

アルツハイマー病研究部

(1) 構成員

部長 道川 誠

室長

病因遺伝子研究室 鄭 且均

発症機序解析研究室 内村健治

(～9月末)

流動研究員

巖 景玉、山内玲奈、星野瞳

外来研究員(リサーチレジデント)

堀由起子

研究補助員・事務補助員

日高潤子、 荒田えり

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

H22 年度に部長グループは、1) A β 分解・除去を標的とした脳内 HDL の増加薬の探索により 147 個の化合物と天然成分・漢方薬ライブラリーから 2 種類の天然成分を同定したが、濃度依存性、蛋白レベルへの効果などの検証を経て、最終的に 3 種類まで絞り込んだ(鄭室長との協力)。2) A β と結合し分解・除去を促進する新規酵素(リボタンパク質リパーゼ)を発見し論文発表した(J Biol Chem, 2011)。この分子機能調節は新たな治療標的になると考えた(特許出願済)。

病因遺伝子研究室では、APP 代謝及び A β 産生における ATBF1 の機能を動物レベルで明らかにするため、ATBF1 遺伝子のエクソン 9 を破壊した ATBF1 ノックアウトマウス(-/-)を

世界初に作製した。ATBF1 ノックアウトマウス(-/-)を得るため、ATBF1 ヘテロマウス(+/-)同士を交配した結果、ATBF1 ノックアウトマウスは生後直後で死亡していることが分かった。2) 糖尿病などの生活習慣病が、アルツハイマー病 (AD) の危険性を高めることが報告されているがそのメカニズムに関してはまだ不明である。更に、脳内のインスリンが学習と記憶に重要な役割を果たしていることも報告されている。本研究では、AD モデルマウスである Tg2576 マウスにストレプトゾトシンを投与することによって脳内のインスリン量を低下させた AD 型糖尿病モデルマウスを作製し、脳内のインスリンシグナル低下によって AD 病理へ影響する因子を 2 次元電気泳動、MALDI-TOF で解析を行った結果、いくつかの候補分子の同定した

発症機序解析研究室では、AD 病理を減弱または回復させる遺伝子を脳移行性細胞に発現させ、脳内搬送体として利用するシステム確立を目指している。老人斑に、A β 重合に関わるヘパラン硫酸糖鎖多硫酸化ドメインが存在することを発見した。これを分解する細胞外スルファターゼ遺伝子を発現した BV2 細胞をレンチウィルス使用により確立した。この細胞を脳内移行させ A β 沈着を減少させる細胞医薬開発を目指す。

部長研究グループ：道川 誠、山内玲奈、堀 由起子、星野瞳
脳内脂質代謝調節によるアルツハイマー病の予防・治療法開発

アルツハイマー病の分子病態を駆動する病因分子はamyloid β -蛋白質(A β)であると考えられる。従って、真に有効な予防・治療法開発には、A β の産生、重合、分解、除去などA β 代謝機構を解明し、それらを基盤にした新たな標的の攻略による治療薬開発が必要となる。特に既知の情報を基盤にした治療薬開発が行き詰まっている現状を打破するには、新たな科学的事実・治療標的の発見や、今まで検討されていない視点からのアプローチが必要となる。本年度は、病因・病態解明に直結するA β 分解・除去・排出に焦点を当てた研究を行った。

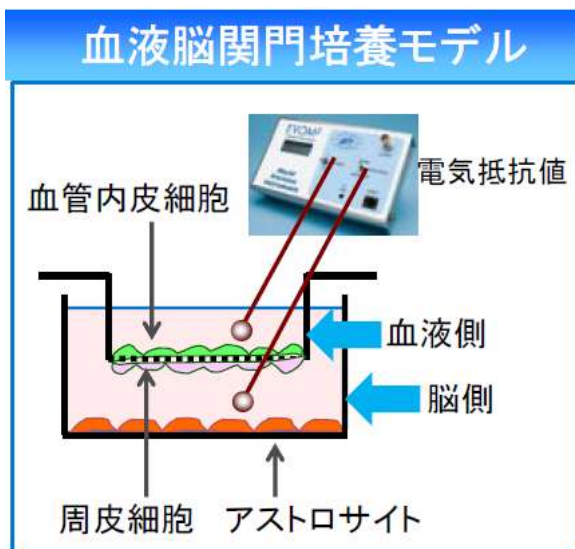
A β は分解される以外に血液脳関門(BBB)を介して排出される。AD や ApoE 欠損マウスでは BBB 機能障害が知られるが、分子機構は不明である。今年度は、内皮、周皮、アストロサイト細胞から成る BBB 培養モデルを作り、BBB

ApoE4 ノックイン(KI)マウスから培養した BBB モデルでは ApoE3 に比して BBB 形成が不良であった。また ApoE3-, ApoE4-KI マウスの BBB 透過性をエバンスブルー法で定量した結果、ApoE4 型マウスでは BBB 透過性亢進が認められた。以上から、ApoE4 型脳では、BBB 機能障害により A β 搬出低下を起こし AD 発症を早めている可能性がある。血液側からのアプローチで BBB 機能を向上させる治療法の可能性が考えられる(新規治療標的)。

脳内に存在するリポタンパクリパーゼ(LPL)が、新規 A β 結合分子であり、A β の細胞内取り込みと分解を促進することを発見した。LPL の代謝調節は治療標的になると考え(特許出願済)、次年度以降に動物モデルでの検討に備え LPL トランスジェニックマウスを作成した。Ab は ApoE-HDL に結合して分解されるもの、LPL に結合して分解されるもの、ならびに BBB を介して脳外へ排出されるものがある。

現在 AD 治療法としてワクチン療法や抗体療法が試みられているが、BBB を介した脳内への抗体移行の効率が悪い。仮に BBB を介した脳内への抗体移行の効率を促進される方法が開発されれば、使用する抗体量を減らすことが可能となり、大きな財政的な貢献ができる。本年度我々は、A β 抗体修飾による脳内移行促進させる薬剤開発を開始し、いくつかの候補化合物が抗体の脳内移行効率を高めることを明らかにした。

