

*Original article***Effect of continuous walking exercise program on the glycative stress marker in the elderly.**Takuya Kawamoto¹⁾, Wakako Takabe¹⁾, Mari Ogura^{1,2)}, Masayuki Yagi¹⁾, Kiko Watanabe¹⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycation Stress Research Center, Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Kyoto Bunkyo University, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2017; 4 (3): 144-157

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文 - 日本語翻訳版)

高齢者における歩行運動継続プログラムが糖化ストレス指標に及ぼす影響川本拓也¹⁾、高部稚子¹⁾、小椋真理^{1,2)}、八木雅之¹⁾、渡辺希子¹⁾、米井嘉一¹⁾

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター

2) 京都文教大学

抄録

【目的】我々は2008年より京都有隣地域で歩数管理型歩行運動を核とした健康増進活動を行っている(有隣研究 Yurin Study)。本研究は3年間の歩数管理型歩行運動が高齢者の身体情報、特に糖化ストレス指標に与える影響について評価することを目的とした。

【方法】歩数管理型歩行運動プログラムに参加した中高齢者37名のうち、アンチエイジング健診を3回(0カ月[0M]、12カ月[12M]、24カ月[24M])すべて受診した20名(男性12名、女性8名、73.7±4.6歳、66~85歳)を対象とした。被験者に歩数計(HJ-720IT)を-12M~24Mの期間貸与し、月1回の面談により歩数情報を確認、運動継続を奨励した。アンチエイジング健診では、通常健診の生化学検査に加え、血清IGF-I、DHEA-s濃度、生体電気インピーダンス法(Physion MD)による筋量、超音波法(A-1000)による踵骨強度、Wisconsin Card Sorting Testによる高次脳機能、指尖加速度脈波計(SDP-100)による動脈硬化度、糖化ストレス指標としてAGE Reader™にて皮膚AGEs(advanced glycation end products)蛍光強度(AF値)を測定、結果はAge Management Check™(銀河工房)を用いた機能年齢として評価した。本研究は大学倫理審査にて承認後施行された。

【結果】 被験者の歩数は年々減少したが、13M～24Mの平均1日歩数（男性10,648歩、女性7,272歩）は厚生労働省指針による70歳代の平均1日歩数（男性4,800歩、女性3,800歩）より高く保たれた。機能年齢を暦年齢と比較すると、筋年齢（0M: 56.5 ± 2.6歳、12M: 57.1 ± 2.6歳、24M: 57.6 ± 2.4歳）、血管年齢（0M: 62.0 ± 6.9歳、12M: 66.1 ± 9.5歳、24M: 70.1 ± 9.0歳）は全測定時で有意に若く、骨年齢（0M: 65.5 ± 13.4歳）、ホルモン年齢（24M: 69.5 ± 8.8歳）は一部の測定時で有意に若かった（ $p < 0.05$ ）。糖化ストレス指標については、AF値（0M: 2.47 ± 0.37、12M: 2.24 ± 0.28、24M: 1.98 ± 0.37）、HbA1c（0M: 6.4 ± 1.2%、12M: 6.0 ± 0.7%、24M: 5.9 ± 0.6%）が経過とともに低下した（ $p < 0.05$ ）。

【結論】 継続的な歩行運動は、骨格筋量を保ち、糖代謝に有利に作用することで糖化ストレスの軽減に有効であることが示された。

KEY WORDS: 機能年齢、アンチエイジング健診、歩数管理型歩行運動プログラム、骨格筋、終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）

はじめに

我が国の平均寿命は、世界で非常に高い水準を示しており、2014年に男性80.50歳、女性86.83歳となり、過去最高を更新した¹⁾。一方、出生率の低下に伴って高齢化が進展し、2010年には高齢化率が23.1%となり、いわゆる超高齢社会に突入した。

高齢化は日本だけの問題ではなく、世界人口の高齢化はかつてない速さで進むと予測され、「高齢化と健康」は国際的な課題となっている²⁾。日本は、こうした課題に先駆的に対応することとなり、平均寿命だけではなく健康かつ自立して生活できる寿命、すなわち健康寿命の延伸を図る対策が必要である。

大部分の人は加齢に伴い何らかの身体機能に弱点を生じ、それが徐々に悪化し、健康を損なう。100歳を超えて元気に自立して暮らしている健康長寿の人々は特別に老化の進行が遅いのではなく、身体全体が均一に老化していることがわかっている³⁾。抗加齢医学では身体機能として筋・骨・ホルモン・神経・血管の機能年齢を評価し、また、老化因子として免疫ストレス・酸化ストレス・心身ストレス・生活習慣・糖化ストレスを評価する。そして各人の最も老化した身体機能と最も大きな老化因子を見つけ、これを重点的に是正することで健康寿命を延伸することが可能であると考えられている。

老化危険因子の一つである糖化ストレスは近年脚光を浴びている。糖化ストレスは、還元糖やアルデヒド負荷による生体へのストレスと、その後の反応を総合的にとらえた概念である。糖化反応では、食事由来のグルコースや果糖などの還元糖が蛋白質と非酵素的、非可逆的に反応し、終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）が生成される。AGEsはアテローム性動脈硬化症や骨折の危険因子となる他、アルツハイマー型認知症などの変性疾患の悪化や、糖尿病合併症の進行に関与していることなどが知られている⁴⁾。百寿者の研究成果をみると、百寿者では糖尿病の既往歴が6%程度であり、70歳代、80歳代の

糖尿病罹患率が約20%であることを考慮すると、極めて低い値である⁵⁾。この所見は百寿者として健康長寿を達成するためには糖化ストレスが極めて重要であることを示唆している。

高齢者は日常生活を非活動的にし、身体機能を低下させる場合が多い。身体活動・運動の量が多い者は、不活発な者と比較して虚血性心疾患、糖尿病、骨粗鬆症などのNCDs（Non-Communicable Diseases）発症リスクが低く、寝たきりや死亡率が減少することが実証されている⁶⁻⁹⁾。また、身体活動・運動はNCDの発症予防だけでなく、高齢者の認知機能や運動器機能の低下の予防などの社会生活機能の低下の予防と関係することも明らかとなっている¹⁰⁾。身体活動量を増加させるにあたり歩行運動は、多くの国民が日常生活の中で手軽に行うことができる活動として推奨され¹¹⁾、厚生労働省によって発表された21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21（第2次））では、健康の維持・増進のために長期的な「歩数の増加」や「運動習慣者の割合の増加」を実現することを身体活動・運動対策の指標としている。

我々の研究室では2008年より有隣研究（Yurin Study）として京都市有隣地域において歩数管理型歩行運動を核とした健康増進活動を行っている¹²⁻¹⁶⁾。本研究の目的は身体機能を総合的に評価し、継続して歩行運動を実践することが高齢者の身体情報、特に糖化ストレス指標に与える影響を検証することである。

方法

対象

本研究の対象は、先行研究¹²⁾（2008年12月開始、途中参加者有）により歩数計と印刷物を用いた動機づけの介

入を行った運動プログラム参加者を参加対象とした。参加者は京都市下京区有隣地区在住の運動禁忌のない自立した生活を送る中高齢者であった。本研究開始時の参加対象者は37名（男性17名、女性20名、66～85歳）であり、平均年齢は72.6 ± 6.0歳（平均値 ± 標準偏差）、プログラムへの平均参加年数3.9年であった。結果に付随する対象は、3年以上プログラムに参加し、計3回のアンチエイジング健診すべてに参加した者とした。

