

*Original article***Walking-based health promotion intervention and anti-aging medical checkups: A long-term observational study**

Iroha Sekimoto¹⁾, Mari Ogura^{1,2)}, Masayuki Yagi¹⁾, Akari Yoshimura¹⁾, Saki Yokota¹⁾, Yoshikazu Yonei¹⁾

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

2) Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan

Glycative Stress Research 2024; 11 (3): 121-137

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

ウォーキング主体健康増進介入とアンチエイジング健診：長期観察例

積本いろは¹⁾、小椋真理^{1,2)}、八木雅之¹⁾、吉村明里¹⁾、横田早貴¹⁾、米井嘉一¹⁾

1) 同志社大学生命医科学部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) 京都文教短期大学 食物栄養学科

抄録

我々の研究室では2008年より京都府有隣地区の自立生活を送る40～50名の被験者（平均年齢75歳）に歩数計を貸与してウォーキングを奨励する活動を行い、年1回のアンチエイジング健康診断による機能年齢評価（筋肉、血管、神経、ホルモン、骨）を実施してきた（健法塾企画）。歩行数情報は学生（22～23歳）が毎月被験者を訪問して獲得し、面談の際にウォーキングを奨励した。被験者の平均歩数（7,000～8,000歩/日）は同年代の人の2倍近くであった。自立生活のレベル（自立生活者（健法塾員）、要支援者、要介護者）を比較した2010年の調査では、自立度が高い人ほど神経年齢が若く、認知機能が保たれていた。2019年のアミロイドβ40/42比の調査はこれを裏付け、約3分の1が低く、アミロイドβクリアランスが維持されている可能性が示された。長期観察例について2008年から2022年までの機能年齢の推移を示した。2023年の医療費支出の調査では彼らの医療費支出は全国平均よりも概ね低かった。月に1度の対面でのウォーキング奨励活動は、被験者のウォーキング継続意識を高め、長期間の運動継続につながり、機能年齢の老化予防につながった可能性がある。

連絡先：教授 米井嘉一
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
〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL&FAX: +81-774-65-6394 e-mail: yonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：積本いろは iroha.s.niko73@gmail.com; 小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp;
八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp; 吉村明里 yoshi051500317.akari@gmail.com;
横田早貴 Himawari6s@outlook.jp

Glycative Stress Research 2024; 11 (3): 121-137
本論文を引用する際はこちを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

KEY WORDS: 歩数計、ウォーキング、機能年齢、認知機能、アミロイド β 40/42比、医療費

はじめに：介護のいない元気な高齢者に

抗加齢医学は「健康を増進し、生活の質を向上させ、健康長寿を達成する」ことを目的とする学問である。いつまでも元気で若々しく、そしてハッピーであることを目指している。決して不老長寿を目指すのではない。それは不可能である。大切なのは健康長寿であり、介護のいない生活を目指すことである。本稿は、私たち同志社大学生命医科学部抗加齢医学研究室の取り組みを紹介する。

超高齢社会を迎え、高齢の要介護者増加は大きな社会問題になっている。要介護者になる原因で多いのは、順番に(1)脳血管疾患(2)認知症(3)衰弱(4)関節疾患(5)転倒骨折である。その結果、身体活動量が低下する。

2004年、厚生労働省は「老人保健事業の見直しに関する検討会」中間報告で、今後目指すべき高齢者像は「健康な65歳」ではなく、「活動的な85歳」とすることを提言した。これは単なる夢物語ではなく、実現可能な目標である。

例えば、歩行は人間の基本的な動作である。歩行は高齢者にとっても簡単で身体に好影響を及ぼし、健康増進や疾病予防、介護予防につながる。しかし、身体に良いとわかっていても、長続きしないことが難点である。

敬老の日に孫がおじいちゃん、おばあちゃんに歩数計をプレゼントしたと仮定しよう。初めは頑張ってウォーキングに励むが、2～3カ月後には歩数計がタンスの奥にしまわれるケースが多くなる

健法塾の活動(2008年)

私たちの研究室は2008年から、京都市下京区有隣地区の自立生活を送る高齢者の皆さんと一緒に、ウォーキングを中心とした健康増進活動を始めた^{1,2)}。会の名前は当初「歩々塾(ぽっぽじゅく)」であったが、2014年に「健法塾」に変更した。本活動の前身は北海道大学にあり、2008年に同志社大学に赴任した石井好次郎教授、宮崎亮博士(現 島根大学准教授)が研究基盤作りに尽力した。多くの人の支援を受け、2019年に学生ボランティア団体として登録、2023年に活動開始15周年を迎えた。

私達が悩んだのは、どうすれば高齢者に長く歩行運動を続けてもらえるか、という課題であった。

研究室の学生が地区コミュニケーションセンターを毎月訪問し、「おじいちゃん、おばあちゃん、今月はどれだけ歩いたの?」と尋ねることにした。そして歩数計に記録された1カ月分の歩数データをパソコンに保存した。

歩数目標は、有害事象が起きないように、「普段の歩数に1,500歩をプラスすること」ととした。普段3,000歩の人の

目標は4,000～4,500歩となる。すでに8,000歩の人には、現状維持として、それ以上増やすことは勧めなかった。

塾生(高齢者)は、自分たちの孫世代に「良いところ」を見せようとはりきってウォーキングを続けた。「ちゃんと見ていますよ」と、学生たちが塾生にいい意味のプレッシャーを与えた。誰かに見られている感覚は、活動を促す大きな刺激になり、継続につながったと推測している。

評価判定として、年に1回、アンチエイジング健診を施行した。「アンチエイジング」の語句は当時まだ広く浸透していなかったが、「私達もアンチエイジングをやってもらえる」と喜びの声が上がっていた。機能年齢の結果を知ること、自分が若返ったのか、現状維持か、それとも老化してしまったのか、判断できる。1年後の目標を立てる手助けにもなる。これらのことが、動機付けを促し、行動変容につながった秘訣であろう。

アンチエイジング健診

塾生の歩数データを解析した結果、様々なことが示された。平均年齢が75歳(2009年)であるにもかかわらず、塾生の平均歩数は1日およそ7,000～8,000歩であった。日本人の標準よりもはるかに長い距離であった^{1,2)}。有害事象はなく、塾生の健康状態は良好であった。健康状態について、できるだけあいまいさを排除し、客観的に評価、解析するためにアンチエイジング健診を年1回施行した。

方法

アンチエイジング健診では、身体の機能年齢の機能年齢と老化危険因子を評価した(Fig.1)^{3,4)}。自覚症状および危険因子「生活習慣」評価には抗加齢QOL共通問診票を用いた⁵⁾。共通問診票はドック・健診のみならず、機能性食品・化粧品・統合医療(鍼灸療法・アロマ療法・温泉療法・睡眠の質改善、他)をはじめ先端医療(幹細胞治療など)の効能を「同じ土俵で評価するために」に用いられている。日本抗加齢医学会HPよりダウンロード可能である。

問診票では、「身体の症状」と「心の症状」に分け、ポイント1～5の5段階に分けて評価した^{5,6)}。本法の再検証は途中過程であるが、それぞれの項目についてVAS、フェース・スケールの目安を示す(Fig.2)。相同性については現在検証中である。生活習慣については運動習慣、睡眠、喫煙、飲酒、水分摂取量について問診した。本問診票は日本抗加齢医学会ホームページ(<http://www.anti-aging.gr.jp/anti-clinical.phtml>)よりダウンロードした。

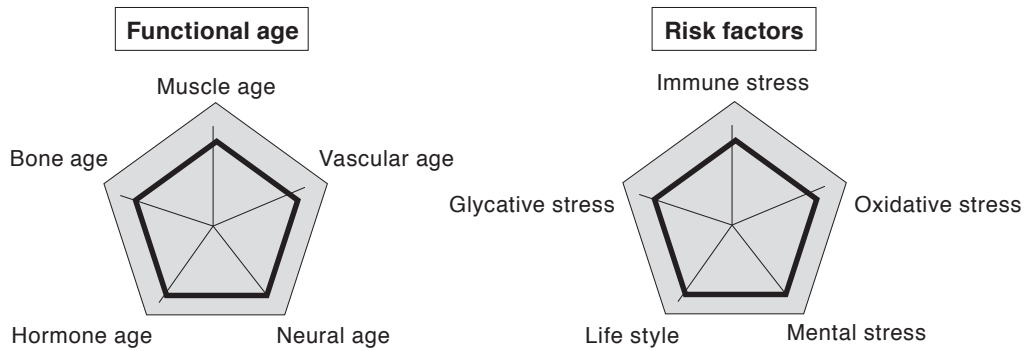


Fig. 1. Measurement items for anti-aging medical checkups.

Functional age is evaluated by comparing data on Japanese subjects from 2000 to 2005. It is important to determine which part of functional age is most advanced and which risk factors are most prominent. It is recommended that the most aged area and the greatest risk factor be corrected as a priority.