上記研究は、当該施設の実験動物倫理



形成を評価した(下図)。

委員会および倫理委員会の承認を受けて行われた。

病因遺伝子研究室：鄭 且均、金 美ジョン

APP 代謝及び A β 産生機構におけるホメオティック因子 ATBF1 の機能解析およびインスリンシグナル低下によって AD 病理へ影響する因子の同定

アミロイド β 蛋白(A β)は、アルツハイマー病(AD)脳で観察される老人斑の原因物質であり、アミロイド前駆体タンパク質(APP)から生成される。従って、神経細胞内で APP の代謝機構を明らかにすることは AD の発症原因解明に重要である。前年度まで、我々は *in vitro* の実験でホメオティック因子 ATBF1(AT-motif binding factor1)が ①AD 脳の神経細胞の細胞質で過剰発現すること、②APP と結合し、A β の産生を増加させることを明らかにした。本年度には APP 代謝及び A β 産生における ATBF1 の機能を動物レベルで明らかにするため、ATBF1 遺伝子のエクソン9を破壊した ATBF1 ノックアウトマウス(-/-)を世界初に作製した。ATBF1 ノックアウトマウス(-/-)を得るため、ATBF1 ヘテロマウス(+/-)同士を交配した結果、ATBF1 ノックアウトマウスは生後直後で死亡していることが分かった。胎生 12.5 日-18 日の胎児の形態を解析したところ、脳を含め全身のサイズが小さく、脳の形成が不完全であることが分かった。また、ATBF1 ノックアウトマウスは骨の形成が不完全であることが分かった。胎生 12.5 日-18 日の ATBF1 ノックアウトマウスの脳を用いて A β 量と AD の分子病態に関連する分子群の発現量解析を行った結果、野性型マウスと比べて、A β 量および APP の切

断酵素(α -、 β -、 γ -セクレターゼ)の発にはその差が見られなかった。この結果は *in vitro* での結果と一致した。その理由としては胎生期の ATBF1 は主に核に存在することで A β 量には影響を与えないと考えられた。今後 ATBF1 ヘテロ(+/-)と APP トランスジェニックマウス(J20)の交配マウス作製を開始し、このマウスを用いて A β 量と AD の分子病態に関連する分子群の発現量解析を行なう予定である。

2)糖尿病などの生活習慣病が、アルツハイマー病(AD)の危険性を高めることが報告されているがそのメカニズムに関してはまだ不明である。更に、脳内のインスリンが学習と記憶に重要な役割を果たしていることも報告されている。本研究では、AD モデルマウスである Tg2576 マウスにストレプトゾトシンを投与することによって脳内のインスリン量を低下させた AD 型糖尿病モデルマウスを作製し、脳内のインスリンシグナル低下によって AD 病理へ影響する因子を2次元電気泳動、MALDI-TOF で解析を行った結果、いくつかの候補分子の同定が出来た。

次年度から、この候補分子の発現や機能などを解析し、AD 発症機構におけるインスリンシグナルの役割を解明することで新たな治療標的を同定する。

発症機序解析研究室：内村健治、星野瞳、新見しおり

脳実質内細胞動員のアルツハイマー病治療への応用およびその
発症に伴う糖鎖生物機能に関する研究

ケラタン硫酸（KS）は直鎖状の多糖鎖でケラタン硫酸プロテオグリカン（KSPG）として主に細胞表面や細胞外マトリックスに存在する。アルツハイマー病において、神経変性病理に伴って発現変動する糖鎖を解析した。その結果、Tg2576 アルツハイマー病モデルマウス脳内において病態発症に連動してアミロイド斑沈着部位にKSが蓄積すること、KS 内部の硫酸化ドメインを認識する抗KS 抗体5D4の染色シグナルが検出されることから、KS 硫酸化の亢進が引き起こされている可能性が示唆された。また、

Tg2576 マウスで確認されたKS の蓄積が他のアルツハイマー病モデルマウス脳内においても確認されるかどうかを検討した。

抗 KS 抗体 5D4 を用いて 10 ヶ月齢 J20 マウス脳の凍結切片を組織化学染色により解析した。その結果、Tg2576 と同様アミロイド斑沈着部位にその染色シグナルが確認された。Tg2576 および J20 における染色シグナルの検鏡像より、5D4 がアミロイド斑のコアではなくその周囲の細胞（ミクログリアを含む）に発現される事が示唆された。

研究業績（アルツハイマー病研究部）

I. 論文発表

1. 原著

- Nishitsuji K, Hosono T, Uchimura K, Michikawa M. Lipoprotein lipase is a novel A β -binding protein that promotes glycosaminoglycan- dependent cellular uptake of A β in astrocytes. **J. Biol. Chem.** 286: 6393-6401, 2011.
- Nishitsuji K, Hosono T, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an in vitro blood-brain-barrier model. **J. Biol. Chem.** 286(20): 17536-17542, 2011.
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. **Am. J. Geriatr. Psychiat.** in press
- Takamura A, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Murayama S, Ihara Y, Abe K, Shoji M, Michikawa M, Matsubara E. The dissociation of A β from lipoprotein in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease accelerates A β 42 assembly. **J. Neurosci. Res.** 6: 815-821, 2011
- Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E. Extracellular and intraneuronal HMW-A β oligomers represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. **Mol. Neurodegener.** 2011; 6: 20.
- Akatsu H, Ogawa N, Kanetsaka T, Hori A, Yamamoto T, Matsukawa N, Michikawa M. Higher activity of peripheral blood angiotensin-converting enzyme is associated with later-onset of Alzheimer's disease. **J. Neurol. Sci.** 2011; 300: 67-73.
- Marutani T, Maeda T, Tanabe C, Zou K, Araki W, Kokame K, Michikawa M, Komano H. ER-stress-inducible Herp, facilitates the degradation of immature nicastrin. **Biochim. Biophys. Acta.** 1810: 790-8, 2011.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Nishitsuji K, Hossain M, van Kuppevelt TH, Michikawa M, Uchimura K. RB4CD12 epitope expression and heparan sulfate disaccharide composition in brain vasculature. **J. Neurosci. Res.**, 89: 1840-8, 2011.
- Jung C-G, Uhm K-O, Miura Y, Hosono T, Horike H, Khanna K K, Michikawa M. Beta-amyloid increases the expression level of ATBF1 responsible for death in cultured cortical neurons. **Mol Neurodegener**, 6: 47, 2011.
- Hosono-Fukao T, Ohtake-Niimi S, Hoshino H, Akatsu H, Hossain M, Nishitsuji K, van Kuppevelt, Kimata K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Uchimura K. Heparan Sulfate Subdomains that are Degraded by Sulf Accumulate in

Cerebral Amyloid β Plaques of Alzheimer's Disease : Evidence from Mouse Models and Patients.