本プログラムを開始する前に、対象者は本プログラムへの参加、不参加を自由意思で決定でき、また、一度参加を決意したものの都合により途中で中止しても一切の不利益を被らないものとした。

研究デザイン

研究期間及び研究デザインは Fig. 1 に示す。対象者37名は2012年4月に第1回アンチエイジング健診（0M）、2013年4月に第2回健診（12M）、2014年に第3回健診（24M）を受けた。歩数の測定は2011年4月（-12M）から2014年4月まで毎月測定した。

介入方法

対象者37名には、2軸加速度計式歩数計（Walking Style HJ-720IT; オムロンヘルスケア、京都市右京区）を貸与し、研究期間中毎日装着させ歩行を指示した。対象者には、歩数計を就寝時、入浴時その他の浸水時を除く終日、継続して腰部に装着するように指示した。そのうえで、歩行運動のタイミングは特に指示せず、個人の生活スタイルに合わせて運動させた。

この歩数計には、痩身者、過体重者、肥満者のいずれにおいてもその精度が変わらないことが先行研究で示されている¹⁷⁾。

歩数計には最長42日間分の歩数データが記録できた。歩数データ収集のため、データは月に一度以上（-12M～24M）、専用ソフト（BI-Link Professional Edition 2.0; オムロンヘルスケア、京都）を用いてパソコンに記録した。

歩数データは、歩数計を装着し忘れた日を除外するため、装着時間が12時間以上あった日のデータのみを用いた。

印刷物の配布

運動の動機付けとして、月に一度、印刷物を作成し対象

者と面談後に手渡した。その内訳は、個人別歩数実績表と全体の歩数実績表であった¹⁷⁾。

個人別歩数実績表には、回収した歩数データを元に算出した年度開始時からの累計運動量を記入した。また、個人別の当月の一日当たりの平均歩数も算出し、翌月目標歩数と共に記入した。翌月目標歩数は、過去のデータから季節などによる歩数変動や個人のもつ疾患や体調などを考慮し、無理のなく歩数を増加させられるように設定した。面談時には、以下の三つの点に留意し、継続運動を奨励した。(1) 運動意欲を高めるため年度開始時からの累計距離を具体的なコース上で自分の位置を確認できるようにした。(2) 全体の歩数実績表では、男女別の上位5名の名前と歩数を記入し、全体の当月の一日当たりの平均歩数を記入した。さらに男女別の当月の総評を記入した。(3) 対象者の意識レベルに合わせた運動に関する情報提供をし、文体はできる限り専門用語を避け、平易な表現を用いるように配慮した。

アンチエイジング健診

動機づけ支援及び成果確認を目的にアンチエイジング健診を12ヶ月に1回（0M, 12M, 24M）、の頻度で計3回行った。アンチエイジング健診は身体計測、筋・骨・ホルモン・神経・血管の五つの機能年齢の評価と糖化ストレス検査を実施した。

アンチエイジング健診における機能年齢の算出には Age Management Check^R システム（銀河工房、愛知県名古屋市中区）を使用し、これらのデータベースから相対的機能年齢を算出し、各被験者に掲示した^{18, 19)}。機能年齢は、身体機能を何歳相当かという形式で提示することにより、被験者にとって馴染みやすく行動変容に結びつきやすいというメリットがある。アンチエイジング健診の結果を各被験者に掲示することで、自己の老化の弱点を理解し、衰えた機能年齢の若返りを目指そうという意識からの行動変容を期待した。

自覚症状の評価

自覚症状の評価は、「身体の症状」と「心の症状」に分け、抗加齢 QOL 共通問診票（Anti-Aging QOL Common Questionnaire: AAQol）²⁰⁾を用いてポイント1～5の5段階に分けて評価した。

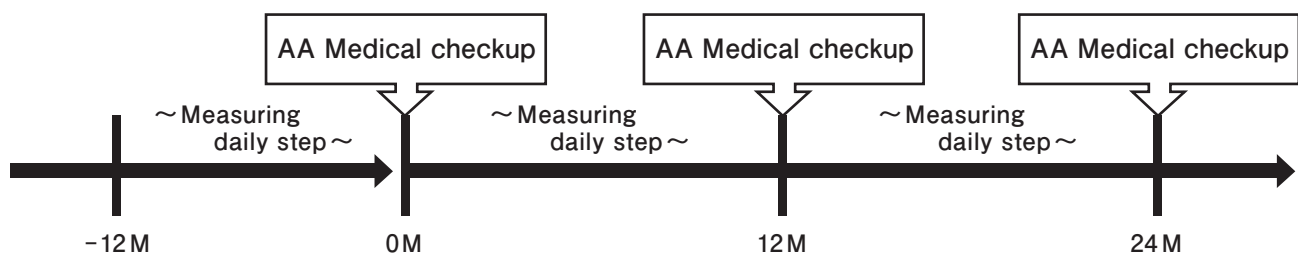


Fig. 1. Study design.
AA, Anti-Aging.

身体測定

身体測定については、身長、体重、体組成測定を行った。体組成測定には生体電気インピーダンス筋肉量測定器 (PhysionMD; フィジオン、京都市下京区) を用いた^{21,22)}。

血液生化学検査

血液生化学検査については、総コレステロール、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein: LDL) コレステロール、高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein: HDL) コレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビン A1c (Hemoglobin A1c: HbA1c) [国際標準値 (National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP)]、インスリン、インスリン様成長因子-I (insulin-like growth factor-1: IGF-I)、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (dehydroepiandrosterone-sulfate: DHEA-s)、コルチゾールの血中濃度を測定した。

筋年齢測定

筋年齢算出に用いる筋量は先行研究の方法に則り^{18,21-24)}、生体電気インピーダンス法 (高精度筋量計 Physion MD; フィジオン、京都市下京区) を使用し、体重支持指数 (weight bearing index: WBI) と基礎代謝量 (kcal/day) を指標に筋年齢を評価した。

骨年齢測定

骨年齢算出に用いる骨密度は超音波法 (A-1000; GE 横河メディカルシステム、東京都日野市) を使用し、踝骨のステイフネス (stiffness) 値及び若年成人比較 (% young adult means: %YAM) を指標に骨年齢を算出した。

ホルモン年齢測定

ホルモン年齢算出に用いる加齢の血中マーカーである IGF-I, DHEA-s は血液生化学検査により測定した²⁵⁾。

神経年齢測定

神経年齢算出に用いる高次脳機能はウイスコンシンカード分類課題 (Wisconsin Card Sorting Test: WCST)²⁶⁻²⁹⁾ を使用した。

血管年齢測定

血管年齢算出に用いる動脈硬化度は指尖加速度脈波計 (ダイナパルス SDP-100; フクダ電子、東京都文京区)^{30,31)} を用いて測定し、得られる血管推定年齢³²⁾ を血管年齢として表した。

糖化ストレス指標

糖化ストレス指標は既報の如く^{33,34)}、AGE reader™ (DiagnOptics, Groningen, Netherlands) を使用し、AGEs (advanced glycation end products) の自主蛍光値の積分データである AF 値 (Auto Fluorescence 値) を測定し

た。推定 AF 値 (y) は、実年齢 (x) を用いて、日本人における皮膚蛍光の加齢変動と分布を基にした回帰式 $y = 0.0175x + 1.1121$ より算出した³⁵⁾。