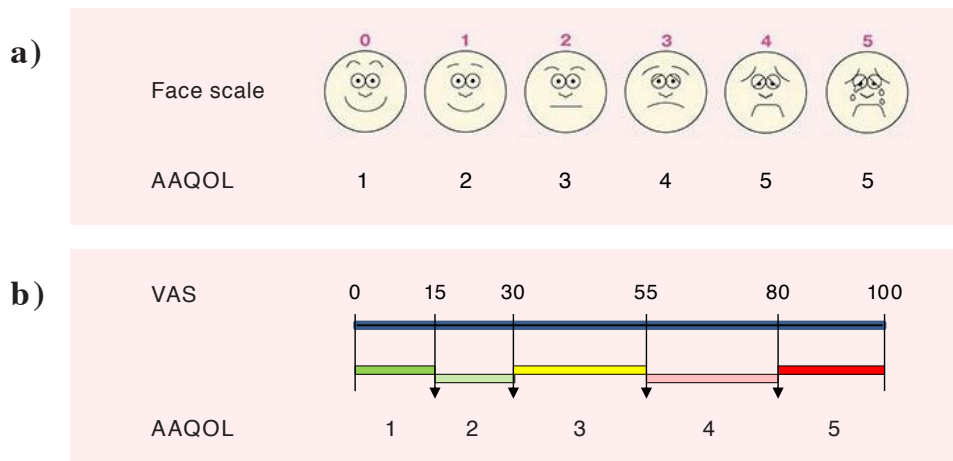


Fig. 2. AAQOL assessment scale.

The AAQOL scale shows the guidelines for dividing mental and physical symptoms into five levels, compared with **a)** the Face scale and **b)** the VAS. AAQOL, Anti-Aging Quality of Life common questionnaire; VAS, visual analogue scale.

- 筋年齢：生体電気インピーダンス法筋肉量測定器(Physion MD、フィジオン、京都)を使用し、体重支持指数 (weight support index)を基に算出した⁷⁾。2018年以降は、業務用マルチ周波数体組成計 ポータブルタイプ (株式会社タニタ、東京都板橋区)を用い、筋肉量及び基礎代謝量を測定し、加えて握力計で測定した握力を基に、割り出した。
- 神経年齢：高次脳機能は Wisconsin card sorting test (WCST)を使用⁸⁾。
- 血管年齢：指尖加速度脈波計 (SDP-100、フクダ電子、東京)を使用⁹⁾。
- 骨年齢：超音波骨評価装置 (自立群、要支援群：A-1000、GE 横河メディカルシステム、東京)。
- ホルモン年齢：血清インスリン様成長因子-I (insulin-like growth factor-I: 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)を測定¹⁰⁾。DHEAに関する詳細はYanaseらの総説¹¹⁾および「若返りホルモン」(集英社新書2023年)¹²⁾にまとめた。

得られた身体情報は、アンチエイジングドック・健診支援ソフト(いくつか変遷あり。現在、AAD LifeWorksに集約中)に入力し、機能年齢・危険因子スコアを算出した¹³⁾。なお、このソフトでは様々な検査機器や測定方法に対応しており、機能年齢と危険因子評価が可能となっている。

パイレーツの法則を応用して、老化指標10項目のうち重要な2項目、すなわち最も老化した“機能年齢”と最も大きな“老化危険因子”を修正すると良い⁴⁾。機能年齢の目標は実年齢の8割(あるいは30歳以上)とした。

特定の臓器だけ他の臓器よりも老化速度が速い場合があり、そのような臓器があると病気や死亡のリスクが高まる可能性のあることが、米国スタンフォード大学神経学教授の Tony Wyss-Coray博士らの研究で示された¹⁴⁾。同氏らによると、50歳以上の健康な人の約5人に1人で、少なくとも一つの臓器の老化速度が速まっていることが明らかになったという。

Hägg博士らは、対象者の血中脂質、空腹時血糖 (fasting

plasma glucose: FPG)、血圧、肺機能、t 体格指数 (body mass index: BMI) など18種類の臨床バイオマーカーの測定値に基づき、3種類の生物学的年齢を算出した¹⁵⁾。すなわち、生理学的な年齢を表すKDMAge、死亡リスクに関する情報を考慮したPhenoAge、それぞれの生理学的な状態を健康な基準サンプルからの偏差として計算したHDAgeの3種類である。この研究では、UK バイオバンク参加者のうち、試験登録時に神経変性疾患の診断歴がなかった32万5,870人(平均年齢56.4歳、女性54.2%)のデータを用いて、生物学的年齢と神経変性疾患との関連が検討された。年齢には、出生からの経過年数で表す暦年齢のほかに、科学者が生物学的年齢と呼ぶものがある。これは、老化や健康状態の個人差を加味した年齢で、テロメアの長さ、エピジェネティック・クロックや多様な生物学的バイオマーカー値を基に算出される。スウェーデンの新たな研究で、この生物学的年齢が暦年齢を上回っている人では、認知症や脳梗塞(虚血性脳卒中)の発症リスクが高まることが明らかになった。

毎日新聞医療プレミアのサイトでは、問診により機能年齢を推定評価する方法を紹介している(<https://mainichi.jp/premier/health/>)。この方法はあくまでも推定値である。試した後に「検査をすれば実測値による評価ができます」と説明すると、アンチエイジングドックについて理解を得られやすい。

機能年齢の絶対評価法は、DNAメチル化年齢など提唱されているが¹⁶⁾、現在のところ一般的ではなく、老化の弱点も定まらない。「パラメータについて加齢曲線を作成して、何歳レベルに相当するかを求める」相対評価が簡便である。機能年齢の目標値は実年齢の8割(40歳以下者は30歳)、検査値としては年齢平均値のプラス0.5～1.0標準偏差としている。

対象

対象は、2008年12月に本研究¹⁾を開始して以来、途中参加者を含む)により歩数計と印刷物を用いた動機付け行動変容の介入を行った運動プログラムに参加した健法塾の塾生(途中参加者、離脱者を含む)すべてとした。この中で、11回以上年に1回のアンチエイジング健診に参加した塾生(男性8名、女性7名、2023年現在の平均年齢85.2歳)は、長期観察例とした。

介入方法

塾生には、2軸加速度形式歩数計(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。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、専用ソフ

ト(BI-Link Professional Edition 2.0: オムロンヘルスケア)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に手渡した¹⁾。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。

まず、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個人別の当月の一日当たりの平均歩数を算出し、翌月目標活動量と共に記入した。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鑑みて無理のないように設定した。さらに、1ヶ月の活動量を具体的なスポーツなどで換算することで、高齢者のモチベーション向上を図った。

次に、全体の歩数実績表では、男女別の上位5名の名前と活動量を記入した。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。

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業務用マルチ周波数体組成計 ポータブルタイプ(タニタ)を用いた。本測定器は基礎データに4C法を採用し、性別、年代、体型別のアルゴリズムで体組成を分析する。そして、体内に電流を流すことで、電気抵抗から体組成の非侵襲的な測定でき、総身体組成(脂肪量・除脂肪量・筋肉量・水分量)が測定可能である。上腕式自動血圧計(オムロン)により血圧を測定した。

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(TC)、低比重リポ蛋白コレステロール(low-density lipoprotein-cholesterol: LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein-cholesterol: HDL-C)、FPG、ヘモグロビンA1c(Hemoglobin A1c: HbA1c [国際標準値(National Glycohemoglobin Standardization Program: NGSP)]、IRI、IGF-I、DHEA-s、コルチゾール、尿酸、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、白血球分画、ペントシジンの血中濃度を測定した。

健診日には採血を行い株式会社LSIメディエンス(東京都千代田区)に測定を依頼した。

骨年齢測定

骨量測定は超音波法(A-1000: GE横河メディカルシステム、東京都日野市)¹⁸⁻²⁰⁾を使用し、踝骨のスティフネス(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。

本機器は、精度と再現性に優れている二重エネルギーX線吸収法で測定した踵骨の骨密度と $r = 0.6 \sim 0.8$ の高い

相関が認められる。

スティフネス値は骨の超音波伝搬速度と減衰係数から算出される骨密度であり、骨の構造や骨質などを反映した指標のため、骨粗鬆症の早期発見への利用が期待されている。

神経年齢測定

神経年齢算出に用いる高次脳機能は Wisconsin Card Sorting Test (WCST) ^{4, 21-24} を使用し、カテゴリー達成数 (categories achieved: CA)、第一カテゴリー達成までの必要カード数 (numbers of response cards used until the first category achieved: NUCA)、全誤反応数 (total errors: TE)、Milner 型の保続性の誤り (perseverative errors of Milner: PEM)、Nelson 型保続性の誤り (perseverative errors of Nelson: PEN)、特殊な誤り (unique errors: UE)、反応時間を指標に神経年齢を算出した。

WCSTは抽象的行動 (abstract behavior) とセットの転換 (shift of set) に関する検査で、前頭葉機能検査法の一つである。前頭葉機能を含む脳高次機能に障害が起こると、運動障害、感覚障害、意識障害といった要素的障害では説明できない言語、動作、認知、記憶、注意力の障害が現れ、意志疎通を始めとする人間らしい活動に困難を引き起こす。多動注意欠陥 (ADHD) のある小児や成人の早期発見の観点から WCST が利用されている ²⁵⁻²⁷。

