

別紙1－1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 山田 洋介

論 文 題 目

Cross-Sectional Examination of Homocysteine Levels with Sarcopenia
and Its Components in Memory Clinic Outpatients

(もの忘れ外来通院患者の血清ホモシステイン濃度とサルコペニア及び
その構成要素の横断試験)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 審 委員 今釜史郎
名古屋大学教授

委員 丸山彰一
名古屋大学教授

委員 小池晃彦
名古屋大学教授

指導教授 葛谷雅文

別紙1-2

論文審査の結果の要旨

今回、もの忘れ外来通院中の 65 歳以上の高齢者 1774 人を対象に血清ホモシステイン (Hcy) 濃度とサルコペニア及びその構成要素との関連を調査した。サルコペニアの有無、低握力、低骨格筋量指数 (SMI) を目的変数としてそれぞれロジスティック回帰分析を行った結果、血清 Hcy 濃度は低握力のみと関連していた。握力を目的変数とした線形重回帰分析では、男女ともに血清 Hcy 濃度が高いほど握力が低かった。認知症を除外した集団による感度分析でも同様の結果であった。この結果は、高齢でサルコペニアのハイリスクである集団において認知機能を調整した後でも血清 Hcy 濃度と握力に関連があることを示し、関連をより強固にした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 血清 Hcy 濃度は男女いずれにおいても加齢とともに上昇する。80 歳以上 (706 人) と 80 歳未満 (1068 人) に分けて実施した追加のロジスティック回帰分析では、いずれにおいても血清 Hcy 濃度は低握力と有意に関連していた。より若年を対象とした先行研究では男性の握力と血清 Hcy 濃度は関連しないとの報告もあり、高齢で虚弱な集団では Hcy と握力の関連がより強固になる可能性が示唆された。

2. 高 Hcy はミトコンドリアの機能を低下させ、筋収縮能を低下させることが示唆されている。また、高 Hcy はマウスマodelにおいて筋肉の形態を変化させることなく、ミトコンドリアの合成にエピジェネティックな影響を与える。よってミトコンドリアの機能低下が Hcy と筋力低下の機序に関連する要因の一つであると考えられる。同様に、高 Hcy は脳室周囲の白質損傷を引き起こすとされており、握力低下に関連している可能性があると考えた。また、高 Hcy 状態の患者では高感度 CRP も上昇していることが多く、持続的な炎症やそれに伴う慢性的な栄養障害も関与している可能性がある。慢性炎症と高 Hcy、握力それぞれの関連については今後の研究課題である。

3. 過去にスウェーデンで行われたランダム化比較試験では、ビタミンの短期投与は血清 Hcy 濃度を低下させたが、認知機能や運動機能は改善しなかった。また、コクランレビューによるとサプリメントによって血清 Hcy 濃度を低下させる介入は、死亡率や殆どの心血管イベントを減少させないとされている。血清 Hcy 濃度を低下させる介入が、サルコペニアの予防や筋力の改善につながるかどうかが今後の課題である。

本研究はもの忘れ外来通院中の高齢者の血清 Hcy 濃度と握力の低下について重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号	氏 名	山田洋介
試験担当者	主査 今釜史郎 副査 小池晃彦	副査 丸山彰一 指導教授 葛谷雅文	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 男女の年齢層ごとの結果の違いについて
2. ホモシステインと握力が関連する機序について
3. ホモシステイン濃度を下げる介入をした場合の身体機能の変化について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、地域在宅医療学・老年科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。