AGE reader™ は紫外線を照射することにより励起された AGEs の自主蛍光を測定することで皮膚における AGEs の蓄積量を非侵襲的かつ簡便に測定できる手法である。糖尿病患者及び透析患者に対する皮膚生検の検討から、皮膚 AF はペントシジン (pentosidine)、カルボシキメチルリジン (*N*^ε-(carboxymethyl)lysine: CML) など代表的な AGEs の皮膚中における蓄積量とよく相関することが確認されている³³⁾。測定部位は腕を地面に対して水平にし、肘を直角に曲げた姿勢をとり、右上腕背側部の肘から 10 cm の部位にて測定した。日焼け止めなどの影響を避けるため、測定部をアルコールで洗浄してから測定を行った³⁶⁾。AF 値が高いほど AGEs が多く蓄積していることを示し、2 型糖尿病患者において高く、健常者においても年齢に伴い増加する³⁷⁾。

統計解析

各測定値の比較解析には SPSS Statistics 23 (日本アイ・ビー・エム株式会社、東京都中央区) を用いた。各機能年齢と暦年齢との比較には対応のある t 検定、12M ごとの機能年齢変化には Tukey の一元因分散分析、歩数と機能年齢との関連には Pearson の相関分析を行った。両側検定で危険率 5% 未満を有意差ありとした。

倫理基準

本研究を開始するに当たり試験期間、場所、試験内容、試験方法のみならず、本試験に参加することにより期待される利益及び不利益についても十分説明した。同意は文書により取得した。本研究は同志社大学倫理委員会の承認を得た (申請番号 #0832, 14089)。

結果

歩数集計

3 年間の健診すべてに参加した対象者は 65 歳から 82 歳までの 20 名 (男性 12 名、女性 8 名) で、プログラムへの平均参加年数は 4.2 年、本研究開始時の平均年齢は 73.7 ± 4.6 歳であった。

本研究期間 (-12M から 24M) における 12 ヶ月ごとの平均 1 日歩数を Fig. 2 に示した。

対象全体の本研究期間の 36 ヶ月間を通した平均 1 日歩数は $9,977.7 \pm 6,642.4$ 歩であった。また、12 ヶ月ごとの平均 1 日歩数は、0M (-12 ヶ月から 0 ヶ月) では $10,937.3 \pm 6,179.1$ 歩、12M (1 ヶ月から 12 ヶ月) では $9,697.9 \pm 7,019.8$ 歩、24M (13 ヶ月から 24 ヶ月) では $9,297.8 \pm 6,978.3$ 歩であった。

男女別の本研究期間3年間を通した平均1日歩数は、男性は11,219.6 ± 8,380.2歩であり、女性は8,114.7 ± 1,670.2歩であった。また、各年の平均1日歩数は、男性は0Mでは11,977.7 ± 7,700.1歩、zでは11,032.8 ± 8,834.2歩、24Mでは10,648.4 ± 8,804.8歩であった。女性は0Mでは9,376.7 ± 2,413.5歩、12Mでは7,695.5 ± 1,864.8歩、24Mでは7,272.0 ± 1,592.7歩であった。これらの値は厚生労働省運動指針小委員会指針¹¹⁾による70歳の平均1日歩数(男性4,800歩、女性3,800歩)に比べ高く保たれ

ていた。

個人別に見た1日歩数の推移をFig. 3に示した。0Mと24Mの個人別1日歩数の変化量を見ると増加した者は4名、減少した者は16名であり、変化量の最大は1日当たり3,450歩、最小値は1日当たり-7,358歩であった。

共通問診票による自覚症状評価

抗加齢QOL共通問診票による自覚症状の「身体の症状」、「心の症状」、生活習慣の項目すべてにおいて、0ヶ月から

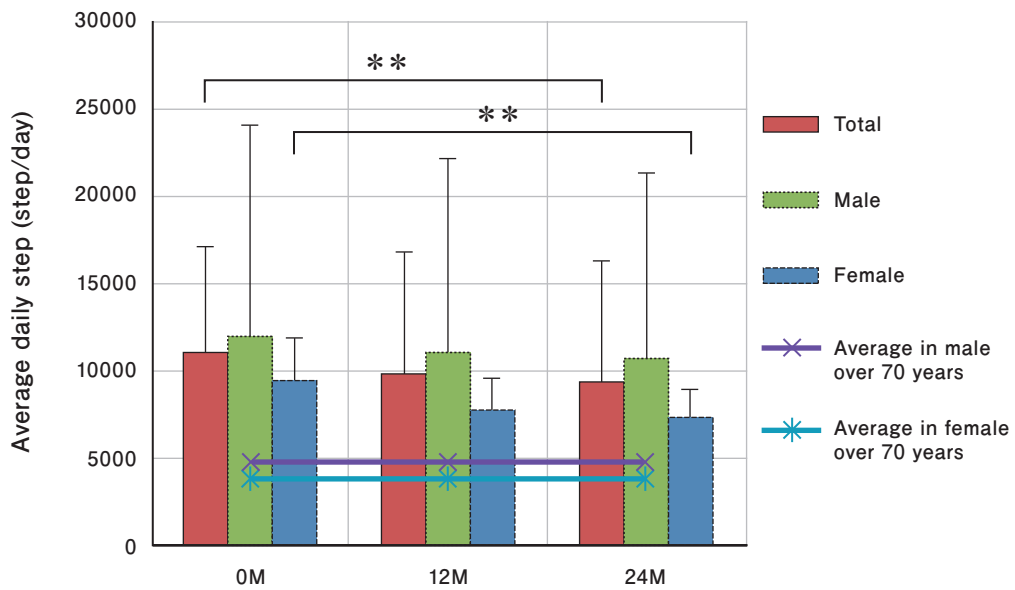


Fig. 2. Changes of average daily step.

Results are expressed as mean ± standard deviation, ** p < 0.01, Tukey test vs 0M, total n = 20 (male n = 12, female n = 8). 0M, average value from -12M to 0M; 12M, average value from 1M to 12M; 24M, average value from 13M to 24M.

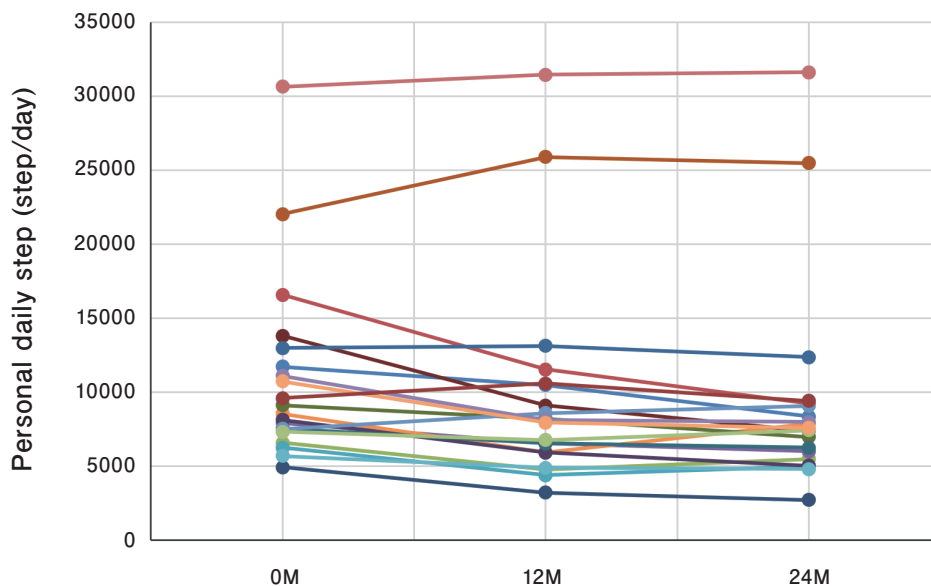


Fig. 3. Changes of personal daily step.