血管年齢測定

血管年齢算出に用いる動脈硬化度は指先加速度脈波計 (ダイナパルス SDP-100: フクダ電子、東京都文京区) ^{28, 29} を用いて測定し、得られる血管推定年齢 ⁹ を血管年齢として表した。

脈波は本来、動脈の内圧変化によって生じる継時的な血管伝搬波であるが、元波形である動脈内圧の変動を指先容積脈波に置き換え、2回微分することで加速度脈波として得ることができる。加速度脈波の成分として a 波～e 波があり、加齢、動脈硬化、高血圧などに伴う各波形の波高比の変化を加速度脈波加齢指数 (SDPTG aging index: SDPTGAI) として計算し、血管推定年齢を算出している。

糖化ストレス測定

糖化ストレスは体内のアルデヒドが過剰な状態を意味する。糖化ストレス指標として、既報の如く ^{30, 31}、AGE reader™ (DiagnOptics, Groningen, Netherlands) ³² を使用し、終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の自主蛍光値の積分データである SAF (skin autofluorescence) 値を測定した。SAF 値の加齢曲線 ³³ を基に、測定結果の数値を AAD Life Works に入力することで糖化ストレススコアを算出した。

AGE reader™ はブラックライト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、SAF はペントシジン (pentosidine)、カルボキシメチルリジン (*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 ³⁰。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、測定部を測定に影響を及ぼさない市販の非アルコール性の清浄綿で洗浄してから測定を行った ³⁴。SAF 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 ³⁵。

酸化ストレス測定

酸化ストレスは体内の活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) やフリーラジカルが過剰の状態である。酸化ストレスの度合いは、日本老化制御研究所/日研ザイル株式会社 静岡県袋井市春岡) に依頼し、酸化力の検査として Diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROM) Test、抗酸化力の検査として Biological Anti-oxidant Potential (BAP) Test を行い、数値を AAD Life Works に入力することで酸化ストレススコアを算出した。

d-ROMs Test は、フリーラジカルにより呈色液中のクロモゲンが酸化することで起こるラジカル陽イオンの反応を反応駅の色変化に変換した後の吸光度を計測し、定量化したヒドロペルオキシド量で評価する。

BAP Test は、血漿を三価鉄塩 FeCl₃ に添加し、血漿中の抗酸化物質の作用による酸化還元反応によって起こる色の変化を光度計で測定することで、血漿の抗酸化力を評価する。

統計解析

各測定値の比較解析には AAD Life Works (同志社大学 AA リサーチセンター) を用いた。各検査結果の経年変化の可視化、機能年齢と実年齢との差についての調査は全て Excel を用いた。

日々の歩数と健診結果の相関性について、相関係数 *r* は以下の式から算出した。

$$r = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

また、日々の歩数と骨密度の比較には対応のある *t* 検定を行った。片側検定で *p* 値 5% 未満を有意差ありとした。

公的医療費支出

2023 年 1 月から 12 月まで 1 年間の医療費に関する資料を任意で提出してもらい、医療費の情報を得た。医療費情報が得られたのは健法塾登録者 36 名中 22 名 (男性 9 名、女性 13 名) で (提出率 61%)、長期観察例 15 例のうち 12 名 (男性 7 名、女性 5 名) であった。個々の医療費は、2022 年度国民

医療費³⁶⁾を、性、年齢階級、都道府県別に調整した値と比較し、比率(%)で表した。「国民医療費」は、当該年度内の医療機関等における保険診療の対象となり得る傷病の治療に要した費用を推計したものである。この費用には、医科診療や歯科診療にかかる診療費、薬局調剤医療費、入院時食事・生活医療費、訪問看護医療費が含まれる。保険診療の対象とならない評価療養(先進医療(高度医療を含む)等)、選定療養(特別の病室への入院、歯科の金属材料等)、不妊治療における生殖補助医療等に要した費用は含まない。

倫理審査

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(申請番号: #0832, #14089, #17093, #21018)の承認を得た。

結果

【2010年】要介護度の異なる集団における機能年齢の比較

塾生(自立高齢者)の特徴を知る目的でこれまでに集計した成績を紹介する。はじめに要介護度の異なる集団との比較を行った。自立高齢者43名(男性17名、女性26名、 68.9 ± 6.3 歳)、通所介護事業所「デイサービス暖団」(京都市)の要支援者31名(男性18名、女性13名、 77.8 ± 7.2 歳)、介護老人保健施設 陽南(栃木県宇都宮)の要介護者19名(男性3名、女性16名、 83.7 ± 6.8 歳)を対象とした³⁷⁻⁴⁰⁾。要支援者群ではホルモン年齢評価を実施しなかった。

機能年齢及び Δ 機能年齢(=機能年齢-実年齢)の結果を

Fig. 3, 4に示す。各群の年齢構成が異なる場合であっても、 Δ 機能年齢を評価することで年齢調整される。自立生活者の機能年齢が若く保たれる傾向がみられた。年齢調整後の解析では、要介護度が高まるほど老化が顕著であった項目は Δ 神経年齢であった。高齢になっても自立生活を送るための要諦として認知機能を保つことが重要であることを示唆する。

【2012～2014年】機能年齢の経年変化

機能年齢の経年変化について、2012年から3年連続健診を受けた塾生20人(男性12名、女性8名、平均73.7歳)の成績を調べ、1日当たりの歩数と糖化ストレス指標との関連について解析した⁴⁰⁾。平均歩数は12年が1日10,900歩、13年9,700歩、14年9,300歩と少しずつ減った。減ったとは言え、塾生の1日歩数は厚生労働省の活動指針にある70歳代の平均歩行数(男性4,800歩、女性3,800歩)の2倍以上であった。

機能年齢(平均値)の推移を見ると、5項目すべてが実年齢より若い状態に保たれていた(Fig. 5)。特に筋年齢が良好であった。神経年齢の同程度に留まっており、顕著な老化はみられなかった。

糖化ストレス関連指標の推移をTable 1に示す。結果を見ると、AGEsの蓄積を反映するSAFおよびHbA1cが順調に低下した。塾生のSAF値は同年代者に比べて有意に低かった。日頃のウォーキング運動の成果によって糖化ストレスが低く保たれた集団と位置づけられる。

塾生は生活習慣の改善だけでなく、医療保険による公的医療を受けている。2016年の服薬調査(対象34名のうち長期観察例15名)では、最も服用者が多かったのは高血圧治療薬21名、次いで高コレステロール血症治療薬11例、骨粗鬆症薬10例、胃酸分泌抑制剤9例、非ステロイド系抗炎症剤、糖尿病治療薬、睡眠導入剤は各5例であった(Fig. 6)⁴¹⁾。

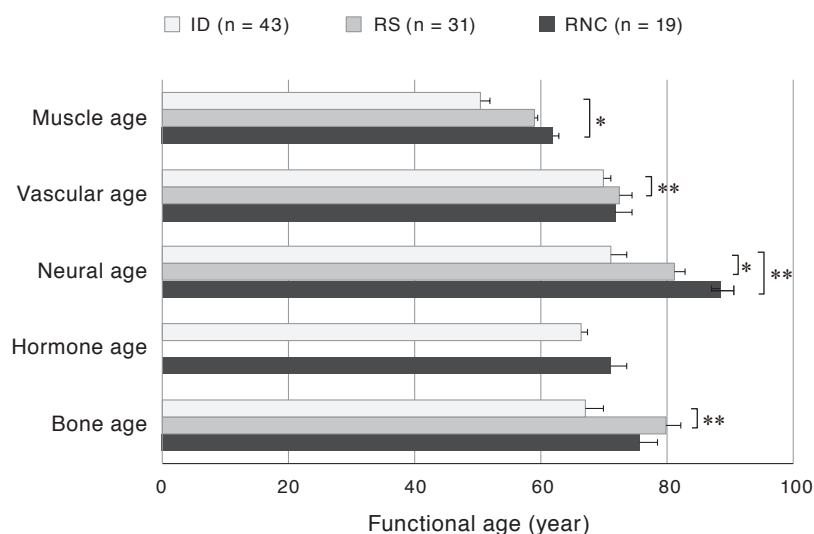


Fig. 3. Degree of independence in daily living and functional age.

Results are expressed as mean $\pm$ SEM, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Tukey test. ID, independent living subjects (Kenpo Juku member), $n = 43$; RS, persons requiring support, $n = 31$; RNC, persons requiring nursing care, $n = 19$; SEM, standard error mean. Figure quoted from Reference 39.

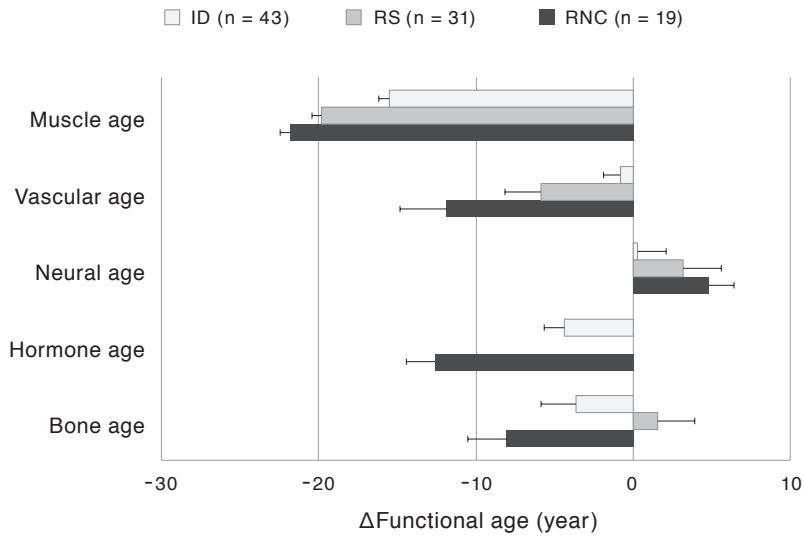


Fig. 4. Degree of independence in daily living and ΔFunctional age.

Results are expressed as mean $\pm$ SEM. Age adjustment can be made by comparing Δ functional age (= functional age – chronological age). Δ Neural age increases as the level of independent living decreases. ID, independent living subjects (Kenpo Juku member), n = 43; RS, persons requiring support, n = 31; RNC, persons requiring nursing care, n = 19; SEM, standard error mean. Figure quoted from Reference 39.

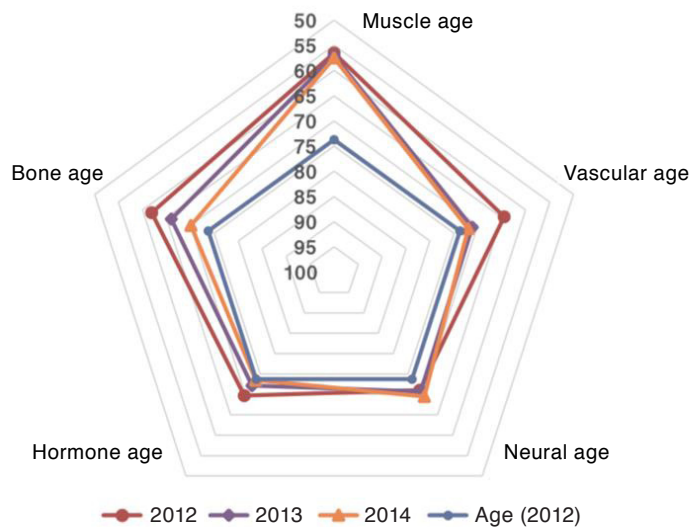


Fig. 5.

Changes in functional age over time in Kenpo Juku members.

Average age in 2012 was 73.7 years old, n = 20. During this time, chronological age increases by one year each time, and the inner pentagon becomes smaller. Figure quoted from Reference 40.

Table 1. Changes in glycative stress-related indices in Kenpo Juku members.

		2012	2013	2014	p value
TC	mg/dL	220.8 $\pm$ 33.5	212 $\pm$ 27.4	219.6 $\pm$ 37.1	0.826
HDL-C	mg/dL	70.9 $\pm$ 18.9	68.5 $\pm$ 16.8	66.5 $\pm$ 14.8	0.247
LDL-C	mg/dL	124.2 $\pm$ 23.7	119.7 $\pm$ 17.7	128.1 $\pm$ 28.5	0.641
FPG	mg/dL	94.8 $\pm$ 16.5	94.9 $\pm$ 20.5	101.1 $\pm$ 26.5	0.287
HbA1c	%	6.4 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 0.7	5.9 $\pm$ 0.6*	0.048
IRI	μ U/mL	4.4 $\pm$ 2.0	3.5 $\pm$ 1.4	5.0 $\pm$ 4.5	0.168
SAF		2.47 $\pm$ 0.37	2.25 $\pm$ 0.28	2.01 $\pm$ 0.38**	0.005

Results are expressed as mean $\pm$ SEM, *p < 0.05, **p < 0.01, compared with 2012, n = 20, Tukey test. TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; FPG, fasting plasma glucose; IRI, immunoreactive insulin; SAF; skin autofluorescence measured by AGE Reader; SEM, standard error mean. Data quoted from Reference 40.

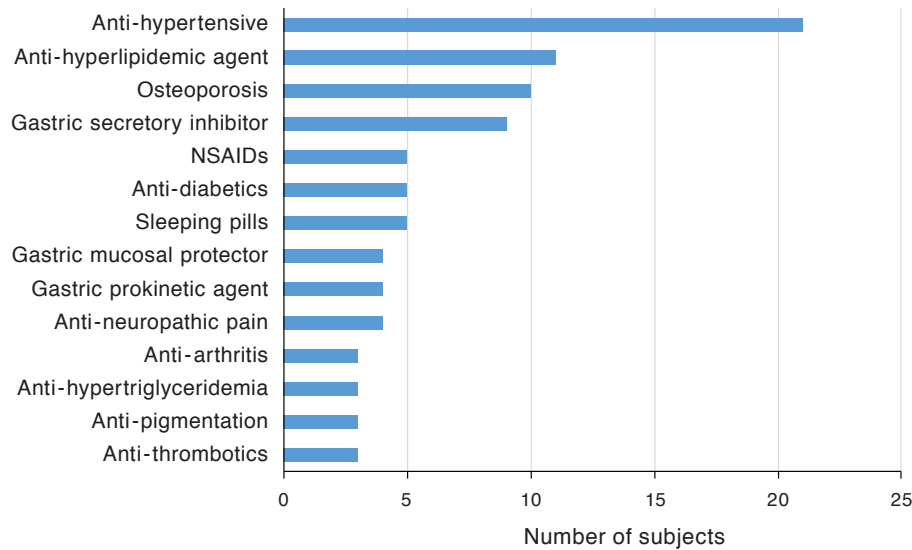


Fig. 6. Medication status of Kenpo Juku members.

Some members are taking multiple medications. 2016 survey, n = 34. Figure quoted from Reference 41.

彼らは、女性ホルモン、男性ホルモン、DHEA、成長ホルモン、メラトニンのいずれも補充は受けなかった。 Δ 骨年齢を骨粗鬆症薬服用者と非服用者間で比較した結果、有意差はなかった。骨粗鬆症罹患患者であっても適正な治療により、骨密度ならびに骨年齢が良好に保たれることを示している。 Δ 血管年齢は高血圧治療薬服用者の方が非服用者に比べて有意に高かった (Δ 血管年齢: 服用者 -10.1 ± 8.6 歳、非服用者 -19.8 ± 4.1 歳、 $p = 0.019$)。高血圧症罹患患者では動脈硬化が進行し、血管年齢が高くなる。今回用いた指先加速度脈波法は血管壁の緊張性硬化を鋭敏に反映する計測法であり、降圧剤の使用により測定値が下がる可能性があるが、それにもかかわらず、服用者では血管年齢が高かった。

【2019年】認知症指標 $A\beta_{40/42}$ 比の評価

認知症の原因疾患にはいくつかあり、患者数の多い順にアルツハイマー型認知症 (AD) 67.6%、脳血管性認知症 19.5%、レビー小体型認知症 4.3%、その他 8.6% がある。高齢者で遭遇する認知症は大部分がこれらの混合型である。進行した認知症は治療が困難であることから、早期に兆候を見出し、予防的な介入を行うべきであろう。神経年齢の測定は、早期に兆候を見出す有用な方法と考えられる。

ADは、病態生理学的には、神経細胞外へのアミロイド β ($A\beta$) 凝集体の蓄積し、神経細胞内にタウ凝集体が蓄積し、その結果シナプス障害や神経細胞死に至る疾患と考えられている。 $A\beta$ クリアランスが低下し、 $A\beta$ 蓄積が増加した状態では、血漿 $A\beta_{40/42}$ 比が高くなることから、血漿 $A\beta_{40/42}$ 比はADリスクの指標として用いられる。

2019年に塾生 36 名 (79.3 ± 6.4 歳) の $A\beta_{40/42}$ 比を測定し、同志社大学教職員 21 名 (49.3 ± 12.9 歳) 並びに「睡眠の質」低下者 12 名 (年齢 50.1 ± 4.9 歳) と比較した (Fig. 7^{42,43})。大学教職員はアンチエイジング健診 (教職員向け) 受

診者で構成され、健康意識が高い集団である。 $A\beta_{40/42}$ 比は加齢に伴い緩やかに増加している、日本人の全体に比べて回帰直線は下方にシフトしていると予想している。

塾生の $A\beta_{40/42}$ 比はばらつきが大きく、年齢との回帰直線を境に二極化している。全体の約 3 分 1 は回帰直より低い値を保っていた。糖化ストレス指標との相関性をみると、 $A\beta_{40/42}$ 比は HbA1C、IRI、ペントシジン、SAF と正相関が認められた (データ提示無)。

ウォーキング習慣は認知症の進展予防に有効と言われている。70～81 歳女性 18,766 人を対象とした横断研究では、ウォーキング実践者では認知機能が優れ、認知機能の低下も軽度であった⁴⁴⁾。71～93 歳男性 2,257 人を対象とした縦断研究では、ウォーキング運動により認知機能障害発症リスクが低下した⁴⁵⁾。ウォーキング習慣によって糖化ストレスの弱いことが、 $A\beta$ クリアランスの維持に寄与していると推測される。

さらに「睡眠の質」低下者の集団⁴³⁾をこの図に加えて、比較した。「睡眠の質」低下者の $A\beta_{40/42}$ 比は他の集団よりも有意に高かった。「睡眠の質」低下が $A\beta$ クリアランス低下リスクになることを示唆している。

【2022年】長期観察例の観察

2008年から2022年における長期観察者 (15 例) の BMI、血圧、FPG、LDL-C、HDL-C、IGF-I、DHEA-s、踵骨骨強度 (%YAM) と健常者の割合の推移を Table 2～4 に示す。値が標準範囲に収まった割合は BMI (標準範囲 21～23) で 73% 以上、拡張期血圧 (70～85 mmHg) で 64% 以上であったが、収縮期血圧 (120～140 mmHg) は 20%～47% と高血圧者 (境界領域を含む) が多かった。LDL-C (70～140 mg/dL) は男性の 80% 以上が、女性の 71% 以上が標準範囲であり、HDL-C (男 40～86 mg/dL、女 40～96 mg/dL) は男女ともに良好者が多かった (88% 以上)。骨強

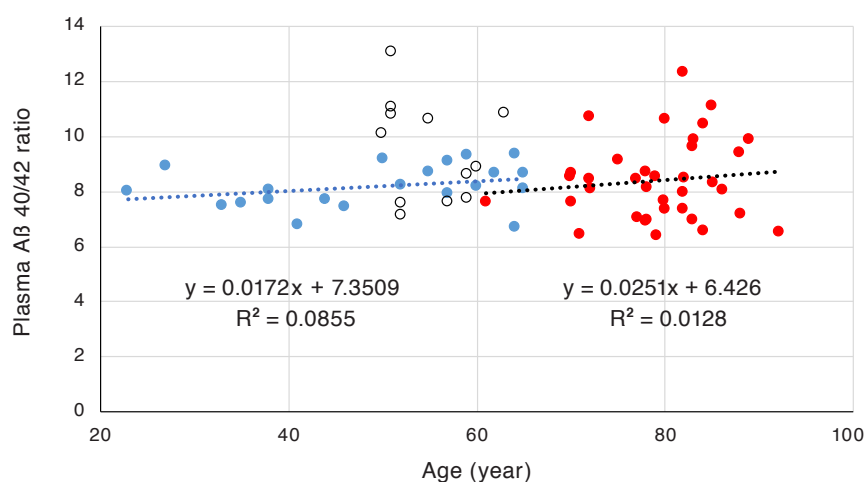


Fig. 7. Age-related changes in plasma Aβ40/42 ratio.

University faculty and staff (●), they are a highly health-conscious group; independent elderly in Kenpo (●), a group of people who walk about 7,000 steps a day more than the average of the same generation and have less glycative stress; subjects with sleep disorders (○), n = 12. In a comparative analysis of the average values, those with poor "sleep quality" had a significantly higher Aβ40/42 ratio than university faculty and staff and Kenpo Juku members. Figure quoted from Reference 42, 43.

Table 2. Trends in data for long-term observation cases: BMI, BP and FPG.

	n	BMI (kg/m ²)		BP (diastolic) (mmHg)		(systolic) (mmHg)		FPG (mg/dL)	
2008	12	22.6 ± 2.3	83%	77 ± 18	83%	146 ± 26	0.33	100 ± 14	83%
2009	12	22.3 ± 2.3	83%	80 ± 15	67%	149 ± 24	0.25	91 ± 14	91%
2010	13	21.9 ± 2.3	85%	81 ± 16	69%	141 ± 24	0.46	97 ± 13	69%
2011	14	22.7 ± 2.6	79%	81 ± 15	64%	150 ± 24	0.29	ND	
2012	15	22.6 ± 2.6	87%	76 ± 16	80%	145 ± 23	0.47	87 ± 11	100%
2013	15	22.7 ± 2.7	67%	78 ± 11	67%	142 ± 22	0.4	91 ± 13	93%
2014	14	21.9 ± 1.9	93%	75 ± 16	79%	144 ± 30	0.43	93 ± 15	85%
2015	15	22.7 ± 2.2	73%	78 ± 12	80%	147 ± 23	0.4	ND	
2016	15	22.4 ± 2.1	93%	78 ± 13	86%	148 ± 22	0.36	ND	
2017	14	22.8 ± 2.2	79%	79 ± 12	79%	153 ± 19	0.29	89 ± 17	93%
2018	15	22.5 ± 2.4	73%	80 ± 10	80%	152 ± 21	0.2	95 ± 17	80%
2019	15	22.4 ± 2.5	87%	79 ± 11	87%	143 ± 24	0.4	87 ± 8	100%
2020	15	22.2 ± 2.7	80%	83 ± 13	80%	162 ± 29	0.2	97 ± 13	73%
2021	13	21.4 ± 2.7	77%	74 ± 13	92%	149 ± 21	0.23	98 ± 11	77%
2022	12	22.3 ± 2.6	83%	81 ± 13	75%	156 ± 23	0.25	97 ± 13	75%

Results are expressed as mean ± SEM. Percentage indicates ratio of cases within normal range. BMI, body mass index (normal range: 20–24); BP, blood pressure (diastolic 70–85 mmHg; systolic, 120–140 mmHg); FPG, fasting plasma glucose (normal range: 80–105 mg/dL); ND, no data; SEM, standard error mean.

Table 3. Trends in data for long-term observation cases: LDL-C, LDL-D and bone stiffness.

	n		LDL-C (male)		(female)		HDL-C (male)		(female)		Bone stiffness(male)		(female)	
	(male)	(female)	(mg/dL)		(mg/dL)		(mg/dL)		(mg/dL)		(%YAM)		(%YAM)	
2008	6	6	123±18	100%	119±20	100%	62±13	100%	70±15	100%	91.0±11.6	83%	69.3±4.1	0%
2009	5	7	120±11	100%	115±11	100%	64±14	100%	72±18	100%	96.2±6.9	100%	69.0±4.6	17%
2010	6	7	121±18	100%	145±22	100%	70±16	100%	74±19	100%	87.3±11.6	86%	66.9±5.9	14%
2011	7	7	117±18	100%	135±19	100%	67±14	100%	77±15	100%	75.3±20.4	43%	84.0±14.6	25%
2012	8	7	133±37	88%	116±28	71%	66±16	100%	74±19	100%	85.8±13.1	75%	60.2±4.7	14%
2013	8	7	122±8	100%	123±23	100%	73±21	100%	77±20	100%	88.7±11.6	63%	68.5±3.8	14%
2014	7	6	112±12	100%	129±19	100%	73±17	100%	67±18	100%	79.6±13.9	50%	67.5±6.3	29%
2015	5	4	107±25	80%	128±28	100%	63±16	100%	73±13	100%	ND		ND	
2016	8	7	114±19	100%	123±31	86%	73±20	88%	82±21	100%	ND		ND	
2017	7	7	104±9	100%	121±17	100%	68±15	100%	73±13	100%	82.3±8.5	63%	71.0±5.5	14%
2018	8	7	122±24	100%	125±22	100%	72±16	100%	73±12	100%	80.5±11.5	63%	65.3±4.4	0%
2019	8	7	116±14	100%	126±23	100%	77±19	100%	79±18	100%	78.0±12.9	63%	66.0±5.0	0%
2020	8	7	112±16	100%	125±22	100%	77±17	100%	75±13	100%	82.0±13.0	63%	67.7±4.6	14%
2021	6	7	102±11	100%	123±29	86%	80±15	100%	79±18	100%	74.8±13.5	50%	61.0±4.4	14%
2022	6	6	104±10	100%	123±31	83%	82±16	100%	76±10	100%	84.5±11.6	83%	66.6±3.7	0%

Results are expressed as mean ± SEM. Percentage indicates ratio of cases within normal range. LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol (normal range; 70–140 mg/dL); HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol (normal range; male 40–86 mg/dL, female 40–96 mg/dL); bone stiffness measured by ultrasonography (normal range: %YAM > 80%); YAM, young adult mean; ND, no data; SEM, standard error mean.

Table 4. Trends in data for long-term observation cases: DHEA-s and IGF-I.

	n		IGF-I (male)		(female)		DHEA-s (male)		(female)	
	(male)	(female)	(ng/mL)		(ng/mL)		(μg/dL)		(μg/dL)	
2008	6	6	159 ± 40	100%	131 ± 46	83%	108 ± 73	100%	46 ± 20	100%
2009	5	7	161 ± 42	100%	127 ± 24	86%	ND		ND	
2010	6	7	143 ± 27	100%	122 ± 29	100%	109 ± 71	100%	45 ± 21	100%
2011	7	7	148 ± 31	100%	159 ± 48	67%	102 ± 52	100%	129 ± 63	83%
2012	8	7	148 ± 31	100%	116 ± 33	86%	78 ± 46	100%	33 ± 17	100%
2013	8	7	104 ± 27	88%	94 ± 18	100%	91 ± 57	100%	41 ± 16	100%
2014	7	6	106 ± 23	100%	82 ± 20	83%	105 ± 80	86%	41 ± 15	100%
2015	5	4	98 ± 21	100%	92 ± 19	100%	100 ± 57	100%	53 ± 21	100%
2016	8	7	93 ± 27	75%	75 ± 14	86%	107 ± 71	100%	50 ± 18	100%
2017	7	7	104 ± 31	86%	89 ± 27	86%	90 ± 58	100%	34 ± 14	100%
2018	8	7	101 ± 37	88%	84 ± 18	71%	106 ± 60	100%	38 ± 11	100%
2019	8	7	104 ± 36	88%	78 ± 17	71%	98 ± 59	100%	40 ± 12	100%
2020	8	7	106 ± 51	75%	86 ± 22	86%	102 ± 58	100%	37 ± 9	100%
2021	6	7	ND		ND		106 ± 50	100%	51 ± 30	100%
2022	6	6	84 ± 46	50%	6 ± 16	50%	100 ± 53	100%	41 ± 14	100%

Results are expressed as mean ± SEM. Percentage indicate ratio of cases within normal range. DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate (normal range: over the regression line in **Fig. 8**); IGF-I, insulin-like growth factor-I (normal range: over the regression line in **Fig. 8**); ND, no data; SEM, standard error mean.

度良好者（%YAM 80%以上）は男性で43%～90%以上であったが、女性では29%以下と少なく、骨粗鬆症治療薬の非内服者で骨強度低下が顕著であった。

DHEA-s、IGF-Iについては、2021年集計データ（Fig. 8）を基準として、回帰直線より上回る者を良好者とした。DHEA-s値は男女ともに概ね良好であった（男性86%以上、女性83%以上）。IGF-I値の良好者は2020年まで男性75%以上、女性71%以上であったが、2022年には50%まで低下していた。これらはホルモン補充療法を施行していない集団の成績である。

ウォーキング主体の運動が身体に及ぼす影響を検証するため、1日あたりの歩行数との相関解析をおこなった（Fig. 9）。1日あたりの歩行数は骨強度と正相関を認めたが、DHEA-s並びにIGF-Iとの相関性は見られなかった。しかし、高齢にもかかわらず、DHEA-s濃度が同年代平均に比べて高く保たれていることから、長期間のウォーキング運動がDHEA分泌も恒常性維持に貢献している可能性がある。

個人の機能年齢の推移をFig. 10, 11に示す。最終評価時の機能年齢がすべて実年齢より若かった症例は男性3名（M3, M5, M6）、女性2名（F3, F4）であった。これらの症

例の全例が、降圧剤、抗糖尿病薬、スタチン系薬剤、骨粗鬆症治療薬のいずれか（1種類以上）を服薬していた。彼らの機能年齢のすべてがバランス良く老化しており、是非とも目標にしたい症例である。長期間にわたる歩行習慣は、薬物療法を併用することで、身体の様々な機能に好影響をもたらし、健康寿命の延長に貢献する可能性を示唆している。

【2023年】医療費支出の解析

2023年の医療費支出の調査を施行し、健法塾登録者36名のうち22名より情報を得た（回答率61%）。日本人の医療費支出平均（2022年度、年齢階層別、性別）に比べて、概ね低いようである（Table 5）³⁶⁾。女性の医療費支出をみると、全回答者（13名）が全国平均に対する比率が96.5%であるのに対し、長期観察例（5名）では64.2%と大きな隔りがある。95%CIの値も大きく、個体差や年度ごとバラツキも大きいと思われる。医療費支出には年度ごとにバラツキがあると予想される。長期観察例12例中8例の医療費支出が平均に対し60%以下であり、これらの症例は皆、概ね健康的な自立生活者である。ウォーキング主体健康増進介入は、健康増進と公的医療費削減に貢献できると期待している。

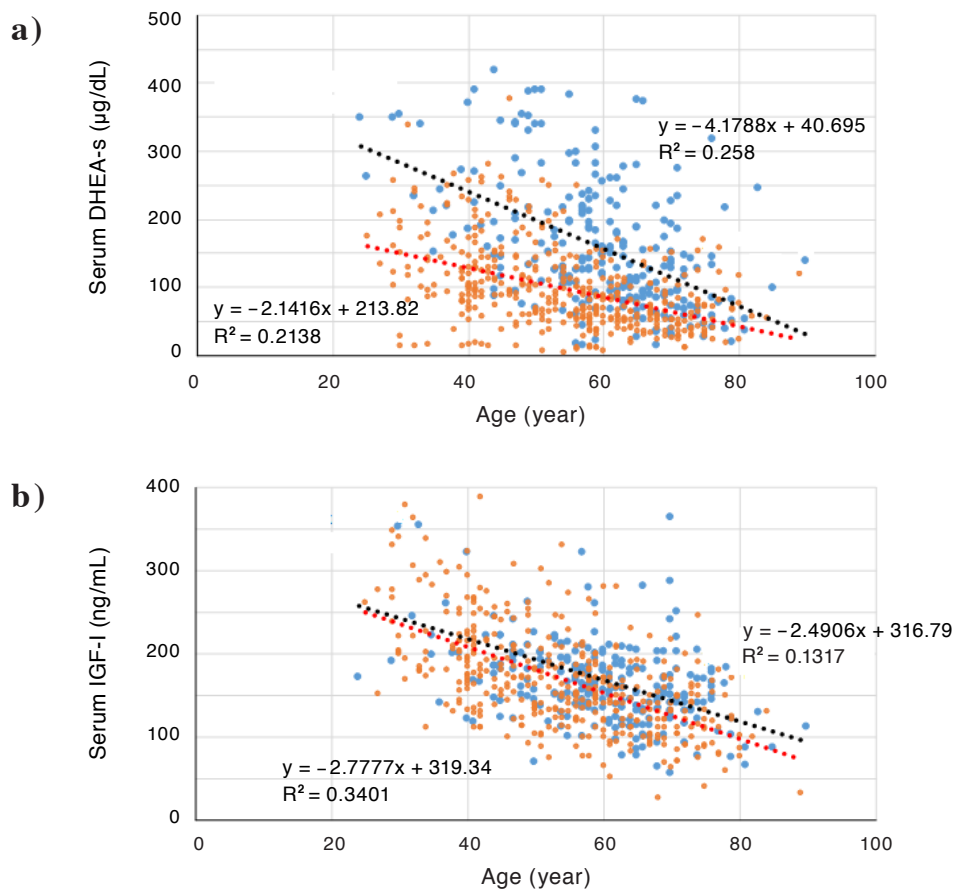


Fig. 8. Reference data for serum DHEA-s (a) and IGF-I (b).

n = 1,186 (●male: n = 593, ●female: n = 593). Data compiled by the Anti-Aging Medical Research Center, Doshisha University in 2022. DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

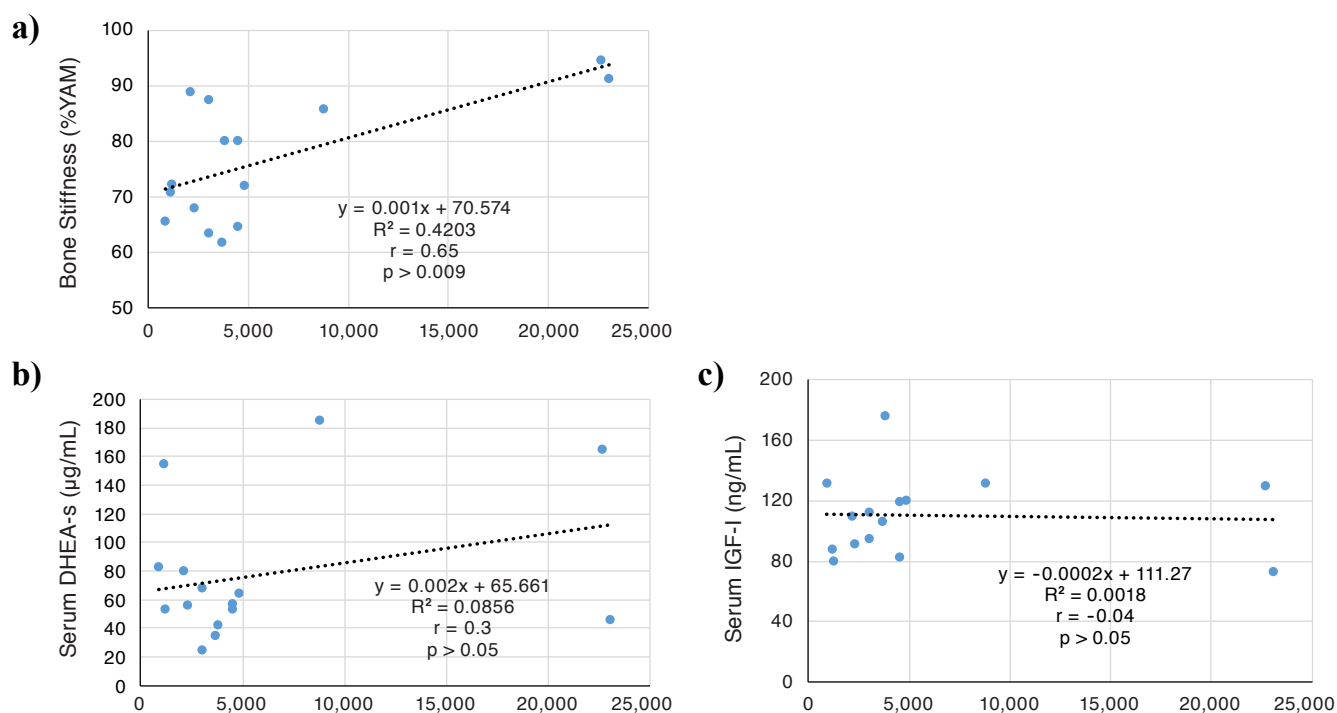


Fig. 9. Correlation analysis with average number of steps per day.

a) Bone stiffness, **b)** serum DHEA-s, **c)** serum IGF-I. Pearson's correlation analysis, $n = 15$. YAM, young adult mean; DHEA-s, dehydroepiandrosterone-sulfate; IGF-I, insulin-like growth factor-I.

