T, Matsuwaki T, Nishihara M. Suppression of MyoD induces spontaneous adipogenesis in skeletal muscle progenitor cell culture. *Anim Sci J.* 92(1): e13573. 2021.

2022年度

- 1) Mizuno T, Hosoyama T, Tomida M, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Kato S, Kawai-Takaishi M, Ishizuka S, Nishita Y, Tange C, Shimokata H, Imagama S, Otsuka R. Influence of vitamin D on sarcopenia pathophysiology: A longitudinal study in humans and basic research in knockout mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 13(6): 2961-2973. 2022.

2023年度

- 1) Furutani M, Suganuma M, Akiyama S, Mitsumori R, Takemura M, Matsui Y, Satake S, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Hosoyama T, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* glad150. 2023.
- 2) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Association between Circulating Levels of CXCL9 and CXCL10 and Physical Frailty in Older Adults. *Gerontology.* 70(3):

279-289. 2024.

- 3) Kawai-Takaishi M, Miyagawa Y, Honda T, Inui M, Hosoyama T. Postnatal Pdzn3 deficiency causes acute muscle atrophy without alterations in endplate morphology. *Biochem Biophys Res Commun*. 696:149542. 2024.
- 4) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of potential blood-based biomarkers for frailty by using an integrative approach. *Gerontology*. 2024. *in press*.
- 5) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Iida H, Yamamoto Y, Nakamichi Y, Watanabe T, Takemura M, Kato S, Uezumi A, Matsui Y. Lack of vitamin D signalling in mesenchymal progenitors causes fatty infiltration in muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024. *in press*.

2. 学会発表

2021年度

- 1) Tohru Hosoyama. Stem Cell Aging in Muscle and Sarcopenia. Asia Pacific Virtual Meeting on Sarcopenia and Frailty Research. May 22nd, 2021. WEB開催
- 2) 細山 徹 微小重力培養から見えてきた骨格筋幹細胞の維持制御機構 ヤマト科学 Web セミナー 2021年6月2日 WEB開催
- 3) Tohru Hosoyama, Minako Takaishi-Kawai. Role of the ERK Signaling in Muscle Stem Cell and Muscle Aging. 第44回日本基礎老化学会大会 2021年6月13日 大府市
- 4) 細山 徹 筋幹・前駆細胞の維持機構と加齢 日本畜産学会第129回大会 2021年9月15日 WEB開催
- 5) 水野隆文、細山 徹、飯田浩貴、石塚真哉、渡辺 剛、平岩秀樹、松井康素、今釜史郎 ビタミンD低下がサルコペニア病態生理に与える影響について 第36回日本整形外科学会基礎学術集会 2021年10月15日 伊勢市
- 6) Tohru Hosoyama. Stem Cell Pool Maintenance and Muscle Aging. The 7th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2021年11月5日、WEB開催
- 7) 宮川良博、高石美菜子、本田 健、乾 誠、細山 徹 PDZRN3 は筋線維の維持制御に関与する 第7回日本筋学会学術集会 2021年12月11日 京都市
- 8) 湊圭太郎、豊田雅士、東浩太郎、井上 聡、細山 徹、渡辺 慶、川島寛之、大野欽司、上住聡芳 運動依存性の筋線維由来因子の同定と機能解析 第7回日本筋学会学術集会 2021年12月11日 京都市