24ヶ月にかけて有意な差は見られなかった。身体症状33項目のうち平均スコアが2.9以上の項目は「目が疲れる(3.1 ± 0.9)」「抜け毛(3.5 ± 0.9)」「白髪(2.9 ± 0.7)」「関節痛(3.0 ± 1.2)」の4項目であった。心の症状21項目のうち平均スコア2.9以上の項目は「ど忘れをする(3.2 ± 0.7)」の1項目のみであった。

身体測定

身体測定、生体インピーダンス法による体組成検査の結果を

Table 1 に示した。0Mと24Mの測定値を比較した結果、身体測定と体組成検査のすべての項目において、有意差はみられなかった。

血液生化学検査

血液生化学検査による各項目の血中濃度の測定結果を **Table 2** に示した。0Mと24Mの測定値を比較した結果、HbA1cが有意に改善した(0M: 6.4 ± 1.2%, 24M: 5.9 ± 0.6%, $p = 0.048$)。Cortisol値は0M値12.5 ± 3.0 µg/dlから24M値11.1 ± 3.4 µg/dlへ有意に低下した($p = 0.014$)。

Table 1. Anthropometry.

		0M	12M	24M	p value
Height	cm	160.1 ± 7.5	159.0 ± 7.2	157.8 ± 7.4	0.598
Weight	kg	58.2 ± 9.1	57.0 ± 8.5	56.8 ± 8.9	0.996
BMI	kg/m ²	22.6 ± 2.9	31.5 ± 2.4	22.7 ± 2.5	1.000
Systolic blood pressure	mmHg	142.1 ± 22.3	137.1 ± 29.3	143.5 ± 21.7	0.984
Diastolic blood pressure	mmHg	78.6 ± 11.9	74.9 ± 14.4	76.4 ± 12.7	0.849
(Body composition)					
Body fat	kg	14.7 ± 4.4	15.9 ± 3.6	16.3 ± 3.9	0.443
Percentage body fat	%	25.1 ± 5.7	27.8 ± 4.2	28.2 ± 4.4	0.121
Lean body mass	kg	43.0 ± 7.6	41.1 ± 6.3	41.3 ± 6.5	0.707
Percentage Lean body mass	%	74.9 ± 5.7	72.2 ± 4.2	71.8 ± 4.4	0.121
Water content	kg	31.8 ± 5.2	30.1 ± 4.6	30.2 ± 4.8	0.545
Percentage water	%	54.8 ± 4.2	52.9 ± 3.1	52.6 ± 3.2	0.121
Muscle mass	kg	23.3 ± 6.6	22.1 ± 4.9	21.5 ± 6.3	0.628
Percentage muscle	%	39.6 ± 8.6	37.7 ± 6.1	36.9 ± 7.3	0.482
Bone mass	kg	10.3 ± 2.9	9.7 ± 2.5	9.5 ± 2.7	0.607
Percentage bone	%	17.5 ± 3.5	16.9 ± 2.7	16.3 ± 2.8	0.406
Basal metabolic rate	kcal	1246.1 ± 175.3	1196.8 ± 159.3	1186 ± 161.7	0.489

Results are expressed as mean ± standard deviation, p value by Tukey test vs 0M, n = 20. BMI, body mass index

Table 2. Blood chemistry.

		0M	12M	24M	p value
Total cholesterol	mg/dL	220.8 ± 33.5	212.0 ± 27.4	219.6 ± 37.1	0.826
HDL cholesterol	mg/dL	70.9 ± 18.9	68.5 ± 16.8	66.5 ± 14.8	0.247
LDL cholesterol	mg/dL	124.2 ± 23.7	119.7 ± 17.7	128.1 ± 28.5	0.641
FPG	mg/dL	94.8 ± 16.5	94.9 ± 20.5	101.1 ± 26.5	0.287
HbA1c	%	6.4 ± 1.2	6.0 ± 0.7	5.9 ± 0.6 *	0.048
Insulin	µU/mL	4.4 ± 2.0	3.5 ± 1.4	5.0 ± 4.5	0.168
IGF-I	ng/mL	104.2 ± 23.8	100.1 ± 26.0	102.1 ± 25.2	0.694
DHEA-s	µg/mL	77.3 ± 48.0	83.1 ± 62.5	79.3 ± 47.3	0.261
Cortisol	µg/dL	12.5 ± 3.0	13.2 ± 3.5	11.1 ± 3.4 *	0.014

Results are expressed as mean ± standard deviation. * $p < 0.05$, Tukey test vs 0M, n = 20. BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; FPG, fasting plasma glucose; IGF-I, insulin-like growth factor-I; DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate.

アンチエイジング健診

算出した機能年齢の推移を **Table 3, Fig. 4** に示した。

• 筋年齢測定

生体電気インピーダンス法による部位別筋量測定の結果を **Table 4** に示した。筋年齢と暦年齢を比較すると、筋年齢はどの測定時においても有意に若かった (0M: 56.5 ± 2.6 歳、p < 0.001、12M: 57.1 ± 2.6 歳、p < 0.001、24M: 57.6 ± 2.4 歳、p < 0.001)。0M と 24M の測定値を比較した結果、各部位に有意な変化は見られなかった。

• 骨年齢

超音波法による骨量測定の結果を **Table 5** に示した。骨年齢と暦年齢を比較すると、骨年齢は 0M 測定時において有意に若かった (0M: 65.5 ± 13.4 歳、p = 0.016)。0M と 24M の測定値を比較した結果、スティフネス値 (0M: 76.7 ± 23.0、24M: 74.5 ± 4.4、p = 0.010) 及び YAM% (0M: 81.3 ± 11.3、24M: 75.1 ± 13.1、p = 0.008) が有意に悪化した。

Table 3. Changes of functional ages

		0M	12M	24M	p value
Chronological age	years	73.7 ± 4.6	74.7 ± 4.6	75.7 ± 4.6	
Muscle age	years	56.5 ± 2.6	57.1 ± 2.6	57.6 ± 2.4	0.391
Bone age	years	64.5 ± 13.4	71.2 ± 14.1	72.0 ± 13.2	0.290
Hormone age	years	71.0 ± 10.2	70.7 ± 9.9	69.5 ± 8.8	0.876
Neural age	years	69.7 ± 13.4	72.2 ± 15.4	73.6 ± 13.3	0.669
Vascular age	years	62.0 ± 6.9	66.1 ± 9.5	70.1 ± 9.0 *	0.010

Results are expressed as mean ± standard deviation, * p < 0.05, Tukey test vs 0W, n = 20.

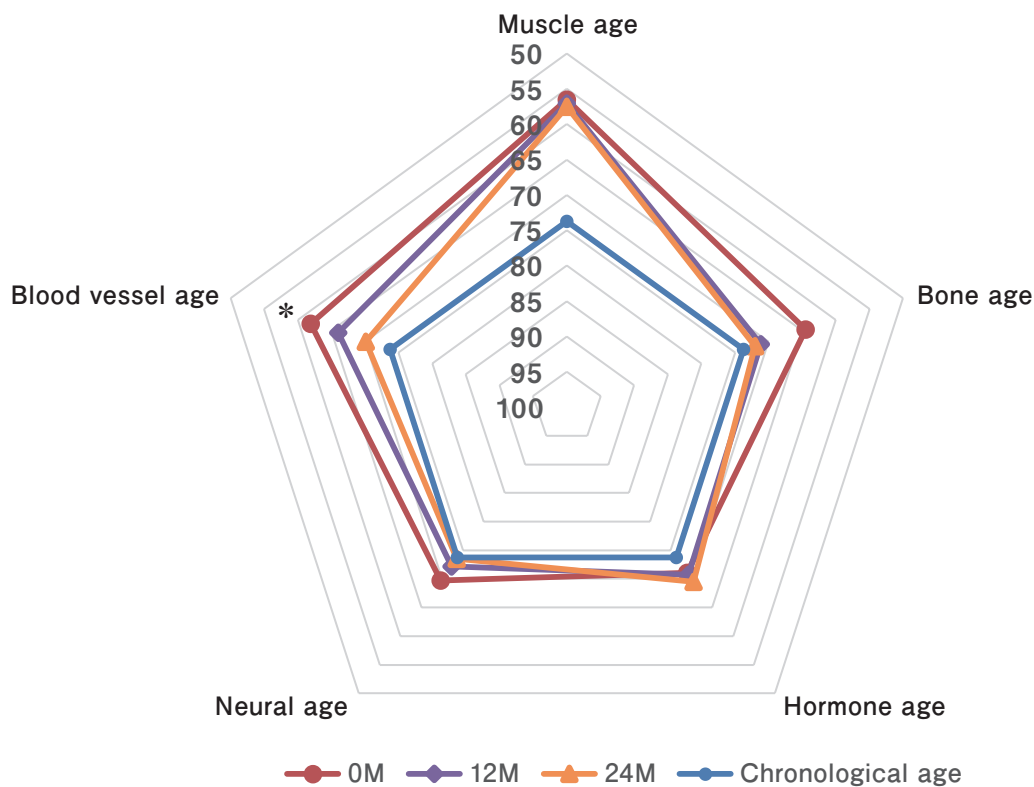


Fig. 4. Changes of the functional age.

* p < 0.05, Tukey test vs 24M, n = 20.

Table 4. Muscle mass.

		0M	12M	24M	p value
Right Side					
Upper arm	kg	0.60 ± 0.17	0.57 ± 0.16	0.57 ± 0.17	0.796
Forearm	kg	0.49 ± 0.12	0.47 ± 0.10	0.47 ± 0.11	0.830
Upper limb	kg	1.09 ± 0.29	1.04 ± 0.26	1.05 ± 0.27	0.801
Thigh	kg	3.48 ± 0.96	3.25 ± 0.76	3.27 ± 0.79	0.659
Leg	kg	1.49 ± 0.41	9.17 ± 35.03	1.39 ± 0.49	1.000
Lower limb	kg	4.97 ± 1.30	4.59 ± 1.06	4.68 ± 1.18	0.668
Left Side					
Upper arm	kg	0.60 ± 0.17	0.55 ± 0.15	0.52 ± 0.15	0.184
Forearm	kg	0.51 ± 0.12	0.45 ± 0.10	0.48 ± 0.15	0.684
Upper limb	kg	1.11 ± 0.28	4.02 ± 13.41	1.00 ± 0.28	0.999
Thigh	kg	3.60 ± 1.00	3.25 ± 0.80	3.35 ± 1.23	0.663
Leg	kg	1.45 ± 0.47	1.39 ± 0.41	1.37 ± 0.40	0.734
Lower limb	kg	5.05 ± 1.41	4.62 ± 1.13	4.71 ± 1.56	0.657
Total					
Upper limb	kg	2.14 ± 0.53	1.99 ± 0.44	2.05 ± 0.54	0.786
Lower limb	kg	9.83 ± 2.71	9.23 ± 2.15	9.40 ± 2.68	0.819
Right-Left balance					
Upper arm	%	100.68 ± 10.53	95.25 ± 19.78	92.06 ± 12.84	0.129
Forearm	%	105.11 ± 13.65	96.31 ± 9.04	101.06 ± 12.55	0.457
Upper limb	%	102.57 ± 9.67	97.49 ± 10.01	95.79 ± 8.77	0.051
Thigh	%	103.63 ± 8.37	99.89 ± 7.78	100.94 ± 14.46	0.639
Leg	%	97.18 ± 11.74	104.28 ± 11.56	98.23 ± 11.27	0.942
WBI					
Right		0.87 ± 0.19	0.83 ± 0.14	0.82 ± 0.14	0.508
Left		0.90 ± 0.21	0.82 ± 0.13	0.84 ± 0.24	0.570

Results are expressed as mean ± standard deviation, p value by Tukey test vs 0M, n = 20. Upper limb = forearm + upper arm; lower limb = thigh + leg; WBI, weight bearing index.

Table 5. Bone stiffness.

		0M	12M	24M	p value
Stiffness		76.7 ± 23.0	74.9 ± 12.3	74.5 ± 14.4 *	0.010
%YAM	%	81.3 ± 11.3	75.6 ± 12.0	75.1 ± 13.1 **	0.008

Results are expressed as mean ± standard deviation, * p < 0.05, ** p < 0.01, Tukey test vs 0M, n = 20. Stiffness, bone stiffness is measured by ultrasonographic ankle bone examination; YAM, young adult mean.

• ホルモン年齢

血液生化学検査による血中 IGF-I、DHEA-s 濃度測定の結果を **Table 2** に示した。ホルモン年齢を暦年齢と比較すると、ホルモン年齢は 24M において有意に若かった (24M: 69.5 ± 8.8 歳, $p = 0.002$)。0M と 24M の測定値を比較した結果、IGF-I、DHEA-s、ホルモン年齢に有意な変化は見られなかった。

• 神経年齢

WCST による高次脳機能測定の結果を **Table 6** に示した。神経年齢と暦年齢を比較すると、どの測定時においても有意な差はなかった。0M と 24M の測定値を比較した結果、各パラメーター、反応時間、神経年齢に有意な変化は見られなかった。

• 血管年齢

指先加速度脈波計による血管年齢と暦年齢を比較すると、血管年齢はどの測定時においても有意に若かった (0M: 62.0 ± 6.9 歳, $p < 0.001$, 12M: 66.1 ± 9.5 歳, $p = 0.001$, 24M: 70.1 ± 9.0 歳, $p = 0.017$)。0M と 24M の測定値を比較した結果、血管年齢は有意に老化した ($p = 0.010$)。

糖化ストレス

AGE reader™ による前腕皮膚 AGEs 蛍光強度 (AF 値) の測定結果を **Fig. 5** に示した。皮膚 AGEs 蛍光 (AF 値) は 0M 2.47 ± 0.37 、12M 2.24 ± 0.28 、24M 1.98 ± 0.37 と経過ともに低下し、24M AF 値は 0M 値に比べ有意に低下した ($p < 0.001$)。皮膚 AGEs 蛍光 (AF 値) の実測値は予測値に比べ 12M ($p = 0.008$) と 24M ($p < 0.001$) で有意に低かった。

