

博士論文

中年期女性を対象とした
骨粗しょう症予防のための運動・栄養処方
～サルコペニアおよび動脈硬化に着目して～
(Physical activity and nutritional prescription
for the prevention of osteoporosis
in middle-aged women:
Focused on sarcopenia and arterial stiffness)

2020年 3月

立命館大学大学院スポーツ健康科学研究科
スポーツ健康科学専攻博士課程後期課程

濱口 佳奈子

立命館大学審査博士論文
中年期女性を対象とした
骨粗しょう症予防のための運動・栄養処方
～サルコペニアおよび動脈硬化に着目して～
(Physical activity and nutritional prescription
for the prevention of osteoporosis in middle-aged women:
Focused on sarcopenia and arterial stiffness)

2020年 3月

March 2020

立命館大学大学院スポーツ健康科学研究科
スポーツ健康科学専攻博士課程後期課程
Doctoral Program in Sport and Health Science
Graduate School of Sport and Health Science

Ritsumeikan University

濱口 佳奈子

HAMAGUCHI Kanako

研究指導教員：真田 樹義教授

Supervisor: Professor SANADA Kiyoshi

中年期女性を対象とした骨粗しょう症予防のための運動・栄養処方

～サルコペニアおよび動脈硬化に着目して～

目次

第1章 序論.....	1
骨粗しょう症の現状と課題.....	1
骨密度と骨代謝.....	4
女性の低骨密度の危険因子.....	6
骨密度と生活習慣－身体活動の影響.....	8
骨密度と筋力トレーニング.....	11
骨密度と生活習慣－栄養摂取の影響.....	13
骨密度とサルコペニア.....	15
骨密度と動脈硬化.....	17
研究の目的.....	19
第2章 研究課題1 サルコペニアを有する中年期女性における軽負荷パワートレーニングが骨密度に及ぼす影響.....	22
緒言.....	22
方法.....	24
被験者.....	24
軽負荷パワートレーニングプロトコル.....	25
測定項目.....	27
統計処理.....	28

結果	29
参加状況	29
骨密度	31
筋量・筋機能	32
考察	33
結論	38
第 3 章 研究課題 2 中年期女性の軽負荷パワートレーニング介入による骨密度改善効果に 影響する因子の検討	39
緒言	39
方法	41
被験者	41
測定方法	41
軽負荷パワートレーニングプロトコル	43
統計処理	43
結果	44
被験者の体組成変化	44
栄養摂取状況	47
骨密度変化率と体組成・動脈硬化指標・栄養指標の関連	48
考察	50
結論	54
第 4 章 研究課題 3 動脈硬化リスクの高い中年期女性の骨密度に関連する生活習慣の検討	55

緒言	55
方法	57
被験者	57
測定方法	57
統計処理	59
結果	60
被験者特性	60
相関分析	62
偏相関分析	64
考察	66
結論	73
第 5 章 総合討論	74
全体考察	74
力学的負荷の影響	77
血流の影響	80
本研究の限界と今後の研究課題	83
第 6 章 結論	88
謝辞	89
参考文献	91

第1章 序論

骨粗しょう症の現状と課題

人口の急速な高齢化に伴い年々増加する骨粗しょう症は、骨密度の低下と骨質の劣化により骨強度が低下した状態であり、骨折リスクが増大する疾患と定義される[1-4]. 図1は我が国における2005年の段階での骨粗しょう症の有病率の一例を提示している. 40歳以上の男女において腰椎の場合で男性3.4%, 女性19.2%, 大腿骨頸部の場合で男性12.4%, 女性26.5%であったことが報告されている[5,6]. 同様に、骨折発生率についても大規模コホート研究における3年間の追跡調査が行われており、ベースラインにおいて骨粗しょう症ではなかった40歳以上の男女において、腰椎で0.76%/年、大腿骨近位部では1.8%/年の骨粗しょう症の発症が確認され、発症者の大部分は女性であったと報告されている[7]. このように、部位により多少の違いはあるものの、骨粗しょう症は女性に好発する疾患であり、40代以降の中年期より加齢とともに骨粗しょう症罹患率が増加することがわかる[4-6].

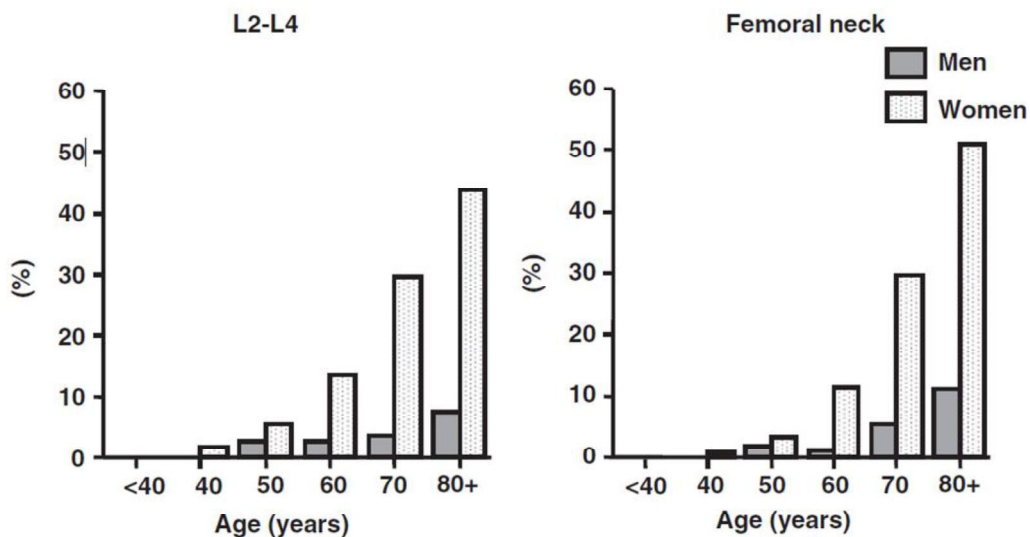


図1 日本人男女における骨粗しょう症の年代別有病率

Yoshimura N et al. J Bone Miner 2010

表1には日本人女性における原発性骨粗鬆症の基準値を提示した[8]。脆弱性骨折が認められない場合は若年成人平均値の70%未満もしくは-2.5SDが骨粗しょう症の基準となるが、椎体または大腿骨近位部に脆弱性骨折がある場合は骨密度によらず骨粗しょう症とされ、その他の部位で脆弱性骨折が認められる場合は骨密度が若年成人平均値の80%未満が骨粗しょう症とされる。骨粗しょう症の進行とともにリスクが増加する骨折は、身体機能の低下や内臓器障害を引き起こし、重症では寝たきりの原因ともなる。65歳以上の10,992人の日本人男女を対象とした研究では、骨折前の段階では50.9%のものが自立していたのに対し、骨折1年後では26.8%に減少したことに加え、骨折者の10.1%の死亡が確認された[9]。また、我が国において80歳以降の43%が有すると報告されている代表的な骨粗しょう症性骨折である椎体骨折は、日本人女性は白人女性より発生率が高いことが報告されている[10]。また、椎体骨折は骨折治癒後も骨格変形が残存し、骨格の支持機能が損なわれるため、疼痛（慢性筋疲労）や可動域の制限による身体機能の低下のみならず、内臓保護機能の低下から胃食道逆流現象[11, 12]や呼吸器障害[13]など諸臓器の機能不全の原因となる。さらに死亡率との関連を検討した60歳以上の日本人男女（男性210人、女性419人、73歳）を対象とした10年の追跡調査によると、椎体骨折のない群の生存率は86%であったのに対し、1-2か所認められた群は76%、3か所以上の群は50%であったことが報告されており[14]、椎体骨折と死亡率の関連が指摘されている。

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準（女性）

	骨密度 (YAM±SD)	YAMの80%に 相当する骨密度値	骨粗しょう症の カットオフ値*
腰椎 (L1~L4)	1.152 ± 0.139	0.922	0.805
腰椎 (L2~L4)	1.192 ± 0.146	0.954	0.834
大腿骨頸部	0.939 ± 0.114	0.751	0.654
Tatal hip	0.961 ± 0.130	0.769	0.636

* 脆弱性骨折のない場合のカットオフ値（若年平均値の70%または-2.5SD）を示す。

宗圓ら，日本骨代謝学会雑誌 2012

このように、骨粗しょう症は高齢期における自立、生活の質の低下や医療費の増大をもたらす大きな結果となっており、世界的な高齢化が進む現代において効果的な骨粗しょう症の予防方法を確立することは重要な課題といえる。骨折リスクの指標である骨強度は、骨密度と骨質（微細構造、骨代謝回転、微小骨折、骨組織の石灰化度など）が関与しており、骨密度は骨強度のおよそ 70%を説明するとされている [1,3]。つまり、骨強度に影響を及ぼすものはすべて骨折の危険因子となりうるが、その中でも骨密度の維持は、骨粗しょう症予防において最も優先すべき課題であることがわかる。本研究では、骨粗しょう症予防方法の検討を目的としているため、分析対象者は骨折歴を有さないものとした。また、骨粗しょう症の診断は、表 1 に示す部位の測定を行い判断することが望まれるが、全身の体組成や動脈硬化指標を並行して評価する必要があったため、これらの部位の測定を行っていない。従って、腰椎および Total hip を含む部位として、脊椎と骨盤の骨密度を参考にするにとどまる。

骨密度と骨代謝

骨密度の低下は破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回ることによる[15]. したがって、骨密度を維持するためには、骨リモデリング部位における骨吸収と骨形成の量は等しくなければならず[16], この調節は主に内分泌と力学的負荷を介して行われている. 一般にリモデリングは骨吸収から開始されるとされており, 骨吸収を担う破骨細胞の分化には、骨細胞などの骨芽細胞系細胞が産生する破骨細胞分化因子(RANKL: Receptor Activator of NF- κ B Ligand)が必要となる. RANKLは腫瘍壊死因子(TNF: Tumor Necrosis Factor)ファミリーに属するサイトカインであり[17], 副甲状腺ホルモン, 活性型ビタミンD, インターロイキン(IL: Interleukin) -1, 6, 11などの炎症性サイトカインによりRANKLの発現が亢進する. 骨吸収によって骨基質タンパク質や骨基質に蓄積されていた形質転換成長因子- β (TGF- β : Transforming Growth Factor- β)やインスリン様増殖因子(IGF: Insulin-like growth factor)などが放出されるが, これらの全身性または局所性のホルモン, 成長因子, 骨基質タンパク質などの生理活性物質の刺激は, 骨芽細胞が間葉系幹細胞から分化するために必須であると同時に[18, 19], 骨芽細胞の骨形成作用の促進においても重要であり[20-22], 骨代謝の恒常性の維持に重要な働きをしている[23-26]. 骨芽細胞や骨細胞が多様な生理活性物質の影響を受ける一方, 骨芽細胞から分化した骨細胞は, 力学的負荷の変化や微小骨折などの骨質の劣化を甘受して骨のリモデリングを制御するといわれており[27-29], 力学的負荷が不足した状態ではスクレロスチンを産生し骨形成を抑制する[30]. つまり, リモデリングは力学的負荷があることが前提条件となっており, 力学的負荷と多様な生理活性物質の協調により骨密度の恒常性が維持される.

中年期女性ではこれらの骨代謝調節機構に加え、特有の内分泌の変化や加齢に伴う生活習慣の変化が骨代謝に影響を与えられている。閉経期に分泌量が減少するエストロゲンは直接破骨細胞による骨吸収を抑制するだけでなく、RANKLの発現を抑制することによっても破骨細胞分化を抑制することが知られている[31]。また、閉経によるエストロゲンの欠乏や加齢に伴うカルシウム吸収能の低下は、副甲状腺ホルモンを増加させ骨吸収が促進する[32]。骨のリモデリングの開始は、破骨細胞による骨吸収により始まるが、骨リモデリング部位における骨吸収が数週間で終了するのに対し、骨形成期は数か月以上続くため、骨代謝が異常に亢進した高回転型骨代謝の状態では石灰化が不十分で未成熟な細胞の割合が増加し、その結果として骨密度が低下する。以上のことから、中年期女性においては、骨代謝は閉経期の内分泌の変化に伴う骨吸収の亢進に加え、加齢に伴う筋力低下や不活動による骨形成作用の低下など、複数の因子が異なる機序を介して骨代謝に影響を与えており、これらの危険因子が合併することにより大幅な骨密度減少が起きると推察される。

女性の低骨密度の危険因子

骨粗しょう症は、部位により程度は異なるものの、40歳以降の中年期以降の女性に多く発症する疾患である[5, 6]。また海外の研究において、40歳以降のやせ型の女性(70kg未満)は他の低骨密度危険因子がない状態でも低骨密度となる可能性が高いことが報告されていることから[33, 34]、本研究の中年期の定義は40歳以降65歳未満とした。女性において中年期に起きる急激な骨密度の低下は骨粗しょう症発症の引き金となっており[35]、加齢や閉経に伴う性ホルモンなど内分泌代謝の異常、栄養や身体活動などの生活習慣、および遺伝的特性など複数の因子が関与している[36-38]。

図2はChristiansenらが行った、閉経早期の女性における骨密度減少率についての研究報告である[39]。閉経早期における骨密度の減少率は個体差が大きく、顕著に骨密度が減少する対象者(Fast loser)と、比較的骨密度を維持できる対象者(Slow loser)に2極化することが示されている[39-41]。これらの研究において中年期女性の骨密度減少は、遺伝的特性に加え、低体重や低栄養など低骨密度の関連する危険因子を多く持つ対象者ほど高いことが示唆されている。したがって低骨密度の危険因子を多く持つ中年期女性の骨密度低下を食い止めることが重要と考えられる。

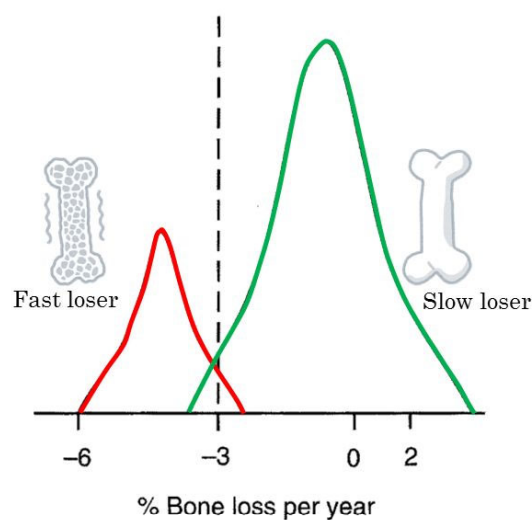


図2 骨代謝指標の異なる中年期女性の骨密度減少の違い

Christiansen, C. Osteoporosis International

表 2 には、先行研究により明らかとなっている骨密度に影響する代表的な因子を示した。骨密度における遺伝の影響は大きく [42, 43]、遺伝率はおよそ 40–80%と言われており、家族間の相関も高い [44-46]。しかし、身体活動や栄養、および紫外線などの生活習慣（ライフスタイル）に起因する後天的因子も存在する。特に運動習慣や食習慣は多大な影響を及ぼすことが推測され、予防医学の観点から重要である。本研究では介入可能な因子のうち、運動習慣（日常生活活動・運動不足）と食習慣（低栄養・過剰摂取）に注目することとした。

表 2 低骨密度の危険因子

介入困難な因子
加齢
性別（女）
人種（白人、黄色人種）
初経閉経時期
臓器摘出（胃、卵巣 ほか）
骨折歴 など
介入可能な因子
運動不足
低栄養（カルシウム、ビタミンD ほか）
過剰摂取（食塩、リン、アルコール ほか）
喫煙
日光浴不足 など

Seeman E et al. N Engl J Med. 2006

Bullamore JR et al. Lancet. 1970

Manolagas SC Endocr Rev. 2010 より改変

骨密度と生活習慣—身体活動の影響

中高齢者を対象とした身体活動と骨密度や骨折との関連は多くの研究報告がなされている。たとえば我が国においては、骨粗しょう症もしくは骨減少症の閉経後中高齢女性（49—75歳, 平均65歳）に対するウォーキング介入（8000歩/日, 3日以上/週, 1年, 50%VO₂MAX）において、介入群では腰椎骨密度が1.71%の増加（ $0.699 \pm 0.008 \text{g/cm}^2$, $0.714 \pm 0.009 \text{g/cm}^2$ ）した一方、コントロール群では-1.92%の減少（ $0.728 \pm 0.007 \text{g/cm}^2$, $0.712 \pm 0.008 \text{g/cm}^2$ ）が確認されるなど[47]、活発な身体活動が骨粗しょう症予防に効果的とする報告は多数あり、メタアナリシスも支持している[48]。Greggらは高齢者における身体活動と骨の関連について検討を行った前向きコホート研究、無作為試験、およびメタアナリシスの研究をレビューし、骨折に対する身体活動の効果について見解を示しており、股関節骨折において直近の期間におけるウォーキングや生活活動、および過去の生活活動強度は骨折リスクに關与することを報告している。特に女性において影響が強く、身体活動が多いものは不活動のものに対して骨折リスクのオッズ比は0.2—0.6と低く、前向き研究においても自己申告によるウォーキングやスポーツやレクリエーション、生活活動に基づく中高強度身体活動は量反応的に股関節骨折のリスク低下と有意に關連する。それと同時に、座位活動は骨折リスクを上昇させることを指摘している[49]。また、中高齢者の骨密度に対する身体活動の影響は、その種類により異なる部位の骨密度に影響が出ることが示唆されている。Howeらのシステマティックレビューでは、閉経後女性における歩行や太極拳では腰椎骨密度が有意に上昇し、下肢の筋力トレーニングでは大腿骨近位部骨密度が有意に上昇することを報告している[50]。Bonaiutiらのシステマティックレビューによると、閉経後女性において、ウォーキングにより腰椎および大腿骨近位部骨密度はそれぞれ1.31%、0.92%上昇し、有酸素性運動により腰椎および手首の骨密度はそれぞれ1.79%、1.22%上昇するとしている[51]。以上のように、活発な身体活動は中高齢者の骨密度維持に必須であり、運動処方が骨密度維持に有益であることは疑いのないところである。

しかし、分析対象者を中年期女性のみ限定した場合、骨密度維持のための運動処方の研究は他の年代と比較して少なく、その見解も一致していない。Wallace らは閉経後の女性（平均年齢 45–76 歳）の部位骨量に対する運動介入の効果について、ウォーキングやジャンプトレーニングと筋力トレーニングに分類してメタアナリシスを行った結果、閉経後女性に対するウォーキングやジャンプトレーニングの介入は腰椎および大腿骨頸部双方の骨量維持に効果があり、筋力トレーニングの骨量維持の効果は腰椎においてのみ有意であったこと報告している。また、閉経前（平均年齢 16–44 歳）の女性においても同様の傾向を認めており、運動の励行により女性の骨量減少が抑制されると結論している[52]。Kelley らが閉経前後（平均年齢 20–85 歳）の女性に対する筋力トレーニングが骨密度に及ぼす影響についてメタアナリシスを行った結果では、閉経前女性の腰椎と閉経後女性の腰椎および大腿骨頸部の骨密度に正の相関が認められている[53]。Gomez らが行った運動が中高齢男女（平均年齢 54–81 歳）の骨指標に与える影響について調査したシステマティックレビューの結果では、筋力トレーニングが骨量維持に重要である一方、4–24 か月にわたるウォーキングやジョギング介入による骨量維持の効果は小さかったことを報告している[54]。Nikander らは児童期から高齢期までの幅広い年代の男女に対し 6 か月以上の監視下でのトレーニングの骨指標に対する影響をみたメタアナリシスをレビューし、年齢や性別などの被験者特性が異なる場合骨密度に対する運動介入の効果も大きく異なることを指摘している[55]。児童期の男児（平均年齢 10–14 歳）に対するジャンプトレーニング、筋力トレーニング、ウォーキングおよび有酸素性運動はいずれも骨密度や骨量を増加させると報告している。その一方、閉経後女性（平均年齢 53–79 歳）では、筋力トレーニングは腰椎骨密度を改善するものの、ジャンプトレーニングやウォーキング、有酸素性運動などの身体活動による腰椎および大腿骨頸部骨密度に対する効果を否定しており[55]、上記の身体活動と骨密度の関連を調査した研究とは異なる結論に至っている。

以上のように、代謝状態が異なることが予測される被験者層ではその効果が異なると推察される。しかし、上記で紹介したメタアナリシスの論文において、筋力トレーニングの効果について否定したものはなく、更年期女性においても他の被験者層と同様に骨密度の維持増加の効果が期待できると思われる。

骨密度と筋力トレーニング

筋力トレーニングの中でも、パワートレーニングと称される高速で行う筋力トレーニングは、従来の低速で行う筋力トレーニングよりも骨粗しょう症予防に効果的である可能性が報告されている。骨密度に適応を生じさせる力学的負荷としては、負荷の最大値[56]と負荷速度[57, 58]で規定される動的負荷が効果的であり、動きを伴わない静的負荷では骨組織の適応反応は生じない[59]。負荷速度の影響力は非常に強く、負荷速度が大きいほど骨形成に有効とされており[57, 58]、筋パワー発揮（負荷×速度）は骨密度の維持に重要であると考えられる。事実、我が国においても、真田らが閉経後女性の骨密度と筋パワー、筋出力速度、筋力との関連の検討を行った結果、骨密度と筋パワーや筋出力速度との関連は筋力以上に強かったことを報告している[60]。また、海外に目を向けると、閉経後女性を対象とした筋力トレーニングによる介入研究において、骨密度の維持増進のトレーニングとして瞬発的なパワー発揮を伴う運動の有用性が示唆されている[61-63]。Mosti らは骨粗しょう症または骨減少症の閉経後女性に対し、高負荷（85—90%1RM）かつ低反復（3—4回/セット、4セット）のマシンを用いた速度を重視して行うスクワットトレーニングによる介入を、12週間行った結果、腰椎および大腿骨頸部の骨密度はそれぞれ2.9%、4.9%と大幅な増加が認められたことを報告している[62]。Stengel らは、閉経後女性に対しパワートレーニングと低速筋力トレーニングによる1年間の介入が骨密度に与える影響について検討することを目的に、12週間の高負荷トレーニング（70—90%1RM）と4～5週間の軽負荷トレーニング（50%1RM）を繰り返すよう設定された1年間の介入を行った結果、パワートレーニング群（コンセントリック fast/explosive、エキセントリック4秒）は骨密度を維持したのに対し、同等の負荷を用いた低速筋力トレーニング群（コンセントリック4秒、エキセントリック4秒）では骨密度が有意に低下したことを報告している[61]。以上の先行研究から筋力トレーニングの中でも高速で行うパワートレーニングは、同等の負荷を用いて行う低速筋力トレーニングよりもトレーニングに要する時間が短く、運動量が少ないと考えられるにも関わ

らず、骨密度の維持増加に効果的であり、中年期女性においてもその効果が期待できると考えられる。

その反面、パワートレーニングと同様に瞬発的な筋力発揮を行うジャンプトレーニングでは異なる結果が報告されている。Snow らは中高齢期女性 (n=18, 64.1±1.6 歳) に対して行った 5 年間、週 3 回のジャンプおよびトレーニングは、トレーニング群において大腿骨頸部、転子および骨盤骨密度の変化がそれぞれ +1.54%, -0.24%, -0.82% であり、コントロール群の -4.43%, -3.43%, -3.80%, と比較し有意な維持増加が認められたと報告しているが[63], この研究ではジャンプトレーニングに加え、軽負荷筋力トレーニング (コンセントリック 1 秒, エキセントリック 2 秒) や階段昇降を組み合わせて行っており、どの運動様式の効果に基づくかは明らかではない。Bassey らは、閉経前後の女性に対して、跳躍高 8.5cm の垂直飛びを 50 回/日、週 6 日のジャンプトレーニングによる介入を行った結果、閉経前女性 (トレーニング群: 38.4±7.4 歳, コントロール群 36.4±7.6 歳) では、6 か月のジャンプトレーニング介入によりトレーニング群の骨密度 (脊椎, 大腿骨頸部, 転子) がおよそ 1—3% 増加したことを報告している。その一方、閉経後女性 (トレーニング群: 55.8±3.3 歳, コントロール群 54.9±4.1 歳) では 12 か月の介入後でもトレーニング群とコントロール群に有意な差はいずれの部位 (脊椎, 大腿骨頸部, 転子) においても認められず (トレーニング群: -0.002%, -0.015%, -0.009%, コントロール群: -0.001%, -0.005%, -0.006%), その傾向はホルモン治療を受けている対象者でも同様であった (トレーニング群: 0.014%, -0.001%, -0.0001%, コントロール群: 0.018%, -0.001%, -0.004%) [64]. したがって、ジャンプトレーニングの骨密度に対する効果は、性ホルモンの減少以外の被験者特性に影響を受けていると考えられる。このことから、中年期女性におけるパワートレーニングの骨密度に対する効果もジャンプトレーニングと同様に、閉経や性ホルモン以外の被験者特性に影響を受けることが推測される。

骨密度と生活習慣—栄養摂取の影響

栄養摂取も身体活動と同様に骨密度維持に重要な役割を果たしており、エネルギー収支や多様な栄養素と骨密度の関連が検討されている。Macdonald らは 45—55 歳の中年期女性を対象に 5—7 年追跡調査を行い、閉経前後の骨密度減少と栄養摂取の関連について調査をしており、身体活動レベル、ホルモン治療の有無などの交絡因子を考慮した回帰分析を行った結果、エネルギー摂取量調整後の栄養摂取において、大腿骨頸部の骨密度減少と食事由来のカルシウム摂取量は大腿骨頸部の骨密度減少の抑制と関連を示したことを報告している。また、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸の摂取量は骨密度減少の増加と関連したことを報告し、食物中の脂肪によるカルシウム吸収率低下の影響を指摘している[65]。また、Tang らは 50 歳以上の対象者におけるカルシウムとビタミン D およびその併用が骨密度変化に与える影響についてメタアナリシスを行った結果、股関節および脊椎骨密度の維持に有益であることを述べている[66]。Durosier らは閉経後女性 746 名 (65.0 ± 1.4 歳) を対象に食事由来タンパク質摂取と骨密度および筋量の関連について横断研究を行っており、タンパク質摂取量を用いて 3 群に分割し検討を行った結果、高摂取群 (1.46g/kg/day) の股関節および大腿骨頸部骨密度、全身骨量、体脂肪量が高かったことに加え、体重、身長、身体活動、閉経期間、カルシウム摂取などの交絡因子を考慮した回帰分析において、タンパク質摂取と骨強度の間の正の関連が認められたことに加え、サルコペニア有病率は高摂取群で 6%であったのに対し、中摂取群 (1.08g/kg/day) 11.6%、低摂取群 (0.78g/kg/day) 14.1%であったことを報告している[67]。また、Afshinna らは、20 歳以上の成人男女を対象に、タンパク質摂取不足を含む低栄養の指標である低アルブミン血症と骨粗しょう症との関連の横断研究を行った結果、血清アルブミン値が $<3.5\text{ g/dL}$ の群は $>4\text{ g/dL}$ の群と比較し、大腿骨頸部および腰椎骨密度は有意に低く、骨粗しょう症発症リスクが高かったことを報告している[68]。これらの先行研究は基礎的な栄養素の充足が骨密度維持に重要であることを示している。また、基礎的な栄養素の充足は薬物やホルモン補充治療による骨密度維持および向上の効果を増

強すること指摘されており[69-71]，運動処方においても基礎的な栄養の充足状態が影響を与えると考えられている[72]．

その一方，閉経後の女性の骨密度と骨折に対するカルシウムの影響を調べたメタアナリシスの結果では，カルシウム単独での骨密度への影響小さいことが報告されているほか[69]，脂質摂取に関しては，オレイン酸やリノール酸などの不飽和脂肪酸は破骨細胞の分化や骨吸収作用を抑制する可能性が指摘されている[73]．さらに，ビタミン摂取においては，脂溶性抗酸化ビタミン（ビタミンE，ビタミンA，レチノール）摂取量が骨密度減少と関連したとする研究がある一方[65]，骨粗しょう症患者の血中抗酸化ビタミン（ビタミンA，C，E）は健常者と比較し有意に低いことが報告されており[74]，前述の先行研究とは異なる見解を示している．

現在のところ，各種栄養素が不足した状態は骨代謝に悪影響を及ぼすものの，必要量以上に摂取しても骨粗しょう症予防の効果は低いと考えられているだけでなく[75, 76]， unnecessary 補充療法（サプリメント）は心血管疾患などの有害事象を併発する危険性が指摘されている[76-79]．つまり，低骨密度の危険因子を多く持つ中年期女性において，不足が懸念される栄養素が何か，どのような栄養摂取が骨粗しょう症予防に重要となるかは明らかではない．

骨密度とサルコペニア

図3はアジアにおけるサルコペニアの基準を示している。サルコペニアは骨格筋量や筋力が一定以上減少した状態を示すものであり、日本を含むアジアにおける基準は歩行速度、握力および筋量で定義されている[80]。骨組織と骨格筋は運動器を構成する重要な器官であり、連携することで身体運動を可能としている。骨密度の低下を特徴とする骨粗しょう症と筋量の減少を特徴とするサルコペニアは、ともに運動器にかかわる高齢者の問題であり、不活動や低栄養などの危険因子を共有するなど密接な関係が存在している[81]。

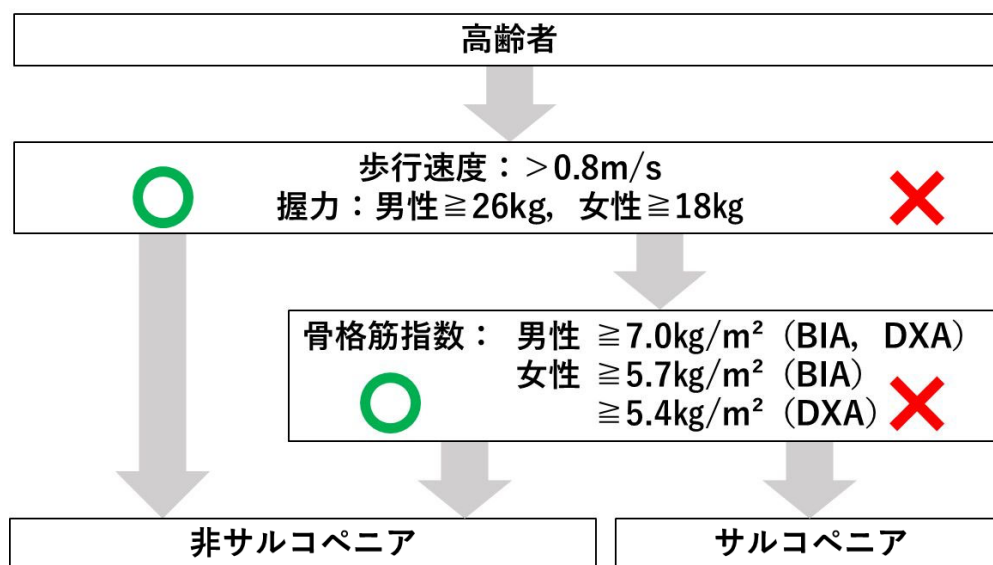


図3 Asian Working Group for Sarcopenia による判定基準

Chen L et al. JAMDA. 2014 より改変

例えば我が国における研究において、Sanada らにより中年期以降の女性の骨密度は筋量と比例関係にあることが指摘されている[82]。また Miyakoshi は、中高齢女性を健常群、骨減少症群、骨粗しょう症群に群分けをし、それぞれのサルコペニア有病率を調査したところ、それぞれの有病率は 9.0, 17.8, 29.7%であり、骨密度と筋量の有意な関係性を提示している[83]。海外の報告では、より深刻なアウトカムである骨粗しょう症性骨折とサルコペニアとの関連を調査した Monaco らの研究において、股関節骨折を発生させた女性のうち 64%がサルコペニア該当者であり、サルコペニア該当者の骨折発生リスクは、非サルコペニア該当者に対して 10 倍であったことが報告されている [84]。これらの研究から、低骨密度とサルコペニアの並存性は非常に強く、サルコペニアは低骨密度の簡易マーカーとして有益な指標であると考えられる。

高齢期においては、筋量減少が移動能力低下や不活動につながることを指摘されており[80]、サルコペニアは身体活動量の低下を介して骨粗しょう症の原因となりうることが推察される。それと同時に、骨粗しょう症の進行により発生する骨格変形も、慢性的な疼痛や腰痛の原因となることに加え、心肺機能や運動能力の低下を引き起こすことから[85]、骨粗しょう症に起因する身体活動量の低下がサルコペニアに影響する可能性も指摘されている。また近年では、骨組織も筋組織も多様な生理活性物質の標的臓器であるだけでなく、これらを生産する内分泌器官としての働きが注目されるようになり、生理活性物質を介した相互作用（多臓器連関）にも関心が高まっている[86-89]。明らかになりつつある筋量と骨密度の相互作用は、サルコペニアを有する対象者と健常者において骨密度維持を目的とした運動処方の効果に違いがある可能性を示唆するものである。サルコペニアは高齢者であることが条件であるが、本研究では身体機能が維持されている中年期を対象としているため、基本的には該当者は存在しない。そこでサルコペニアの判断基準のうち低筋量に着目することとした。

骨密度と動脈硬化

加齢に伴い増加する骨粗しょう症と生活習慣病は併存しやすいだけでなく、これらの生活習慣病が骨代謝に大きな影響を及ぼすことが明らかとなりつつある。続発性骨粗しょう症と位置づけられる生活習慣病関連骨粗しょう症の共通の病態は酸化ストレスや炎症性サイトカインの亢進である。糖尿病や慢性閉そく性肺疾患、高血圧をはじめとする生活習慣病でみられる酸化ストレスや炎症性サイトカインの増加は、骨代謝に悪影響を及ぼすことが報告されている[31, 90-93]。また閉経後に増加する高血圧症交感神経系、レニン-アンジオテンシン系の亢進や脂質異常症による酸化 LDL の増加は骨形成抑制と骨吸収促進を介して骨代謝に悪影響を及ぼすとされている[94-96]。

特に動脈硬化を基礎疾患とする虚血性疾患と骨粗しょう症の関連は深い。例えば、動脈硬化の進行に伴う血管閉塞度と骨密度の関連が指摘されている[97, 98]。Fehervari らは下肢の末梢循環が阻害される末梢動脈疾患患者を対象に、動脈硬化の進行に伴う腸骨動脈閉塞度と部位骨密度の関連を検討した結果、動脈閉塞度と大腿骨および腰椎骨密度との間に負の関連が認められた一方、橈骨との有意な関連が認められなかったことを報告し、血流不全と骨密度の間の関連を示している[97]。

また、Jamal らは閉経後高齢女性に対し、動脈拡張および血流改善をもたらす一酸化窒素供与剤であるニトログリセリン軟膏（15 mg/day）を2年間処方した結果、腰椎、股関節、大腿骨などの骨密度の増加、骨形成マーカーの増加、および骨吸収マーカーの減少が認められたことを報告しており[99]、血管内皮由来の生理活性物質でもある一酸化窒素が骨密度の維持増加に有益であることが指摘されている。さらに近年では、これらの生理活性物質や神経系を介した相互作用が骨血管連関として注目されており、動脈硬化の進行状態は運動処方による骨密度への効果にも影響を与える可能性が考えられる。

図4には中年期女性の加齢に伴う骨密度変化を示した。閉経やサルコペニア、動脈硬化に起因する内分泌や生理活性物質の変化は骨密度減少を加速させるが、被験者特性に応じた適切な運動や栄養摂取を行うことにより、骨密度維持が可能になると考えられる。骨粗しょう症は他の慢性疾患同様、一度発症すると根治が困難な疾患の一つである。つまり、大幅な骨密度の減少が予測される Fast loser に対する効果的な予防方法を提示することは、骨折や疼痛の原因となる骨粗しょう症の発症率を低減させ、健康寿命の延伸や社会の生産性の維持、および医療費の抑制をもたらすことが期待される。

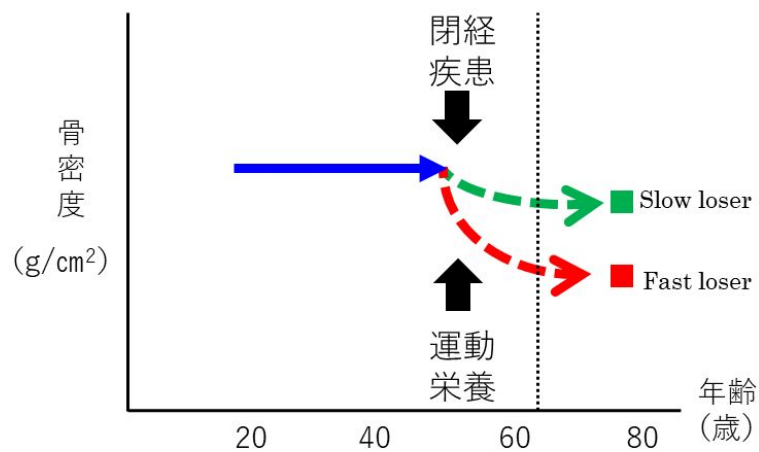


図4 日本人女性の加齢に伴う骨密度の変化

Orito, S. et al. J Bone Miner Metab 2009
 Christiansen, C. Osteoporosis International 1994
 Yoshimura N et al. J Bone Miner 2009
 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年度版より改変

研究の目的

世界的な高齢化が進む現代において骨粗しょう症予防は喫緊の課題であり，特に低骨密度の危険因子が多い対象者の骨密度減少を抑制することが重要となる．図 5 は更年期女性の低骨密度の危険因子と予防因子について示している．更年期女性の骨密度減少が，性ホルモンをはじめとする内分泌の変化に伴う骨吸収促進だけでなく，加齢に伴う筋力低下や不活動による骨形成作用の低下，および低栄養など複数の因子が多様な機序を介して骨代謝に影響を与えていると推察される．つまり，現在までの先行研究における見解の不一致は，更年期女性において身体活動量，および栄養摂取状態をはじめとする対象者の背景が異なる場合，骨密度の維持に効果的な介入方法も異なるため起こっている可能性が考えられる．現在のところ骨密度に対する運動や栄養摂取の関係についての研究においては，更年期女性に焦点を当てた検討は少なく，見解も一致していない．しかし，予防医学の観点から，骨密度に関与する後天的な因子である生活習慣の中では，身体活動や栄養摂取の重要性が高いと考えられる．

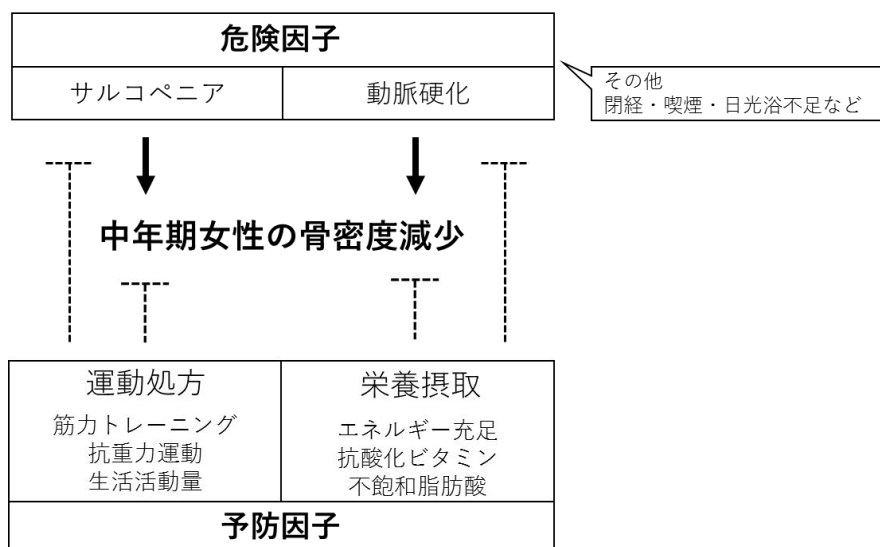


図 5 本研究で注目する更年期女性の低骨密度危険因子とその予防方法

そこで本研究の目的は、骨粗しょう症の発症リスクと関連するサルコペニアおよび動脈硬化に着目し、中年期女性の骨密度の維持に有益な運動・栄養処方を探求することとした。この目的を達成するために以下の研究課題 1、研究課題 2 および研究課題 3 を実施した。

研究の構成

研究課題 1 サルコペニアを有する中年期女性における軽負荷パワートレーニングが骨密度に及ぼす影響

研究課題 1 では、低骨密度の危険因子としてサルコペニアに着目し、軽負荷パワートレーニングを行った場合に、骨密度の維持増加の効果が得られるか否かを検証する。

研究課題 2 中年期女性の軽負荷パワートレーニング介入による骨密度改善効果に影響する因子の検討

研究課題 1 より、サルコペニアを有する中年期女性において、軽負荷パワートレーニングはトレーニング部位の骨密度を増加させる効果が確認されたが、その改善の程度には大きな個体差が認められた。軽負荷パワートレーニングを運動処方として用いる場合、その効果に影響を与える被験者特性を同定することでその有用性を高めることが可能となる。そこで研究課題 2 では筋量以外の項目で軽負荷パワートレーニングの効果を予測する因子を検討することとした。

研究課題 3 動脈硬化リスクの高い中年期女性の骨密度に関連する生活習慣の検討

研究課題 2 より，動脈硬化リスクの高い対象者では，軽負荷パワートレーニングの効果が得られにくいことが示された．このことから，動脈硬化リスクの高い対象者において，軽負荷パワートレーニングをはじめとする筋力トレーニングは骨粗しょう症を目的とした運動処方として不適切であると考えられる．そこで，研究課題 3 では動脈硬化リスクの高い中年期女性において骨密度と関連する生活習慣を同定することとした．

研究の意義

以上の研究課題の検証により，骨粗しょう症発症リスクの高い中年期女性において効果的な運動処方と栄養摂取の提示が可能となる．本研究は中年期以降に大きな個体差がでる被験者特性を考慮した運動処方を策定するうえで，有益なエビデンスとなりうる．

第2章 研究課題1

サルコペニアを有する中年期女性における軽負荷パワートレーニングが骨密度に及ぼす影響

緒言

サルコペニアは加齢に伴う筋量減少[100]と筋力低下[101]を意味する用語であり、身体機能の低下やQOLの低下、死亡リスクの増大につながることを示唆されている[102]。骨格筋と骨は互いに結合する組織であり、身体活動において共同して機能することから、サルコペニアと骨粗しょう症との関連は深く[103]、運動処方への骨密度に対する効果にも影響すると予測される。一般に、骨密度の改善には筋力トレーニングが推奨されている。その中でもパワートレーニングとも称される高速筋力トレーニングは、従来の低速でおこなう筋力トレーニングよりも骨粗しょう症予防に効果的である可能性が報告されており、閉経後女性を対象とした検討も行われている[61, 62]。これらの骨密度に対するパワートレーニングの影響を検討した先行研究では、70–90%1RMと高負荷を用いて介入が行われているが、随意収縮におけるパワー発揮は30–70%1RMで最大となることが報告されている[104–106]。特に、軽負荷（35%1RM）のパワートレーニング中に発揮される最大パワー（力×速度）は、高負荷（70%1RM）のパワートレーニング中に発揮される最大パワーと同等もしくはそれ以上であることも報告されている[105]。このことは軽負荷を用いることにより、力の出力は小さくなるものの、それ以上に動作速度が増加するため、結果としてパワー発揮が増加することによって考えられており、骨密度に対する効果が高い運動刺激であると考えられる。しかし現在のところ、軽負荷パワートレーニングが骨密度に及ぼす影響を検討した研究は極めて少なく、閉経後中高齢女性においてジャンプトレーニングとパワートレーニングの併用により股関節骨密度が増加したという報告のみであり[63]、中年期女性に対する検討は行われていない。

パワートレーニングによる骨密度の変化は、トレーニング中の筋パワー発揮に伴う骨組織への力学的負荷に起因すると考えられる。随意条件での筋パワー発揮は、負荷だけでなく反復回数やセット間休息にも影響を受けることがわかっている。Paulo ら（2012）は、中強度（60%1RM）における単回の筋パワー発揮は、1セット3回の反復を12回繰り返すグループの方が、1セット6回を6回繰り返すグループよりも有意に高かったと報告している [107]。したがって、パワートレーニングにおいては、1セット当たりの反復回数を少なく設定し、休息を挟んで繰り返すことによって、通常の低速筋力トレーニングと同等、もしくはそれ以上の刺激を骨組織に与えられる可能性が考えられる。しかし、更年期女性の骨密度に対する低反復の軽負荷パワートレーニングによる介入効果を検討した研究は認められない。そこで研究課題1では、6週間の低反復の軽負荷パワートレーニングがサルコペニアを有する閉経後女性の骨密度と筋機能に及ぼす影響について検討することを目的とした。

方法

被験者

被験者は、中年期日本人女性とした。滋賀県・京都府において、健康セミナー等の参加者を対象に被験者を募集し、希望者のうち 40 歳以上 65 歳未満の中年期女性に対し、研究説明会を告知した。除外要因は閉経後年数 2 年未満、筋力トレーニングの習慣、喫煙、生活習慣病およびホルモン治療の経験、過去 1 年間の骨折既往歴とした。参加希望者に対し、事前に研究の目的・測定内容・生じうる不利益等について文書および口頭で説明し、文書にて同意の得られた者を被験者とした。これらの研究実施の手続きに関しては、立命館大学における BKC 生命倫理審査委員会 (BKC-IRB-2012-032) の承諾を得て実施した。

被験者のうち、事前の間診により運動教室に参加可能と判断され、かつトレーニング参加を希望した者をトレーニング群とし、それ以外の者をコントロール群に振り分けた。被験者には、個人の自由意志による参加を尊重し、途中で研究から離脱する権利も有することを伝えた。被験者は本人の意志において本実験に参加した。研究課題 1 では、サルコペニアの指標のうち低筋量に注目し、骨格筋指数 (SMI : Skeletal muscle Mass Index) が若年平均値の 1SD にあたる $6.12\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の被験者をサルコペニアと定義した[108]。トレーニング前後の測定および 6 週間のトレーニングを完遂した者のうち、トレーニング介入前の測定において SMI が $6.12\text{kg}/\text{m}^2$ 未満であった Training 群 ($n=7$, 60.4 ± 2.7 歳) と Control 群 ($n=8$, 60.6 ± 2.4 歳) を分析対象とした。

軽負荷パワートレーニングプロトコル

高速で行う低反復の軽負荷パワートレーニングによる介入期間は6週間とした。トレーニング群には、トレーニング以外の要因を除外するために、トレーニングへの参加以外は基本的に日常生活（運動および食事）を変えないように指示した。コントロール群には、これまでの日常生活の継続を指示した。トレーニング群と同様の測定を行った。

トレーニング群はトレーナーの指導のもと、約5分間の自転車エルゴメーター（0.75kp・60rpm）と約10分間の下肢を中心とした全身のストレッチをウォーミングアップとして行った。クールダウンには、ウォーミングアップと同様のストレッチを行った。

研究課題1では、ウェイトジャケット（28WT719 ミズノ製）を用いて負荷を漸増させることとした。ウェイトジャケットは、本体の重量が500gであり、ナイロン・クロロプレンゴム製のベルトを締めることで体にフィットさせることが可能な構造となっている。おもりは1個380g（素材：砂鉄）であり、必要に応じて最大25個（全体質量10kg）まで装着することが可能である。負荷の漸増は、中年期もしくは高齢者を対象に同等の器具を用いた介入研究を参考にした[63, 109, 110]。これらの先行研究では、初回は正確な動作を行うことに焦点を当てるため無負荷もしくはごく軽い負荷で行っており、その後体重の1—2%を目安に徐々に負荷を増加させている。また、トレーニングを完遂できなかった場合や、主観強度が設定された運動強度を超えた場合は負荷の軽減を行っている。そこで、研究課題1の介入初回時は、被験者にウェイトジャケット本体500gのみを着用させた状態で、正しいフォームで運動する事に焦点を当て、トレーニングを実施した。2回目以降は、軽負荷パワートレーニングの動きを意識してもらい、フォームやバランス・動作の素早さ・関節への負担・トレーニング日の体調などに問題がなく、前回のトレーニング時に筋肉痛などが起きていなかった場合、徐々に運動強度を増加させるため、おもりを1個もしくは2個（380—760g）ずつ増加させるよう指示をした。したがって、1セッションごとに増加させられる負荷は最大760gとなる。

図6は研究課題1で用いた軽負荷パワートレーニングの介入内容である。本研究で用いる軽負荷パワートレーニングの様式は、高齢者を対象としたパワートレーニング介入研究を参考にした[111-113]。これらの先行研究では、エキセントリック収縮は2—3秒かけて行い、コンセントリック収縮は1秒以内を目安に可能な限り速く実施し、この運動様式による身体機能改善の効果を検討している。つまり、コンセントリック収縮を可能な限り高速で行うことにより、軽負荷であっても大きなパワー発揮が可能となる。本研究では、軽負荷パワートレーニングの運動形式は、降下3秒・拳上1秒以内・バランス調節1秒とし、拳上の際は「フォームとバランスが保てる範囲で可能な限り速く」と指示を出した。また、トレーニング中の発揮パワーを維持させるため、3回1セットとし、セット間休息15秒を挟んで8セットずつ行った[107]。つまり被験者は、フォームとバランスが保てる範囲で、最大随意収縮による拳上を高速で行う。1セットの動きは最大随意収縮を含むおよそ5秒の動作を3回反復することとなる(図6)。その後、15秒のセット間休息をはさみ、同種目の2セット目を行う。トレーニングは下肢を中心とした5種目をスクワット、フロントランジ×左右、サイドランジ×左右、カーフレイズ、トゥレイズ×左右の順番で行った。

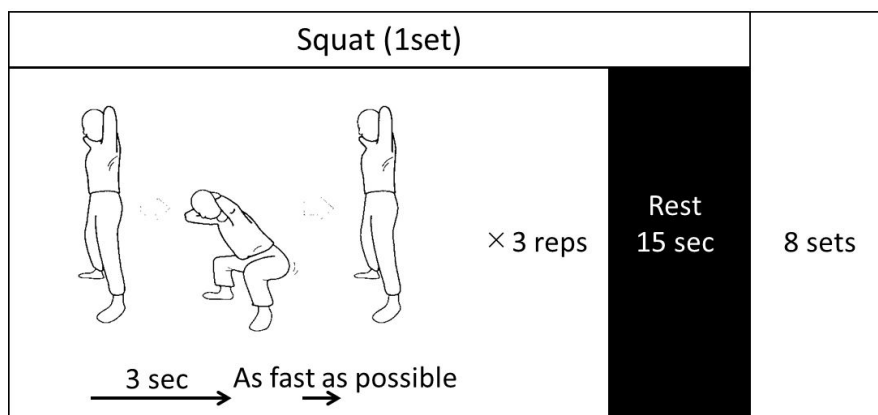


図6 パワートレーニングの動作

被験者は、ウォーミングアップ・軽負荷パワートレーニング・クールダウンで構成されるおよそ 1 時間の運動プログラムに週 2 回の頻度で 6 週間参加した。被験者には、トレーニング中の最大疲労度を 6 から 20 の 15 段階で表される主観的運動強度（RPE : Ratings of Perceived Exertion）を用いて回答させた。

測定項目

形態計測および安静時計

測定はトレーニング介入前後（Pre—Post）に行った。トレーニング介入後の Post 測定は、トレーニングの短期応答の影響を除外する目的で、最終トレーニング実施日より 3—7 日後に行った。被験者は、12 時間以上の絶食の後、早朝より測定を開始した。形態計測の測定項目は、身長、体重、腹囲であった。身長と体重からは、体格指数（BMI : body mass index）を算出した。

体組成測定

体組成は二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA 法 : Dual Energy X—ray Absorptiometry）を用いて、全身・腕・体幹・脚部の除脂肪軟組織量および、全身・腕・脊椎・骨盤・脚部の骨密度を測定した（Lunar Prodigy, GE ヘルスケアジャパン社製）。四肢除脂肪軟組織量から次式を用いて SMI を算出した。

$$\text{SMI} = \text{四肢除脂肪軟組織量 (kg)} / \text{身長 (m}^2\text{)}$$

食事調査

習慣的な栄養素・食品摂取状況は、妥当性が明らかになっている「簡易型自記式食事歴法質問票（BDHQ : brief—type self—administered diet history questionnaire）」を用いて評価し、栄養指標とした[114]。

筋力測定

等尺性筋力の測定は、多用途筋機能評価運動装置（Biodex System4, BDX-4, Biodex 社製）を用いて行った。以下にその手順を示す。被験者は、椅座位の状態では体幹部をベルトで固定し、股関節屈曲 80°, 膝関節屈曲 90°で固定した姿勢をスタートポジションとした[115]。加えて、膝関節中心が測定装置のアームの回転中心と一致するように留意し、アーム長の調整を行った。測定開始の合図の後、被験者は最大努力での伸展動作・屈曲動作を 3 秒間行わせ、その間の最大トルクを最大等尺性筋力とした。一方、等速性筋力の測定は、60[deg/sec] の速度で行わせ、動作中に発揮された最大トルクを最大等速性筋力とした。各測定 2 試技ずつ行わせ、最大トルクが大きかった方を採用した。試技間の休息は 1 分で設定した。

統計処理

研究課題 1 の結果は、各測定値を平均値±標準偏差で表した。6 週間のトレーニングの影響の評価は、まず、Pre-Post における対応のない t 検定を用いて介入前後での変化の有無を確認した。次に、有意差が認められた項目について、群間の比較検討を行った。群間の比較には、被験者ごとに変化率を求めて二元配置分散分析および Post-hoc (Fisher's PLSD) を実施した。変化率は次式を用いて算出した。

$$\text{変化率 (\%)} = (\text{介入後測定値} - \text{介入前測定値}) \div \text{介入前測定値} \times 100$$

統計学的有意水準は、危険率 5%未満とした。解析には、SPSS 統計パッケージ (Ver.19) を利用した。

結果

参加状況

ベースライン測定に参加した被験者 17 名のうち 15 名が POST 測定に参加した。2 名 (15.4%) が介入期間中に参加を中断した。中断の理由は私的理由によるものであり、研究課題 1 の実験内容に起因するものではなかった。PRE 測定における被験者の身体的特徴を表 3 に示した。年齢、閉経後年数、BMI、血圧、および栄養指標において、Training 群 (n=7, 60.4±2.7 歳) と Control 群 (n=8, 60.6±2.4 歳) に有意な群間差は認められなかった。

表 3 介入前の身体的特性, 栄養摂取の群間比較

	Training (n = 7)	Control (n = 8)	P
Age (yrs)	60.4 ± 2.7	60.6 ± 2.3	.86
Postmenopausal period (yrs)	11.1 ± 6.3	8.9 ± 4.1	.43
Height (cm)	157.0 ± 4.3	157.6 ± 5.0	.82
Body mass (kg)	47.4 ± 5.0	48.8 ± 4.4	.60
BMI (kg/ m ²)	19.2 ± 1.2	19.7 ± 1.8	.58
SMI (kg/ m ²)	5.4 ± 0.3	5.6 ± 0.5	.52
SBP (mmHg)	129 ± 26	127 ± 18	.88
DBP (mmHg)	71 ± 9	75 ± 13	.52
Energy intake (kcal/ day)	1646 ± 209	1800 ± 249	.22
Protein intake (g/ day)	76 ± 12	77 ± 13	.92
Calcium intake (mg/ day)	661 ± 148	764 ± 194	.27
Vitamin D intake (μg/day)	22 ± 7	20 ± 8	.68
Vitamin K intake (μg/day)	406 ± 180	448 ± 237	.71

平均値±標準偏差, BMI;体格指数, SMI;骨格筋指数, SBP ; 収縮期血圧
DBP;拡張期血圧

全期間を通じて実験に参加しトレーニング群に参加した 8 名のうち 1 名 (15.4 %) がトレーニング期間中に参加を中断し, 7 名がトレーニングを完遂した. 6 週間の介入中において本実験に起因する転倒, 骨折, 身体痛などの有害事象は報告されなかった. 図 7 は, トレーニングを完遂した 7 名の主観強度の推移および最終セッションにおける主観強度と漸増負荷の散布図である. トレーニング群における最終トレーニング実施時の RPE および漸増負荷 (kg) は, それぞれ 11.4 ± 0.8 , 3.5 ± 0.8 kg であった.

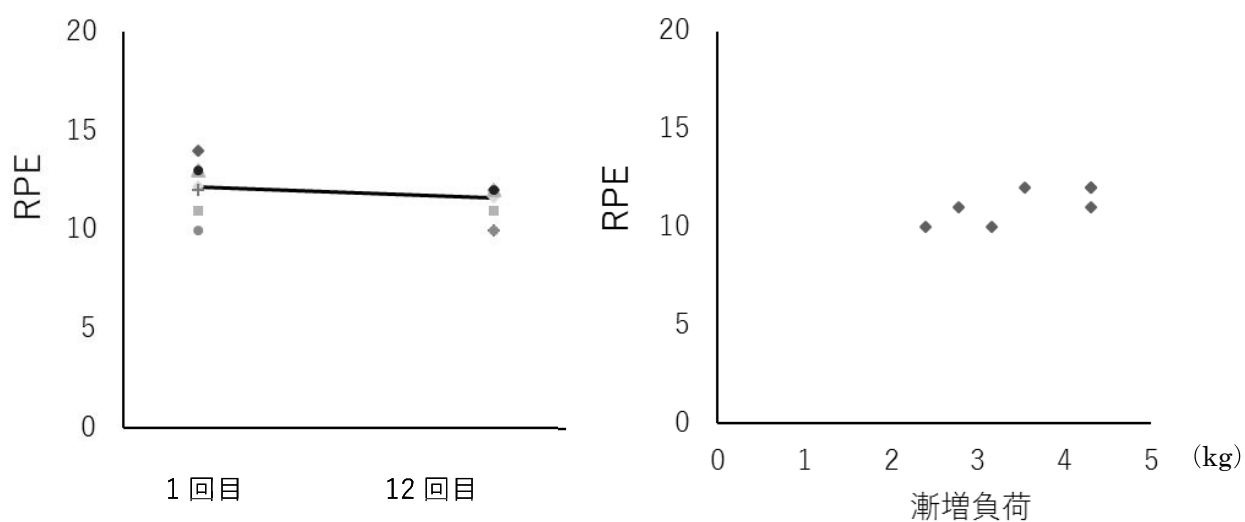


図7 パワートレーニング中の主観的強度の推移

骨密度

被験者の骨関連指標を表 4 に示した。分散分析の結果、骨盤骨密度においての有意な交互作用 (P=0.029) が認められた。Post 測定において、コントロール群は-0.9% (p=0.189) , トレーニング群は 1.6%と増加傾向であり (p=0.059) , トレーニング群はコントロール群と比較して有意な骨盤骨密度増加が認められた (p=0.042, 図 8) . 全身・脊椎・上肢・下肢の骨密度は各群において、Pre-Post で有意な差は認められなかった。

表 4 介入前後の骨密度の変化

	Training (n = 7)		Control (n = 8)		Two-way ANOVA Interaction	
	Pre	Post	Pre	Post	F	P
	Bone mineral density (g/cm ³)					
Total body	0.981 ± 0.074	0.981 ± 0.063	0.996 ± 0.057	0.992 ± 0.061	0.860	0.371
Arm	0.681 ± 0.042	0.676 ± 0.047	0.693 ± 0.042	0.688 ± 0.047	0.035	0.854
Spine	0.890 ± 0.069	0.883 ± 0.051	0.877 ± 0.077	0.870 ± 0.079	0.003	0.957
Pelvis	0.920 ± 0.076	0.935 ± 0.080	0.926 ± 0.072	0.917 ± 0.057	6.061	0.029 *
Leg	0.985 ± 0.090	0.987 ± 0.082	1.026 ± 0.069	1.025 ± 0.077	0.213	0.652

平均値±標準偏差, *p<0.05

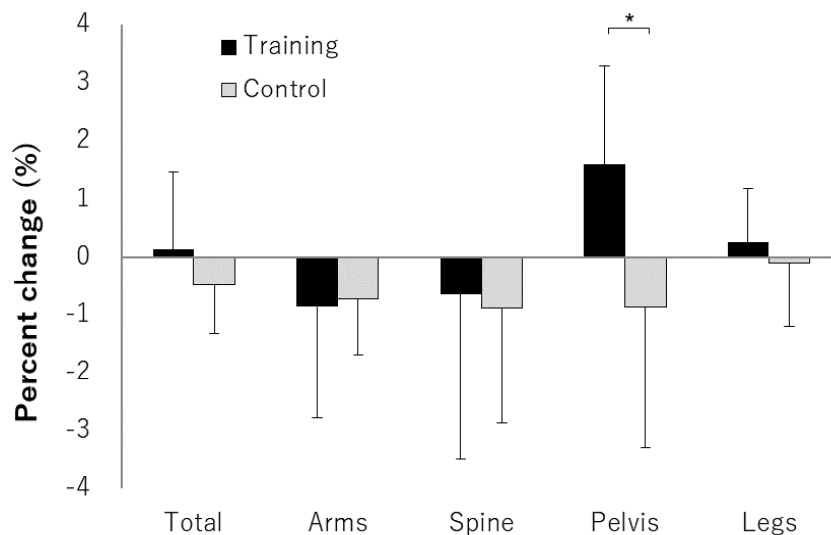


図 8 介入前後の骨密度の変化率

*p<0.05

筋量・筋機能

被験者の筋機能関連指標を表 5 に示した。分散分析の結果、等尺性膝伸展筋力において、有意な交互作用が認められた ($p = 0.030$)。Post における等尺性膝伸展筋力の変化率は、トレーニング群で 15.5%であり、コントロール群と比較し有意な増加を示した ($p=0.003$, 図 9)。握力および SMI は各群において、Pre-Post で有意な差は認められなかった。

表 5 介入前後の筋量・筋機能の変化

	Training (n = 7)		Control (n = 8)		Two-way ANOVA Interaction	
	Pre	Post	Pre	Post	F	P
Body mass (kg)	47.4 ± 5.0	47.3 ± 4.7	48.8 ± 4.4	49.3 ± 4.5	2.765	0.120
Body fat (%)	26.4 ± 5.2	25.6 ± 5.0	27.4 ± 5.1	27.1 ± 5.3	0.726	0.410
RPE	12.9 ± 1.8	11.7 ± 1.0				
Grip strength (kg)	24.3 ± 3.1	24.4 ± 3.1	25.7 ± 3.9	24.4 ± 4.3	2.748	0.121
KE strength (N·kg ⁻²)	1.8 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.4	5.956	0.030 *
Leg muscle mass (kg)	10.3 ± 1.0	10.5 ± 0.8	10.8 ± 1.3	10.7 ± 1.2	1.446	0.251

平均値±標準偏差, KE ; 膝伸展, * $p<0.05$

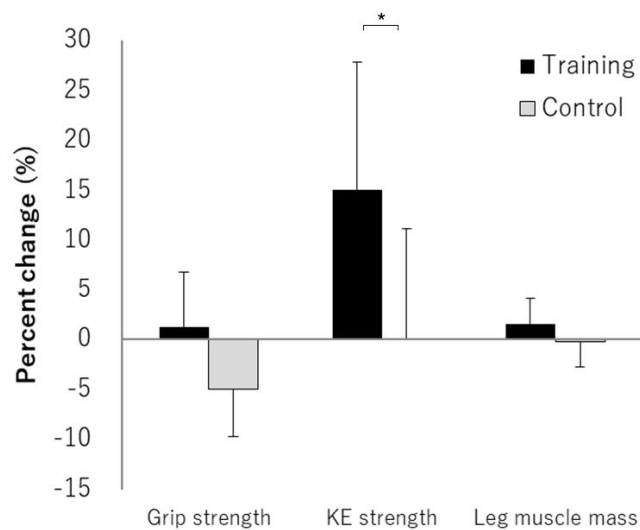


図 9 介入前後の筋量・筋機能の変化率

KE; 膝伸展, * $p<0.05$

考察

研究課題 1 の目的は、6 週間の速度を重視した低反復の軽負荷パワートレーニング介入が、サルコペニアを有する閉経後中年期日本人女性の骨密度と筋機能に及ぼす影響を検証することであった。低反復の軽負荷パワートレーニングの骨密度に対する効果の検証は、筆者らが知る限り初めての知見と言える。

研究課題 1 では、次の二点の重要な結果を得た。

- 1) トレーニング群において骨盤骨密度がコントロール群と比較し有意に増加した。
- 2) トレーニング群において膝伸展筋力がコントロール群と比較し有意に増加した。

これらの結果は低反復の軽負荷パワートレーニングの実施により、サルコペニアを有する閉経後中年期女性の骨密度と筋力が有意に増加する可能性を示すものである。

骨密度の変化

先行研究における閉経後中年期女性に対するパワートレーニング介入の研究では、トレーニング介入の効果は骨密度の維持にとどまっており[61, 62]、研究課題 1 の結果はその結果を上回るものである。研究課題 1 では、トレーニング介入に軽負荷を用いている一方、これらの先行研究では高負荷を採用しており、用いる負荷の相違がトレーニング中のパワー発揮に影響を与えたと考えられる。パワートレーニングにおいて軽負荷を用いた場合、トレーニングにおける動作速度が向上するため、最大パワー発揮は高負荷を用いた場合と同等もしくはそれ以上の出力が可能となる[105]。このことが研究課題 1 の骨密度の結果に影響を与えたと推測される。骨組織は筋収縮時に発生する牽引刺激に対して適応し、部位特異的に骨構造・骨密度および骨強度を強固にすることが多くの研究で報告されている[56, 116]。このような骨組織に適応を生じさせる機械的負荷としては、動的負荷が効果的である。Burrらはマウスを用いて機械的負荷に対する骨組織の変化について観察を行った結果、骨組織は静的負荷よりも動的負荷で骨密度は増加する傾向があることを報告している[59]。また、骨組織に影響する動的負荷の要因は負荷の最大値[56]と負荷速度[57, 58]で規定されるが、特に負荷速度の影響力が強く、負荷速度が大きいほど骨形成に有効である[57, 58]。人を対象とした実験においても、ゆっくりとした動作で行う低速筋力トレーニングよりも素早い動作を特徴とするパワートレーニングの方が骨密度の維持・向上に効果があったとする報告が数多くなされている[61, 63]。研究課題 1 において、6 週間と比較的短期間であったにもかかわらず、トレーニング群においてコントロール群と比較し骨盤骨密度の有意な増加が認められたことは、軽負荷パワートレーニングによる負荷速度を重視した動的刺激が骨組織の適応を起こしたためと考えられる。

トレーニング群において骨盤を除く部位骨密度（上肢，下肢，脊椎）に有意な変化は見られなかった。このような部位特異的な骨密度の変化は，第一に，トレーニングによる荷重負荷に基づくと考えられる。今回の介入で用いた軽負荷パワートレーニングは自重を利用することに加え，下肢を中心とした種目で構成されており，トレーニングに伴う筋収縮と体重負荷による骨組織への機械的負荷が骨盤および脊椎下部の腰椎に強く作用し，骨密度増加を促進したと推測される。また，骨盤は体重負荷を強く受ける部位であることが報告されており[117]，骨盤は荷重負荷や身体活動量の低下に伴う骨形成の抑制が起きやすく，トレーニングによる骨形成の促進が起きやすかったと推察される。その一方，研究課題1の測定部位である脊椎は，胸椎と腰椎を含んでいるため，腰椎骨密度の変化を検出できなかったと可能性が考えられる。第二に，加齢や閉経の影響が挙げられる。骨盤は加齢に伴う骨密度の減少が他の部位よりも顕著であることが指摘されており[117]，研究課題1においても，統計学的有意差はないものの，コントロール群において骨盤の骨密度の減少傾向が認められている（ -0.9% ， $p = 0.189$ ）。両群の骨密度の変化が，研究課題1の分散分析の結果に影響を与えたと考えられる。また，更年期女性において発症リスクの高い閉経後骨粗しょう症は，脊椎において骨折の発生や骨密度の減少が特に多いことが指摘されており[118]，閉経に伴う骨吸収増加が脊椎におけるトレーニング効果を相殺した可能性が考えられる。

筋力の変化

トレーニング群において膝伸筋筋力は 15.5%の増加が確認された一方、下肢筋量の変化は認められなかった。トレーニングの初期段階における筋力の増加は、筋量の依存度が比較的 low、神経性因子の改善が大きく影響することが報告されている[119, 120]。そのことに加え、高速で行うパワートレーニングは低速筋力トレーニングと比較して、神経性因子の改善が筋力向上においてより大きな割合を占める[120, 121]。したがって、研究課題 1 における筋力の増加は筋肥大によるものではなく、神経系の貢献が強かったと考えられる。

研究課題 1 はいくつかの限界がある。第一に、研究課題 1 では、トレーニング群が 7 名、コントロール群が 8 名と被験者数が少なかった。このことが下肢筋量や握力の変化の検出を困難にした可能性がある。第二に、6 週間の介入期間は、骨密度の変化を検討するには不十分であった可能性がある。先行研究において骨密度の変化の検討には 3 か月程度は必要であることが示唆されており[122]、介入期間の短さが、研究課題 1 におけるトレーニング群の骨盤骨密度のわずかな増加（1.6%、 0.015g/cm^2 ）に留まった原因と考えられる。骨粗しょう症の予防方法としての効果的な介入方法でありうるかは、長期的な変化量を測定することが望まれる。しかし、DXA を用いて骨盤骨密度を測定した際の測定値の日内再現性は 1.3%未満と報告されていることから[123]、研究課題 1 のトレーニング群における骨盤骨密度の 1.6%の増加は臨床的にも有意な値であり、コントロール群の 0.9%の減少は分散分析の結果に影響を与えたものの、誤差の範囲内といえる。

また、本研究では活動量計を用いた日常生活における身体活動量の変化が計測できていない。問診による調査では「日常生活において歩行又は同等の身体活動を 1 日 1 時間以上実施」の項目においてトレーニング群は介入前では実施しているが 4 名であったのに対し、介入後では 6 名に増加した一方、コントロール群に変化は認められなかったため、トレーニング前後の変化は日常生活活動の影響を受けている可能性が考えられる。今後の研究では、トレーニング期間中の日常生活における身体活動量の変化を考慮できる形での評価が望まれる。

以上のような限界はあるものの、研究課題 1 はサルコペニアを有する閉経後女性における低反復の軽負荷パワートレーニングの効果を検討した初めての研究であり、閉経後女性における骨密度向上を目的とした運動処方参考資料として有用であると考えられる。

結論

研究課題 1 の目的は、断続的に行う速度を重視した軽負荷パワートレーニング介入が、サルコペニアを有する中年期日本人女性の骨密度に及ぼす影響を検証することであった。高速で行うことを重視した軽負荷パワートレーニングによる介入の結果、トレーニング群において骨盤骨密度の増加が認められた。この結果からサルコペニアを有する閉経後日本人女性では、軽負荷パワートレーニングの介入により、6 週間という比較的短期間で、筋機能の改善と骨折リスクの低減が望める可能性が示唆された。

第3章 研究課題2

中年期女性の軽負荷パワートレーニング介入による骨密度改善効果に影響する因子の検討

緒言

研究課題1では、サルコペニアを有する中年期女性に対して、骨密度に対する軽負荷パワートレーニングの介入効果を検討した。その結果、コントロール群では有意な変化は認められなかったが、トレーニング群では骨盤骨密度の有意な増加が認められた[124]。しかし、骨密度に対するトレーニング効果には個体差が認められた。軽負荷パワートレーニングの運動処方としての有用性を担保するためには、どのような対象者において効果が期待できるのかを確認する必要がある。中年期女性の加齢に伴う骨密度減少に関連する要因としては、運動習慣のほかに体組成、動脈硬化指標、栄養摂取状況の3つが挙げられる。体組成の要因としては、骨に対しての荷重負荷となるBMIや体脂肪率が挙げられており[125-127]、これらが低い女性においては経年の骨密度減少量が大きいことが報告されている[125]。また、除脂肪組織の大部分を占める筋組織は、オステオグリシン、IGF-1、イリシン、セマフォリン3Aなど多様な筋代謝産物を介し、骨形成に大きな影響を与える可能性が報告されている[128-132]。

一方、これまでの先行研究では、骨粗しょう症と動脈硬化症との間に有意な関連性が報告されている[133-136]. 骨粗しょう症患者では足首-大腿脈波伝播速度 (ba-PWV : brachial-ankle PWV) が有意に高く[137], 動脈硬化に関連する血管内皮由来の一酸化窒素は、骨芽細胞の成熟化を通じて骨形成を促進することが明らかとなっている[138]. さらに骨密度に対する栄養摂取状況との関連では、健常な閉経後女性において、タンパク摂取量[67] や、カルシウム摂取量[65, 126, 139]との関連が指摘されており、低エネルギー状態では他の関連栄養素が充足された状態においても低骨密度をもたらす危険性が示されている[68, 140]. これら3つの要因は、骨密度に対する軽負荷パワートレーニングの介入効果の個体差にも影響する可能性が考えられる.

そこで研究課題2は、閉経後女性における骨密度への軽負荷パワートレーニング効果と体組成、動脈硬化指標および栄養摂取状況との関連について検討することを目的とした.

方法

被験者

分析対象者は、研究課題1のトレーニング群 (n=7) に加えて、サルコペニアに該当しなかった対象者 (n=3) を含む 10 名とした。研究課題2では、若年平均 $-2SD$ にあたる SMI が $5.46\text{kg}/\text{m}^2$ 未満の被験者をサルコペニア群と定義し[108]、非サルコペニア群 (n=5, 58.9 ± 5.6 歳) とサルコペニア群 (n=5, 61.4 ± 2.3 歳) に分類した。

測定方法

形態計測および安静時計測

形態計測および安静時計測の詳細は研究課題1で述べている。被験者は、12時間以上の絶食の後、早朝より測定を開始した。形態計測の測定項目は、身長、体重、腹囲であった。身長と体重からは、BMIを次式により算出した。

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / \text{身長}^2 (\text{m}^2)$$

安静時計測としては、収縮期血圧・拡張期血圧および ba-PWV を血圧脈波検査装置によって測定した。平均血圧は推定式 (平均血圧 = 拡張期血圧 + (収縮期血圧 - 拡張期血圧) $\div 3$) を用いて算出した。

血液生化学

被験者は、朝食を抜いた安静空腹状態で検査に参加した。採血は看護師により、座位安静状態で肘正中静脈から行われた。代表的な酸化 LDL であり、動脈硬化性病変の二次発症の予測血清マーカーとして用いられるマロンジアルデヒド LDL (MDA-LDL : malondialdehyde—modified low—density lipoprotein) は遠心分離した血清より酵素免疫測定法によって測定した。分析は株式会社メディックへ解析を委託した。

体組成測定

体組成は、DXA 法を用いて、全身・腕・体幹・脚部の除脂肪軟組織量および、全身・腕・脊椎・骨盤・脚部の骨密度と骨量を測定した。体重と体脂肪量から体脂肪率を算出した。SMI は次式を用いて算出した。

$$\text{SMI} = \text{四肢除脂肪軟組織量 (kg)} \div \text{身長}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

筋力測定

筋力測定の詳細は研究課題 1 と同様である。Biodex System4 を用いて等尺性筋力の測定を行った。被験者は、股関節屈曲 80°、膝関節屈曲 90°で固定した姿勢をスタートポジションとし、最大努力での膝関節伸展動作および屈曲動作を 3 秒間行った。測定は 2 試技ずつ行い、最大トルクを尺性膝伸展筋力として採用した。

食事調査

習慣的な栄養素・食品摂取状況は、妥当性が明らかになっている BDHQ を用いて評価し、栄養指標とした[114]。BDHQ は過去 1 か月間の栄養摂取状況を反映するため、骨密度初期値との比較には介入前の値を用い、骨密度変化率との比較にはトレーニング中の栄養摂取状況を反映する介入後の値を用いた。

軽負荷パワートレーニングプロトコル

介入に用いた軽負荷パワートレーニングの詳細は研究課題 1 に示した通りである。3 回の反復ごとに休息時間を設け、最大努力の挙上動作を高速で行う軽負荷筋力トレーニングをパワートレーニングとした[124]。介入期間は 6 週間とし、介入期間前後に測定を実施した。トレーニングは正しいフォームで運動する事に焦点を当て実施し、徐々に運動強度を増加させるよう調整した。トレーニング種目はスクワット、フロントランジ、サイドランジ、カーフレイズ、トゥレイズの 5 種目を採用し、各種目を 3 回（挙上 1 秒以内／最大努力、静止 1 秒、降下 3 秒）×8 セット、休息 15 秒を用いて、週 2 回実施した[124]。

統計処理

研究課題 2 の結果は、各測定値を平均値±標準偏差で表した。6 週間のトレーニングの効果は、一元配置分散分析を用いて評価した。サルコペニア群および非サルコペニア群の骨密度変化率と他の測定項目（体組成・動脈硬化指標・栄養指標）との関係を把握するために Pearson 相関係数を算出した。骨密度変化率は次式を用いて算出した。

$$\text{骨密度変化率 (\%)} = (\text{介入後測定値} - \text{介入前測定値}) \div \text{介入前測定値} \times 100$$

骨密度変化率の説明変数の選択には、骨密度変化率を目的変数、相関関係が認められた各測定項目を説明変数としたステップワイズ回帰分析（変数増減法）によって実施した。採用 F 値は 4.0 以上、除外 F 値は 4.0 未満とした。統計学的有意水準は、危険率 5% 未満とした。解析には、SPSS 統計パッケージ（Ver.24）を利用した。

結果

被験者の体組成変化

軽負荷パワートレーニング介入前後の全被験者の体組成変化を表 6 に、サルコペニア群・非サルコペニア群の変化をそれぞれ表 7, 表 8 に示した。全被験者の骨密度変化率において、トレーニング負荷が大きかったと考えられる骨盤で有意な向上が認められた (表 6, $p<0.05$)。

表 6 全被験者の身体的特性 (n=10)

	Pre	Post	% change	p
Bone mineral density (g/cm ²)				
Total body	1.017 ± 0.087	1.019 ± 0.084	0.2 ± 1.3	0.73
Arm	0.714 ± 0.064	0.716 ± 0.076	0.2 ± 2.7	0.71
Spine	0.950 ± 0.130	0.935 ± 0.115	-1.4 ± 2.7	0.08
Pelvis	0.960 ± 0.090	0.974 ± 0.093	1.5 ± 1.6	0.02 *
Leg	1.043 ± 0.118	1.042 ± 0.111	0.0 ± 0.9	0.83
Body composition				
Age (yrs)	60.1 ± 4.2			
Postmenopausal period (yrs)	11.7 ± 6.9			
Body fat percentage (%)	27.9 ± 6.1	27.3 ± 6.0	-2.2 ± 3.8	0.09
BMI (kg/m ²)	21.0 ± 3.5	20.9 ± 3.4	-0.4 ± 1.8	0.40
SMI (kg/m ²)	5.6 ± 0.8	5.7 ± 0.8	1.3 ± 2.5	0.16
Leg muscle mass (kg)	11.1 ± 1.4	11.2 ± 1.3	1.3 ± 2.4	0.13
Knee extension strength (Nm)	101 ± 30	110 ± 28	11.3 ± 12.7	0.02 *
Atherosclerosis parameter				
ba-PWV (cm/sec)	1403 ± 263	1358 ± 222	-2.5 ± 8.6	0.33
Mean blood pressure (mmHg)	93 ± 10	91 ± 18	-2.1 ± 14.2	0.64
MDA-LDL (U/L)	160 ± 26	112 ± 41	-27.6 ± 32.8	0.02 *
Nutrient parameter				
Energy (kcal/day)	1654 ± 193	1643 ± 290	0.5 ± 21.5	0.92
Protein (g/day)	70.5 ± 11.2	73.6 ± 21.4	3.1 ± 16.3	0.27
Calcium (mg/day)	644 ± 145	713 ± 257	10.7 ± 33.1	0.35

平均値±標準偏差, BMI ; 体格指数, SMI ; 骨格筋指数, ba-PWV ; 足首-大腿脈波伝播速度 MDA-LDL ; マロンジアルデヒド LDL, * $p<0.05$

表 7 サルコペニア群における被験者の身体的特性 (n=5)

	Pre	Post	% change	p
Bone mineral density (g/cm ²)				
Total body	0.960 ± 0.077	0.964 ± 0.068	0.5 ± 1.0	0.38
Arm	0.673 ± 0.044	0.670 ± 0.054	-0.6 ± 2.1	0.64
Spine	0.879 ± 0.081	0.875 ± 0.060	-0.2 ± 3.3	0.80
Pelvis	0.910 ± 0.090	0.927 ± 0.095	1.8 ± 1.8	0.09
Leg	0.958 ± 0.093	0.961 ± 0.084	0.4 ± 0.9	0.49
Body composition				
Age (yrs)	61.4 ± 2.3			
Postmenopausal period (yrs)	14.0 ± 4.9			
Body fat (%)	27.0 ± 6.3	25.8 ± 5.9	-4.1 ± 3.7	0.07
BMI (kg/m ²)	18.7 ± 1.1	18.8 ± 1.1	0.1 ± 1.6	0.90
SMI (kg/m ²)	5.0 ± 0.3	5.2 ± 0.4	3.1 ± 1.8	0.02 *
Leg muscle mass (kg)	9.8 ± 0.6	10.1 ± 0.6	2.7 ± 2.0	0.03 *
Knee extention strength (Nm)	81 ± 16	92 ± 15	15.3 ± 15.6	0.09
Atherosclerosis parameter				
ba-PWV (cm/sec)	1611 ± 183	1518 ± 99	-5.1 ± 9.3	0.27
Mean blood pressure (mmHg)	95 ± 12	90 ± 13	-2.6 ± 13.3	0.67
MDA-LDL (U/L)	164 ± 27	105 ± 39	-33.0 ± 32.7	0.08
Nutrient intake				
Energy (kcal/day)	1701 ± 134	1532 ± 289	-9.8 ± 17.1	0.26
Protein (g/day)	76.3 ± 14.5	78.1 ± 19.9	2.3 ± 17.1	0.79
Calcium (mg/day)	655 ± 181	692 ± 185	7.5 ± 20.1	0.59

平均値±標準偏差, BMI; 体格指数, SMI; 骨格筋指数, ba-PWV; 足首-大腿脈波伝播速度
MDA-LDL; マロンジアルデヒド LDL, *p<0.05

表 8 非サルコペニア群における被験者の身体的特性 (n=5)

	Pre	Post	% change	p
Bone mineral density (g/cm ²)				
Total body	1.075 ± 0.054	1.073 ± 0.060	-0.1 ± 1.5	0.86
Arm	0.754 ± 0.057	0.762 ± 0.070	1.0 ± 3.2	0.50
Spine	1.022 ± 0.137	0.994 ± 0.132	-2.7 ± 1.3	0.01 *
Pelvis	1.009 ± 0.063	1.021 ± 0.069	1.2 ± 1.5	0.16
Leg	1.127 ± 0.071	1.122 ± 0.067	-0.4 ± 0.8	0.32
Body composition				
Age (yrs)	58.9 ± 5.6			
Postmenopausal period (yrs)	9.5 ± 8.5			
Body fat (%)	28.8 ± 6.4	28.7 ± 6.4	-0.3 ± 3.2	0.79
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.6	23.0 ± 3.7	-1.0 ± 2.0	0.29
SMI (kg/m ²)	6.2 ± 0.7	6.2 ± 0.8	-0.4 ± 1.9	0.65
Leg muscle mass (kg)	12.3 ± 0.7	12.3 ± 0.8	0.0 ± 2.0	1.00
Knee extention strength (Nm)	121 ± 28	128 ± 27	7.3 ± 9.0	0.15
Atherosclerosis parameter				
ba-PWV (cm/sec)	1195 ± 117	1199 ± 194	0.0 ± 7.9	0.93
Mean blood pressure (mmHg)	86 ± 11	89 ± 17	2.8 ± 7.6	0.44
MDA-LDL (U/L)	157 ± 28	120 ± 47	-22.2 ± 35.7	0.19
Nutrient intake				
Energy (kcal/day)	1607 ± 245	1753 ± 273	10.9 ± 21.9	0.38
Protein (g/day)	70.8 ± 9.1	79.0 ± 18.2	11.1 ± 19.4	0.25
Calcium (mg/day)	633 ± 119	733 ± 337	13.9 ± 45.1	0.49

平均値±標準偏差, BMI ; 体格指数, SMI ; 骨格筋指, ba-PWV ; 足首-大腿脈波伝播速度
MDA-LDL ; マロンジアルデヒド LDL, *p<0.05

栄養摂取状況

表 9 ではサルコペニア群と非サルコペニア群の身体的特性および栄養摂取状態の比較について示した。全身，上肢，および下肢の骨密度と BMI，SMI，下肢筋量，膝伸展筋力はサルコペニア群に該当するものが非サルコペニア群よりも有意に低い値を示し，ba-PWV はサルコペニア群が有意に高い値を示した (p<0.05)。

表 9 介入前の体組成，動脈硬化指標，栄養摂取の群間比較

	Normal	Sarcopenia	p
Bone mineral density (g/cm ²)			
Total body	1.075 ± 0.054	0.960 ± 0.077	0.03 *
Arm	0.754 ± 0.057	0.673 ± 0.044	0.04 *
Spine	1.022 ± 0.137	0.879 ± 0.081	0.08
Pelvis	1.009 ± 0.063	0.910 ± 0.090	0.08
Leg	1.127 ± 0.071	0.958 ± 0.093	0.01 *
Body composition			
Age (yrs)	58.9 ± 5.6	61.4 ± 2.3	0.41
Postmenopausal period (yrs)	9.5 ± 8.5	14.0 ± 4.9	0.35
Body fat percentage (%)	28.8 ± 6.4	27.0 ± 6.3	0.66
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.6	18.7 ± 1.1	0.03 *
SMI (kg/m ²)	6.2 ± 0.7	5.0 ± 0.3	0.02 *
Leg muscle mass (kg)	12.3 ± 0.7	9.8 ± 0.6	0.00 **
Knee extension strength (Nm)	121 ± 28	81 ± 16	0.02 *
Atherosclerosis parameter			
ba-PWV (cm/sec)	1195 ± 117	1611 ± 183	0.00 **
Mean blood pressure (mmHg)	86 ± 11	95 ± 12	0.22
MDA-LDL (U/L)	157 ± 28	164 ± 27	0.72
Nutrient parameter			
Energy (kcal/day)	1607 ± 245	1701 ± 134	0.48
Protein (g/day)	70.8 ± 9.1	76.3 ± 14.5	0.50
Calcium (mg/day)	633 ± 119	655 ± 181	0.83

平均値±標準偏差，BMI；体格指数，SMI；骨格筋指数，ba-PWV；足首-大腿脈波伝播速度 MDA-LDL；マロンジアルデヒド LDL，*p<0.05，**p<0.01

骨密度変化率と体組成・動脈硬化指標・栄養指標の関連

サルコペニア群および非サルコペニア群における測定項目と骨盤骨密度（初期値および変化率）の相関行列を表 10, 表 11 に示した. 栄養摂取の項目は, 骨密度初期値との検討は介入前の値を用い, 骨密度変化率との検討は介入後の値を用いた. 体組成および動脈硬化指標はトレーニング介入中の値を, 栄養摂取状態はトレーニング中の摂取量を反映する post の調査結果を用いた. サルコペニア群において年齢, 膝伸展筋力, 下肢筋量, ba-PWV および MDA-LDL に有意な相関が示された ($p<0.05$). 非サルコペニア群では有意な相関は認められなかった. 年齢, 膝伸展筋力, 下肢筋量, ba-PWV, MDA-LDL の 5 項目を用いたステップワイズ回帰分析の結果, 骨盤骨密度変化率の決定変数としては, サルコペニア群において MDA-LDL のみが選択された (表 12).

表 10 サルコペニア群における骨盤骨密度との相関係数

	r	
	初期値	変化率
Body composition		
Age (yrs)	0.096	-0.886 *
Postmenopausal period (yrs)	-0.697	-0.760
Body fat percentage (%)	0.752	0.039
BMI (kg/ m ²)	0.534	0.231
SMI (kg/ m ²)	-0.440	-0.644
Leg muscle mass (kg)	0.399	0.880 *
Knee extention strength (Nm)	0.304	0.893 *
Atherosclerosis parameter		
ba-PWV (cm/ sec)	-0.481	-0.925 *
Mean blood presure (mmHg)	-0.513	0.174
MDA-LDL (U/ L)	-0.173	-0.967 **
Nutrient parameter		
Energy (kcal/ day)	0.205	-0.019
Protein (g/ day)	0.384	-0.374
Calcium (mg/ day)	0.694	-0.277

平均値±標準偏差, BMI ; 体格指数, SMI ; 骨格筋指
 ba-PWV ; 足首・大腿脈波伝播速度, MDA-LDL ; マロンジアルデヒド LDL
 * $p<0.05$, ** $p<0.01$

表 11 非サルコペニア群における骨盤骨密度との相関係数

	r	
	初期値	変化率
Body composition		
Age (yrs)	0.173	0.641
Postmenopausal period (yrs)	0.651	0.633
Body fat percentage (%)	0.490	-0.597
BMI (kg/ m ²)	0.790	-0.205
SMI (kg/ m ²)	0.933 *	0.457
Leg muscle mass (kg)	0.855	-0.221
Knee extention strength (Nm)	0.961 **	0.204
Atherosclerosis parameter		
ba-PWV (cm/ sec)	0.862	0.696
Mean blood presure (mmHg)	0.867	0.612
MDA-LDL (U/ L)	0.893 *	-0.049
Nutrient parameter		
Energy (kcal/ day)	0.282	-0.298
Protein (g/ day)	-0.773	-0.591
Calcium (mg/ day)	-0.599	-0.249

平均値±標準偏差, BMI ; 体格指数, SMI ; 骨格筋指数,
ba-PWV ; 足首-大腿脈波伝播速度, MDA-LDL ; マロンジアルデヒド LDL

表 12 サルコペニア群の骨密度変化率に対するステップワイズ回帰分析結果

Variables	Simple correlation	Partial correlation	P value for parial correlation	F value
Body composition				
Age (yrs)	-0.32	-0.74	N.S.	
Leg muscle mass (kg)	0.31	0.75	N.S.	
Knee extention strength (Nm)	0.11	0.18	N.S.	
Atherosclerosis parameter				
ba-PWV (cm/ sec)	-2.78	-0.46	N.S.	
MDA-LDL (U/ L)	-0.97	-0.97	0.01	42.64

ba-PWV ; 足首-大腿脈波伝播速度, MDA-LDL ; マロンジアルデヒド LDL,

考察

研究課題2は、中年期女性における骨密度への軽負荷パワートレーニング介入に基づく骨盤骨密度変化率と介入時の体組成・動脈硬化指標・栄養摂取との関連について明らかとすることを目的に検討を行った。その結果、サルコペニア群において、骨盤骨密度変化率は動脈硬化指標であるba-PWVおよびMDA-LDLと有意な負の相関関係を示した。その一方、非サルコペニア群では有意な相関関係は認められなかった。これらの結果より、閉経後サルコペニア女性においては、トレーニング介入前の動脈硬化度が軽負荷パワートレーニングによる骨密度の変化を反映する可能性が示唆された。

動脈硬化度と骨密度との関係については、血管内皮において産生される一酸化窒素の関与が指摘されている。血流促進などの刺激により血管内皮より分泌される一酸化窒素は、骨芽細胞における骨形成・石灰化促進因子であることが確認されており[138]、血管内皮における一酸化窒素産生能力が低下した対象者では、骨形成能力が低下している可能性が考えられる。人を対象とした先行研究においても、動脈硬化指標であるba-PWVは骨密度との間に有意な負の相関関係を示すことに加え[137, 141]、腸骨動脈閉塞度と下肢骨密度の間に関連が認められており[97]、さらに閉経後女性に対する一酸化窒素供与剤の投与で骨密度が向上することが確認されている[99]。これらの先行研究は、血流および血管内皮における一酸化窒素産生能力の低下が、骨形成反応を減弱させ、骨密度減少につながることを示唆している。

これらの研究結果から、研究課題2におけるサルコペニア群において、軽負荷パワートレーニングによる骨盤骨密度変化率と動脈硬化度を反映するba-PWVおよびMDA-LDLの間に強い相関を示したことは、血流および血管内皮における一酸化窒素産生能力が軽負荷パワートレーニングによる骨組織の適応反応に影響を及ぼしたことが理由として考えられる。

非サルコペニア群において骨盤骨密度変化率と有意な関連を示す項目は認められなかった理由として、第一に動脈硬化指標の個体差が考えられる。サルコペニア群の介入前の段階における ba-PWV は、全被験者が 1400cm/sec 以上であったが、非サルコペニア群は 1400cm/sec 未満 (1029–1360cm/sec) であり、骨密度と動脈硬化指標の関連が比例関係に至らなかった可能性が考えられる。第二に、介入に用いた高速で行う低反復の軽負荷パワートレーニングは、自重を負荷として用いているため BMI (20.3–28.4kg/m²) の違いがパワー発揮に影響を与えた可能性も否定できない。第三に、閉経後年数やカルシウム摂取量もトレーニング効果と関連したと予測される。一般に女性は閉経に伴い骨吸収が促進する高回転型骨代謝による急激な骨密度の減少が起きた後、加齢に伴い低回転型骨代謝に移行し、骨密度の減少速度が鈍化することが知られている[6, 35]。軽負荷パワートレーニングによる骨密度への効果が認められなかった先行研究においては、対象者の閉経後年数が他の先行研究よりも大きく下回っており[63, 64]、高回転型骨代謝が軽負荷トレーニングの効果に影響を与えると推察される。このことから、研究課題 2 における非サルコペニア群の閉経後年数のばらつき (2.4–21.4 年) が基底状態での骨密度減少速度の個体差を広げると同時に、骨密度へのトレーニング効果に大きく影響していたと考えられる。しかし、研究課題 2 では、偏相関分析において骨盤骨密度変化率とより強い相関を示した年齢を共変量として用いたため、閉経後年数単独の影響を除外することは困難であった。また、研究課題 2 の BMI (20.3–28.4kg/m²) およびカルシウム摂取量 (342–1214 mg/日) のばらつきも大きかった。先行研究では、BMI23 未満の閉経後女性においてカルシウム摂取量と BMD に正の相関が認められた一方、BMI23 以上の女性では関係が認められなかったと報告しており[126]、研究課題 2 においても BMI とカルシウム摂取量の交互作用の影響があった可能性が考えられる。

サルコペニア群および非サルコペニア群において体脂肪率と骨盤骨密度変化率との間に関連性は認められなかった。先行研究において、閉経後女性の骨密度に対する脂肪組織の影響は、若年女性および男性よりも強いことが報告されており[142]、閉経後女性において脂肪組織によるエストロゲンの産生が関与していると考えられる。脂肪組織に存在するアロマターゼはアンドロゲンをエストロゲンに変換する働きがあり、閉経後女性においてアロマターゼ阻害薬の使用により骨密度低下が起きることが確認されている[143]。エストロゲンには骨芽細胞の分化増殖や腸管からのCa吸収を促進させる働きがあるため、軽負荷パワートレーニングに対する骨形成の増加が期待できる。その一方で、過剰な内臓脂肪はTNF- α やIL-6など炎症性サイトカインを増加させることで[144]、破骨細胞の分化増殖を促し[145-147]、最終的に骨吸収を促進すると考えられている。つまり、中年期女性において体脂肪組織由来の生理活性物質を介した骨密度への影響は、脂肪組織の性質（皮下脂肪、内臓脂肪、異所性脂肪、褐色脂肪、脂肪細胞サイズなど）や量（体脂肪率、体脂肪量）を考慮する必要があるため、今後の研究でより詳細な検討が求められる。

研究課題2はいくつかの限界がある。第一に、サルコペニア群が5名、非サルコペニア群が5名と被験者数が少なく、またトレーニングを実施していないコントロール群が設定されていない。また、横断研究であることから、研究課題2の結果は因果関係を示すものではなく、動脈硬化を改善することで軽負荷パワートレーニング効果が増大するかは不明である。さらに研究課題2では、骨代謝および血管内皮機能に影響を及ぼすエストロゲンをはじめとするサイトカインの検討は行っていない。閉経によりエストロゲンが急速に減少することにより、骨吸収が促進すると考えられているが、エストロゲンは脂質代謝にも深く関与するため[148]、閉経後経過年数に伴って動脈硬化も進行すると考えられている。研究課題2の結果から動脈硬化が進行している対象者では、筋力トレーニングによる骨形成の促進効果は得られにくい可能性があることに加え、動脈コンプライアンスを低下させる危険性が報告されていることから[149]、有酸素性運動[54]、あるいは栄養処方[65, 67, 68, 126, 139, 140]が有効と考えられる。なお、研究課題2における動脈硬化指標の変化はサルコペニア群 (ba-PWV-5.1%, 平均血圧: -2.6%, MDA-LDL: -33.0%), 非サルコペニア群 (ba-PWV-0.0%, 平均血圧: 2.8%, MDA-LDL: -22.2%) であり、いずれも有意ではなかった。このことから軽負荷パワートレーニングにより動脈硬化を増悪する可能性は低いと推察されるものの、この点に関しては今後さらなる検討が必要である。以上のような限界はあるものの、研究課題2は軽負荷パワートレーニングによる骨密度への効果に関連する要因について総合的に検討した初めての研究であり、研究課題2の結果は、中年期女性における骨密度向上のための運動処方を行う際の参考資料として有用であると考えられる。

結論

中年期女性を対象とした軽負荷パワートレーニングにおける骨密度改善効果は、サルコペニア群において動脈硬化指標（ba-PWV および MDA-LDL）と負の相関が認められ、動脈硬化リスクの低い対象者における骨密度の増加率が高かった。このことは、動脈硬化が進行していない対象者においてのみ軽負荷パワートレーニングによる骨粗しょう症予防の効果が期待できることを示唆している。

第4章 研究課題3

動脈硬化リスクの高い中年期女性の骨密度に関連する生活習慣の検討

緒言

研究課題2において、粥状動脈硬化と強い関連を持つ *ba*-PWV および MDA-LDL は軽負荷パワートレーニングによる骨密度の変化との間に負の相関が認められた。このことは動脈硬化のリスクの高い対象者に対する骨粗しょう症予防のための運動処方として、軽負荷パワートレーニングは有用ではない可能性を示唆するものである。

近年の研究においても骨組織と血管組織の交互作用（骨血管連関）が示唆されており、特に、動脈硬化の進行とともに産生能力が低下する一酸化窒素[150-154]や粥状動脈硬化関連物質は[155, 156], *in vivo*, *in vitro* において骨形成や骨吸収に影響することが報告されている。このことから動脈硬化が進行している女性では、動脈硬化の改善により骨粗しょう症を予防できると考えられる。

動脈硬化とは、血管壁にコレステロールなどが蓄積した粥腫（アテローム）によって血管の閉塞や弾力の低下が認められる状態のことであり、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈疾患などの血管疾患の原因となっている。動脈硬化の維持改善に影響のある改変可能な生活因子として、身体活動と栄養摂取があげられる。有酸素運動を含む習慣的な身体活動は動脈機能の維持改善に有益であり、身体活動量の多い女性では加齢に伴う動脈硬化の進行が抑制される[157, 158]。その一方、身体活動量の減少や不活動、長時間の座位は、長期的にも[159]短期的にも[160]、動脈機能を低下させる。また、身体活動量の少ない対象者では軽度の身体活動であっても動脈硬化の抑制に有用である可能性が示唆されている[161]。

栄養摂取の観点では、脂質の摂取量と質との関連が多く報告されている[162-166]。一般的に、飽和脂肪酸は血管機能に悪影響を及ぼすが、不飽和脂肪酸は動脈機能の維持に有益であることが示唆している[165]。事実、飽和脂肪酸の代わりに魚類や植物性の不飽和脂肪酸の消費量を増加させた食事療法は、血管疾患の予防に効果的であることが報告されている[162]。

しかし、これらの身体活動や栄養摂取と骨密度の関連に血管機能が関与するかは不明である。そこで、研究課題3では動脈硬化指標を用いて中年期女性を分類し、血管機能が低下している対象者において骨密度と身体活動および栄養摂取の関連について検討することを目的とした。

方法

被験者

被験者は 40 歳以上 65 歳未満の中年期女性とした。除外要因は骨代謝に影響があると考えられる、動脈硬化を除く生活習慣病（高血圧，高脂血症，糖尿病，脳卒中，心疾患，腎不全および関節痛），ホルモン治療の経験，および過去 1 年間の骨折既往歴があるものとした。滋賀県・京都府において，健康セミナー等の参加者を対象に被験者を募集し，希望者のうち 40 歳以上の中年期女性に対し，研究説明会を告知した。参加希望者に対し，事前に研究の目的・測定内容・生じうる不利益等について文書および口頭で説明し，文書にて同意の得られた者を被験者とした。これらの研究実施の手続きに関しては，立命館大学における BKC（びわこ・くさつキャンパス）生命倫理審査委員会（BKC-IRB-2011-020）の承諾を得て実施した。

測定方法

形態測定および体組成測定

形態測定および体組成測定の詳細は研究課題 1 と同様の手続きで行った。体組成は DXA 法を用いて，全身・部位別の除脂肪軟組織量および骨密度と骨量を測定した。四肢除脂肪軟部組織から次式を用いて SMI は次式を用いて算出した。

$$\text{SMI} = \text{四肢除脂肪軟組織量 (kg)} \div \text{身長}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

動脈硬化指標

動脈硬化度の指標として，頸動脈－大腿動脈間脈波伝搬速度（cf-PWV : carotid－femoral pulse wave velocity）および ba-PWV を採用した。測定は血圧脈波検査装置を用いて実施し，仰臥位安静時の両上腕および両足首の収縮期血圧，拡張期血圧を同時に測定した。

身体活動量

身体活動量の計測は、エポック長を 60 秒に設定した 3 軸加速度計（Active Style Pro HJA-350IT, オムロンヘルスケア社製）を用いて行い[167, 168], 日常生活における身体活動強度（METs : metabolic equivalents), 活動時間, 歩数の計測を行った。対象者には加速度計を腰部に 1 週間, 睡眠時や水中活動時を除き, 常に装着するように指示した。また, 活動量計を外している時間帯の活動を把握するために, 対象者には非装着時における活動の内容を別途の紙に書き記すよう指示した。

身体活動量の解析は, OMRON BI-LINK 活動量編 PROFESSIONAL EDITION Ver1.0 を用いた。非装着時間は「検出閾値以下の活動強度でゼロカウントとみなされている時間が 20 分以上継続した時間の合計」と定義した。装着時間は 24 時間から非装着時間を引くことで求め, 1 日の装着時間が 10 時間以上であればその日のデータを採用し, 平日 2 日, 休日 1 日以上の有効日数がある場合のみ分析に使用した。対象者の身体活動量は中強度 (3.0-5.9 METs), 高強度 (6.0METs 以上) の合計である中高強度身体活動量 (MVPA : moderate-to-vigorous physical activity) を評価した。MVPA および歩数は次式を用いて 1 日当たりの身体活動量を算出し, 分析に使用した。

身体活動量 = METs × 活動時間 (METs · 時)

MVPA = (2 日 × 休日平均 MVPA + 5 日 × 平日平均 MVPA) ÷ 7 日

Steps = (2 日 × 休日平均歩数 + 5 日 × 平日平均歩数) ÷ 7 日

食事調査

習慣的な栄養素摂取状況は研究課題 2 と同様に, BDHQ を用いて評価した[114, 169]。各栄養摂取量は, 一回帰分析法 (残差法) を用いてエネルギー調整を行った[170]。エネルギー摂取量が 2SD を超過した対象者は分析対象から除外した。

統計処理

研究課題 3 の結果は、各測定値を平均値±標準偏差で表した。分析対象者は cf-PWV 中央値 (1053 cm/sec) を用いて、動脈硬化リスクの高い PWV-High 群 (n=11, 54.8±7.1 歳) および動脈硬化リスクの低い PWV-Low 群 (n=11, 55.4±5.4 歳) に分類した。群間差の検定には対応のない t 検定を用いた。各測定項目の関連の評価には、相関分析および年齢と BMI を共変量とした偏相関分析を用いた。統計学的有意水準は、危険率 5%未満とした。解析には、SPSS 統計パッケージ (Ver.24) を利用した。

結果

被験者特性

全被験者（All 群：n=22）および各群における被験者特性について表 13 に示した。研究課題 3 では閉経後年数のデータ欠損があるため、閉経の状態は不明である。研究課題 3 における PWV-Low 群と High 群の年齢，BMI，全身および部位別骨密度に有意な群間差は認められなかった。動脈硬化指標（cf-PWV，ba-PWV，収縮期血圧，拡張期血圧）は PWV-High 群に該当するものが Low 群よりも有意に高い値を示した（ $p<0.01$ ）。

表 13 被験者の身体的特性

	All (n=22)		Low (n=11)		High (n=11)		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (yrs)	55.1	± 6.2	55.4	± 5.4	54.8	± 7.1	0.84
BMI (kg/m ²)	20.0	± 1.9	20.2	± 1.7	19.8	± 2.1	0.57
Body fat percentage (%)	26.4	± 6.0	27.2	± 4.7	25.7	± 7.3	0.58
SMI (kg/m ²)	5.7	± 0.5	5.8	± 0.3	5.7	± 0.7	0.60
Bone mineral density (g/cm ²)							
Total body	1.036	± 0.107	1.078	± 0.103	0.994	± 0.099	0.07
Arm	0.734	± 0.068	0.745	± 0.061	0.722	± 0.075	0.44
Spine	0.941	± 0.149	0.979	± 0.155	0.903	± 0.140	0.24
Pelvis	0.989	± 0.128	1.034	± 0.106	0.945	± 0.138	0.10
Leg	1.083	± 0.122	1.132	± 0.103	1.033	± 0.124	0.06
Atherosclerosis parameter							
cf-PWV (cm/sec)	1071	± 145	953	± 70	1189	± 94	<0.01 **
ba-PWV (cm/sec)	1472	± 375	1251	± 219	1693	± 374	<0.01 **
SBP (mmHg)	126	± 25	111	± 17	142	± 22	<0.01 **
DBP (mmHg)	75	± 14	67	± 11	82	± 12	<0.01 **

平均値±標準偏差，BMI；体格指数，SMI；骨格筋指数，cf-PWV；頸動脈-大腿動脈間脈波伝搬速度
ba-PWV；足首-大腿脈波伝播速度，SBP；収縮期血圧，DBP；拡張期血圧，** $p<0.01$

表 14 では PWV-Low 群と High 群の身体活動量について示した。中高強度身体活動および歩数において有意な群間差は認められなかった。

表 14 被験者の身体活動量

	All (n=22)		Low (n=11)		High (n=11)		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Accelerometry parameter (/ day)							
Total MVPA (Mets*hours)	5.1	± 2.4	5.7	± 2.6	4.6	± 2.1	0.30
Locomotive	2.0	± 0.8	2.1	± 0.7	1.9	± 1.0	0.47
Non-Locomotive	3.1	± 2.2	3.6	± 2.6	2.7	± 1.8	0.37
Steps	7349	± 1663	7467	± 1238	7231	± 2061	0.75

MVPA ; 中高強度身体活動

表 15 では PWV-Low 群と High 群の栄養摂取状況について示した。飽和脂肪酸摂取量を除くその他の項目で有意な群間差は認められなかった。

表 15 被験者の栄養摂取状況

	All (n=20)		Low (n=9)		High (n=11)		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Nutritional parameters (/ day)							
Protein (g)	68.6	± 11.3	70.4	± 14.9	67.2	± 8.1	0.55
Fat (g)	53.5	± 8.5	50.9	± 8.5	55.7	± 7.0	0.18
SFA	14.5	± 3.7	12.7	± 2.8	15.9	± 3.3	0.03 *
MUFA	19.1	± 3.5	18.2	± 4.1	19.8	± 2.5	0.29
PUFA	12.7	± 2.2	12.9	± 2.2	12.6	± 2.2	0.75
n-3 fatty acids	2.6	± 0.6	2.8	± 0.7	2.4	± 0.5	0.21
n-6 fatty acids	10.1	± 1.9	10.1	± 1.9	10.1	± 1.8	0.96
Carbohydrate (g)	238	± 22	242	± 28	234	± 17	0.45
Calcium (mg)	564	± 148	580	± 194	550	± 105	0.67
Vitamin D (µg)	14.2	± 8.7	17	± 12	12	± 4	0.24
β-carotene Eq (mg)	4842	± 2377	5739	± 3025	4107	± 1532	0.13
Vitamin C (mg)	146	± 57	158	± 69	136	± 46	0.41
α-tocopherol Eq (mg)	9.3	± 1.9	9.7	± 2.1	9.0	± 1.7	0.41

SFA ; 飽和脂肪酸, MUFA ; 一価不飽和脂肪酸, PUFA ; 多価不飽和脂肪酸, Eq ; 当量, *p<0.05

相関分析

表 16 では All 群, PWV-Low 群および High 群の骨密度と各測定項目の相関行列を示した。All 群において年齢は全身, 両腕および下肢骨密度の間に有意な負の相関を示し ($r = -0.44$, $r = -0.60$, $r = -0.51$), BMI は脊椎および骨盤の骨密度と ($r = 0.46$, $r = 0.49$, $p < 0.05$), 体脂肪率は骨盤骨密度と正の相関を示した ($r = 0.52$, $p < 0.05$)。All 群の年齢は, 全中高強度身体活動量および中高強度非歩行性身体活動との間に正の相関 ($r = 0.49$, $r = 0.46$), BMI は中高強度歩行性身体活動の間に正の相関が認められた ($r = 0.52$, $p < 0.05$)。

PWV-High 群において, 年齢は全身, 両腕および下肢骨密度との間に有意な負の相関を示した ($r = -0.74$, $r = -0.79$, $r = -0.75$, $p < 0.05$)。また, 全中高強度身体活動は BMI および体脂肪率との間に正の相関を示した ($r = 0.66$, $r = 0.68$)。

PWV-Low 群では, 年齢と全中高強度身体活動量および非歩行性中高強度身体活動の間に正の相関が認められた ($r = 0.64$, $r = 0.63$, $p < 0.05$)。

表 16 骨密度と各項目の相関

	All (n=22)					Low (n=11)					High (n=11)				
	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg
Age	-0.44 *	-0.60 **	-0.28	-0.37	-0.51 *	-0.21	-0.33	-0.11	-0.41	-0.31	-0.74 **	-0.79 **	-0.47	-0.42	-0.75 **
BMI	0.39	0.37	0.46 *	0.49 *	0.42	0.34	0.18	0.33	0.30	0.42	0.41	0.48	0.57	0.59	0.39
Body fat	0.27	0.23	0.42	0.52 *	0.18	0.31	0.23	0.40	0.40	0.44	0.20	0.21	0.42	0.56	0.25
SMI	0.12	0.16	-0.03	-0.04	0.34	0.16	0.05	-0.09	-0.12	0.18	0.06	0.19	-0.05	-0.08	0.15
Atherosclerosis parameter															
cf-PWV	-0.23	-0.03	-0.03	-0.14	-0.34	-0.01	0.18	0.22	0.41	0.11	0.37	0.24	0.47	0.24	-0.04
baPWV	-0.02	0.11	0.29	0.14	-0.20	0.33	0.38	0.58	0.54	0.32	0.30	0.24	0.63	0.46	-0.05
SBP	-0.10	-0.01	0.11	-0.14	-0.28	0.28	0.37	0.57	0.46	0.33	0.17	0.00	0.23	-0.07	-0.23
DBP	0.04	0.19	0.19	0.05	-0.03	0.19	0.24	0.41	0.42	0.27	0.53	0.47	0.48	0.28	0.31
Accelerometry parameter															
Total MVPA	-0.19	-0.15	0.00	0.04	-0.03	-0.52	-0.40	-0.29	-0.50	-0.39	-0.06	-0.01	0.24	0.39	0.11
Locomotive	0.10	0.18	0.11	0.18	0.34	0.39	0.43	0.47	0.40	0.55	-0.22	-0.01	-0.25	-0.02	0.15
Non-Locomotive	-0.24	-0.23	-0.04	-0.02	-0.16	-0.64 *	-0.54	-0.43	-0.63 *	-0.56	0.05	0.00	0.42	0.48	0.04
Steps	-0.01	-0.01	0.01	0.10	0.20	0.20	0.03	0.34	0.22	0.15	-0.20	-0.06	-0.24	0.02	0.22
Nutritional parameters ^a															
Protein	-0.15	-0.26	-0.21	-0.12	-0.08	0.02	-0.18	-0.14	-0.19	0.08	-0.51	-0.42	-0.40	-0.12	-0.37
Fat	0.21	0.28	0.19	0.24	0.18	-0.10	-0.11	-0.03	-0.02	-0.17	0.53	0.35	0.49	0.48	0.39
SFA	0.15	0.27	0.12	0.16	0.15	-0.08	-0.04	-0.01	-0.10	-0.17	0.42	0.28	0.32	0.41	0.37
MUFA	0.22	0.31	0.22	0.26	0.19	-0.10	-0.04	-0.03	0.07	-0.13	0.63 *	0.47	0.62 *	0.50	0.45
PUFA	0.20	0.11	0.22	0.23	0.12	-0.07	-0.18	-0.03	0.01	-0.15	0.34	0.21	0.40	0.31	0.18
n-3 fatty acids	0.09	-0.14	0.11	0.02	-0.01	0.15	-0.13	0.13	-0.01	0.05	0.01	-0.05	0.06	0.00	-0.06
n-6 fatty acids	0.20	0.18	0.22	0.26	0.14	-0.14	-0.16	-0.08	0.01	-0.19	0.41	0.27	0.47	0.38	0.24
Carbohydrate	-0.04	0.10	-0.04	0.02	0.03	0.00	0.15	0.04	0.27	0.07	-0.24	-0.11	-0.24	-0.35	-0.17
Calcium	0.15	0.01	0.07	0.11	0.20	0.23	0.03	0.13	0.00	0.28	-0.05	-0.10	-0.09	0.17	0.03
Vitamin D	-0.02	-0.22	-0.06	-0.08	-0.01	0.17	-0.06	0.08	-0.03	0.18	-0.61 *	-0.49	-0.56	-0.38	-0.46
β -carotene Eq	0.19	0.10	0.06	0.15	0.26	0.09	-0.01	-0.05	0.16	0.30	0.00	0.06	-0.02	-0.17	-0.11
Vitamin C	0.23	0.14	0.11	0.12	0.30	0.32	0.19	0.18	0.21	0.46	0.27	0.18	0.22	0.06	0.13
α -tocopherol Eq	0.30	0.21	0.17	0.24	0.33	0.05	-0.06	-0.03	0.18	0.21	-0.14	-0.09	-0.17	-0.18	-0.10

TB:全身, BMI; 体格指数, SMI; 骨格筋指数, cf-PWV; 頸動脈-大腿動脈間脈波伝搬速度, ba-PWV; 足首-大腿脈波伝播速度, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, MVPA; 中高強度身体活動, SFA; 飽和脂肪酸, MUFA; 一価不飽和脂肪酸, PUFA; 多価不飽和脂肪酸, Eq; 当量, a; All: 20, Low: n9, High: n11, *p<0.05, **p<0.01

偏相関分析

表 17 では年齢と BMI を共変量とした偏相関分析の結果を示した。

All 群において、下肢骨密度は cf-PWV、収縮期血圧および拡張期血圧の間に負の相関を示した ($r = -0.5$, $r = -0.47$, $r = -0.46$, $p < 0.05$)。PWV-Low 群において ba-PWV は骨盤骨密度および歩数と正の相関を示し ($r = 0.69$, $r = 0.74$)、体脂肪率は cf-PWV, ba-PWV, 収縮期血圧および拡張期血圧と正の相関を示した ($r = 0.82$, $r = 0.68$, $r = 0.73$, $r = 0.72$, $p < 0.05$)。

PWV-High 群において、両足骨密度は収縮期血圧と負の相関を示し ($r = -0.67$)、歩数と正の相関を示した ($r = 0.67$, $p < 0.05$)。栄養摂取の観点では、脂肪酸摂取量において一価不飽和脂肪酸が全身、脊椎、および骨盤 ($r = 0.82$, $r = 0.88$, $r = 0.72$) の骨密度と有意な正の偏相関を示し、多価不飽和脂肪酸も同様に全身、両腕、脊椎、および骨盤の骨密度と有意な正の相関を示した ($r = 0.80$, $r = 0.77$, $r = 0.88$, $r = 0.74$, $p < 0.05$)。炭水化物摂取量は骨盤の骨密度、飽和脂肪酸摂取量、一価不飽和脂肪酸摂取量およびカルシウム摂取量と負の相関を示した ($r = -0.70$, $r = -0.83$, $r = -0.70$, $r = -0.76$)。ビタミンミネラル摂取量との関連では、抗酸化ビタミンである α -トコフェロール等量 (ビタミン E) と全身、両腕および脊椎の骨密度と有意な正の相関を示した ($r = 0.68$, $r = 0.71$, $r = 0.72$, $p < 0.05$)。

PWV-Low 群において中高強度非歩行性身体活動は全身骨密度との間に有意な負の相関を示した ($r = -0.69$, $p < 0.05$)。

表 17 骨密度と各測定項目の偏相関

	All (n=22)						Low (n=11)						High (n=11)					
	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg	Leg	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg	Leg	TB	Arm	Spine	Pelvis	Leg	
Atherosclerosis parameter																		
cf-PWV	-0.37	-0.19	-0.06	-0.22	-0.55 *	-0.03	-0.12	0.03	0.21	0.29	-0.03	-0.03	0.27	0.02	0.49	0.17	-0.48	
ba-PWV	-0.13	0.06	0.22	0.05	-0.37	0.36	0.36	0.47	0.61	0.69 *	0.38	0.21	0.03	0.03	0.57	0.26	-0.46	
SBP	-0.22	-0.15	0.06	-0.26	-0.47 *	0.16	0.34	0.50	0.42	0.42	0.18	0.04	-0.36	0.21	-0.20	-0.67 *		
DBP	-0.31	-0.19	-0.03	-0.29	-0.46 *	-0.02	0.11	0.29	0.26	0.26	-0.01	-0.05	-0.44	0.04	-0.30	-0.58		
Accelerometry parameter																		
Total MVPA	-0.19	0.02	-0.06	0.06	0.10	-0.59	-0.29	-0.35	-0.40	-0.37	-0.05	0.04	0.12	0.36	0.48			
Locomotive	0.00	0.22	-0.09	0.02	0.38	0.29	0.52	0.38	0.41	0.49	-0.39	0.00	-0.63	-0.29	0.41			
Non-Locomotive	-0.18	-0.06	-0.02	0.06	-0.03	-0.69 *	-0.44	-0.46	-0.52	-0.51	0.20	0.04	0.50	0.53	0.21			
Steps	-0.04	0.06	-0.12	0.04	0.30	0.05	0.05	0.24	0.27	-0.08	-0.12	0.18	-0.37	0.00	0.67 *			
Nutritional parameters ^a																		
Protein	0.05	0.02	-0.16	0.03	0.21	0.06	-0.06	-0.18	-0.06	0.20	-0.09	0.24	-0.19	0.25	0.23			
Fat	0.13	0.14	0.18	0.21	0.06	-0.15	-0.18	-0.05	-0.10	-0.25	0.77 *	0.58	0.77 *	0.76 *	0.50			
SFA	0.07	0.17	0.08	0.11	0.05	0.00	0.03	0.07	0.00	-0.07	0.37	0.13	0.29	0.45	0.28			
MUFA	0.09	0.12	0.18	0.21	0.01	-0.16	-0.16	-0.04	-0.04	-0.24	0.82 *	0.63	0.88 *	0.72 *	0.45			
PUFA	0.17	0.01	0.25	0.25	0.05	-0.28	-0.43	-0.17	-0.29	-0.47	0.80 *	0.77 *	0.88 *	0.74 *	0.49			
n-3 fatty acids	0.33	0.11	0.29	0.22	0.25	0.13	-0.09	0.08	0.03	0.02	0.66	0.80 **	0.66	0.54	0.51			
n-6 fatty acids	0.09	-0.03	0.20	0.23	-0.03	-0.41	-0.50	-0.25	-0.37	-0.60	0.79 *	0.71 *	0.88 **	0.75 *	0.45			
Carbohydrate	-0.15	-0.01	-0.10	-0.05	-0.08	0.05	0.13	0.12	0.31	0.14	-0.62	-0.54	-0.56	-0.71 *	-0.48			
Calcium	0.26	0.16	0.09	0.17	0.37	0.24	0.17	0.05	0.11	0.36	0.21	0.20	0.13	0.50	0.34			
Vitamin D	0.27	0.13	0.10	0.13	0.36	0.28	0.13	0.08	0.20	0.37	-0.20	0.23	-0.21	0.09	0.11			
β -carotene Eq	0.15	0.03	-0.02	0.09	0.25	-0.04	-0.09	-0.20	0.06	0.17	0.16	0.41	0.21	0.01	-0.04			
Vitamin C	0.27	0.20	0.09	0.12	0.39	0.24	0.18	0.06	0.17	0.40	0.19	0.44	0.13	0.12	0.25			
α -tocopherol Eq	0.21	0.03	0.10	0.17	0.24	-0.25	-0.31	-0.30	-0.11	-0.12	0.68 *	0.71 *	0.72 *	0.47	0.36			

TB:全身, BMI; 体格指数, SMI; 骨格筋指数, cf-PWV; 頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度, ba-PWV; 足首-大腿脈波伝播速度, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, MVPA; 中高強度身体活動, SFA; 飽和脂肪酸, MUFA; 一価不飽和脂肪酸, PUFA; 多価不飽和脂肪酸, Eq; 当量, a; All: 20, Low: n9, High: n11, *p<0.05, **p<0.01

考察

研究課題 3 では動脈硬化指標を用いて分類した中年期女性における、骨密度と身体活動量、栄養摂取との関連について明らかとすることを目的に検討を行った。主な結果は次のべる 4 点である。

1) PWV-High 群において、年齢は骨密度と有意な負の相関を示し、BMI は骨密度と正の相関を示した。

2) PWV-High 群において年齢と BMI を共変量とした偏相関分析を行ったところ、歩数は下肢骨密度と有意な正の相関を示した。

3) PWV-High 群において年齢と BMI を共変量とした偏相関分析を行ったところ、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸およびビタミン E 摂取量が全身および部位別骨密度と正の相関を示した。

4) PWV-Low 群において、中高強度非歩行性身体活動は全身骨密度と負の相関を示した。

骨密度と年齢

PWV-High 群における年齢と骨密度は有意な負の相関は、基底状態での骨代謝に群間差があったためと考えられる。更年期女性において加齢と骨密度減少の関連が知られているが (33)、その個体差は大きく、骨粗しょう症発症リスク因子が多く年 3%以上の大幅な骨密度減少を見せる高回転型骨代謝の"Fast loser" と比較的骨密度が維持される"Slow loser" に 2 極化することが報告されている[41, 171]。一般に骨密度減少速度の速い"Fast loser"は骨吸収が促進した高回転型骨代謝であることが多いことが知られており[172]、低骨密度の対象者は高回転型骨代謝であると考えられる。Sumino らは日本人閉経後女性の ba-PWV と腰椎骨密度の関係の検討を行った結果、年齢および閉経後年数で補正した共分散分析において骨粗しょう症群の ba-PWV は正常群よりも有意に高値を示し、重回帰分析を行った結果においても、ba-PWV と骨密度は有意な負の相関が認められたが年齢や閉経後年数との関連は確認されなかったことを報告している[141]。この研究は日本人女性において、動脈硬化の進行による骨密度の減少リスクは、加齢以上に強いことを示唆しており、研究課題 3 の PWV-High 群は Fast loser であった可能性が考えられる。また、動脈硬化の進行とともに増加する炎症性サイトカインは骨吸収を促進することに加え[155, 156]、骨形成促進に関与する一酸化窒素は産生能力が低下することが報告されている[150-154]。これらの先行研究から、PWV-High 群は通常に加齢に伴う骨密度の減少だけでなく、動脈硬化に起因する骨吸収の促進や骨形成の抑制の影響があったため、年齢との関連が顕著であったと考えられる。更年期を対象とした研究課題 3 において、全身骨密度および下肢骨密度の群間差はすでに有意傾向を示しており、高齢期では骨密度の群間差はさらに拡大すると推察される。

骨密度と歩数

年齢と BMI を共変量とした偏相関分析を行った結果、PWV-High 群において歩数と下肢骨密度の間に有意な正の相関が認められた。このことには身体活動に伴う血流の改善が関与していると考えられる。複数の先行研究において、動脈硬化の進行に伴い血管閉塞が好発する部位の動脈硬化度と骨密度の関連が指摘されている[97, 98]。Fehervari らは下肢の末梢循環の阻害された末梢動脈疾患患者を対象に、腸骨動脈の閉塞度（狭窄）と部位骨密度の関連を検討した結果、動脈閉塞度と大腿骨および腰椎骨密度との間に負の関連が認められた一方、橈骨との有意な関連が認められなかったことを報告している[97]。さらに、Jamal らは閉経後高齢女性に対し、動脈拡張および血流改善をもたらす一酸化窒素供与剤であるニトログリセリン軟膏（15 mg/day）を 2 年間処方した結果、腰椎、股関節、大腿骨などの骨密度の増加、骨形成マーカーの増加、および骨吸収マーカーの減少が認められたことを報告している[99]。これらの先行研究から、動脈硬化を有する者において、血流不全は骨密度減少の一因となっており、血流を改善すること骨密度の維持が可能となることが予測される。また、日本人高齢女性において、血流改善を促すと考えられる歩行活動と骨粗しょう症の関連を検討した報告がいくつか存在する[47, 173]。Kitagawa らの行った 60～85 歳の閉経後女性 113 名を対象に歩数と超音波を用いた骨指標および骨吸収マーカーの関連を検討した横断研究では、歩数は骨指標と正の相関を示し、骨吸収マーカーとは負の相関を示したことが報告されている[173]。また、Yamazaki らは 49～75 歳の低骨密度閉経後女性を対象に、最大酸素摂取量 50% 強度の歩行（週 4 回、1 時間）による介入を 12 か月間行った結果、トレーニング群ではコントロール群と比較し腰椎骨密度が有意に増加したことに加え、骨吸収マーカーの減少、およ

び減少率と骨密度変化の間に負の相関が認められたことを報告し、歩行による骨密度の増加は過剰な骨吸収の抑制に基づくことを示唆している[173]。以上のことから、PWV-High 群において認められた下肢骨密度と歩数の正の相関は、過剰な骨吸収の抑制を介して血流不全を起こしやすい部位の骨密度維持に有用であったためと考えられる。

骨密度と栄養摂取

年齢と BMI を共変量とし偏相関分析を行い、栄養摂取と骨密度の関連をみたところ、PWV-High 群において不飽和脂肪酸とビタミン E 摂取量が、全身および部位別骨密度と有意な正の相関を示した。このことには炎症反応および酸化ストレスが関与していると考えられる。PWV-High 群で有意に摂取量の多かった飽和脂肪酸は、動脈硬化や炎症を増悪させることが知られており[174, 175]、PWV-High 群の動脈硬化の進行の原因であった可能性が考えられる。また、動脈硬化の進行とともに増加する炎症性サイトカイン (TNF, IL-6, IL-1) は骨芽細胞の骨形成機能や分化成熟を阻害することに加え、破骨細胞の分化を促進する[17, 146, 176, 177]。その一方、代表的な一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸や n-6 系多価不飽和脂肪酸のリノール酸は抗炎症サイトカイン (IL-4, IL-10, IL-13) の産生を促すことで、破骨細胞の分化や骨吸収作用を抑制する可能性が指摘されている[73, 178]。炎症と同様に酸化ストレスも動脈硬化の進行に関与すると同時に[179]、骨芽細胞の骨形成機能や分化成熟を阻害する[155]。このことから、研究課題 3 における PWV-high 群では、骨吸収の増加のみならず骨形成機能の低下もあったと推察される。さらに Takeshima らは酸化ストレスにより骨形成機能が阻害されることを報告すると同時に、抗酸化物質としてビタミン E を添加することにより、酸化ストレスによる骨形成機能の低下が緩和できることを指摘している[180]。また、Zhang らは、股関節骨折を起こした 50 歳以上の男女を対象に、過剰な酸化ストレスを誘発する喫煙習慣の有無とビタミン E の摂取が骨折リスクの及ぼす影響について検討を行った結果、喫煙群ではビタミン E 高摂取群は低摂取群に対し骨折リスクが有意に低かったことを報告している (オッズ比 = 0.29, CI: 0.16-0.52 ; p<0.0001)。また、この関連は非

喫煙群では認められなかったことを確認しており、抗酸化物質の摂取が骨折リスクに及ぼす影響は酸化ストレスの程度により大きく異なる可能性を示唆している[181]。以上のことから、PWV-High 群において認められた骨密度と不飽和脂肪酸およびビタミン E 摂取量の正の相関は、不飽和脂肪酸の抗炎症作用が炎症性サイトカインによって惹起される過剰な骨吸収を抑制したことと、ビタミン E の抗酸化作用が酸化ストレスにより減弱した骨芽細胞機能を回復させたことにより認められたと推察される。その一方、PWV-Low 群において歩数、不飽和脂肪酸、およびビタミン E 摂取量と骨密度の関連は認められなかった。このことは基底状態での骨代謝に群間差があったためと考えられる。これらの指標は PWV-High 群において、骨代謝を阻害する要因に対して機能しており、正常な骨代謝を有する対象者の骨密度をさらに増加させる働きは有していないと推察される。

PWV-Low 群において中高強度非歩行性身体活動と全身骨密度の間に負の相関が認められた。この原因として、複数の栄養素が関与している可能性が考えられる。いずれも有意ではないものの、PWV-Low 群において骨代謝に関与すると考えられる n-3 系脂肪酸、カルシウム、ビタミン D、βカロテン当量、ビタミン E、およびビタミン C ($r=-0.46$, $r=-0.46$, $r=-0.56$, $r=-0.46$, $r=-0.29$, $r=-0.52$, $p>0.05$) などの栄養素で負の相関となっており、骨密度に対する負の要因が多数存在していたと考えられる。また栄養摂取量の算出に BDHQ を用いているが、女性においてビタミン類の多くは秤量法による算出量と BDHQ による推定値の差が 10%以上過大評価する危険性が指摘されており[182]、実際の摂取量との推定値の差異の影響が懸念される。今後、骨密度に対する微量栄養素の関連の検討は被験者数を増やすことや秤量法を用いることにより妥当性を高めることが求められる。

研究課題3はいくつかの限界がある。第一に、研究課題3では、被験者数22名と少なく、骨密度および動脈硬化に大きな影響をもつ閉経の状態や閉経後年数、女性において中高強度身体活動以上に関連の深い可能性のある座位活動[183]の影響が考慮できていない。第二に横断研究であることから、研究課題3の結果は因果関係を示すものではなく、歩数や不飽和脂肪酸や抗酸化物質の摂取により動脈硬化リスクの高い対象者の骨密度の維持増加に貢献するかは今後の検討が必要となる。第三に、女性の健康に大きな影響のある閉経の状態が確認できておらず、閉経期のおきる代謝変化が考慮できていない。閉経期に大幅な減少を見せるエストロゲンは低酸素環境に伴う骨吸収の増加を抑制することが報告されており[184]、動脈機能の改善を介した間接的な働きのみならず、血流不全に伴う骨密度減少に直接的な影響がある可能性が考えられる。また、エストロゲンの欠乏により荷重負荷に対する骨組織の応答が低下するため、骨密度の維持により大きな荷重負荷が必要となることが示唆されている[185]。今後は閉経の状態やエストロゲン濃度を考慮したうえで、骨密度に関連する要因を検討ことが望まれる。

以上のような限界はあるものの、研究課題3は動脈硬化リスクが異なる閉経後女性における骨密度に関連する身体活動および栄養摂取について検討した数少ない研究であり、この結果は、中年期女性における骨密度向上のための運動処方を行う際には、対象者の筋量や動脈硬化指標の程度を考慮する必要があることを示している。

結論

動脈硬化指標を用いて中年期女性を分類し，骨密度と身体活動および栄養摂取の関連について分析を行った結果，動脈硬化指標の高い群において骨密度は歩数，不飽和脂肪酸，およびビタミン E 摂取量と正の相関を示した．動脈硬化リスクの高い対象者では血流の改善を促す運動処方として歩数の増加や抗炎症抗酸化成分の摂取に留意した食事指導の併用が骨粗しょう症予防に有益である可能性が示唆された．

第5章 総合討論

全体考察

本研究の目的は、中年期女性の中でも、骨粗しょう症の発症リスクと関連するサルコペニアおよび動脈硬化に着目し、骨密度の維持に有益な運動・栄養処方を模索することであった。これまでに明らかにされている骨粗しょう症予防のための研究は、本研究のように急激に骨密度が減少するリスクが高い中年期女性を対象としたものは少なく、効果的な運動処方の見解は一致していない。このことは、中年期女性の骨密度減少には、性ホルモンをはじめとする内分泌の変化に起因する骨吸収の亢進に加え、加齢に伴う筋力低下や不活動による骨形成作用の低下、および低栄養など複数の要因が混在しているためと推察される。つまり、骨密度減少にかかわる原因および機序が異なる場合、骨密度の維持増加に効果的な運動処方も異なる可能性が考えられた。したがって、高齢化とともに増加する骨粗しょう症発生率を抑制するためには、中年期女性の中でも急激な骨密度減少が予測される被験者層において、被験者特性に応じた効果的な運動処方の提示が求められる。

そこで研究課題1では、低骨密度の危険因子としてサルコペニアに注目し、高速で行う軽負荷パワートレーニングによる介入を行った。その結果、トレーニング負荷が強く働いたと考えられる骨盤骨密度の有意な増加が確認された。しかし、その骨密度に対するトレーニング効果には被験者間で個体差が認められた。このことから、骨密度の維持増加を目的とした場合、軽負荷パワートレーニングが運動処方として不適切な対象者がいることが考えられた。このことを受け、研究課題2では研究課題1における骨密度に対するトレーニングの効果と関連する要因の検討を行った。その結果、骨密度変化率は動脈硬化リスクとして用いら

れる脈波伝搬速度や酸化 LDL と負の相関を示した。このことから動脈硬化が進行している対象者では、骨密度に対する軽負荷パワートレーニングの効果は得られにくく、運動処方として適切ではない可能性が示唆された。そのため、研究課題 3 では低骨密度の危険因子として動脈硬化に注目し、動脈硬化リスクが高い被験者層の骨密度と関連する生活習慣の検討を行った。その結果、動脈硬化リスクの高い群においては、身体活動の項目では歩数、栄養摂取の項目では不飽和脂肪酸、ビタミン E 摂取量と骨密度の間に正の相関が認められた。

図 10 は研究課題 1 から 3 で示唆された中年期女性の低骨密度の危険因子とそれに対応する運動処方および栄養摂取の関係を示している。研究課題 1 から 3 の結果から、骨粗しょう症予防のための運動処方として、サルコペニアを有する対象者には軽負荷パワートレーニングをはじめとするレジスタンストレーニングが適切であり、動脈硬化リスクの高い対象者には歩数の増加と必要量の増加が推察される不飽和脂肪酸やビタミン E を多く含む食事摂取が有用であると考えられる[73, 180]。

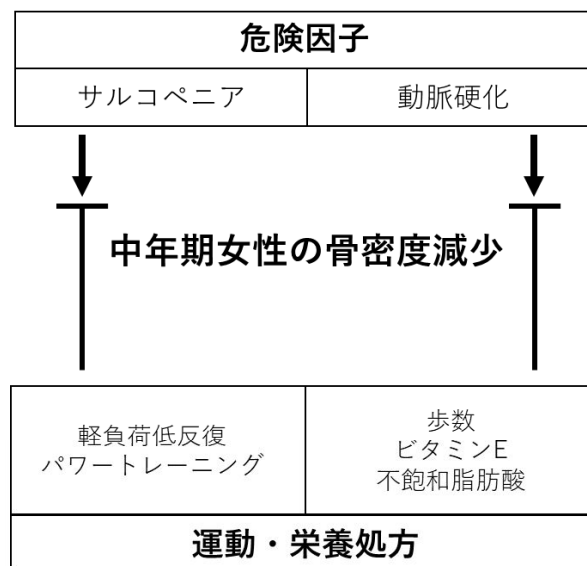


図 10 本研究で示唆された中年期女性の低骨密度危険因子に対応した運動栄養処方

図 11 には本研究の結果から予測される骨密度に関与する運動, 栄養摂取の機序を示した。研究課題 1 に用いた軽負荷パワートレーニングは正常なリモデリングの回復もしくは積極的な骨形成促進に関与していると考えられる。研究課題 2 において動脈硬化のリスクの高い対象者では, 軽負荷パワートレーニングの効果が低い可能性が提示されており, 力学的負荷に対する適応反応の阻害や骨吸収の増加の存在が示唆された。また, 研究課題 3 で示された骨密度と歩数や不飽和脂肪酸およびビタミン E の摂取との正の関連は, 動脈硬化リスクの高い対象者において過剰な骨吸収の抑制や骨芽細胞の骨形成機能の回復に影響を与えた結果だと推察される。

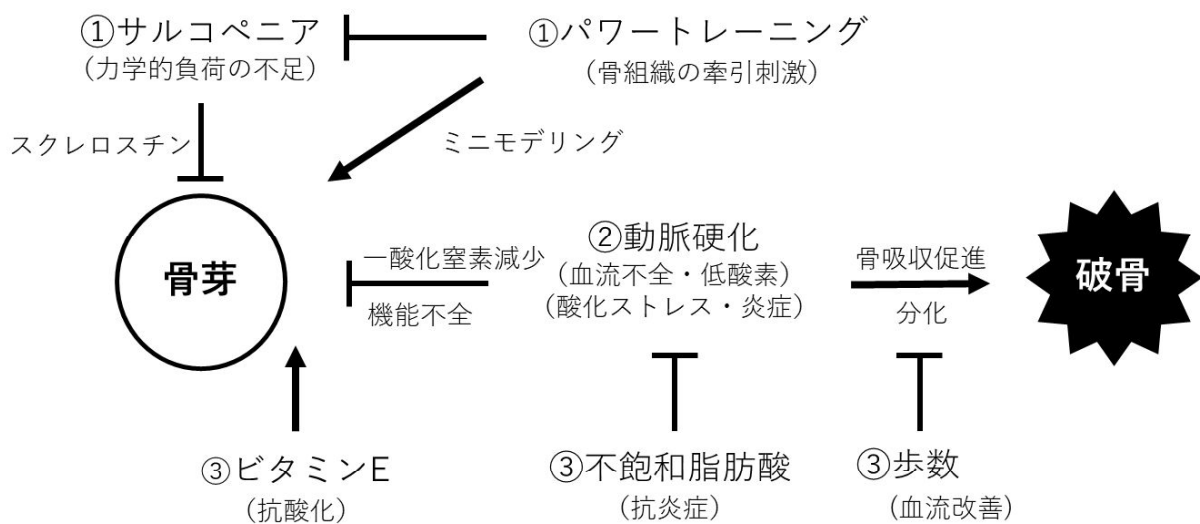


図 11 本研究の結果から予測される中年期女性の骨密度に関与する運動・栄養摂取の機序

①研究課題 1, ②研究課題 2, ③研究課題 3

力学的負荷の影響

本学位論文では全身の体組成および動脈硬化指標を考慮した検討を行うため、アウトカムは全身および部位骨密度とした。研究課題1の検討方法はトレーニング介入群とコントロール群の比較試験を行っているため、トレーニング群における被験者の骨密度減少率は不明である。そのため、トレーニング前後の骨密度変化率がトレーニングのみに起因する変化ではないと考えられる。しかし、非トレーニング部位である上肢における骨密度変化率に群間差は認められなかったため、ベースラインにおける骨密度減少率に大きな群間差はなかったと仮定した。

研究課題1においては、運動処方の効果に影響する被験者特性としてサルコペニアに注目した。筋と骨は力学的負荷に敏感な臓器であり、力学的負荷の減少は骨形成の低下をきたす[30]。研究課題1における軽負荷パワートレーニングを用いた介入は、週2回、6週間と非常に短期間であったが、トレーニング部位において介入群の部位骨密度の有意な増加(1.5%)を確認できた。中年期女性に対する高負荷パワートレーニングの骨密度への効果を検証した先行研究では測定部位が異なるものの、12週間-5年の介入における骨密度の変化は-0.8%-1.26%であり、統計的には骨密度の維持にとどまっている[61-63]。このことから、軽負荷パワートレーニングの骨密度に対する効果は先行研究と同等もしくはそれ以上の効果であった可能性がある。

先行研究との相違点としてまず、用いた負荷が異なることがあげられる。先行研究はいずれも最大で90%1RMと高負荷が用いられていたが、研究課題1は自重を基本としており、最終セッションにおける漸増負荷は 3.5 ± 0.8 kg、RPEは 11.4 ± 0.8 と先行研究と比較して軽

負荷であった。一般に骨密度に適応を生じさせる力学的負荷は、筋力発揮と負荷速度で規定される動的負荷が重要であることが知られており、特に負荷速度の影響力が強いことが動物実験で指摘されている[56-59]。ヒトを対象にした研究においても同様に、日本人閉経後女性の骨密度と筋機能の関連を調査した Sanada らの研究において、骨密度との関連は筋パワー、筋出力速度、筋力の順で強く[186]、速度を重視したパワー発揮を伴う運動処方の方が示唆されている。研究課題 1 の結果はヒトにおいても速度を重視した力学的負荷刺激が骨形成機能の維持増加に効果的であることのエビデンスとなる。

軽負荷パワートレーニングが骨代謝に与える主な影響として、下記に示す 3 つの経路が考えられるが、どのような機序で骨密度増加がもたらされたかは不明である。

- 1) 過剰な骨吸収の抑制
- 2) 低活動量および低活動強度による骨形成抑制の緩和
- 3) 骨吸収を伴わない骨形成促進（ミニモデリング）

しかし、6 週間と短期間であったこと、非トレーニング部位において群間差が認められていないことなどから、全身性の生理活性物質を介した作用ではなく、部位特異性のある機序であると推測される。運動処方として用いるにあたり、適用範囲や採用種目、頻度やボリュームを定めるうえで作用機序を解明することも重要となると考えられる。事実、研究課題 2 の分析の結果において、軽負荷パワートレーニングの効果は動脈硬化リスクとの間に有意な負の相関が確認されており、軽負荷パワートレーニングはどのような対象者の骨密度も増加

させるわけではないことが示されている。動脈硬化は生体内の酸化ストレスの増大により引き起こされると考えられており[187-189], 研究課題 1 および 2 の被験者においても動脈硬化リスクが高かった対象者の酸化ストレスは増大していたと仮定できる。酸化ストレスは骨芽細胞の骨形成機能を傷害することが報告されていることから[180], 動脈硬化リスクの高い対象者では, 軽負荷パワートレーニングによる力学的負荷 (筋収縮による骨への牽引刺激) に対して骨芽細胞が適応反応を起こせなかった可能性が考えられる。

以上のことから, 骨密度の維持増加を目的とした運動処方において, 軽負荷パワートレーニングの適応範囲は骨芽細胞の機能が正常である対象者であり, 活動量や活動強度の不足以外の要因で骨形成能力が低下している対象者に行うことは不適切であると推察される。また, 骨形成不全が関与していることから, 軽負荷パワートレーニングの効果にかかわる機序は, 上記で提示した機序のうち 2. 低活動量および低活動強度による骨形成抑制の緩和による正常なリモデリングの回復, もしくは 3. 大きな力学的負荷に対する適応反応として起きるモデリングであると予測される。

血流の影響

研究課題 2 において、軽負荷パワートレーニングの骨密度に対する効果は、粥状動脈硬化（動脈閉塞）の進行を反映する酸化 LDL（MDA-LDL）と強い関連を示した。また、研究課題 3 において、動脈硬化リスクの高い女性の骨密度に関連する生活習慣を検討したところ、歩数との正の相関が確認された。このことは血流不全の関与が考えられる。Roer らによるラットを用いた検討では、3 週間の尾部懸垂により大腿骨の骨量減少が確認された半面、頭蓋骨の骨量は増加しており、不活動に伴う局所骨格の血流をはじめとする体液分布の変化が骨量減少を生じさせる可能性を指摘している[190]。人を対象とした先行研究においても、下肢血流不全をもたらす腸骨動脈閉塞度と下肢骨密度の間に関連が認められるなど[97]、血流低下と骨密度の密接な関係が報告されている。さらに無重力空間において、血液をはじめとする体液の再分配がoccur（体液シフト）、体液は頭部や胸部に集中し、四肢では減少するが[191, 192]、この部位は無重力空間において骨密度減少がみられる部位と一致している[29, 193]。また、研究課題 3 において骨密度と正の相関が確認されているビタミン E は、血管拡張作用を有することが指摘されている[194]。同様に、正の相関が確認されている n-3 系多価不飽和脂肪酸は身体活動時の血流量を増加させることが報告されている[195-197]。これらの先行研究の報告と研究課題 3 の結果から、動脈硬化リスクの高い対象者では血流をはじめとする体液循環が骨密度維持に重要であると推察される。

粥状動脈硬化による動脈閉塞（閉塞性動脈硬化症）は、動脈狭窄および閉塞部位より遠位部の循環障害を引き起こす[198]。また、循環障害による虚血状態や低酸素環境は骨吸収を促進するだけでなく[199]、骨芽細胞の分化や骨形成を阻害し骨吸収優位の状態を引き起こす[200]。過剰な骨吸収に伴う血清のカルシウムやリン濃度の増加は、骨形成を促進する副甲状腺ホルモンや活性型ビタミン D の産生を抑制することで、骨組織の骨形成による血清カルシウムの取り込み能力を低下させ、余剰カルシウムの異所性沈着につながると可能性も示唆されている[201-203]。それだけではなく、正常範囲を超えた高濃度の血清カルシウムやリンは、血管内皮細胞を傷害し NO 産生能力を低下させる原因の一つとなる[204]。さらに、重度の動脈閉塞は、虚血性疼痛や筋力低下を引き起こし[198]、これによる身体活動量の減少が懸念される。つまり、粥状動脈硬化による血流不全や低酸素状態は、過剰な骨吸収を引き起こすだけでなく、直接的にも間接的にも骨形成を低下させることに加え、身体活動量の減少を介して骨粗しょう症やサルコペニアの発症に関与すると推察される。

血流が骨代謝に与える影響の作用としては、前述の機序のうち 1) 過剰な骨吸収の抑制、2) 低活動量および低活動強度による骨形成抑制の緩和が関与していると考えられる。積極的なモデリングを引き起こすためには一定以上の力学的負荷が必要とされるが[185]、研究課題 3 において歩数と骨密度が正の関連を示す一方、中高強度身体活動と骨密度との関連は認められておらず、また、研究課題 2 において動脈硬化リスクの高い対象者では力学的負荷の高い軽負荷パワートレーニングによる骨密度維持増加の効果が低いことが示されており、モデリングによる骨密度の増加が起きているとは考えにくい。また、上述の先行研究における不活動や無重力に起因する骨密度減少は、短期間で急激に認められることから、少なくとも骨吸収の大幅な増加があると仮定できる。このことから研究課題 3 における歩数やビタミン E、および n-3 系不飽和脂肪酸摂取量と骨密度の正の相関は、血流不全に伴う過剰な骨吸収を緩和することで、正常なモデリングの維持を介して認められたと思われる。

以上のことから、動脈硬化リスクの高い対象者では、筋収縮に伴う骨組織への直接的な牽引刺激以上に、身体活動による血流や体液の循環変化が骨密度維持に寄与する可能性が考えられる。

本研究の限界と今後の研究課題

研究課題 1 における軽負荷パワートレーニングによる骨密度の維持増加の効果は、1 セット当たりの反復回数やセット間休息が影響を与えた可能性が考えられる。若年男性において 60%1RM で行う高速のスクワットトレーニングは、トレーニングに用いる総反復回数が同等であるならば、6 回×6 セット、セット間休息 60 秒のプロトコルよりも 3 回×12 セット、セット間休息 60 秒で行うプロトコル方がトレーニング中のパワー発揮の維持に有益であることが指摘されている[107]。また、若年男性に対し Biodex を用いて大腿四頭筋のトレーニングをコンセントリック 180deg/s で行わせた研究において、20 反復ごとに 160 秒のセット間休息を置いて 4-7 セット繰り返すプロトコルは、セット間休息が 40 秒の場合と比較して 6 週間後の筋力の向上が有意に高かったことが報告されている [205]。これらの先行研究は、軽負荷であっても 1 セット当たりの反復回数を抑制することにより、トレーニング中の発揮パワーの維持・向上につながるため、骨形成刺激を増加させる可能性を示唆するものである。同時に、運動刺激に対する骨組織の適応は、量反応的ではないことが知られており、これは骨組織の刺激飽和が起きるためだとされている。例えば、Burr らはマウス実験において、刺激間に 14 秒の休息を挟んだ場合は 7 秒以下の場合に比べ、骨形成が促進されることを報告している[59,206]。同様に Turner らは、セット間休息が 18 秒もしくは 36 秒の場合と比較し 360 秒の場合において骨形成の増加が認められたと報告しており[207]、わずか数秒-数百秒のインターバルでも骨組織の適応が異なる事を示した。しかし、これらの研究は動物を対象としているため、ヒトを対象とした研究において直接的なエビデンスとはならない。

研究課題 1 のトレーニングプロトコルにおける 15 秒のセット間休息が骨形成を増進させ

た可能性は否定できないものの、上述の先行研究から、介入期間中の運動量が同程度であるならば、より長時間のセット間休息を用いること、もしくは1セッションあたりの運動量を抑制しトレーニング頻度を増加させることにより、更なるトレーニング効果の増加が期待できると考えられる。現在までのヒトを対象とした研究報告において、トレーニング頻度と骨密度の関連は数多く報告されているものの[208-210]、運動量の影響が考慮されていないため、トレーニング頻度の影響力がどの程度であるかは不明である。しかし、8-22歳までの若年者では、中高強度身体活動の骨量増加の効果は、短時間の介入と長時間の休息を組み合わせることにより増加する可能性が報告されており[211]、中高強度身体活動による骨組織への効果は単純な量反応関係だけではないことが示唆されている。また、不活動の継続時間および合計時間と骨密度との関連を検討した報告において、不活動の骨密度に対する悪影響は、合計時間よりも継続時間の方が大きいことが指摘されている[183]。これらの先行研究から、ヒトにおいても介入期間中の運動量が同程度であるならば、短時間の介入を間欠的に行うことにより、骨密度に対する中高強度身体活動の効果を増大させるとともに、不活動継続時間の悪影響を緩和させる可能性が考えられる。今後はこれらの点を踏まえ、セット間休息の影響についての検証を、ヒトを対象とした臨床試験で行うことが望まれる。

研究課題2の結果から、動脈硬化のリスクが高い対象者には、一般的に骨粗しょう症予防に効果的であると考えられる筋力トレーニングの効果が低いことが示唆されたことから、今後優先すべき課題として、動脈硬化を有する対象者における効果的な骨粗しょう症予防方法の確立があげられる。研究課題3の結果から、動脈硬化の危険性の高い対象者には、食

由来の抗酸化物質の摂取による炎症抑制および運動による血流不全の解消が骨粗しょう症予防に有益であると予測される。また、身体活動量計のデータにおいて歩数においてのみ骨密度との関連が認められたことから、運動強度に関わらず歩数の増加が骨密度維持に効果的である可能性が考えられる。女性において、歩数との相関が予測される低強度身体活動の骨組織に対する影響は、中高強度身体活動以上に大きい可能性が示唆されており、量反応関係も認められている[183]。歩行は、自転車運動、ダンス、踏み台昇降などと比較し、アテローム性動脈閉塞に伴う下肢の身体機能低下を改善することが報告されており[212]、この効果は運動量が同等であれば運動強度によらず同等の効果が期待されている[213]。このことから、歩数の増加は、下肢のアテローム性動脈硬化症に伴う諸症状の改善を介して、下肢骨密度の維持に貢献すると推測される。また、歩数の増加による骨密度への効果に対し、n-3系脂肪酸の摂取量が影響するか否かの検討を行うことにより、総合的な運動処方構築が可能になると考えられる。

また、複数の運動様式を組み合わせる複合プログラムの骨密度に対する効果について、その機序の解明が求められる。Gomez らが行ったメタアナリシスにおいて、筋力トレーニングだけでなく、バランス運動、ジャンプ運動、有酸素性運動、ダンスおよび歩行など組み合わせる複合的運動プログラムが閉経後女性（平均年齢 54-81 歳）の骨量維持に最も有益であると報告されている[54]。Ashikainen も同様に、中年期（閉経早期、50-65 歳）女性を対象とした無作為試験のメタアナリシスを行った結果、骨粗しょう症予防のための運動処方として、ウォーキング（30 分/日）と筋力トレーニング（2 日/週）を組み合わせる行うことを提唱している[214]。Nikander ともウォーキングなどの荷重負荷を伴う有酸素性

運動と筋力トレーニングを併用した複合運動プログラムが閉経後女性（平均年齢 53—79 歳）の骨密度の維持増加に最も効果的であるとしている。これらの研究ではウォーキングや有酸素性運動単独での介入において骨密度への影響は少ないと報告されている。このことから、骨密度に対する運動処方の効果は、単体の運動処方による効果の加算ではなく、複数の機序を介して相乗的に作用していると予想される。

骨代謝は力学的刺激と多様な生理活性物質が共同的に働いており、中年期女性においてもエストロゲンや糖質コルチコイドなどが運動処方骨密度に対する効果と相互作用をおこすと考えられるが、本研究ではこれらの検討はなされていない。例えば、直接的な力学的負荷は骨代謝を健常に保つうえで必須であるが、エストロゲンの欠乏は力学的負荷に対する感受性を低下させる可能性が指摘されており[185]、力学的負荷の減少は破骨細胞の糖質コルチコイドに対する反応性を高めることで骨吸収を増加させる可能性が指摘されている[215]。また *in vivo* において筋収縮に伴い放出される生理活性物質が、力学的負荷の感知を担うとされる骨細胞のアポトーシスを抑制することが示唆されるなど[216]、運動処方の影響は直接的な骨組織への牽引刺激のみに留まらず、多様な生理活性物質や血流など複数の機序を介して骨代謝に影響を与えていると考えられる。これらの研究報告は、緒言で紹介したメタアナリシスにおいて認められた、複合プログラムが最も骨密度の維持向上に効果があるとする結果は[54, 55, 214]、有酸素性運動をはじめとする各種身体活動が、多様な生理活性物質の分泌や血流改善を通じて筋力トレーニングによる骨形成反応を増強する可能性を示唆するものである。今後の検討において、どのような複合プログラムがどのような対象者で効果的であるかどうかの検討を行い、その機序の解明することが望まれる。

最後に、骨吸収が亢進した高回転型骨代謝の対象者には、骨吸収抑制に寄与する処方が有益であり、骨形成が低下した低回転型骨代謝の対象者には骨形成促進を図ることが有益であると考えられるが、これらの検討も行えていない。現在のところ力学的負荷による骨形成促進に関する研究報告が数多くある一方、現在のところ力学的負荷が骨吸収を抑制するメカニズムについての研究は少ない。しかし、炎症や酸化ストレス、血流不全に起因する過剰な骨吸収および糖質コルチコイドなど一部のサイトカインに対しては、有酸素性運動や各種栄養摂取が血流改善や抗酸化能の向上を通して正常なリモデリングに貢献することが期待できる。以上のことから、これらの生理活性物質や栄養摂取、骨代謝の状態を念頭においたうえで、運動処方および栄養摂取基準の確立が求められる。

第6章 結論

高速で行う軽負荷パワートレーニングは、サルコペニアを有する中年期女性の骨密度の維持増加に貢献することが明らかとなった。しかし、動脈硬化のリスクが高い対象者ではその効果が低減した。このことから、骨粗しょう症予防のための運動処方を行う際には、動脈硬化のリスクをあらかじめ考慮する必要があると考えられる。また、動脈硬化のリスクの高い対象者では、歩数の増加や食事指導の併用が骨密度の維持増加に貢献する可能性が示された。以上のことより、骨粗しょう症の予防介入を行う際には、サルコペニアおよび動脈硬化に着目した上で、運動栄養処方の方針を決定する必要があると考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、指導教員である真田樹義先生には親身で丁寧なご指導を賜り、心より御礼申し上げます。ヒトを対象とした測定の方法から対象者の方への心遣いまで、大変貴重なご指導をいただきました。また、いつも優しく見守り、研究者の心構えを丁寧に教えてくださったことに感謝しております。真田研究室では、数多くの貴重な時間を過ごさせていただきました。栗原俊之先生、国立研究開発法人産業技術総合研究所の藤本雅大先生には、本研究の計画の段階から実行、分析、学会発表から論文の執筆に至るまで、熱心なご指導のみならず、多くの支えとなる言葉をいただきました。心より御礼申し上げます。家光素行先生、長谷川夏輝先生、神戸大学の佐藤幸治先生には、測定の遂行に際し、多大なご協力とご意見をいただきました。誠にありがとうございます。東京医科大学の浜岡隆文先生、黒澤裕子先生、大東文化大学の本間俊行先生からいただいた、医学的をはじめとする多角的な視点からのご意見に、御礼申し上げます。藤田聡先生および後藤一成先生には本博士論文の審査にあたり丁寧なご指導を賜りましたことに感謝を申し上げます。国立健康・栄養研究所の宮地元彦先生には、副査をお引き受けくださり、貴重なご指導をいただきました。深く御礼申し上げます。

また、実験に協力をいただいた参加者の皆様には、負担の大きい実験にも関わらず、快くご協力くださり誠にありがとうございました。いつも親身に実験の補助をしていただいた岸上慶子さん、小西可奈さん、中山侑紀さん、井門あゆみさん、板野静枝さん、古嶋大詩さん、村上泰一さん、戸田遥子さんに厚く御礼申し上げます。真田研究室の埴智史さん、今井あい子さん、中村由紀さん、西村朋浩さんにも感謝の意を表します。最後になりましたが、いつも支えてくれた家族、友人、立命館大学スポーツ健康科学研究科・スポーツ健康科学部の皆様に心より感謝申し上げます。

参考文献

1. Kanis JA: **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report.** WHO Study Group. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1994, **4**(6):368-381.
2. Reeve J: **Treatment of osteoporotic fracture.** *Lancet* 1984, **1**(8373):401.
3. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy: **Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2001, **285**(6):785-795.
4. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会, 日本骨粗鬆症学会: **骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン.** 東京: ライフサイエンス出版; 2015.
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: **Cohort profile: research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study.** *Int J Epidemiol* 2010, **39**(4):988-995.
6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S *et al*: **Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.** *J Bone Miner Metab* 2009, **27**(5):620-628.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T: **Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2015, **26**(1):151-161.
8. 宗圓 聰, 福永 仁夫, 杉本 利嗣, 曾根 照喜, 藤原 佐枝子, 遠藤 直人, 五來 逸雄, 白木 正孝, 萩野 浩, 細井 孝則 *et al*: **原発性骨粗鬆症の診断基準(2012 年度改訂版).** *日本骨代謝学会雑誌 = Japanese journal of bone metabolism* 2012, **21**(1):9-21.

9. Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, Endo N, Mori S, Muto Y, Harada A, Nakano T, Yamamoto S, Kushida K *et al*: **Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals.** *J Orthop Sci* 2006, **11**(2):127-134.
10. Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, Kodama K, Melton LJ, 3rd: **Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US.** *Int J Epidemiol* 1995, **24**(6):1171-1177.
11. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, Matsumori Y, Tsutsumi M, Chihara K: **Multiple vertebral fractures are associated with refractory reflux esophagitis in postmenopausal women.** *J Bone Miner Metab* 2005, **23**(1):36-40.
12. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, Chihara K: **The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women.** *Osteoporosis Int* 2002, **13**(4):331-336.
13. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR: **Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: A systematic review.** *Journal of Bone and Mineral Research* 2007, **22**(3):447-457.
14. Ikeda Y, Sudo A, Yamada T, Uchida A: **Mortality after vertebral fractures in a Japanese population.** *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010, **18**(2):148-152.
15. Zaidi M, Turner CH, Canalis E, Pacifici R, Sun L, Iqbal J, Guo XE, Silverman S, Epstein S, Rosen CJ: **Bone loss or lost bone: rationale and recommendations for the diagnosis and treatment of early postmenopausal bone loss.** *Current osteoporosis reports* 2009, **7**(4):118-126.
16. Seeman E: **Bone quality: the material and structural basis of bone strength.** *J Bone Miner Metab* 2008, **26**(1):1-8.
17. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S *et al*: **Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation.** *Cell* 1998, **93**(2):165-176.
18. Karsenty G, Wagner EF: **Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development.** *Dev Cell* 2002, **2**(4):389-406.

19. Ducy P, Schinke T, Karsenty G: **The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance.** *Science* 2000, **289**(5484):1501-1504.
20. Negishi-Koga T, Takayanagi H: **Bone cell communication factors and Semaphorins.** *Bonekey Rep* 2012, **1**:183.
21. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, Zhao L, Nagy TR, Peng X, Hu J *et al*: **TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation.** *Nat Med* 2009, **15**(7):757-765.
22. Xian L, Wu X, Pang L, Lou M, Rosen CJ, Qiu T, Crane J, Frassica F, Zhang L, Rodriguez JP *et al*: **Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells.** *Nat Med* 2012, **18**(7):1095-1101.
23. Parfitt AM: **The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis.** *Metab Bone Dis Relat Res* 1982, **4**(1):1-6.
24. Zhao C, Irie N, Takada Y, Shimoda K, Miyamoto T, Nishiwaki T, Suda T, Matsuo K: **Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis.** *Cell Metab* 2006, **4**(2):111-121.
25. Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, Kodama T, Kumanogoh A, Takayanagi H: **Osteoprotection by semaphorin 3A.** *Nature* 2012, **485**(7396):69-U96.
26. Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, Bito H, Kodama T, Friedel RH, Takayanagi H: **Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D.** *Nature Medicine* 2011, **17**(11):1473-U1181.
27. Frost HM: **The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents.** *Bone Miner* 1987, **2**(2):73-85.
28. Syed FA, Ng AC: **The pathophysiology of the aging skeleton.** *Current osteoporosis reports* 2010, **8**(4):235-240.
29. Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM: **Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1990, **5**(8):843-850.

30. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS: **Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases.** *Endocr Rev* 2012, **33**(5):747-783.
31. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd, Riggs BL: **Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997, **82**(5):1522-1527.
32. Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, Mackie EJ, Seeman E: **Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study.** *Lancet* 2010, **375**(9727):1729-1736.
33. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowan J, Papaioannou A, Cheung AM, Hodsman AB, Leslie WD, Siminoski K, Jamal SA *et al*: **Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2009, **20**(1):1-21.
34. Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, Hochberg MC, Waldstein SR, Orwig DL: **Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults.** *Arch Osteoporos* 2014, **9**:175.
35. Orito S, Kuroda T, Onoe Y, Sato Y, Ohta H: **Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women.** *J Bone Miner Metab* 2009, **27**(6):698-704.
36. Seeman E, Delmas PD: **Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility.** *The New England journal of medicine* 2006, **354**(21):2250-2261.
37. Bullamore JR, Gallagher JC, Wilkinson R, Nordin BEC: **Effect of Age on Calcium Absorption.** *Lancet* 1970, **2**(7672):535-+.
38. Manolagas SC: **From Estrogen-Centric to Aging and Oxidative Stress: A Revised Perspective of the Pathogenesis of Osteoporosis.** *Endocrine Reviews* 2010, **31**(3):266-300.
39. Christiansen C: **Postmenopausal Bone Loss and the Risk of Osteoporosis.**

- Osteoporosis Int* 1994, **4**:47-51.
40. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: **Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1990, **1**(1):35-40.
 41. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C: **Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study.** *BMJ* 1991, **303**(6808):961-964.
 42. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R: **Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1991, **73**(3):555-563.
 43. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C: **Peak bone mass.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2000, **11**(12):985-1009.
 44. Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, Breemans S, Broos P, Boonen S: **Polymorphisms of the VDR, ER and COL1A1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women.** *Osteoporosis Int* 2000, **11**(7):583-591.
 45. Kaufman JM, Ostertag A, Saint-Pierre A, Cohen-Solal M, Boland A, Van Pottelbergh I, Toye K, de Vernejoul MC, Martinez M: **Genome-wide linkage screen of bone mineral density (BMD) in European pedigrees ascertained through a male relative with low BMD values: Evidence for quantitative trait loci on 17q21-23, 11q12-13, 13q12-14, and 22q11.** *J Clin Endocr Metab* 2008, **93**(10):3755-3762.
 46. Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN, Miller SC, Moyer-Mileur LJ: **Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers.** *J Am Diet Assoc* 2003, **103**(10):1320-1325.
 47. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y: **Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis.** *J Bone Miner Metab* 2004, **22**(5):500-508.
 48. Moayyeri A: **The Association Between Physical Activity and Osteoporotic Fractures:**

- A Review of the Evidence and Implications for Future Research.** *Ann Epidemiol* 2008, **18**(11):827-835.
49. Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ: **Physical activity, falls, and fractures among older adults: A review of the epidemiologic evidence.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2000, **48**(8):883-893.
 50. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G: **Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(7):CD000333.
 51. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A: **Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women.** *The Cochrane database of systematic reviews* 2002(3):CD000333.
 52. Wallace BA, Cumming RG: **Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women.** *Calcified tissue international* 2000, **67**(1):10-18.
 53. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV: **Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials.** *Am J Phys Med Rehabil* 2001, **80**(1):65-77.
 54. Gomez-Cabello A, Ara I, Gonzalez-Aguero A, Casajus JA, Vicente-Rodriguez G: **Effects of training on bone mass in older adults: a systematic review.** *Sports Med* 2012, **42**(4):301-325.
 55. Nikander R, Sievanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P: **Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life.** *BMC Med* 2010, **8**:47.
 56. Robling AG, Duijvelaar KM, Gevers JV, Ohashi N, Turner CH: **Modulation of appositional and longitudinal bone growth in the rat ulna by applied static and dynamic force.** *Bone* 2001, **29**(2):105-113.
 57. Turner CH: **Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli.** *Bone* 1998, **23**(5):399-407.
 58. Oconnor JA, Lanyon LE, Macfie H: **The Influence of Strain Rate on Adaptive Bone Remodeling.** *J Biomech* 1982, **15**(10):767-781.

59. Burr DB, Robling AG, Turner CH: **Effects of biomechanical stress on bones in animals.** *Bone* 2002, **30**(5):781-786.
60. 真田 樹義, 朽木 勤, 江橋 博, 安部 孝, 福永 哲夫: **閉経後女性における筋肉量及び筋パワーと骨密度との関係.** *体力科学* 1997, **46**(1):69-76.
61. Stengel SV, Kemmler W, Pintag R, Beeskow C, Weineck J, Lauber D, Kalender WA, Engelke K: **Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women.** *Journal of Applied Physiology* 2005, **99**(1):181-188.
62. Mosti MP, Kaehler N, Stunes AK, Hoff J, Syversen U: **Maximal strength training in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia.** *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2013, **27**(10):2879-2886.
63. Snow CM, Shaw JM, Winters KM, Witzke KA: **Long-term exercise using weighted vests prevents hip bone loss in postmenopausal women.** *J Gerontol a-Biol* 2000, **55**(9):M489-M491.
64. Bassey EJ, Rothwell MC, Littlewood JJ, Pye DW: **Pre- and postmenopausal women have different bone mineral density responses to the same high-impact exercise.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1998, **13**(12):1805-1813.
65. Macdonald HM, New SA, Golden MH, Campbell MK, Reid DM: **Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids.** *American Journal of Clinical Nutrition* 2004, **79**(1):155-165.
66. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A: **Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis.** *Lancet* 2007, **370**(9588):657-666.
67. Durosier-Izart C, Biver E, Merminod F, van Rietbergen B, Chevalley T, Herrmann FR, Ferrari SL, Rizzoli R: **Peripheral skeleton bone strength is positively correlated with total and dairy protein intakes in healthy postmenopausal women.** *American Journal of Clinical Nutrition* 2017, **105**(2):513-525.

68. Afshinnia F, Pennathur S: **Association of Hypoalbuminemia With Osteoporosis: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016, **101**(6):2468-2474.
69. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P *et al*: **Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis.** *Endocr Rev* 2002, **23**(4):552-559.
70. Sunyecz JA, Weisman SM: **The role of calcium in osteoporosis drug therapy.** *J Womens Health* 2005, **14**(2):180-192.
71. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R: **Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis.** *American Journal of Clinical Nutrition* 1998, **67**(1):18-24.
72. Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, Annibalini G, Gervasi M, Ferri Marini C, Piccoli G, Stocchi V, Barbieri E, Sestili P: **Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training.** *Nutrients* 2018, **10**(8).
73. Carmen Naranjo M, Garcia I, Bermudez B, Lopez S, Cardelo MP, Abia R, Muriana FJG, Montserrat-de la Paz S: **Acute effects of dietary fatty acids on osteoclastogenesis via RANKL/RANK/OPG system.** *Molecular Nutrition & Food Research* 2016, **60**(11):2505-2513.
74. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A: **Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003, **88**(4):1523-1527.
75. Antonio J, Ellerbroek A, Evans C, Silver T, Peacock CA: **High protein consumption in trained women: bad to the bone?** *J Int Soc Sports Nutr* 2018, **15**:6.
76. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M: **Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.** *JAMA : the journal of*

- the American Medical Association* 2018, **319**(15):1600-1612.
77. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: **Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis.** *BMJ* 2011, **342**:d2040.
 78. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR: **Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial.** *BMJ* 2008, **336**(7638):262-266.
 79. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: **Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis.** *BMJ* 2010, **341**:c3691.
 80. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O *et al*: **Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia.** *Journal of the American Medical Directors Association* 2014, **15**(2):95-101.
 81. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S: **Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, **10**:255.
 82. Sanada K, Miyachi M, Tabata I, Miyatani M, Tanimoto M, Oh TW, Yamamoto K, Usui C, Takahashi E, Kawano H *et al*: **Muscle mass and bone mineral indices: does the normalized bone mineral content differ with age?** *European journal of clinical nutrition* 2009, **63**(4):465-472.
 83. Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, Shimada Y: **Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis.** *J Bone Miner Metab* 2013, **31**(5):556-561.
 84. Di Monaco M, Castiglioni C, Vallerio F, Di Monaco R, Tappero R: **Sarcopenia is more prevalent in men than in women after hip fracture: a cross-sectional study of 591 inpatients.** *Archives of gerontology and geriatrics* 2012, **55**(2):e48-52.
 85. Brech GC, Plapler PG, de Souza Meirelles E, Marcolino FM, Greve JM: **Evaluation of the association between osteoporosis and postural balance in postmenopausal women.** *Gait Posture* 2013, **38**(2):321-325.
 86. Cianferotti L, Brandi ML: **Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects.** *Endocrine* 2014, **45**(2):165-177.

87. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyere O: **Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one?** *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2016, **19**(1):31-36.
88. Edwards MH, Dennison EM, Aihie Sayer A, Fielding R, Cooper C: **Osteoporosis and sarcopenia in older age.** *Bone* 2015, **80**:126-130.
89. Brotto M, Bonewald L: **Bone and muscle: Interactions beyond mechanical.** *Bone* 2015, **80**:109-114.
90. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT: **Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants.** *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017, **14**(2):209-216.
91. Lean JM, Davies JT, Fuller K, Jagger CJ, Kirstein B, Partington GA, Urry ZL, Chambers TJ: **A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss.** *J Clin Invest* 2003, **112**(6):915-923.
92. Manolagas SC: **From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis.** *Endocr Rev* 2010, **31**(3):266-300.
93. Mody N, Parhami F, Sarafian TA, Demer LL: **Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells.** *Free Radic Biol Med* 2001, **31**(4):509-519.
94. Forrester JS, Libby P: **The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy.** *The American journal of cardiology* 2007, **99**(5):732-738.
95. Perez-Castrillon JL, De Luis DA, Duenas-Laita A: **Are beta-blockers useful in the prevention of osteoporotic fractures?** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009, **13**(3):157-162.
96. Caudarella R, Vescini F, Rizzoli E, Francucci CM: **Salt intake, hypertension, and osteoporosis.** *Journal of endocrinological investigation* 2009, **32**(4 Suppl):15-20.
97. Fehervari M, Sarkadi H, Krepuska M, Sotonyi P, Acsady G, Entz L, Lakatos P, Szeberin Z: **Bone Mineral Density is Associated with Site-Specific Atherosclerosis in Patients with Severe Peripheral Artery Disease.** *Calcified tissue international* 2013, **93**(1):55-61.
98. Baykara M, Ozturk C, Elbuken F: **The relationship between bone mineral density and arterial stiffness in women.** *Diagn Interv Radiol* 2012, **18**(5):441-445.
99. Jamal SA, Hamilton CJ, Eastell R, Cummings SR: **Effect of nitroglycerin ointment on**

- bone density and strength in postmenopausal women: a randomized trial.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011, **305**(8):800-807.
100. ROSENBERG: **Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988.** *The American journal of clinical nutrition* 1989, **50**(5 Suppl):1121-1235.
 101. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM *et al*: **Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.** *Age and ageing* 2010, **39**(4):412-423.
 102. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, Bernabei R, Onder G: **Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iLSIRENTE study.** *Clin Nutr* 2012, **31**(5):652-658.
 103. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, Adams JE, Ward KA, Wu FC, Szulc P, Laurent M, Claessens F *et al*: **Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men.** *Osteoporosis Int* 2013, **24**(1):87-98.
 104. Cuoco A, Callahan DM, Sayers S, Frontera WR, Bean J, Fielding RA: **Impact of muscle power and force on gait speed in disabled older men and women.** *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2004, **59**(11):1200-1206.
 105. Mohamad NI, Cronin JB, Nosaka KK: **Difference in Kinematics and Kinetics between High- and Low-Velocity Resistance Loading Equated by Volume: Implications for Hypertrophy Training.** *Journal of Strength and Conditioning Research* 2012, **26**(1):269-275.
 106. Sleivert G, Taingahue M: **The relationship between maximal jump-squat power and sprint acceleration in athletes.** *European journal of applied physiology* 2004, **91**(1):46-52.
 107. Paulo CA, Roschel H, Ugrinowitsch C, Kobal R, Tricoli V: **Influence of different resistance exercise loading schemes on mechanical power output in work to rest ratio**

- equated and - nonequated conditions. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association* 2012, **26**(5):1308-1312.
108. Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, Gando Y, Suzuki K, Tabata I, Higuchi M: **A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference values and association with cardiovascular risk factors.** *European journal of applied physiology* 2010, **110**(1):57-65.
109. Shaw JM, Snow CM: **Weighted vest exercise improves indices of fall risk in older women.** *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 1998, **53**(1):M53-58.
110. Bean JF, Herman S, Kiely DK, Frey IC, Leveille SG, Fielding RA, Frontera WR: **Increased velocity exercise specific to task (InVEST) training: A pilot study exploring effects on leg power, balance, and mobility in community-dwelling older women.** *Journal of the American Geriatrics Society* 2004, **52**(5):799-804.
111. de Vos NJ, Singh NA, Ross DA, Stavrinou TM, Orr R, Singh MAF: **Optimal load for increasing muscle power during explosive resistance training in older adults.** *J Gerontol a-Biol* 2005, **60**(5):638-647.
112. Orr R, de Vos NJ, Singh NA, Ross DA, Stavrinou TM, Fiatarone-Singh MA: **Power training improves balance in healthy older adults.** *J Gerontol a-Biol* 2006, **61**(1):78-85.
113. Sayers SP, Gibson K: **High-Speed Power Training in Older Adults with Knee Osteoarthritis.** *Gerontologist* 2011, **51**:68-68.
114. Sasaki S, Yanagibori R, Amano K: **Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women.** *J Epidemiol* 1998, **8**(4):203-215.
115. Jayaraman A, Thompson CK, Rymer WZ, Hornby TG: **Short-term maximal-intensity resistance training increases volitional function and strength in chronic incomplete spinal cord injury: a pilot study.** *J Neurol Phys Ther* 2013, **37**(3):112-117.
116. Notomi T, Lee SJ, Okimoto N, Okazaki Y, Takamoto T, Nakamura T, Suzuki M: **Effects of resistance exercise training on mass, strength, and turnover of bone in growing rats.** *European journal of applied physiology* 2000, **82**(4):268-274.

117. Looker AC, Melton LJ, 3rd, Harris T, Borrud L, Shepherd J, McGowan J: **Age, gender, and race/ethnic differences in total body and subregional bone density.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2009, **20**(7):1141-1149.
118. Gallagher JC: **The pathogenesis of osteoporosis.** *Bone Miner* 1990, **9**(3):215-227.
119. Hakkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M: **Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women.** *Acta physiologica Scandinavica* 2001, **171**(1):51-62.
120. Sale DG: **Neural adaptation to resistance training.** *Medicine and science in sports and exercise* 1988, **20**(5 Suppl):S135-145.
121. Sale DG: **Influence of exercise and training on motor unit activation.** *Exercise and sport sciences reviews* 1987, **15**:95-151.
122. Simpson AH, Murray IR: **Osteoporotic fracture models.** *Current osteoporosis reports* 2015, **13**(1):9-15.
123. Franck H, Munz M: **Total body and regional bone mineral densitometry (BMD) and soft tissue measurements: Correlations of BMD parameter to lumbar spine and hip.** *Calcified tissue international* 2000, **67**(2):111-115.
124. Hamaguchi K, Kurihara T, Fujimoto M, Iemitsu M, Sato K, Hamaoka T, Sanada K: **The effects of low-repetition and light-load power training on bone mineral density in postmenopausal women with sarcopenia: a pilot study.** *Bmc Geriatr* 2017, **17**(1):102.
125. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C *et al*: **Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women.** *Journal of Bone and Mineral Research* 1999, **14**(9):1622-1627.
126. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA: **Osteoporosis in elderly men and women: Effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index.** *Journal of Bone and Mineral Research* 2000, **15**(2):322-331.
127. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Ahmed A, Alshamsi SO, Al Ali MS, Al

- Balsooshi KA: **Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE.** *J Osteoporos* 2011, **2011**:876309.
128. Kaji H: **Effects of myokines on bone.** *Bonekey Rep* 2016, **5**:826.
129. Fukuda T, Takeda S, Xu R, Ochi H, Sunamura S, Sato T, Shibata S, Yoshida Y, Gu ZR, Kimura A *et al*: **Sema3A regulates bone-mass accrual through sensory innervations.** *Nature* 2013, **497**(7450):490-+.
130. Mera P, Laue K, Ferron M, Confavreux C, Wei JW, Galan-Diez M, Lacampagne A, Mitchell SJ, Mattison JA, Chen Y *et al*: **Osteocalcin Signaling in Myofibers Is Necessary and Sufficient for Optimum Adaptation to Exercise.** *Cell Metab* 2016, **23**(6):1078-1092.
131. Colaianni G, Colucci S, Cinti S, Grano M: **The myokine Irisin recapitulates the effect of physical activity on bone and muscle tissues.** *G Gerontol* 2016, **64**(3):92-96.
132. Guo B, Zhang ZK, Liang C, Li J, Liu J, Lu A, Zhang BT, Zhang G: **Molecular Communication from Skeletal Muscle to Bone: A Review for Muscle-Derived Myokines Regulating Bone Metabolism.** *Calcified tissue international* 2017, **100**(2):184-192.
133. Go SW, Cha YH, Lee JA, Park HS: **Association between Sarcopenia, Bone Density, and Health-Related Quality of Life in Korean Men.** *Korean J Fam Med* 2013, **34**(4):281-288.
134. von Muhlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E: **Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study.** *Osteoporosis Int* 2009, **20**(12):2071-2078.
135. Hyder JA, Allison MA, Criqui MH, Wright CM: **Association between systemic calcified atherosclerosis and bone density.** *Calcified tissue international* 2007, **80**(5):301-306.
136. Yun SH, Kim MJ, Choi BH, Park KC, Park KS, Kim YS: **Low Level of Osteocalcin Is Related With Arterial Stiffness in Korean Adults: An Inverse J-Shaped Relationship.** *J Clin Endocr Metab* 2016, **101**(1):95-101.
137. Wang YQ, Yang PT, Yuan H, Cao X, Zhu XL, Xu G, Mo ZH, Chen ZH: **Low bone mineral density is associated with increased arterial stiffness in participants of a**

- health records based study. *J Thorac Dis* 2015, **7**(5):790-798.
138. Otsuka E, Hirano K, Matsushita S, Inoue A, Hirose S, Yamaguchi A, Hagiwara H: **Effects of nitric oxide from exogenous nitric oxide donors on osteoblastic metabolism.** *Eur J Pharmacol* 1998, **349**(2-3):345-350.
139. Weikert C, Walter D, Hoffmann K, Kroke A, Bergmann MM, Boeing H: **The relation between dietary protein, calcium and bone health in women: results from the EPIC-Potsdam cohort.** *Ann Nutr Metab* 2005, **49**(5):312-318.
140. Mardon J, Habauzit V, Trzeciakiewicz A, Davicco MJ, Lebecque P, Mercier S, Tressol JC, Horcajada MN, Demigne C, Coxam V: **Influence of high and low protein intakes on age-related bone loss in rats submitted to adequate or restricted energy conditions.** *Calcified tissue international* 2008, **82**(5):373-382.
141. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Takahashi T, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, Kurabayashi M: **Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis.** *Maturitas* 2006, **55**(3):212-218.
142. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Nguyen TV: **Association Between Lean Mass, Fat Mass, and Bone Mineral Density: A Meta-analysis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(1):30-38.
143. Chien AJ, Goss PE: **Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(33):5305-5312.
144. Guerre-Millo M: **Adipose tissue and adipokines: for better or worse.** *Diabetes Metab* 2004, **30**(1):13-19.
145. Takeuchi Y, Watanabe S, Ishii G, Takeda S, Nakayama K, Fukumoto S, Kaneta Y, Inoue D, Matsumoto T, Harigaya K *et al*: **Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice.** *J Biol Chem* 2002, **277**(50):49011-49018.
146. Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, Tamura T, Wada S, Findlay DM, Martin TJ, Hirota H, Taga T, Kishimoto T *et al*: **Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors.** *J Exp Med* 1995, **182**(5):1461-1468.
147. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N,

- Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N *et al*: **Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction.** *J Exp Med* 2000, **191**(2):275-286.
148. Anderson HV: **Estrogen therapy, atherosclerosis, and clinical cardiovascular events.** *Circulation* 1996, **94**(8):1809-1811.
149. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, Takahashi K, Gates PE, Moreau KL, Tanaka H: **Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men.** *Hypertension* 2003, **41**(1):130-135.
150. Collin-Osdoby P, Nickols GA, Osdoby P: **Bone cell function, regulation, and communication: a role for nitric oxide.** *J Cell Biochem* 1995, **57**(3):399-408.
151. Brandi ML, Hukkanen M, Umeda T, Moradi-Bidhendi N, Bianchi S, Gross SS, Polak JM, MacIntyre I: **Bidirectional regulation of osteoclast function by nitric oxide synthase isoforms.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92**(7):2954-2958.
152. Lowik CW, Nibbering PH, van de Ruit M, Papapoulos SE: **Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption.** *J Clin Invest* 1994, **93**(4):1465-1472.
153. Kasten TP, Collin-Osdoby P, Patel N, Osdoby P, Krukowski M, Misko TP, Settle SL, Currie MG, Nickols GA: **Potential of osteoclast bone-resorption activity by inhibition of nitric oxide synthase.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994, **91**(9):3569-3573.
154. MacIntyre I, Zaidi M, Alam AS, Datta HK, Moonga BS, Lidbury PS, Hecker M, Vane JR: **Osteoclastic inhibition: an action of nitric oxide not mediated by cyclic GMP.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88**(7):2936-2940.
155. Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Territo M, Demer LL: **Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1999, **14**(12):2067-2078.
156. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL: **Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*

- 2001, **16**(1):182-188.
157. Tanaka H, Palta P, Folsom AR, Meyer ML, Matsushita K, Evenson KR, Aguilar D, Heiss G: **Habitual physical activity and central artery stiffening in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study.** *J Hypertens* 2018, **36**(9):1889-1894.
158. Steele B: **Physical activity, aging and cardiovascular disease.** *Can J Cardiol* 1999, **15**(8):849-853.
159. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR: **Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women.** *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 1998, **18**(1):127-132.
160. Boyle LJ, Credeur DP, Jenkins NT, Padilla J, Leidy HJ, Thyfault JP, Fadel PJ: **Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles.** *J Appl Physiol (1985)* 2013, **115**(10):1519-1525.
161. Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M: **Longer Time Spent in Light Physical Activity Is Associated With Reduced Arterial Stiffness in Older Adults.** *Hypertension* 2010, **56**(3):540-546.
162. Hu FB, Willett WC: **Optimal diets for prevention of coronary heart disease.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002, **288**(20):2569-2578.
163. Vafeiadou K, Weech M, Altowajri H, Todd S, Yaqoob P, Jackson KG, Lovegrove JA: **Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study.** *American Journal of Clinical Nutrition* 2015, **102**(1):40-48.
164. Vaccaro JA, Huffman FG: **Monounsaturated fatty acid, carbohydrate intake, and diabetes status are associated with arterial pulse pressure.** *Nutrition Journal* 2011, **10**.
165. Hall WL: **Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function.** *Nutrition Research Reviews* 2009, **22**(1):18-38.
166. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S, Group JS: **Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I.** *Circulation*

- 2006, **113**(2):195-202.
167. Kurita S, Yano S, Ishii K, Shibata A, Sasai H, Nakata Y, Fukushima N, Inoue S, Tanaka S, Sugiyama T *et al*: **Comparability of activity monitors used in Asian and Western-country studies for assessing free-living sedentary behaviour**. *PloS one* 2017, **12**(10):e0186523.
168. Tanaka C, Fujiwara Y, Sakurai R, Fukaya T, Yasunaga M, Tanaka S: **Locomotive and non-locomotive activities evaluated with a triaxial accelerometer in adults and elderly individuals**. *Aging clinical and experimental research* 2013, **25**(6):637-643.
169. Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, Notsu A, Fukui M, Date C: **Both Comprehensive and Brief Self-Administered Diet History Questionnaires Satisfactorily Rank Nutrient Intakes in Japanese Adults**. *Journal of Epidemiology* 2012, **22**(2):151-159.
170. Willett WC, Howe GR, Kushi LH: **Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies**. *The American journal of clinical nutrition* 1997, **65**(4 Suppl):1220S-1228S; discussion 1229S-1231S.
171. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P: **Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women**. *Lancet* 1987, **1**(8542):1105-1108.
172. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C: **Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: Equal risk factors for future fracture: A 15-year follow-up study**. *Bone* 1996, **19**(1):9-12.
173. Kitagawa J, Nakahara Y: **Associations of daily walking steps with calcaneal ultrasound parameters and a bone resorption marker in elderly Japanese women**. *J Physiol Anthropol* 2008, **27**(6):295-300.
174. American Heart Association Nutrition C, Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS *et al*: **Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee**. *Circulation* 2006, **114**(1):82-96.
175. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: **Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects**. *American Journal of Cardiology* 1997, **79**(3):350-354.
176. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, Liu-Bryan R,

- Glass CK, Neels JG, Olefsky JM: **A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways.** *J Biol Chem* 2007, **282**(48):35279-35292.
177. Akatsu T, Takahashi N, Udagawa N, Imamura K, Yamaguchi A, Sato K, Nagata N, Suda T: **Role of prostaglandins in interleukin-1-induced bone resorption in mice in vitro.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 1991, **6**(2):183-189.
178. Sato H, Taketomi Y, Ushida A, Isogai Y, Kojima T, Hirabayashi T, Miki Y, Yamamoto K, Nishito Y, Kobayashi T *et al*: **The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity.** *Cell Metab* 2014, **20**(1):119-132.
179. Mak S, Newton GE: **The oxidative stress hypothesis of congestive heart failure: radical thoughts.** *Chest* 2001, **120**(6):2035-2046.
180. Takeshima K, Nishiwaki Y, Suda Y, Niki Y, Sato Y, Kobayashi T, Miyamoto K, Uchida H, Inokuchi W, Tsuji T *et al*: **A missense single nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene, rs671, is associated with hip fracture.** *Sci Rep* 2017, **7**(1):428.
181. Zhang J, Munger RG, West NA, Cutler DR, Wengreen HJ, Corcoran CD: **Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fracture in Utah: an effect modified by smoking status.** *Am J Epidemiol* 2006, **163**(1):9-17.
182. 知念 咲, 松尾 嘉, 宮原 恵, 中山 み, 川野 香, 岡本 美: **長崎県健康・栄養調査における食事調査法の検討.** *日本食生活学会誌* 2019, **30**(2):79-86.
183. Chastin SF, Mandrichenko O, Helbostadt JL, Skelton DA: **Associations between objectively-measured sedentary behaviour and physical activity with bone mineral density in adults and older adults, the NHANES study.** *Bone* 2014, **64**:254-262.
184. Miyauchi Y, Sato Y, Kobayashi T, Yoshida S, Mori T, Kanagawa H, Katsuyama E, Fujie A, Hao W, Miyamoto K *et al*: **HIF1alpha is required for osteoclast activation by estrogen deficiency in postmenopausal osteoporosis.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013, **110**(41):16568-16573.
185. Dionyssiotis Y, Skarantavos G, Papagelopoulos P: **Modern rehabilitation in osteoporosis, falls, and fractures.** *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2014, **7**:33-40.

186. Sanada K, Kuchiki T, Ebashi H, Abe T, Fukunaga T: **Relationships between Muscle Mass or Power and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women.** *Jpn J Phys Fit Sport* 1997, **46**(1):69-76.
187. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, Gao Y, Xing Y, Shang H: **Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies.** *Frontiers in physiology* 2017, **8**:600.
188. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H: **Role of oxidative stress in atherosclerosis.** *The American journal of cardiology* 2003, **91**(3A):7A-11A.
189. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C: **The role of oxidative stress in atherosclerosis.** *Hellenic J Cardiol* 2009, **50**(5):402-409.
190. Roer RD, Dillaman RM: **Bone growth and calcium balance during simulated weightlessness in the rat.** *J Appl Physiol (1985)* 1990, **68**(1):13-20.
191. Simanonok KE, Charles JB: **Space sickness and fluid shifts: a hypothesis.** *J Clin Pharmacol* 1994, **34**(6):652-663.
192. Heer M, Paloski WH: **Space motion sickness: incidence, etiology, and countermeasures.** *Auton Neurosci* 2006, **129**(1-2):77-79.
193. Bikle DD, Halloran BP: **The response of bone to unloading.** *J Bone Miner Metab* 1999, **17**(4):233-244.
194. Ashor AW, Siervo M, Lara J, Oggioni C, Afshar S, Mathers JC: **Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *Br J Nutr* 2015, **113**(8):1182-1194.
195. Buckley JD, Howe PRC: **Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids May Be Beneficial for Reducing Obesity—A Review.** *Nutrients* 2010, **2**(12):1212-1230.
196. Stebbins CL, Hammel LE, Marshal BJ, Spangenberg EE, Musch TI: **Effects of Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Skeletal-Muscle Blood-Flow Response to Exercise in Rats.** *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010, **20**(6):475-486.
197. Walser B, Giordano RM, Stebbins CL: **Supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids augments brachial artery dilation and blood flow during forearm contraction.** *European journal of applied physiology* 2006, **97**(3):347-354.
198. Fontaine R: **Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen.**

- Helv chir* 1954.
199. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, Meghji S: **Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption.** *J Cell Physiol* 2003, **196**(1):2-8.
200. Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, Orriss IR, Behar J, Arnett TR: **Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts.** *Exp Cell Res* 2006, **312**(10):1693-1702.
201. Chen NX, Moe SM: **Pathophysiology of Vascular Calcification.** *Current osteoporosis reports* 2015, **13**(6):372-380.
202. Body JJ, Niepel D, Tonini G: **Hypercalcaemia and hypocalcaemia: finding the balance.** *Support Care Cancer* 2017, **25**(5):1639-1649.
203. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, Malluche HH: **Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease.** *Kidney Int* 1994, **46**(3):855-861.
204. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM: **Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification.** *Circulation research* 2000, **87**(7):E10-17.
205. Pincivero DM, Campy RM: **The effects of rest interval length and training on quadriceps femoris muscle. Part I: Knee extensor torque and muscle fatigue.** *J Sport Med Phys Fit* 2004, **44**(2):111-118.
206. Robling AG, Burr DB, Turner CH: **Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone.** *The Journal of experimental biology* 2001, **204**(Pt 19):3389-3399.
207. Turner CH, Forwood MR, Otter MW: **Mechanotransduction in Bone - Do Bone-Cells Act as Sensors of Fluid-Flow.** *Faseb Journal* 1994, **8**(11):875-878.
208. Cussler EC, Going SB, Houtkooper LB, Stanford VA, Blew RM, Flint-Wagner HG, Metcalfe LL, Choi JE, Lohman TG: **Exercise frequency and calcium intake predict 4-year bone changes in postmenopausal women.** *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2005,

- 16(12):2129-2141.
209. Kemmler W, von Stengel S: **Dose-response effect of exercise frequency on bone mineral density in post-menopausal, osteopenic women.** *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2014, **24**(3):526-534.
210. Kemmler W, von Stengel S, Kohl M: **Exercise frequency and bone mineral density development in exercising postmenopausal osteopenic women. Is there a critical dose of exercise for affecting bone? Results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study.** *Bone* 2016, **89**:1-6.
211. Chastin SF, Mandrichenko O, Skelton DA: **The frequency of osteogenic activities and the pattern of intermittence between periods of physical activity and sedentary behaviour affects bone mineral content: the cross-sectional NHANES study.** *BMC public health* 2014, **14**:4.
212. Carter SA, Hamel ER, Paterson JM, Snow CJ, Mymin D: **Walking ability and ankle systolic pressures: observations in patients with intermittent claudication in a short-term walking exercise program.** *J Vasc Surg* 1989, **10**(6):642-649.
213. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzel LI: **The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication.** *J Vasc Surg* 2005, **42**(4):702-709.
214. Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S: **Exercise for health for early postmenopausal women - A systematic review of randomised controlled trials.** *Sports Med* 2004, **34**(11):753-778.
215. Chatani M, Mantoku A, Takeyama K, Abduweli D, Sugamori Y, Aoki K, Ohya K, Suzuki H, Uchida S, Sakimura T *et al*: **Microgravity promotes osteoclast activity in medaka fish reared at the international space station.** *Sci Rep* 2015, **5**:14172.
216. Jahn K, Lara-Castillo N, Brotto L, Mo CL, Johnson ML, Brotto M, Bonewald LF: **Skeletal muscle secreted factors prevent glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis through activation of beta-catenin.** *Eur Cell Mater* 2012, **24**:197-209; discussion 209-110.