2022年度

- 1) Mizuno T, Matsui Y, Takemura M, Watanabe T, Hosoyama T, Kuriyama K, Suzuki Y, Ishizuka S, Imagama S, Arai H. Phase angle is associated with lower limb motor function in the older. 12th International Conference on Frailty & Sarcopenia Research. Apr 20-22, 2022, Boston & WEB (Hybrid)
 - 2) 細山 徹 サルコペニア・フレイルのバイオマーカー探索の試み 第77回日本体力医学会大会 シンポジウム 23「加齢・病態における骨格筋異常とその治療法」 2022年9月22日 Web開催
 - 3) Motoki Furutani, Mutsumi Suganuma, Shintaro Akiyama, Risa Mitsumori, Tohru Hosoyama, Marie Takemura, Yasumoto Matsui, Shosuke Satake, Yuki Nakano, Shumpei Niida, Koichi Ozaki, Daichi Shigemizu. Identification of potential blood biomarkers for Sarcopenia through RNA sequencing analysis. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 28, 2022. Nagoya.
 - 4) Tohru Hosoyama, Yoshihiro Miyagawa, Minako Takaishi-Kawai, Ken Watanabe. Lack of vitamin D signaling accelerates muscle atrophy in cachexia. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 27th, 2022. Nagoya.
 - 5) Tohru Hosoyama. Vitamin D, a potential role for tissue homeostasis and sarcopenia. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Symposium 3, Oct 27th, 2022. Nagoya.
 - 6) Tohru Hosoyama. Vitamin D as a biomarker candidate for sarcopenia and dynapenia; from basic and epidemiological studies. The 8th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Symposium 9, Oct 28th, 2022. Nagoya.
 - 7) 古谷元樹, 菅沼睦美, 秋山真太郎, 光森理紗, 細山 徹, 竹村真里枝, 松井康素, 佐竹昭介, 中野由紀子, 尾崎浩一, 重水大智 網羅的遺伝子発現解析によるサルコペニアに関わるバイオマーカーの探索 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会 2022年10月29-30日 草津
 - 8) 細山 徹, 宮川良博, 高石美菜子, 渡邊 研 ビタミンDシグナルの低下は悪液質誘導性筋萎縮を促進する 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会 2022年10月29-30日 草津
- 2023年度
- 1) Li J, Hosoyama T, Shigemizu D, Yasuoka M, Kinoshita K, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Arai H, Satake S. Circulating CXCL9 levels, but not CXCL10 levels, were associated with frailty in older adults. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 2) Li J, Yasuoka M, Kinoshita K, Hirano Y, Maeda K, Takemura M, Matsui Y, Hosoyama T, Shigemizu D, Arai H, Satake S. Association between

- spatio-temporal gait parameters and the risk of falls in older adults. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
- 3) Tsushima H, Asai A, Hosoyama T, Tada H, Watanabe A, Sugimoto M. Characterization of muscle-derived seno-suppressor. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 4) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. Identification of blood-based biomarkers for early diagnosis of frailty through a combined analysis of the clinical data, gene-expression data, and aging-related factors. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 5) Suganuma M, Furutani M, Hosoyama T, Akiyama S, Mitsumori R, Otsuka R, Takemura M, Matsui Y, Nakano Y, Niida S, Ozaki K, Satake S, Shigemizu D. RNA-sequencing analysis identification of potential biomarkers for diagnosis of frailty. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 6) Hosoyama T, Iida H, Kawai-Takaishi M, Uezumi A, Watanabe K. Vitamin D signaling plays an inhibitory role in formation of intramuscular adipose tissue. IAGG-AOR2023. June 12-14, 2023, Yokohama.
 - 7) Hosoyama T. Impact of cell-cell communications and environmental changes surrounding muscle on IMAT formation. IAGG-AOR2023. Symposium 15. June 14, 2023, Yokohama.
 - 8) 津島博道, 浅井あづさ, 細山 徹, 多田敬典, 杉本昌隆. マウス骨格筋由来抗細胞老化因子(Seno-suppressor)の解析. 第46回日本基礎老化学会大会, 2023年6月16-18日, 横浜.
 - 9) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Iida H, Watanabe T, Matsui Y, Uezumi A, Watanabe K. Vitamin D signaling plays an inhibitory role in intramuscular adipogenesis of FAPs. 16th International Conference on Sarcopenia, Cachexia & Wasting Disorders. June 17-19, 2023, Stockholm.
 - 10) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M, Watanabe T, Matsui Y, Urushihata U, Satoh A, Watanabe K. Dual transcriptome analysis identified novel age-related myokine. The 9th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 27-28th. 2023, Singapore.
 - 11) 細山 徹, 飯田浩貴, 高石美奈子, 上住聡芳, 渡邊 剛, 竹村真里枝, 松井康素. ビタミンDシグナル阻害やビタミンD欠乏は骨格筋内脂肪浸潤を導く 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2023年11月4-5日, 東京
 - 12) 細山 徹. ビタミンD欠乏とサルコペニア・フレイルリスク 第26回健康栄養シンポジウム「人体最大器官<皮膚、血管、骨格筋>の健康維持と栄養」, 2024年2

月 17 日, 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし