

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 性差をみとめる運動器疾患の病態の解明とそれに基づく診断・治療・予防戦略の開発

(英語) Development of evidence-based prevention and treatment strategies for musculoskeletal disorders with female dominance, such as osteoporosis, sarcopenia, and frailty

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 田中栄

(英語) Sakae Tanaka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東京大学・医学部附属病院 整形外科教室・教授

(英語) The University of Tokyo Hospital, Department of Orthopaedic Surgery, Professor

II. 研究開発の概要

1. 研究開発の概要

研究目的

男女共通の重要な健康課題である要介護の有病率、発生率には性差（男性＜女性）があり(J Bone Miner Metab 33:186, 2015)、その原因となる運動器疾患の一つである骨粗鬆症(OP)にも明確な性差(男性＜女性)が存在する(J Bone Miner Metab 27: 620, 2009)。高齢による衰弱(フレイル)の身体的主体をなす筋肉減少症(サルコペニア; SP)の診断基準項目である握力、筋量にも性差がある（男性＜女性）(J Orthop Sci 16:768, 2011)。またこれらの運動器疾患の発生率は年齢とともに上昇する。従って要介護の原因となる運動器疾患としての OP、SP、フレイルを予防するためには、性差を考慮したライフステージごとの治療・予防対策が必要であるが、このような対策案は皆無に近い。

我々は、平成 30-令和 2 年度 AMED 女性の健康の包括的支援実用化研究事業「性差をみとめる運動器疾患の病態の解明とそれに基づく診断・治療・予防戦略の開発」(研究代表者田中栄)において、OP、SP、フレイルの有病率の性差、年齢変化、相互影響、影響要因としての栄養（アルブミン、ビタミン E）について新知見を報告してきた（Osteoporos Int 29:2181, 2018, PLoS One16(2):e0246276, 2021, Nutrients 11(10):2474, 2019, Nutrients 13(5):1730, 2021, etc)。今回は、これまでの研究をさらに発展させるために、整形外科(田中)、予防医学(吉村)、産婦人科(平池、寺内)、老年医学(小川)の研究者が再度チームを組み、4 つの異なる研究デザインのコホート研究(中高年地域在住男女 (田中、吉村)、子宮内膜症女性(平池)、高齢入院男女(小川)、閉経周辺期女性 (寺内)) をもとに、女性に多い運動器疾患として OP、SP、フレイルの予防、診断、治療に関する新たなエビデンスの構築に取り組むことを目的とした。さらに研究成果の社会実装を加速するために、今回から AI を駆使したプログラミングの専門家（岡）を加え、コホートに蓄積された食生活情報を含む膨大な臨床情報を AI に機械学習させ、男女差を考慮した一次予防ソフトを開発し、feasibility を確認しながらシステムの実用化をはかることも目的のひとつとした。

研究方法

各研究者ごとの研究方法是以下の通りである。

① 研究開発代表者(田中 栄)

全研究を俯瞰して、研究計画策定・遂行時に助言を行うとともに全体の結果をとりまとめる。

② 研究開発分担者

②-1. 吉村典子 (田中も参加) : 地域住民コホートにおける性差を認める運動器疾患 (OP、SP、フレイル) の疫学指標、危険因子および予後の解明 : 2005-7 年に一般住民 3,040 人からなる世界最大規模の運動器コホート(ROAD スタディ)を構築し、3、7、10、13 年後の追跡調査を完了した (延べ参加総数 13,559 人、女性 9,097 人)。収集データは身体測定値、生活習慣問診票調査、運動機能検査、骨密度測定、血液検査 (血清生化学、内因性ホルモン(血中エストラジオール, DHEA, テストステロン, iPTH など)、骨代謝マーカー、ビタミン D など)、尿、血圧、認知機能、体組成値、筋量、握力、栄養調査などである。令和 4-5 年には、ベースライン調査から 17 年目にあたる第 6 回調査を実施し、これらの追跡結果と過去の調査結果とのレコーディングを行い、17 年間で要介護や死亡発生の有無と、それに影響を及ぼす OP、SP、フレイルの発生や関連因子 (生活習慣、内因性ホルモン、栄養素など) の影響を明らかにする。