Am J Pathol, 180(5): 2056-2067, 2012.

2. 総説

道川 誠

モデル実験系の現状：概論

日本臨床 69(8)：233-240, 2011.

道川 誠

Micro-inflammation としての歯周病

歯界展望、117：1088-1089, 2011

鄭 且均、道川 誠

Tg2576 マウス

日本臨床 69(8)：252-255, 2011.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他セミナー等

Jung CG

The Role of ATBF1 (AT-motif binding factor 1) in Alzheimer's Disease.

Pukyong National University, July 12, 2011, Busan, Korea.

Jung CG

The Role of ATBF1 (AT-motif binding factor 1) in Alzheimer's Disease.

DongEui University, July 14, 2011, Busan, Korea.

鄭 且均

APP 代謝及び $A\beta$ 産生機構における ATBF1 の機能解析。

東京都健康長寿医療センター研究所、2011 年 11 月 10 日、東京。

Jung CG

$A\beta$ increases the expression level of ATBF1 responsible for death in cultured cortical neurons.

Seminar at Hallym University, February 3, 2012, Seoul, Korea.

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

道川 誠

アルツハイマー病分子病態ならびに認知機能障害に対する不飽和脂肪酸経口摂取の影響 日本基礎老化学会第34回大会 シンポジウム「脳機能と健康食品、漢方」2011年6月17日、東京

道川 誠

Isoform-dependent functions of apolipoprotein E in cholesterol transport and Alzheimer disease.

日本生化学会大会 シンポジウム "Cholesterol in brain diseases" 2011年9月23日、京都

道川誠

アルツハイマー病研究の進歩—特に脂質代謝と関連して

第19回東北老年期認知症研究会

平成23年11月26日 仙台

Michikawa M.

Isoform-dependent functions of apolipoprotein E and Alzheimer disease

Invited speaker, the department seminar at Mayo Clinic

June 8, 2011, Jacksonville, FL, USA

Michikawa M.

ApoE dependent and independent Abeta clearance pathways in the brain.

Mount Sinai University, School of Medicine, January 6, 2012, New York, NY, USA

Michikawa M., Hosono T, Mouri A, Nishitsuji K., Nakamura T., Jung C.G., Kontani M., Tokuda H, Kawashima H, Kiso Y, Nabeshima T.

Arachidonic acid diet prevents memory impairment and brain Abeta deposition in Tg2576 mice. Symposium: PUFA and its derivatives- brain, neuroprotective agents for senescence, ISN-ESN, Athens, Greece, Aug 30, 2011.

2. 国際学会発表

Michikawa M.

Isoform-dependent and -independent functions of apolipoprotein E and Alzheimer disease The International Conference of Korean Society for Gerontology, July 9, 2011, Busan, Korea.

Zou K, Liu J, Watanabe A, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Oba R, Michikawa M., Komano H. Two active domains of ACE are essential for Abeta43-converting

activity. ISN-ESN, Athens, Greece, Aug 31, 2011.

3. 国内学会発表

Liu JJ, Liu S, Watanabe A, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M, Zou K, Komano H.

Abeta43-converting activity requires two active domains of ACE

日本生化学会大会 2011 年 9 月 23 日、京都

星野瞳、新美しおり、細野知美、道川 誠、神奈木玲児、内村健治

セレクチンリガンド形成に関わる硫酸転移酵素は生後マウス発達脳における 5D4 ケラタン硫酸糖鎖抗原の発現を制御する

日本生化学会大会 2011 年 9 月 23 日、京都

新美しおり、星野瞳、細野知美、道川誠、内村健治 アルツハイマー病モデルマウス脳に発現するコンドロイチン硫酸グリコサミノグリカンの構造解析

日本生化学会大会 2011 年 9 月 23 日、京都

新美しおり、星野瞳、細野友美、

道川誠、内村健治

アルツハイマー病モデルマウス脳に発現する細胞外マトリックスコンドロイチン硫酸糖鎖の構造解析

日本認知症学会、平成 23 年 11 月 11 日、東京

安野史彦、谷向知、佐々木恵、日高真、池嶋千秋、山下典生、児玉千穂、水上勝義、道川誠、朝田隆

高齢者認知機能の経時変化に及ぼす血中脂質濃度、血圧およびApoE遺伝子多型の影響 日本認知症学会、平成 23 年 11 月 11 日、東京

山内玲奈、ゾウクン、鄭旦均、道川誠 The renin-angiotensin system modulates

APP and ApoE metabolism. 日本認知症学会、平成 23 年 11 月 11 日、東京

吉池裕二、及川尚人、道川誠、滝川修、高島明彦、柳澤勝彦

タウ関連病態に影響をおよぼす因子の解析 日本認知症学会、平成 23 年 11 月 11 日、東京

I. 公的研究費

1. 厚生労働省

道川 誠, (代表) 1,655 万円 (総額 3,155 万円)

認知症対策総合研究事業

アルツハイマー病の根本的治療法開発に関する研究

内村 健治, (代表) 420 万円 (総額 420 万円)

認知症対策総合研究事業

細胞を血行性脳実質内動員する機序の解析およびそのアルツハイマー病治療へ

の応用

2.文部科学省

道川 誠（代表） 533 万円（総額 533 万円）

基盤研究(B)

アルツハイマー病発症機構におけるレニン・アンギオテンシン系の役割の検討

鄭 且均, (代表) 120 万円

二国間交流事業共同研究（日本—韓国）

神経変性疾患の神経細胞死における ATBF1 の機能解析。

3. 財団、その他

なし

加齢健康脳科学研究部

(1) 構成員

部長 丸山和佳子

室長

加齢病態研究室 本山昇

病態制御研究室 脇田英明

(～H23 6.30)