Table 5. Survey on medical expenses in 2023.

Number of surveys or ID	Age		Medical expenses in 2022		Average expenses for Japanese		Ratio	
	mean [year]	SD	mean [Yen]	95%CI	mean [Yen]	95%CI	mean	95%CI
All survey participants								
22 (total)	84.0	6.6	683,396	208,856	968,550	86,516	74.4%	23.2%
9 (male)	86.4	5.5	534,487	229,673	1,086,991	108,840	56.4%	22.7%
13 (female)	82.4	7.0	809,395	316,177	868,331	102,122	96.5%	37.0%
Long-term observation cases								
12 (total)	85.7	4.3	619,257	281,668	1,042,808	70,202	59.1%	27.3%
7 (male)	85.0	5.1	620,701	270,702	1,098,043	88,525	55.5%	21.2%
5 (female)	86.6	3.3	617,236	608,054	965,480	78,902	64.2%	62.8%
M1	94		1,290,991		1,256,600		102.7%	
M2	84		310,373		1,031,500		30.1%	
M3	83		806,903		1,031,500		78.2%	
M4	87		219,413		1,157,200		19.0%	
M5	77		385,373		895,100		43.1%	
M6	85		651,307		1,157,200		56.3%	
M8	85		680,545		1,157,200		58.8%	
F2	83		225,600		837,400		26.9%	
F3	91		168,311		1,092,000		15.4%	
F4	89		1,814,469		966,000		187.8%	
F5	85		247,773		966,000		25.6%	
F6	85		630,027		966,000		65.2%	

The response rate of Kenpo Juku members was 61%. The ratio is expressed as a percentage of the average expenses of Japanese (adjusted by sex and age group in FY2022) provided by Ministry of Health, Labour and Welfare. SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval.

アンチエイジング健診：長期観察例

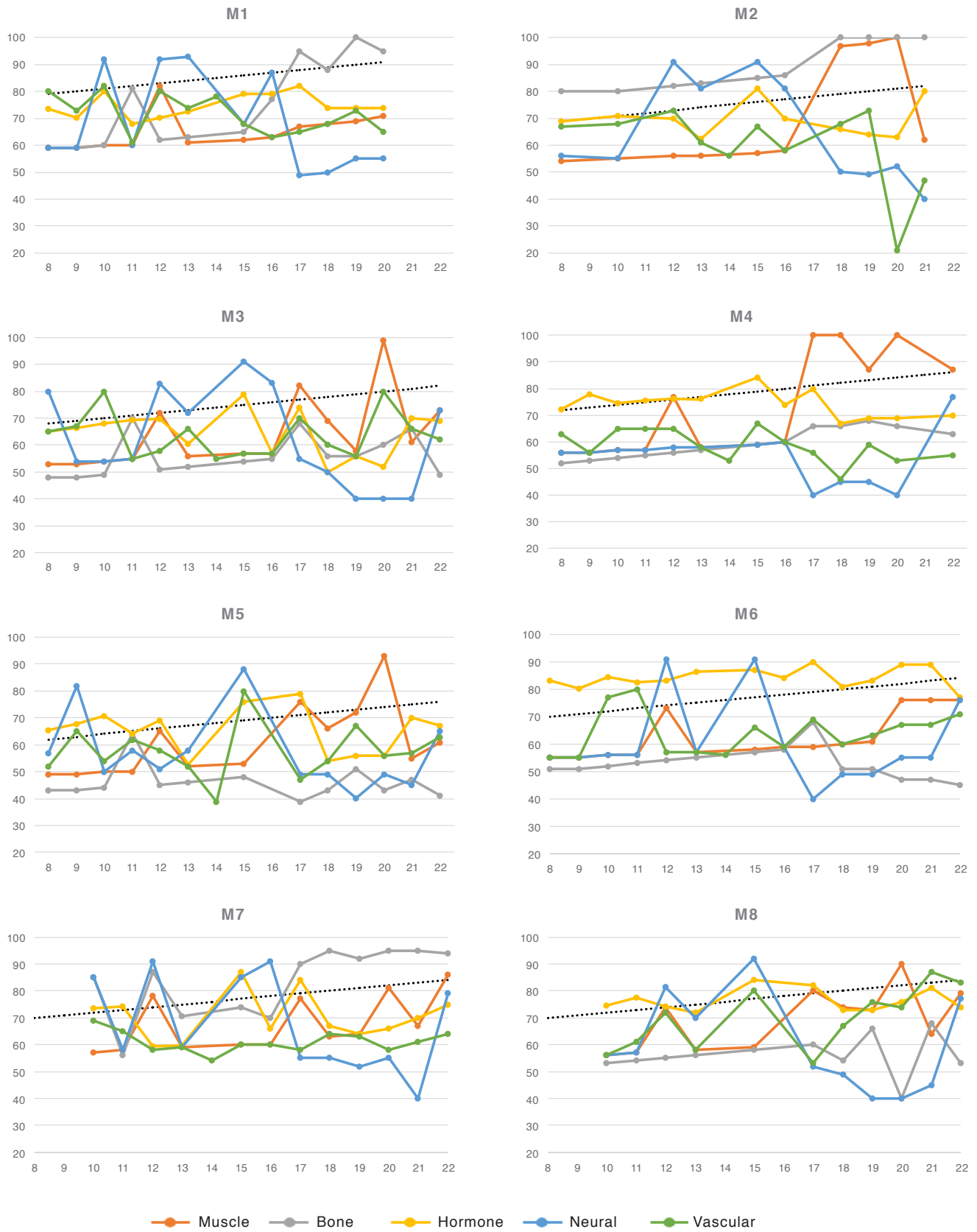


Fig.10. Long-term observation cases: male (n = 8).

The vertical axis shows functional age (years), the horizontal axis shows the calendar year (*e.g.* 8 = 2008), and the dotted line shows chronological age (years).