②-2. 平池修 : 卵巣機能低下女性 (子宮内膜症患者) 観察コホートにおける OP の疫学指標の確立および最適な治療法の確立

2015 年度より当院産婦人科外来において 40 歳以降の子宮内膜症既往患者を卵巣機能早期低下症例として登録している。登録者に骨密度、骨代謝マーカー、酸化ストレスマーカー、抗ミュラー管ホルモン (AMH) の測定、食生活調査などを実施し、卵巣機能低下者における OP の疫学指標を確立する。目標症例数を 300 例

とする。さらに治療法の違いによる OP 発生率の比較を行い、子宮内膜症患者の OP を考慮した最適な治療方法を確立する。

②-3. 小川純人：高齢入院患者コホートにおける SP、フレイル関連要因の解明

目標対象者数を 300 例として入院高齢者（男女）を中心としたリクルートを実施し、本研究参加に同意した高齢者には、性ホルモン、体組成・筋量、筋力を測定するとともに、詳細な栄養調査を実施、高齢者総合機能評価も実施して、高齢患者における SP、フレイルの関連要因を解明する。1 年後に予後調査を実施予定である。

②-4. 寺内公一：閉経前後女性外来患者コホートにおける OP、SP、フレイルへの食習慣・酸化ストレスの影響の解明

閉経前・閉経後女性外来患者を対象として、食習慣調査、酸化ストレスマーカー測定、骨密度測定、骨粗鬆症関連骨折評価、筋量筋力測定を行う。目標症例数は 300 例とする。さらに対象者を追跡観察することにより、OP、SP、フレイル発生リスクとしての食生活・酸化ストレスの役割を解明する。

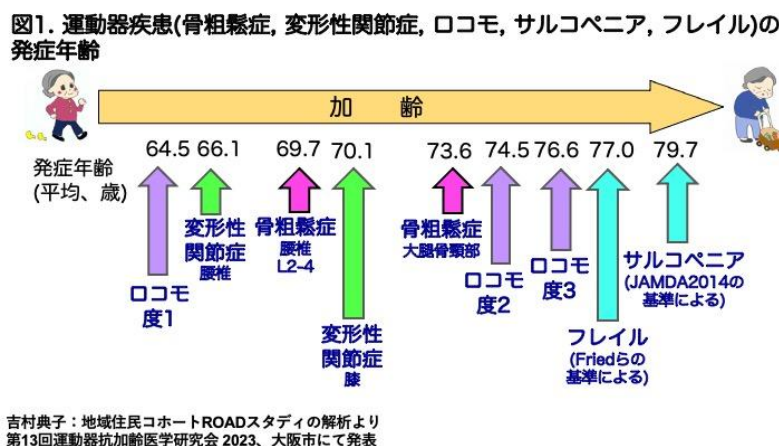
②-5. 岡敬之：AI を駆使した OP、SP、フレイル評価システムの確立

AI を駆使したプログラミングの豊富な経験と知識を生かし、②-1 地域住民コホート 13 年間の蓄積データ、②-2 婦人科外来における 2015 年からの登録データ、②-3 老年病患者コホート登録データ、②-4 閉経前後女性データをそれぞれ共有し、機械学習を行わせる。データベース解析から OP、SP、フレイルのリスク要因の問診応答パターンを逐次計算し、個々の背景にあわせ最小限の質問をカスタマイズする CAT (Computerized Adaptive Testing) を開発し、OP、SP、フレイル評価システムを構築する。ここで開発した評価システムを令和 4-5 年の検診に導入し、feasibility を確認したのち、令和 6 年度にスマホでも簡便に利用できる AI を駆使した女性のライフステージに応じた OP、SP、フレイル一次予防ソフト（アプリ）を完成する。対照として男性の評価も実施することとした。