病態制御研究室 南山誠

(H24 2.1～)

流動研究員

柳野卓也

茨木京子

(H23 9.1～)

開発費研究員

能勢 弓

外来研究員

(学振研究員)

永井雅代

客員研究員

直井 信

松浦 彰

脇田英明

研究生

早川 智久

日坂 真輔

松本 恵

青木 哲史

伊原 廣鴻

研究補助員・事務補助員

加藤 記代美

加藤 とよ子

城山 みち子

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

平成 22 年 4 月 1 日、国立長寿医療センターが独法化され、独立行政法人国立長寿医療研究センターとなるに伴う改組のため、(旧)老年病研究部と(旧)血管性認知症研究部が合併し、構成された。

加齢健康脳科学研究部の課題は

A)「老化」というユニークな観点(切り口)による認知症の病態研究する。

B) 老化に伴う認知症の原因となる疾患の中でも主にレビー小体病(瀰漫性レビー小体病および認知症を伴うパーキンソン病)、前頭側頭葉変性症などの変性疾患、および血管性認知症について、病因解明、診断、治療の開発に向けて研究をおこなうこと。

である。

(付記)

平成 22 年度は血管性認知症のチーフであった脇田英明室長の転出に伴い南山誠室長が着任した。平成 23 年度以降は部内のより一層の共同研究体制強化のため、神経老化と神経変性疾患に焦点をあてて研究を行う予定である。

加齢病態研究室：研究員氏名 柳野卓也、日比（古川）陽子、
伊藤裕貴、本山 昇

酸化ストレスに応答した FOXO の活性制御メカニズム

フォークヘッド型転写因子 FOXO ファミリーは、細胞周期、アポトーシス、DNA 修復、酸化ストレス耐性、代謝などの様々な細胞現象に関与している。細胞内活性酸素種の制御、細胞周期制御などによって、造血幹細胞や神経幹細胞の維持に重要な機能を果たしていることが示されている。即ち、組織幹細胞の老化制御において極めて重要な機能を果たしている。

FOXO は、AKT (PKB) によって、リン酸化される3カ所の保存されたスレオニン残基 (Thr)、セリン残基 (Ser) を有している。生存因子・増殖因子などのシグナルによって活性化された AKT によるこれらの残基のリン酸化は、14-3-3 の結合、Crm1 依存性核外移行を起こし、FOXO は転写因子として不活性の状態になる。即ち FOXO の転写活性は主に、核-細胞質間のシャトリングによって制御されている。一方、私たちを含む幾つかのグループによって、FOXO は酸化ストレスなどの細胞ストレスに応答して核内に移行することが報告されてきたが、その詳細なメカニズムについては明らかになっていない点が多く残されている。そこで本年度は、酸化ストレスに応答した FOXO の核移行の分子メカニズムの解明を目指して研究を行った。

酸化ストレスに応答した FOXO の

核移行における AKT による3カ所の Ser、Thr のリン酸化状態について検討した。HeLa 細胞を 1mM H_2O_2 処理することで酸化ストレスを誘導し、FOXO3 の細胞内分布を検討した。また、細胞抽出液を調整し、SDS-PAGE・Western Blot 解析にて、FOXO3 および AKT のリン酸化を検討した。 H_2O_2 処理前では、FOXO3 の Thr32、Ser253 および AKT の Thr308、S473 はリン酸化されていた。酸化ストレスに応答して、AKT のリン酸化は亢進した。即ち、AKT は酸化ストレスに応答して活性化された。それにもかかわらず、FOXO の Ser253 の脱リン酸化が認められた。しかし、Thr32 のリン酸化状態は変化しなかった。核移行した FOXO3 のリン酸化状態を詳細に検討するために、細胞質と核を分画し Western Blot 解析を行った。酸化ストレスに応答して AKT、FOXO3 ともに核移行が認められた。核移行した AKT のリン酸化は認められた。核移行した FOXO3 の Thr32 のリン酸化は認められたが、Ser253 のリン酸化は認められなかった。これらの結果より、酸化ストレスに応答した FOXO3 の核移行は、AKT の活性に依存せず、選択的脱リン酸化によって制御されていることが示唆された。

病態制御研究室：脇田英明

血管性認知症は脳血管障害が原因の認知症の総称であるため、原因疾患が多様で、病態機序の解明は進んでいない。一方、近年の脳虚血研究の進歩から、虚血後誘導される炎症・免疫反応の重要性が血管性認知症についても注目されている。本研究室では、血管性認知症について、虚血により誘導される炎症・免疫反応から認知症発症に至る過程について、モデル動物を用いて解析し、病因に基づいた新しい予防・治療法の開発を行うことを目的として研究活動を行った。また、アルツハイマー病における脳虚血の影響についてモデル動物を用いて検討している。

1) 血管性認知症のモデル動物の病態機序の解析と新規治療法の開発

血管性認知症の中において、脳小血管病変、慢性脳虚血による大脳白質病変を特徴とする皮質下血管性認知症（SVD）は、血管性認知症の約半数を占めている重要な疾患であるが、疾患特異的バイオマーカーは確立されて

おらず、従来の脳血管障害の治療を行っても進行の抑制が困難で、新たな疾患メカニズムに基づいたバイオマーカーおよび予防・治療法の開発が急務となっている。昨年度までのSVDのモデル動物の解析により、脳虚血により誘導される血管内皮細胞の細胞接着分子発現を起点とする慢性脳内炎症機序がSVDの白質病変と認知機能低下に関与していることを明らかにしており、本成果を基盤として、SVDの白質病変の成立機転の解明をさらに進め、炎症機序を制御するための治療標的分子を探索した。また、渡邊淳共同利用推進室長と協力し、動物モデルサンプルの網羅的解析から新規治療標的を探索した。

2) アルツハイマー病モデル動物における脳虚血の影響

Tau 遺伝子改変マウスに脳虚血を負荷すると、記憶機能障害の発症が早まるとともに脳内にリン酸化タウの蓄積が増加することを病理学的解析、行動学的解析により明らかにした。