歩行運動の影響

歩行運動量の影響を評価するため、各測定の直前 12 ヶ月の 1 日当たりの絶対歩数と機能年齢について相関解析を行った。絶対歩数は、骨年齢 (0M: $r = -0.502$, $p = 0.024$, 24M: $r = -0.444$, $p = 0.050$) と血管年齢 (0M: $r = -0.491$, $p = 0.028$, 12: $r = -0.417$, $p = 0.047$) に負の相関、すなわち絶対歩数が多いほど機能年齢は若いという相関がみられた。

運動の継続により発生する歩数変化の影響を評価するため、-12M から 24M にかけての 1 日当たりの歩数変化と 0M から 24M にかけての機能年齢変化の相関解析を行った。歩数変化は、骨年齢変化と負の相関、すなわち歩数が大きく減少するほど骨年齢は大きく老化するという相関があった (0M ~ 24M: $r = -0.594$, $p = 0.006$)。また、歩数変化は、血管年齢変化と正の相関、すなわち歩数が増加するほど血管年齢は大きく老化するという相関があった (0M ~ 24M: $r = -0.557$, $p = 0.011$)。

考察

運動プログラムについて

最近の報告では、身体活動や運動の重要性を意識する者や、外出に積極的な態度を持つ高齢者は増えてきている。一方で、我が国の平成 9 年と平成 21 年の比較において、15 歳以上の 1 日の歩数の平均値が男女共に約 1,000 歩減少し、30 分・週 2 回の運動を 1 年以上継続している者と定義されている運動習慣者の割合の変化は微増に留まっている¹⁾。つまり、現状としては、身体活動や運動の重要性を認識し意欲的な者は増えたが、実際の行動に移すことができていない問題を抱えている。

一般的な高齢者の現状においては、65 歳以上の高齢者の平均 1 日歩数は男性 5,628 歩、女性 4,585 歩であり、運動習慣が身につけている高齢者は 41.9% と言われている³⁸⁾。本研究における対象者は、12 ヶ月ごとの歩数は減少したものの、一般的な高齢者と比較すると 36 ヶ月間の平均 1 日歩数は男性で約 2.0 倍、女性で約 1.8 倍にもなり、非常に高い水準を維持していた。また、運動習慣が身につけている者は約 80% 存在し、こちらも非常に高い水準であった。また、ストレス指標であるコルチゾールに変動は見られなかったことから、今回の運動介入は無理のない身体負荷であったと言える。

本研究による運動プログラムの参加により、運動だけではなく同年代の人たちと同じ活動を一緒に行なうという仲間作りの効果が得られたと考えられる。運動の定着という点において、一緒に行う仲間の存在や自己の体力レベルを知り無理の無いように運動をすることが肝要と言われており³⁹⁾、本研究のような歩行運動プログラムはこれらの観点から見ても有効な方法であったと思われる。今後高齢化社会が進んでいく中で健康長寿を達成するためには、このような手軽で身近なトレーニング方法が広まることは意義があると考えられる。

アンチエイジング健診について

身体測定と共通問診票による自覚症状評

身体測定、生体インピーダンス法による体組成検査、抗加齢 QOL 共通問診票による自覚症状の評価については、介入期間 24 ヶ月で有意な変化は認められなかった。

平均値の比較では有意な差は見られなかったものの、BMI が 25 以上の肥満と診断されたのは対象者の数は、0M 測定時には 6 名だったが、24M 測定時には 4 名に減少した。また、BMI が 18.5 未満の低体重と診断された対象者の数は、0M 測定時には 1 名だったが、24M 測定時には 0 名になった。本研究では特に食事制限などは設けていないが、歩行運動により低体重に陥ることなく健康的に BMI を下げることができたと考えられる。

血液生化学検査

歩行運動のような有酸素運動は心拍・脈拍を速め、血行を促進することで糖脂質の代謝を改善し、血中 HbA1c や

コレステロール値を改善させることができると言われており、これらは特に継続することが非常に重要であると言われている⁴⁰⁾。また、本研究と同じく歩数管理型ウォーキング指導の有効性についての検討ではHDL-Cやアディポネクチン値の有意な改善を認めたと報告されている¹⁸⁾。

本研究では総コレステロール、LDL-C、HDL-Cに有意な変化は見られなかった。有意な改善は見られなかったものの、対象者のこれらの項目の平均値は基準値に収まっており、平均4年間を超える本プログラムへの参加により一定に保てているものと考えた。

筋年齢に関して

筋年齢に関しては、期間中を通し、暦年齢と比較して有意に若かった。

日常生活動作 (activities of daily living: ADL) が自立するにはWBIが60%以上必要であると言われ、WBIの低下は要介護や寝たきりに直結する。WBIは中年期においては加齢因子の関与が比較的少ないため、単純に筋力が体重増加に追いついていないといった体重因子のみでの解釈が可能である⁴¹⁾。しかし、高齢になるほど種々の加齢因子の影響を受け、体重以外の要因も関係してくる。

高齢者における加齢による筋量の減少が挙げられ、一般に40歳を超えると日常生活のみでは筋肉量は年間約1%減少すると言われ、寝たきりの高齢者では2日に1%減少するという報告がある²¹⁾。本研究対象者は寝たきりや要介護者などはいなかった。また、運動習慣が身につけている者の割合も多く、1日当たりの歩数は一般的な高齢者と比較して非常に多かった。歩行運動の継続は筋量の減少を抑制し、筋年齢を若く保つことができると示唆された。

骨年齢に関して

骨年齢に関しては、骨年齢は絶対歩数と、骨年齢変化は歩数変化と負の相関、すなわち絶対歩数が多いほど機能年齢は若いという相関があった。また、全体として歩数は減少していたため、骨年齢も老化する結果となった。

運動療法が骨粗鬆症性骨折の予防に効果があるという報告は数多くある。運動が骨量を増加させる効果に関する報告では、大きな効果ではないが運動の励行により骨量減少が抑制されると結論されている⁴²⁾。また、歩行運動は手軽でリスクが少なく、腰椎骨密度の上昇⁴³⁾や、大腿骨頸部骨密度の上昇効果⁴⁴⁾が示唆されている。

本研究対象者は一般的な高齢者と比較して活動的であり、平均1日歩数も多かったにもかかわらず、期間中の歩数の減少に伴い骨年齢も老化する結果となった。

一般的に、骨密度の改善には運動強度による影響が大きいと言われ、運動強度の強い運動が望ましいとされている。しかし、骨量がすでに著しく低下している高齢者においては、複雑で強度の高い運動は行うことができず、理学療法士らによる管理・介入なしに一般中高年者に自己管理させるのは難しい。

従って骨年齢改善を薦めていくには、高齢者におい

ても日常的に行うことのできる範囲内での運動強度と骨年齢との関連性を調べる必要があり、運動強度の指標である代謝当量 (metabolic equivalents: METs) や、個人の体重の違いに関わらず身体活動量を表すことのできる運動量 (Exercise: Ex) など、歩数以外の運動量などの指標を用いた運動指導を行うことも重要であると考えられる。

ホルモン年齢について

本研究においては、IGF-I及びDHEA-sは有意な変化が見られず、ホルモン年齢にも有意な変化は見られなかった。本対象の歩数量では現状維持は可能かもしれないが、改善には至らなかった。本研究では食事や薬物に関する制限は行っておらず、現状維持以上のホルモン年齢改善を目指すのであればサプリメントを含む食事療法やホルモン補充療法を含む薬物療法なども検討する必要があると考える。

神経年齢について

神経年齢に関しては、ウォーキングが神経活動に好影響を及ぼすことが報告されている。

ウォーキングを長期間定期的に行っている70～81歳の女性18,766人の横断研究では、認知機能が有意に優れ、認知機能の低下も軽度であることが示されている⁴⁵⁾。71～93歳の男性2,257人の縦断研究では、ウォーキングは認知機能障害発症リスクの低下と関連していた⁴⁶⁾。これらの所見はウォーキングなどの活動的な生活習慣が高齢者の認知機能の維持、認知症の予防に有用である可能性を示唆している。

本研究では老化の弱点として神経年齢が挙げられる者が最も多かった。とはいえ、神経年齢が暦年齢に対して大きく老化している訳ではなく、他の機能年齢が暦年齢と比較して非常に若い状態に保たれていたため相対的に神経年齢が弱点として挙げられているという状況である。

アンチエイジング医学としては、筋肉・骨・ホルモン・神経・血管の五つの機能年齢がバランスよく老化していくことを重視しており、弱点と判定された神経年齢を改善することで健康寿命の延伸が可能であるとの仮説が提唱されている。また、本研究と同じ集団 (自立生活高齢者) のWCSTにて評価した神経年齢、及びΔ神経年齢 (Δ神経年齢 = 神経年齢 - 暦年齢) を、要支援者、要介護者と比較した先行研究では、神経年齢は自立高齢者 71.1 ± 16.7 歳、要支援者 81.2 ± 9.1 歳、要介護者 88.5 ± 5.8 歳、Δ神経年齢は自立高齢者 0.3 ± 11.8 歳、要支援者 3.2 ± 13.4 歳、要介護者 4.8 ± 6.8 歳であった⁴⁷⁾。自立生活高齢者では、要支援者、要介護者に比べ神経年齢が若い状態に保たれており、自立した生活を送るためには運動により神経年齢を若く保つことが重要であると述べている。

本研究では歩行運動により神経年齢の有意な改善は見られなかった。本運動プログラムは運動だけではなく、人とのコミュニケーションをとることができ、意識・行動変容にも有効である。運動や別のアプローチを含めた方法によって神経年齢の若返りに効果的な方法を確立することは、バ

ランスの良い老化を実現する手助けとなり、自立した生活を送る健康寿命を延伸させることができると考える。

血管年齢について

血管年齢に関しては、全ての測定において暦年齢に比べ有意に若かった。

歩数絶対量・歩数変化量と加齢に伴い上昇する血管機能指標の一つである上腕足首間脈波伝搬速度 (brachial-ankle pulse wave velocity: baPWV) 値の関連性についての検討では、baPWV 値は歩数の増加によって血管機能が改善したという報告がある¹³⁾。しかし、本研究では絶対歩数と有意な負の相関、すなわち絶対歩数が多いほど血管年齢は若いという相関を示したのに対し、歩数変化では歩数が増加するほど血管年齢は大きく老化するという逆の結果となった。このことに関して、-12ヶ月から24ヶ月にかけて歩数が特に大きく減少した者 (-5,000歩以上) に注目すると、-12ヶ月時は平均1日歩数が10,000歩を超えていることがわかる。そして、大きく歩数が減少してもなお、対象内の平均値よりも多い歩数を維持していた。歩数と血管年齢がこのような分布をしていたこと、また絶対歩数と血管年齢が負の相関を示していたことから、血管機能改善のためには歩数の変化量よりも絶対歩数が重要な指標になると考える。

糖化ストレスについて

本研究期間中、3年間の継続的な歩行運動により、AF 値及びHbA1cは大きく減少し、糖化ストレスの改善がみられた。

ウォーキングやジョギングといった有酸素運動はインスリン抵抗性の改善に有効であると言われている。本研究ではインスリン抵抗性で有意な変化は見られなかったが、対象の中にインスリン抵抗性に異常があるものはいなかった。また、HbA1cは過去1~2ヶ月間の血糖コントロールを反映する長期的な糖代謝異常の指標であり、長期間の歩行運動の継続によりこれを改善することができた。

皮膚AGEsは年齢と相関し、長期間に渡る生活習慣や生活リズムの結果、体内に蓄積されるものと言われるが、対象が高齢者だったにもかかわらず、これだけ大きな若返りが見られたことは非常に意義深い。

このような結果に至った要因として、対象の筋肉が非常に若い状態 (暦年齢 - 約17歳) に保たれていたことが挙げられる。筋肉は糖を消費してエネルギーを生産する重要な器官であり、運動時には骨格筋の筋収縮に伴うアデノシン一リン酸 (adenosine monophosphate: AMP) / アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) の上昇をAMPキナーゼが感知し、糖の取り込みを増大させることによって血糖値を下げる事ができる。そして、上記で述べたように、対象は一般的な高齢者と比較して平均1日歩数が非常に多かった。本研究の対象者のように筋が若い状態に保たれている状態で意識的に歩行運動を行うことで相乗効果が見込めると考えた。また、非糖尿病患者でも喫煙者

の組織AGEs蓄積量は非喫煙者よりも高値であることが報告されており⁴⁸⁾、本研究対象者で喫煙をしている者がいなかったことも今回の結果の一因であると思われる。

糖化ストレスは酸化ストレスと並び、近年脚光を浴びている老化危険因子の一つである。酸化ストレスに対する防御機構は、今から約25億年前に起こった酸素濃度上昇という環境に適応するため、好気性生物が長い歴史の中で獲得してきた。一方、糖化ストレスの歴史は1912年にLouis Camille Maillardがメイラード反応を発見したことから始まり、糖化ストレスという概念が生まれたのは約50年前のことである。特に近年では、食を始めとする生活習慣の変化による栄養過剰と運動不足により糖化ストレスが助長され、我々の糖化ストレスに対する防御機構は十分でない。AGEsはアテローム性動脈硬化症や骨折の危険因子となる他、アルツハイマー型認知症などの変性疾患の悪化や、糖尿病合併症の進行に関与していることなどが知られている⁴⁾。

本邦における百寿者研究では、110歳以上の超百寿者は糖尿病の罹患率が極めて低いという報告がある^{5,49)}。糖化ストレスを減らすことで糖尿病合併症や糖尿病発症のリスクを下げる事ができるため、糖化ストレスの軽減は百寿を達成するために非常に意義深いと考える。OM測定における本研究対象者の糖化ストレス指標は同年代の平均値と同程度であったが、歩行運動の継続により大きく改善することができた。今後も本研究対象者への介入は継続する方針であり、糖化ストレスを軽減することができた本研究対象者が百寿を達成できるか今後も検証していく。

結論

継続的な歩行運動は、筋量を保ち、糖を消費することで糖化ストレスの軽減に有効である。また、各機能によって効果の出方が異なるものの、骨や血管機能の改善にも有効であることが示唆された。

謝辞

本研究の一部は、総合科学技術・イノベーション会議のSIP(戦略的イノベーション創造プログラム 研究課題番号14533567)「次世代農林水産業創造技術」(農研機構生研センター委託研究)によって実施された。本研究の要旨は第9回糖化ストレス研究会国際シンポジウム(2015年9月京都)にて発表した。