研究結果

① 地域住民コホートにおける性差を認める運動器疾患（OP、SP、フレイル）の疫学指標、危険因子および予後の解明研究

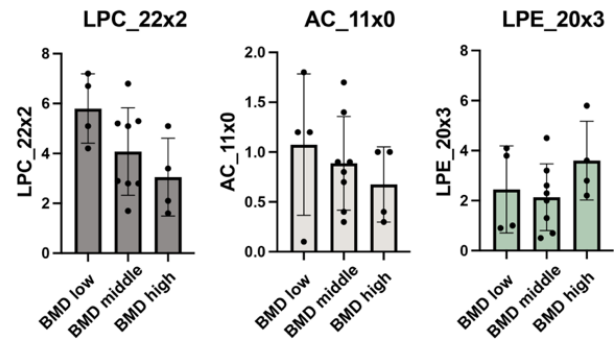
地域住民コホート ROAD スタディ 第 6 回調査（17 年目）を完了し、計 2,134 人（女性 1,432 人）のデータを取得した。過去の調査結果とのデータリンケージによる一般住民における運動器疾患の発生率を推定するとともに、各運動器疾患発生者の平均年齢を求めた（図 1）。これにより、運動器疾患の発生年齢や進展過程が疾患ごとに異なることを明らかにした。さらに第 2 回調査（2008～2010 年）の参加者 1,551 人を 10 年間追跡した結果、SP の有病率は 8.1%、発生率は 15.6/1,000 人年であり、主な危険因子は加齢と低 BMI であることを報告した(Iidaka T, et al. Journal of the American Medical Directors Association(JAMDA) 25(11):105263, 2024)。追跡によって得られた新たなデータを、AI 班に提供した。



② 卵巣機能低下女性（子宮内膜症患者）観察コホートにおける OP の疫学指標の確立および最適な治療法の確立：

本研究グループでは、周閉経期において卵巣機能と骨密度との関連、甲状腺ホルモンと骨密度との関連を検討するとともに、リピドーム解析を実施してきた。

子宮内膜症患者の登録を実施し、骨代謝、脂質代謝に関連したデータを集計し、卵巣予備能マーカーである抗ミュラー管ホルモン値（AMH）とDXA法で測定した骨密度値が逆相関することを明らかにしてきた。今回は、48～54歳の内膜症患者61人を対象にAMH（MenoCheck® picoAMH ELISA）を測定し、リピドーム解析により骨密度と相関の高い脂質（LPC_22x2、AC_11x0、LPE_20x3）を同定した。



③ 高齢入院患者コホートにおける SP、フレイル関連要因の解明

高齢入院患者コホート（300例、男女）に性ホルモン、体組成、筋量、筋力、栄養調査、高齢者総合機能評価を実施し、入院高齢者におけるサルコペニア、フレイルのリスク因子（ホルモン、液性因子など）と性差の解明を進めた。これまでの検討から、高齢女性ではCGA（身体機能、認知機能、意欲）と栄養指標との関連が示唆され、性差が存在することを解明した（Sawada, Ogawa et al., PLoSOne.2;1 6(2): e0246276）。

		ADL		IADL		Vitality Index	
		β	P-value	β	P-value	β	P-value
男 性	Albumin	0.286	0.071	-0.202	0.892	-0.230	0.088
	Pre-Albumin	0.167	0.300	0.149	0.330	-0.081	0.553
	1-25(OH)D	0.407	0.084	-0.265	0.174	-0.153	0.447
	Zinc	0.130	0.668	-0.074	0.787	-0.441	0.130
	Hb	0.038	0.817	-0.070	0.649	0.122	0.380
女 性		β	P-value	β	P-value	β	P-value
	Albumin	0.267*	0.014	0.297*	0.021	0.216*	0.046
	Pre-Albumin	0.005	0.976	0.129	0.399	0.274*	0.048
	1-25(OH)D	0.101	0.516	0.177	0.373	-0.055	0.737
	Zinc	0.390	0.117	0.127	0.615	-0.044	0.837
	Hb	0.267*	0.014	0.297*	0.021	0.216*	0.046