部長研究グループ：永井雅代、能勢弓、
日坂真輔、丸山和佳子

レビー小体病の原因解明と、バイオマーカーの開発に関する研究

レビー小体病 (Lewy body disease, LBD) は日本における認知症の原因の 20 % を占める重要な疾患である。レビー小体病は 3 つのタイプに分類される。すなわち 1) パーキンソニズムと規定される特異な運動障害 (錐体外路症状) を主症状とする Parkinson disease、2) 認知障害を主症状とする diffuse Lewy body dementia (DLB)、3) 自律神経症状を主症状とする pure autonomic failure (PAF) である。これら 3 つは疾患名は異なるものの、経過中に症状の重なりがあり、本質的には同一疾患のスペクトラムに属するものと考えられる。共通の病理像は、神経細胞内の alpha-synuclein (Syn) を主体とするタンパク質異常凝集体の存在であり、細胞質に存在するものは Lewy 小体、神経突起に存在するものは Lewy 神経突起と言われる。PD は皮質下性の認知症、DLB は皮質性の認知症を呈するとともに種々の特徴的な周辺症状を示す。Syn は 1997 年 Polymeropoulos らによって Syn の点変異により孤発性パーキンソン病と酷似した優性常染色体性の病態が惹起されることが見いだされた。次いで、変異がない Syn 遺伝子の重複による発現量の増加もパーキンソンの原因と

なることが示された。さらに近年のゲノムワイドの遺伝子多型分析 (GWAS) により、Syn 遺伝子周辺の多型が孤発性パーキンソン病に関連することが複数のグループから報告された。以上の結果は細胞内 Syn の増加自体が長期間の後には細胞死の原因となりうることを示唆している

DLB の最大のリスクファクターは加齢 (老化) である。老化の原因としての “酸化ストレス学説” は広く受け入れられる概念である。しかしながらその本体については明らかとされていない。本研究室では酸化ストレスによる生体分子 (タンパク質、核酸、脂質等) の傷害の生成と修復のバランスが前者に傾き、傷害を受けた生体分子、特にタンパク質と核酸が蓄積することが老化の原因に関与しているとの仮説で研究を行った。

本年度は特に神経細胞膜、特にシナプス周辺に豊富に存在する脂質二重膜の構成成分である多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid) である docosahexaenoic acid (DHA) の酸化生成物がタンパク質のアミノ酸残基に付加体を形成し、難分解性の細胞毒性をもつ分子を形成する可能性について検討した。

DHA は酸化を受けることにより開裂し、タンパク質中のリジン残基と共有結合 porpanoyl-Lysine (PRL) 、succinyl-Lysine (SUL) を生成する。これらに対する特異抗体を作成した。さらに、PUFA をヒト神経芽細胞種の culture medium に添加することで PRL 陽性の Syn が細胞内に蓄積するとともに細胞死が惹起された。さらに、ミトコンドリア機能障害と異常タンパク質の蓄積を伴う細胞死が認められ、LBD の新たなモデルと考えられた。

研究業績（加齢健康脳科学研究部）

1.論文発表

1.原著

（英文）

Inaba-Hasegawa K, Akao Y, **Maruyama W**, Naoi M.

Type A monoamine oxidase is associated with induction of neuroprotective Bcl-2 by rasagiline, an inhibitor of type B monoamine oxidase.

J Neural Transm. 2012 Apr;119(4):405-14. Epub 2011 Nov 8.

Xiang L, Nakamura Y, Lim YM, Yamasaki Y, **Kurokawa-Nose Y**,

Maruyama W, Osawa T, Matsuura A, **Motoyama N**, Tsuda L.

Tetrahydrocurcumin extends life span and inhibits the oxidative stress response by regulating the FOXO forkhead transcription factor.

Aging 3: 1098-1109, 2011.

Shinohara K, Kawasumi A, Takamatsu A, Yoshida A, Botilde Y,

Motoyama N, Reith W, Durand B, Shiratori H, Hamada H.

Two rotating cilia in the node are sufficient to break left-right symmetry in the mouse embryo.

Nature Commun 3: 622. doi: 10.1038/ncomms1624, 2011.

Sugiyama M, Iohara K, **Wakita H**, Hattori H, Ueda M, Matsushita K,

Nakashima M: Dental pulp derived CD31-/CD146- side population stem/progenitor cells enhance recovery of focal cerebral ischemia in rats.

Tissue Engineering Part A 17(9-10): 1303-1311, 2011

Maki T, **Wakita H**, Mase M, Itagaki I, Saito N, Ono F, Adachi K, Ito H, Takahashi R, Ihara M, Tomimoto H.

Watershed infarcts in a multiple microembolic model of monkey.

Neuroscience Letters 499(2): 80-83, 2011

2. 総説

Naoi M. and **Maruyama W**.

Neuromelanin, a modifier for progressive cell death in Parkinson's

disease.

Mechanism behind evolving neurotoxicity in protective neuromelanin

Future Drug Therapy (e-book), Advances in Parkinson's disease Management

丸山和佳子、永井雅代、能勢弓、大澤俊彦、直井信

ポリフェノールは老化、老年病に有効か？

機能性食品・素材と運動療法ー生活習慣病予防と運動機能維持、向上をめざしてー CNC 出版 2012

本山 昇.

ステムセルエイジング仮説.

日本抗加齢医学会雑誌ーアンチ・エイジング医学 7: 549-553, 2011.

早川智久、本山 昇.

SASP : 細胞老化と個体老化の接点.

基礎老化研究 35: 29-31, 2011.

本山 昇.

細胞増殖シグナルと老化.

The Lipid 22: 364-368, 2011.

3. 著書、Chapters

4. その他

5. 新聞・報道,等

なし

5. 特許申請、取得状況

6. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Maruyama W, Naoi M, Shamoto-Nagai M.

The role of lipid peroxidation in ageing-related neurodegeneration, and

the possible prevention by marine-food factors.

Strategic New Zealand-Japan Cooperative Program on “Functional Food”

The Third Workshop on Beneficial Marine Lipids as Ingredients for Functional Foods. New Zealand, Nelson 4. 19

Maruyama W.