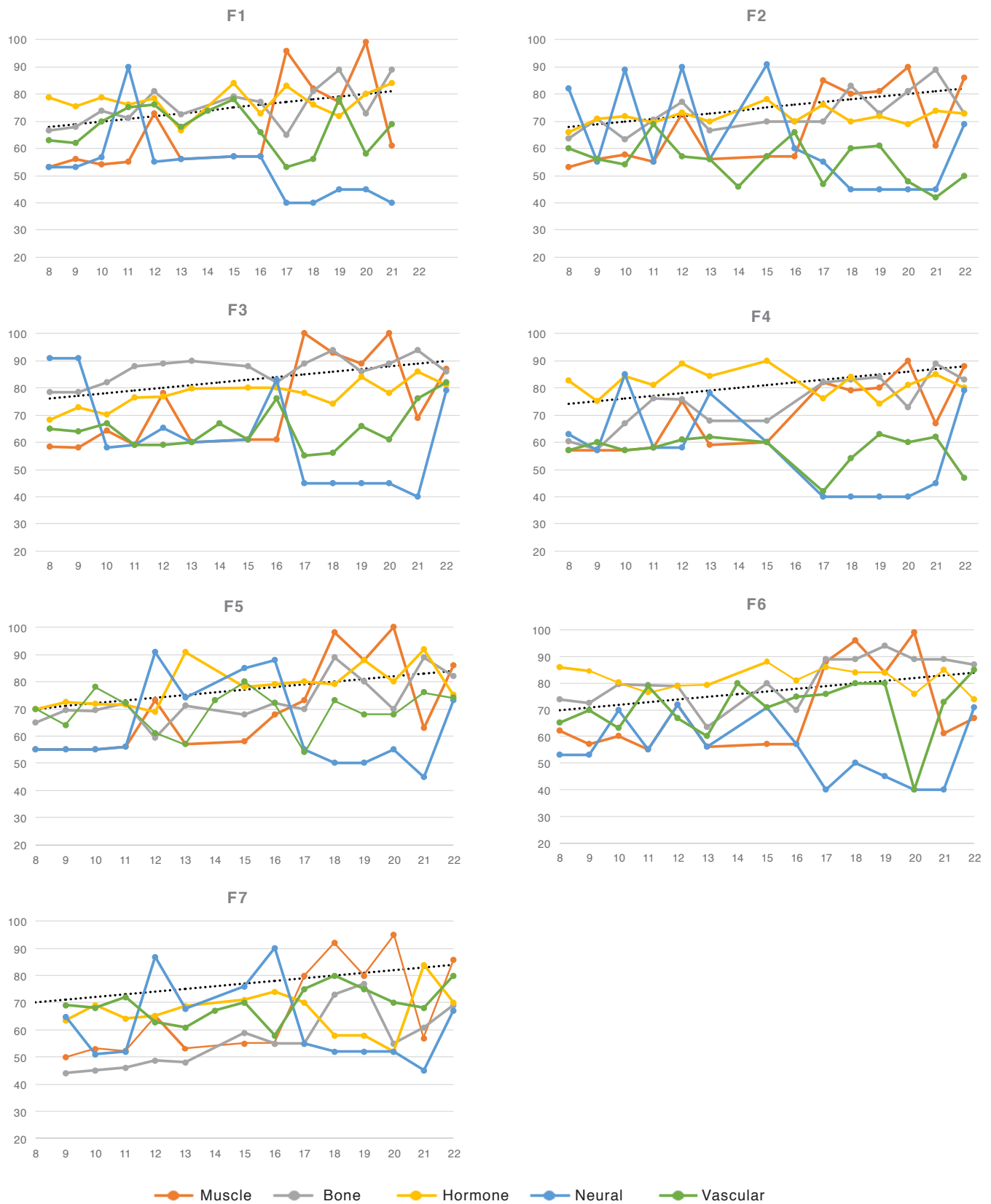


Fig. 11. Long-term observation cases: female (n = 7).

The vertical axis shows functional age (years), the horizontal axis shows the calendar year (e.g. 8 = 2008), and the dotted line shows chronological age (years).

おわりに

健法塾では2008年より継続してウォーキング主体の健康増進活動を実施し、参加者の1日あたりの平均歩行数は同年代の約2倍を維持した。その成果をアンチエイジング健診にて検証した。本活動は決して大規模ではないが、15年間継続できたことは大きな成果である。塾生皆が介護のいない身体作りを目指しており、その結果、健康状態が良好の者が多く、自立生活を続けている。疾病罹患率は低く、公的医療費の支出が少ないことが示された。

活動の中でアンチエイジング健診は二つの役割を果たした。一つは情報収集であり、興味深い解析結果が得られたことである。二つめは、機能年齢の老化予防と若返りが目標となり、長期間の健康増進活動の動機付けになったことである。

私は『機能年齢が最も老化した部位（老化の弱点）と最も大きな危険因子を早期に発見して是正すること、そして全身がバランスよく均質に老化すれば、平均寿命と健康

寿命の差が減り、健康寿命が延伸できる』との仮説を立てている。アンチエイジングドック・健診支援ソフト（AAD LifeWorks：https://www.dabhand.jp/customer/aad_web/）を使用して、多施設参加型研究を行い、データを集積しビッグデータとして解析することにより、本仮説は実証できるだろう。アンチエイジング診療を実践する医療機関が増え、多くの国民に受診してもらうことを願っている。

利益相反申告

特になし。

研究助成

本研究の遂行にあたり、文部科学省科学研究費助成（Kakenhi 23K10882）を受けた。

参考文献

- Miyazaki R, Ishi 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.
- 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.
- Yonei Y, Mizuno Y. The human dock of tomorrow: Annual health check-up for anti-aging. *Ningen Dock.* 2005; 19: 5-8.
- Yonei Y, Takabe W, Yagi M. What does the Anti-Aging Medical Checkup show?: Data presentation. *HEP.* 2017; 44: 600-604.
- Yonei Y, Takahashi Y, Hibino S, et al. The effects of walking with pedometers on quality of life and various symptoms and issues relating to aging. *Anti-Aging Med.* 2008; 5: 22-29.
- Oguma Y, Iida K, Yonei Y, et al. Significance evaluation of Anti-Aging QOL Common Questionnaire. *Glycative Stress Res.* 2016; 3: 177-185.
- 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.
- 加藤元一郎. 前頭葉損傷における概念の形成と変換について：新修正 Wisconsin Card Sorting Test を用いた検討. 慶應医学. 1988; 65: 861-885.
- Takazawa K, Kobayashi H, Shindo N, et al. Relationship between radial and central arterial pulse wave. *Hypertens Res.* 2007; 30: 219-228.
- 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.
- Yanase T, Muta K, Nawata H. DHEA: Effects on oxidative and glycation stress and glucose metabolism. *Glycative Stress Res.* 2020; 7: 42-49.
- 米井嘉一. 若返りホルモン. 集英社, 東京, 2023.
- 米井嘉一. 老化度の診断と治療. 保健の科学. 2022; 64: 585-590.
- Oh HS, Rutledge J, Nachun D, et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and disease. *Nature.* 2023; 624: 164-172.
- Mak JKL, McMurren CE, Hägg S. Clinical biomarker-based biological ageing and future risk of neurological disorders in the UK Biobank. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023; jnnp-2023-331917.
- Janovska J, Dalle C. Glycation and biologic clock: DNA methylation age. *Glycative Stress Res.* 2024; 11: 62-70.
- Silcott NA, Bassett DR Jr, Thompson DL, et al. Evaluation of the Omron HJ-720ITC pedometer under free-living conditions. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 1791-1797.
- 東あかね, 池田順子, 渡辺能行, 他. 京都府における超音波式踵骨骨量測定を用いた骨量測定と食生活, 生活習慣との関連についての横断研究. 日本公衆衛生雑誌. 1996; 43: 882-893.
- Yoshimi I, Ayagi K, Yahata Y, et al. Stiffness index of the calcaneus measured by quantitative ultrasound and menopause among Japanese women: The Hizen-Oshima Study. *Tohoku J Exp Med.* 2001; 195: 93-99.
- Imashuku Y, Takada M, Murata K. Comparisons of bone mass measurements on various skeletal sites including quantitative ultrasonography of the calcaneus for assessing age-related losses, their correlations, and diagnostic agreement using the Japanese and WHO criteria for osteoporosis. *Radiat Med.* 2007; 25: 148-154.
- Igarashi K, Oguni H, Osawa M, et al. Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain Dev.* 2002; 24: 174-178.

- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Kado Y, Sanada S, Yanagihara M, et al. Executive function in children with pervasive developmental disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder assessed by the Keio version of the Wisconsin card sorting test. *Brain Dev.* 2012; 34: 354-359.
- 26) Wang Z, Jing J, Igarashi K, et al. Executive function predicts the visuospatial working memory in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Autism Res.* 2018; 11: 1148-1156.
- 27) Kaga Y, Ohyama T, Goto Y, et al. Impairment of autonomic emotional response for executive function in children with ADHD: A multi-modal fNIRS and pupillometric study during the Wisconsin Card Sorting Test. *Brain Dev.* 2022; 44: 438-445.
- 28) Takada H, Okino K, Niwa Y. Anevaluation method for heart rate variability by using acceleration plethysmography. *Health Evaluation & Promotion (Sogokenshin).* 2004; 31: 547-551.
- 29) 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.
- 30) Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004; 47: 1324-1330.
- 31) 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.
- 32) Roorda MM. Therapeutic interventions against accumulation of advanced glycation end products (AGEs). *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 132-143.
- 33) Nomoto K, Yagi M, Arita S, et al. A survey of fluorescence derived from advanced glycation end products in the skin of Japanese: Differences with age and measurement location. *Anti-Aging Med.* 2012; 9: 119-124.
- 34) 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 dermalfibroblasts. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 129-142.
- 35) 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.
- 36) 厚生労働省. 2022年度 医療費の動向 -MEDIAS-
https://www.mhlw.go.jp/topics/medias/year/22/dl/iryouhi_data.pdf
- 37) Yabukita H, Miyazaki R, Nomoto K, et al. Characteristics of physical functions in elderly people requiring support. *Anti-Aging Med.* 2013; 10: 16-20.
- 38) Ishikawa M, Ishikawa S, Kamata H, et al. Efficacy of a health promotion program with facial mimetic muscle training in residents of a medical care facility for the elderly. *Anti-Aging Med.* 2010; 7: 120-128.
- 39) 米井嘉一. (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.
- 40) Kawamoto T, Takabe W, Ogura M, et al. Effect of continuous walking exercise program on the glycative stress marker in the elderly. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 144-157.
- 41) Nishizawa M, Ogura M, Takabe W, et al. Functional age and medication in the independent living elderly: Yurin study. *Glycative Stress Res.* 2017; 4: 240-249.
- 42) Meno M, Yokota S, Hashimoto M, et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio and its characteristics. *Glycative Stress Res.* 2021; 8: 62-72.
- 43) Haasbroek K, Yagi M, Ando M, et al. Effects of mats with “A Distinctive 4-Layer 3-Dimensional Structure” on sleep quality and gut microbiota: A non-controlled open-label study. *Glycative Stress Res.* 2021; 8: 73-86.
- 44) Weuve J, Kang JH, Manson JE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004; 292: 1454-1461.
- 45) Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA.* 2004; 292: 1447-1453.