④ 閉経前後女性外来患者コホートにおける OP、SP、フレイルへの食習慣・酸化ストレスの影響の解明

東京科学大学更年期外来の閉経移行期・閉経後患者コホート（300例目標）において、OP、SP、フレイルへの食習慣・酸化ストレスの影響を解明した。既に当該コホートにおいて、酸化バランススコア（oxidative balance score: OBS）の低さと体重補正筋肉量の低さ・社会参加度の低さとの間に相関があることを見出した。

⑤ AI を駆使した OP、SP、フレイル評価システムの確立

AI 評価システムの構築にあたり、教師データとして ROAD スタディの第2回調査参加者1,551人のうち、女性データ(1,030人)を用いて、313itemを用いた解析を実施した。すでにフレイルを予測するシステムの構築に取り組み、栄養管理がフレイル予防に重要だという認識が得られたため、指導に用いるアプリを開発した。①地域住民コホートにおける性差を認める運動器疾患（OP、SP、フレイル）の疫学指標、危険因子および予後の解明グループと協力し、SPの主な危険因子は加齢と低BMIである結果をもとに、性・年齢・居住地域・低BMIを要因としたSP発生予測システム（ β バージョン）を開発した。

2. 顕著な成果

(1) 地域住民コホートにおける要介護原因疾患の長期追跡データの確立

地域住民コホート ROAD スタディにおいて、17 年間目の追跡調査(第 6 回調査, 2022-23 年) を完了し、過去の調査とのデータリンケージを実施した。これにより地域住民を対象とした 17 年間の要介護原因疾患観察データセットを完成した。このデータセットを用いて、SP の有病率を 8.1%、発生率を 15.6/1,000 人年と推定し、加齢および低 BMI が主要な危険因子であることを報告した (Iidaka, et al. JAMDA, 2024)。

(2) AMH と骨密度の逆相関を初めて実証

子宮内膜症既往女性を対象とした婦人科コホートにおいて、卵巣予備能の指標である抗ミュラー管ホルモン (AMH) と骨密度 (BMD) との関係を解析した結果、AMH 値が低いほど骨密度が高いという逆相関関係を初めて明らかにした。加えて、リピドーム解析により骨代謝と関連する脂質 (LPC_22x2、AC_11x0、LPE_20x3) を同定した。これらの結果は、周閉経期における卵巣機能の低下と骨代謝異常との関係を示す新たな生物学的証拠であり、女性特有の骨粗鬆症リスク評価に新たな指標を提供するものである。

(3) 高齢入院患者における性差と栄養状態の関連を解明

入院中の高齢患者 (男女 300 名) を対象に、性ホルモン、体組成、筋量、栄養状態、ならびに高齢者総合機能評価 (CGA) を実施した。その結果、特に高齢女性においては、身体機能・認知機能・意欲といった CGA の各項目が、血清アルブミンやエネルギー摂取量といった栄養指標と密接に関連していることが判明した。これにより、フレイル予防における栄養介入の重要性と、それに伴う性差の考慮の必要性が明確となった。

(4) 酸化ストレスと筋肉量・社会参加の関連を同定

閉経前後女性を対象とした更年期コホートにおいて、食習慣や酸化ストレス指標と運動器疾患リスクとの関連を検討した。その結果、酸化バランススコア (oxidative balance score: OBS) の低さが、体重補正筋肉量の低下および社会参加度の低さと有意に関連していることを見出した。これは、酸化ストレスが筋肉量や身体活動のみにとどまらず、社会的フレイルにも影響を及ぼす可能性を示すものであり、中高年女性に対する生活習慣改善の重要性を示唆している。