The study on neuroprotective effects by lipid extract derived from green mussel.

Strategic Japan-New Zealand Cooperative Program on “Functional Food”

The Fourth Workshop on Beneficial Marine Lipids as Ingredients for Functional Foods. Hakodate 10. 6

Maruyama W.

Brain ageing and neurodegeneration, and their possible prevention by food factors

Zhejiang University (invited seminar) Hangzhou China

丸山和佳子

健康長寿社会を実現するための基礎的、臨床的研究の現状

第 22 回中部バイオテクノロジーシンポジウム 2011 基調講演

主催 NPO バイオものづくり中部

10 月 27 日 名古屋

本山 昇.

個体老化におけるDNA損傷応答と細胞老化.

第100回日本病理学会総会、ワークショップ2「老化研究の最前線：老化、老化を基盤とする疾患を制御するシグナル」、2011年4月28日、横浜.

本山 昇.

老化におけるDNA損傷応答・細胞老化の役割.

第11回日本抗加齢医学会総会、シンポジウム13「老化シグナルと加齢疾患」、2011年5月28日、京都.

本山 昇.

個体老化を制御するDNA損傷応答機構.

第33回日本基礎老化学会シンポジウム、2011年10月9日、千葉.

Motoyama N.

Impact of DNA damage response on aging and age-related diseases.

第34回日本分子生物学会年会、ワークショップ「The molecular biology of “Life-Aging-Disease-Death”」、2011年12月15日、横浜.

2. 国際学会発表

Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M.

Age-dependent accumulation of proteins modified with oxidation products of polyunsaturated fatty acids in the brain: possible involvement in the pathogenesis of neurodegenerative disorders.

4th International Symposium of Nutrition, Biology of Oxygen and Medicine
June 15-17, 2011, Paris, France

Naoi M., **Maruyama W.**, **Nagai-Shamoto M.**

Oxidative stress in Parkinson's disease: Regulation of mitochondrial redox state by neuromelanin.

4th International Symposium of Nutrition, Biology of Oxygen and Medicine
June 15-17, 2011, Paris, France

Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M., **Maruyama W.**

Modification of alpha-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA-The relevance of cell death in PD.

4th International Symposium of Nutrition, Biology of Oxygen and Medicine
June 15-17, 2011, Paris, France

Maruyama W., **Shamoto-Nagai M.**, Naoi M., **Nose-Kurokawa Y.**

Lipid-peroxide products of DHA, major phospholipids composing neural membrane, induce toxic fibril formation of alpha-synuclein and cell death in dopamine neurons.

Society for Neuroscience

Washington DC, USA, Nov. 12-17

Naoi M., K. Inaba-Hasegawa K., **Maruyama W.**

Type A monoamine oxidase regulates the survival and death of neuronal cells.

Society for Neuroscience
Washington DC, USA, Nov. 12-17

Hayakawa T, Iwai M, **Maruyama W**, **Motoyama N**.

SIRT1 suppresses senescence-associated secretory phenotype (SASP) during cellular senescence.

Biology of Aging, Gordon Research Conferences, Feb 13, 2012, Venture, CA, USA

Hayakawa T, Iwai M, **Maruyama W**, **Motoyama N**.

SIRT1 suppresses senescence-associated secretory phenotype (SASP) during cellular senescence.

Biology of Aging, Gordon Research Conferences, Feb 13, 2012, Venture, CA, USA

3. 国内学会発表

丸山和佳子

老化に伴う脳神経の膜脂質過酸化は構造異常タンパク質の生成を介して神経変性に関与する

第52回日本神経学会学術大会

5月18日-20日 名古屋

國本 正子、高橋 慶吉、足立 香代、松崎 三記子、武田 和也、脇田 英明、Rajesh N Kalaria、**丸山 和佳子**、渡邊 淳

変異型Notch3ノックインマウスを用いた慢性ストレス暴露による

CADASILモデルマウスの構築

第34回日本神経化学会 9. 14 横浜

永井(社本)雅代、日坂真輔、大澤俊彦 直井信、**丸山和佳子**

Alpha-synucleinは抗酸化活性をもつ一方、脂質過酸化修飾を受けることで細胞死に関与する可能性がある。

日本生化学会 12. 25. 京都

日坂真輔、林佳美、赤津裕康、**永井(社本)雅代**、加藤陽二、能勢充彦、**丸山和佳子**、大澤俊彦

神経変性疾患関連タンパク質における脂質過酸化に由来する翻訳後修飾の解析

12. 26. 京都

日坂 真輔、林 佳美、田嶋 翔一、吉村 知優里、赤津 裕康、永井(社本) 雅代、加藤 陽二、能勢 充彦、丸山 和佳子、大澤 俊彦

神経変性疾患関連タンパク質における脂質過酸化に由来する翻訳後修飾の解析

日本農芸化学会 2012 年度大会 3 京都

早川智久、岩井美佳、丸山和佳子、本山 昇.

NAD依存性脱アセチル化酵素SIRT1によるSenescence-associated secretory phenotype (SASP)の制御.

第34回日本基礎老化学会大会、2011年6月16日、東京

Yanagino T.

Oxidative stress-dependent regulation of FOXO transcriptional activity by the MST1 kinase.

Nagoya Global COE Program, The 3rd International Symposium. New Trends in Basic and Clinical Cancer Research for Innovative Therapy. Dec 8, 2011, Nagoya

Hayakawa T., Iwai M, Maruyama W, Motoyama N.

SIRT1 suppresses senescence-associated phenotype (SASP) during cellular senescence.

第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 15 日、横浜.

Yanagino T., Ito Y, Maruyama W., Motoyama N.

MST1 is essential for transcriptional activity of FOXO in response to oxidative stress.

第34回日本分子生物学会年会、2011年12月15日、横浜.

Yanagino T.

MST1 kinase regulates FOXO-targeted gene expression in response to oxidative stress.

第 4 回 NAGOYA グローバルリトリート、2 月 24 日、大府.

Hayakawa T

Senescence-associated secretory phenotype (SASP) is regulated by SIRT1 at post transcriptional level.