利益相反申告

本研究を遂行するにあたり利益相反に該当する事項はない。

参考文献

- 1) 厚生労働省. 平成 26 年簡易生命表の概況.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life14/dl/life14-15.pdf>
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare. A basic direction for comprehensive implementation of national health promotion. Ministerial Notification No.430 of the Ministry of Health, Labour and Welfare. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000047330.pdf>
- 3) 米井嘉一. 抗加齢医学入門, 第 2 版. 慶應義塾大学出版会, 東京, 2011.
- 4) Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, et al. Advanced glycooxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res.* 2013; 47: 3-27.
- 5) Takayama M, Hirose N, Arai Y, et al. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62: 774-782.
- 6) U.S. Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General, International Medical Publishing, 1996.
- 7) 厚生省保健医療局健康増進栄養課. 健康づくりのための年齢・対象別身体活動指針. 1997.
<http://www1.mhlw.go.jp/houdou/0903/h0321-1.html>
- 8) Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, et al. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. *JAMA.* 1995; 273: 1341-1347.
- 9) Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med.* 1998; 338: 94-99.
- 10) Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011; 269: 107-117.
- 11) 厚生労働省運動指針小委員会. 健康づくりのための運動指針 2006 - エクササイズガイド 2006 - .
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/07/dl/s0719-3b.pdf>
- 12) Miyazaki R, Ishii K, Ichikawa H, et al. Community medicine and anti-aging: Effects of combining a long-term pedometer-based physical activity program with anti-aging medical checkups on health and anti-aging medical indicators in community-dwelling older adults (Yurin Study 1). *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 143-152.
- 13) Miyazaki R, Yonei Y, Azuma Y, et al. Relationship between the change in daily step count and brachial-ankle wave velocity during a pedometer-based physical activity program for older adults. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 35-40.
- 14) Ayabe M, Yonei Y, Miyazaki R, et al. Functional age and bouts of physical activity in middle-aged to older Japanese adults: Yurin-Study. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 103-107.
- 15) Miyazaki R, Ayabe M, Ishii K, et al. Longitudinal association between the daily step count and the functional age in older adults participating in a 2.5-year pedometer-based walking program : The YURIN Study. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 60-69.
- 16) Miyazaki R, Kotani K, Tsuzaki K, et al. Effects of a year-long pedometer-based walking program on cardiovascular disease risk factors in active older people. *Asia Pac J Public Health.* 2015; 27: 155-163.
- 17) Silcott NA, Bassett DR Jr, Thompson DL, et al. Evaluation of the Omron HJ-720ITC pedometer under free-living conditions. *Med SciSports Exerc.* 2011; 43: 1791-1797.
- 18) Miyazaki R, Hasegawa T, Fujioka N, et al. Effects on anti-aging indicators in middle-aged men of an intervention to prevent lifestyle-related diseases: Pilot study utilizing a company-wide anti-aging medical checkup and pedometers. *Anti-Aging Med.* 2009; 6: 83-94.
- 19) Yonei Y, Takabe W. Aging assessment by Anti-Aging Medical Checkup. *Health Evaluation and Promotion.* 2015; 42: 459-464.
- 20) Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 177-185.
- 21) Yonei Y, Miwa Y, Hibino S, et al. Japanese anthropometric reference data: Special emphasis on bioelectrical impedance analysis of muscle mass. *Anti-Aging Med.* 2008; 5: 63-72.
- 22) Miyatani M, Kanehisa H, Masuo Y, et al. Validity of estimating limb muscle volume by bioelectrical impedance. *J Appl Physiol.* 2001; 91: 386-394.
- 23) 黄川昭雄, 山本利春, 佐々木敦之, 吉永規夫, 徐涛. 機能的筋力測定・評価法—体重支持指数 (WBI) の有効性と評価の実際. *日本整形外科スポーツ学会雑誌.* 1991; 10: 463-368.
- 24) Miyatake N, Fujii M, Nishikawa H, et al. Clinical evaluation of muscle strength in 20-79-years-old obese Japanese. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000; 48: 15-21.
- 25) Nomoto K, Arita S, Yonei Y. Development of a model of functional endocrine age in Japanese people: Serum dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-s) concentration as an index of aging. *Anti-Aging Med.* 2011; 8: 69-74.
- 26) Igarashi K, Oguni H, Osawa M, et al. Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain Dev.* 2002; 24: 174-178.
- 27) Tsuchiya E, Oki J, Yahara N, et al. Computerized version of the Wisconsin card sorting test in children with high-functioning autistic disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev.* 2005; 27: 233-236.
- 28) Matsuda N, Yuki T, Akiyama K, et al. Effects of tobacco smoking on frontal lobe function in normal healthy volunteer. *Dokkyo Journal of Medical Sciences.* 2005; 32: 81-83.
- 29) Nakaaki S, Murata Y, Sato J, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Frontal Assessment Battery in patients with the frontal variant of frontotemporal dementia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007; 61: 78-83.
- 30) Takada H, Okino K, Niwa Y. An evaluation method for heart rate variability by using acceleration plethysmography. *Health Evaluation & Promotion (Sogokenshin).* 2004; 31: 547-551.
- 31) Ushiroyama T, Kajimoto Y, Sakuma K, et al. Assessment of chilly sensation in Japanese women with laser dopplerfluxmetry and acceleration plethysmogram with respect to peripheral circulation. *Bulletin of the Osaka Medical College.* 2005; 51: 76-84.

- 32) Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, et al. Relationship between radial and central arterial pulse wave. *Hypertens Res.* 2007; 30: 219-228.
- 33) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004; 47: 1324-1330.
- 34) Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3687-3693.
- 35) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. Skin Accumulation of Advanced Glycation End Products and Lifestyle Behaviors in Japanese. *Anti-aging Med.* 2012; 9: 165-173.
- 36) Hori M, Kishimoto S, Tezuka Y, et al. Double-blind study on effects of glucosyl ceramide in beet extract on skin elasticity and fibronectin production in human dermal fibroblasts. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 129-142.
- 37) Dyer DG, Dunn JA, Thorpe SR, et al. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2463-2469.
- 38) 厚生労働省. 平成 21 年国民健康・栄養調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/h21-houkoku-01.pdf>
- 39) 笠井査予子, 川上尚美, 新家ゆかり, 他. 糖尿病患者の運動療法の実態調査: 運動継続群と非継続群の違いに焦点をあてて. *広島県立病院医誌.* 2001; 33: 107-111.
- 40) 厚生労働省: 健康づくりのための身体活動基準 2013. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xp1e-att/2r9852000002xpqt.pdf>
- 41) 伊藤 健一, 木村 穰, 戸田 佳孝, 他. 年齢(年代)別にみた中・高齢者の膝関節機能・運動能力と BMI の関係. 日本理学療法学会大会 2003 年, 抄録集 C0326, 2004 (抄録)
- 42) Wallace BA, Cummings RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2000; 67: 10-18.
- 43) Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: A review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol.* 2008; 18: 827-835.
- 44) Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone.* 2008; 43: 521-531.
- 45) Weuve J, Kang JH, Manson JE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004; 292: 1454-1461.
- 46) Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA.* 2004; 292: 1447-1453.
- 47) 米井嘉一. アンチエイジングのサイエンス(抗加齢ドック): (高齢者向け)アンチエイジングのすすめ. *日本老年医学会雑誌.* 2013; 50: 780-783.
- 48) Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, et al. Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med.* 1998; 4: 594-601.
- 49) 新井康通, 広瀬信義. 基礎老化の所見の臨床への応用: 超百寿者研究の可能性について. *日本老年医学会雑誌.* 2013; 50: 356-358