(5) AI を活用したサルコペニア予測システムの構築

ROAD スタディ第 2 回調査の女性参加者 1,030 名のデータを用いて、313 項目からなる変数セットによる機械学習モデルを開発した。これにより、性別・年齢・地域・BMIなどを考慮し、個々に最適化された質問でサルコペニア発症リスクを予測する Computerized Adaptive Testing (CAT) 型システムを構築した。このアルゴリズムに基づき、スマートフォンで使用可能な一次予防アプリの β 版を開発し、実地検証を開始した。また、男性対象の評価も同時に進めている。

(英文)

Purpose

Musculoskeletal disorders like osteoporosis (OP), sarcopenia (SP), and frailty are more prevalent in women and influenced by age, muscle mass, grip strength, and nutrition—all of which show sex-based differences. However, prevention strategies tailored by sex and life stage remain lacking. This study aims to generate new evidence through four cohort studies focused especially on women, and to develop a personalized, AI-based prevention system for OP, SP, and frailty.

Methods

This project is led by the Research Coordination Group, which provides oversight, strategic planning, and integration of findings across all components.

1) Group for Clarifying Epidemiological Indicators, Risk Factors, and Prognosis of Musculoskeletal Disorders with Recognized Sex Differences in Community-Dwelling Populations (Profs Yoshimura, and Tanaka) : This group uses the ROAD cohort (3,040 participants; 13,559 person-surveys; 9,097 women) established in 2005–2007. Data include physical, functional, hormonal, nutritional, and cognitive measures. The 17-year follow-up completed in 2022–23, enables analysis of incidence and risk factors for OP, SP, frailty, disability and mortality.

2) Group for Establishing Epidemiological Indicators and Optimal Treatment of OP in Women with Decreased Ovarian Function Following Endometriosis (Dr Hiraike): This group has followed women over 40 with past endometriosis since FY2015. Data include BMD, bone turnover, oxidative stress, AMH, and dietary habits. The aim is to identify OP markers and assess treatment differences (target n=300).

3) Group for Identifying Risk Factors of SP and Frailty in Hospitalized Elderly Patients (Prof Ogawa):

This group recruits 300 elderly inpatients and collects data on hormones, body composition, nutrition, and CGA. A one-year follow-up will identify clinical and sex-specific factors linked to SP and frailty.

4) Group for Investigating the Impact of Dietary Habits and Oxidative Stress on OP, SP, and Frailty in Peri- and Postmenopausal Outpatients (Prof Terauchi): This group studies 300 peri- and postmenopausal women, assessing diet, oxidative stress, BMD, muscle mass, and fracture history. Longitudinal analysis examines links to musculoskeletal aging and reduced function.

5) Group for Developing an AI-Based Evaluation System for OP, SP, and Frailty (Dr Oka): This group applies machine learning to cohort data. Using 1,030 women from ROAD visit 2 (313 variables), a CAT-based risk model was developed and tested in 2022–23. A smartphone app for personalized prevention will be launched, with male comparison data included.

Results

In the ROAD cohort, the 17-year follow-up successfully collected data from 2,134 individuals. Analysis revealed distinct onset ages and progression patterns for musculoskeletal disorders. A 10-year follow-up of 1,551 individuals showed SP prevalence at 8.1% and incidence at 15.6 per 1,000 person-years, with age and low BMI identified as key risk factors.

In the women with decreased ovarian function group, a negative correlation was confirmed between AMH and bone mineral density, and specific lipids associated with bone health were identified through lipidomics.

The inpatient elderly cohort provided insight into the impact of hormones, nutrition, and functional assessments on SP and frailty, with clear evidence of sex-based differences.

In the peri- and postmenopausal outpatient women's cohort, oxidative balance and dietary habits were shown to significantly influence muscle mass and social functioning, implicating these factors in musculoskeletal aging.

The AI component successfully developed a predictive system for SP using ROAD study data, and the resulting application is now in feasibility testing. The system supports early identification and lifestyle guidance for individuals at risk, paving the way for implementation in future health screenings.