第 4 回 NAGOYA グローバルリトリート、2 月 24 日、大府.

Shamoto-Nagai M., Hisaka S., Osawa T., Naoi M., **Maruyama W.**

Modification of alpha-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA – The relevance of cell death in PD

第 4 回 NAGOYA グローバルリトリート、2 月 24 日、大府.

脇田英明、足立香代、丸山和佳子

E-selectin を標的としたリポソームによる細胞接着分子阻止とグリア細胞活性化の抑制

第 52 回日本神経学会学術大会、2011 年 5 月 19 日、名古屋

4. その他、セミナー等

丸山和佳子

Neuro2010 第 53 回日本神経化学会

若手研究者育成セミナー 「女性研究者のライフプランーいつ、何を、どう決めるのかー」第 54 回日本神経化学会大会 2011 年 9 月 26-28 日 山代温泉 金沢

7. 公的研究費

脇田英明（代表） 300 万円（総額 1800 万円）

長寿医療研究開発費

血管性認知症の病態解明と診断法、予防・治療法の開発

脇田英明（分担） 400 万円

長寿医療研究委託費

認知症（アルツハイマー病、タウオパチー、血管性認知症、レビー小体型認知症等）の病因、病態（組織学、生化学、免疫学的内容を含む。）等の究明に係る研究

1. 文部科学省

本山 昇, (分担) 150 万円 (代表: 平尾 敦)

次世代がん研究戦略推進プロジェクト、次世代がん研究戦略推進プロジェクト

「幹細胞ストレス応答シグナル制御によるがん根治療法の開発における FOXO 活性調節制御機構の解明と化合物探索」

脇田英明 (代表) 91 万円 (総額 91 万円)

基盤研究 (C)

セレクチンを標的とするリポソームを用いた脳虚血での血管内皮細胞活性化機構の解析

2. 財団、その他

丸山和佳子 (分担) 一括計上

戦略的国際科学技術協力推進事業

機能性食品素材としての海産脂質の有用性

丸山和佳子 (分担) 250 万円

carnosine 高含有トリ胸肉抽出物 (CBEX) による虚弱高齢者の生活機能改善効果に関する基礎的、臨床的研究

日本ハム株式会社

運動器疾患研究部

(1) 構成員

部長 池田 恭治

室長

骨代謝制御研究室 竹下 淳

骨細胞機能研究室 渡邊 研

流動研究員

麓 敏雄

松岡 和彦

開発研究員

兼子 佳子

特任研究員

印籐 頼子

研究・事務補助員

鈴木 三恵

手法に加えて、破骨細胞が分泌するタンパク活性をとらえ生化学的な方法で精製する技術も取り入れている。破骨細胞と骨芽細胞の共存培養系における連携シグナル活性の同定から、マウス遺伝子工学による生体レベルでの生理機能にいたるまで総合的に研究進めている。また、骨質の向上に役立つ生理活性の産生あるいは作用を増強するような化合物のスクリーニング系の開発にも取り組んだ。

骨代謝を制御する細胞機能としては、引き続き骨細胞 (osteocyte) に重点を置いて、骨芽細胞から骨細胞への最終分化のメカニズムと骨細胞の機能タンパクの探索に力を入れている。骨細胞機能を *in vitro* で再現する系の開発はほとんど不可能であるため、骨細胞機能を *in vivo* で制御できるようなモデルマウスの開発が目下の重要な課題である。

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

骨の代謝制御においては、骨吸収相から骨形成相への転換のメカニズム、破骨細胞から骨芽細胞への連携シグナルとその作用機序の解明に向けて研究を行っている。破骨細胞分化の各段階における遺伝子発現解析という

麓 敏雄、池田 恭治

RANKL の骨における生理機能と病態への関与

【研究の背景】破骨細胞による骨破壊は、骨粗鬆症、関節リウマチ、歯周病、癌の骨転移などの病態の中核にある。破骨細胞の分化には TNF ファミリーのサイトカインである RANKL が必須であり、RANKL 遺伝子に変異をもつヒトおよびマウスは、成長不全と歯の萌出不全、大理石骨病を呈する。一方、閉経後骨粗鬆症では、RANKL 経路による破骨細胞の活性化により骨吸収の亢進と骨密度の低下が特徴で、RANKL の中和抗体であるデノスマブによる治療が 2008 年に FDA によって承認されている。我が国でも、癌の骨転移と多発性骨髄腫に対して 2012 年の 1 月に承認されており、近く骨粗鬆症にも適応が広がるものと予想される。骨に半永久的に残り、稀ではあるが有害事象が懸念されているビスフォスフォネート薬と異なり、可逆的な骨吸収の制御が可能となる点が RANKL 中和抗体の特徴である。

RANKL の骨における生理機能と病態への関与はよく知られているが、その作用機序については未解明の点が多い。RANKL は、骨代謝だけでなく、リンパ節の形成と免疫機能、授乳にそなえた乳腺の発達や中枢神経での体温調節など多様な機能をもっており、さまざまな細胞によって産生されている。破骨細胞形成に関しては、骨髄のストローマ細胞や骨芽細胞、T 細胞が産生する RANKL の役割が研究されているが、相対的な寄与、とりわけ *in vivo* における重要性と病態への関与につ

いてはあまり明らかになっていない。RANKL の産生細胞とその作用機序の解明は、我が国においても RANKL 中和抗体による治療が普及するにあたって理解すべき重要な点と考えられる。

【目的】そこで、生理的な骨代謝および病態における RANKL の機能を明らかにする目的で、特定の細胞で RANKL の産生を抑制できるマウスモデルを樹立した。

【方法】マウス RANKL 遺伝子のエキソン 3 と 4 をはさむように loxP 配列を挿入し、cre recombinase によって両エキソンを欠損させるような変異マウスを樹立した。CAG-cre、osterix-cre、CD4-cre マウスを交配することにより、全身、骨芽細胞系列、T 細胞でそれぞれ RANKL を欠損するようなマウスを作出した。マイクロ CT による海綿骨および皮質の骨量測定と構造解析（長崎大学 伊東昌子准教授による）、組織形態計測や生化学解析による骨の細胞機能の評価を行った。

【結果】骨芽細胞系列で RANKL を欠失すると、後肢では大理石骨病になり、卵巣摘除による骨量減少は完全に抑制された。一方、T 細胞で RANKL を欠失したマウスは、卵巣摘除に対する反応には影響なかったが、ベースラインの骨量は増加した。

【結論】骨芽細胞および T 細胞が産生する RANKL の生理機能およびエストロゲン欠乏性の骨量減少への関与が明らかになった。

渡辺 研

骨細胞由来のリン代謝関連分子のリン酸化に関する研究

【研究の背景】骨からのミネラル動員に主たる役割を担っているのは破骨細胞と考えられている。一方で、骨細胞は FGF23, PHEX, DMP1, MEPE といったリン代謝に関連する遺伝子の特異的に発現し、骨細胞がリン代謝に深く関わっていることが示唆されている。リン代謝制御ホルモンである FGF23 以外の遺伝子はリン代謝への関与を説明する詳細な分子機構は不明である。また、FGF23 の発現や分泌など骨細胞における制御も明らかでない。In vitro の骨細胞分化系の確立から、新たな骨細胞発現遺伝子として検出した機能未知の Dmp4/Fam20c が、最近、カドヘリンのリン酸化酵素として同定された FJX1 と一部相同性があることから、分泌蛋白質のリン酸化酵素である可能性が示唆された。SIBLING と総称される DMP1 や MEPE のファミリーの分泌タンパクは高度にリン酸化されていることが知られているが、そのリン酸化については不明である。

【目的】リン代謝が骨細胞機能の主要な機能の一つと位置づけ、DMP1 や MEPE の作用に関する分子機構の解明のため、Dmp4/Fam20c との関連（SIBLING タンパクのリン酸化）について検討する。

【方法】DMP1, MEPE ならびに Fam20 ファミリーの遺伝子 (Fam20a, Fam20b, Fam20c, Fjx1) を細胞で発現させ、DMP1 ならびに MEPE のリン酸化について検

討を行った。

【結果】Fam20c の発現は、Dmp1 や Mepe 同様、骨細胞への分化が進むにつれて増加した。Fam20 ファミリーを 293 細胞で発現させ、免疫沈降法により単離し、リコンビナントの SIBLING タンパクを反応させたところ、顕著なリン酸化が検出された。293 細胞への共発現系の検討では、Fam20c との共発現系によりリン酸化は亢進するが、Fam20c が存在しなくてもリン酸化されていた。293 細胞は、低レベルの FAM20B を発現するが、FAM20A, FAM20C, FJX1 の発現は見られなかったことから、FAM20C 以外のメカニズムも DMP1 や MEPE などの SIBLING タンパクのリン酸化に関わっていることが示唆された。一方、脱リン酸化酵素による DMP1 や MEPE の脱リン酸化は ASARM と呼ばれるペプチド部分の分離が起こり、タンパクの安定性も低下した。このことから、DMP1 や MEPE のリン酸化が、タンパク質の安定性に関与している可能性が示唆された。最近、Fam20c の欠損マウスの表現型が発表され、Dmp1 欠損マウスと同様、FGF23 レベルの亢進と低リン血症様表現型となることが示された。

【結論】FAM20C はリン代謝に関わる DMP1 や MEPE のリン酸化酵素である可能性が示された。

竹下 淳、松岡和彦、鈴木三恵

カップリング因子 Cthrc1 の破骨細胞における遺伝子発現制御機構の 解明と病態との関連性

【研究の背景】骨粗鬆症をターゲットとした創薬をめざして、活性化破骨細胞が特異的に分泌する遺伝子を探索し、骨形成に対して促進的に働く骨カップリング因子 Cthrc1 を同定することに成功した。マウスでカップリング活性を検出する新しいアッセイ系を確立し、Cthrc1 コンディショナル KO マウスを解析することで Cthrc1 がマウスの生体内でカップリング因子として機能することを実証した。そこで、破骨細胞における Cthrc1 の遺伝子発現制御メカニズムの解析を行った。

【目的】Cthrc1 の遺伝子発現制御機構を解明し、病態との関連性を調べる。

【方法】破骨細胞を種々の条件で培養し、Cthrc1 の発現が上昇する因子を見出した。マウスに破骨細胞分化因子である RANKL、骨吸収促進因子 PTH、骨吸収抑制薬アレンドロネートを投与した時の骨での Cthrc1 の発現を、加齢変化とともに解析した。

【結果】破骨細胞をハイドロキシアパタイト (HA) 上で培養すると象牙片上で培養するよりさらに3倍以上発現

上昇することが分かった。そこで、HAの主成分であるカルシウムを添加して破骨細胞を培養すると発現上昇することを突き止めた。また、弱いながらマグネシウムやリン酸にも発現上昇する活性があることが分かった。

HA 上での Cthrc1 の発現上昇は、アレンドロネート、プロトンポンプを抑制するバフィロマイシンや NEN、カルシトニンの全てで抑制されたことから Cthrc1 の発現は骨吸収により制御されることが明らかとなった。さらに、マウスに RANKL を投与すると骨での Cthrc1 の発現は上昇し、PTH でも上昇し、アレンドロネート投与で抑制することが明らかとなった。卵巣摘除によっても Cthrc1 の発現は上昇した。一方、マウスの加齢に伴う変化を見ると、2ヶ月齢までは発現が高く、その後徐々に発現低下することが分かった。

【結論】骨での Cthrc1 の発現は、骨 turnover の変化とよく一致することが明らかとなった。今後、Cthrc1 遺伝子の発現制御メカニズムを分子レベルで解明する予定である。

研究業績（運動器疾患研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Kaneko K, Ito M, Fumoto T, Fukuhara R, Ishida J, Fukamizu A, Ikeda K: Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling. J Bone Miner Res 26: 2959-2966, 2011

Watanabe K, Oue Y, Miyamoto Y, Matsuura M, Mizuno Y, Ikegawa S: Identification of a quantitative trait locus for spontaneous osteoarthritis in *STR/ort* mice. J. Orthop. Res. 30, 15-20, 2012.

Mitsutake S, Zama K, Yokota H, Yoshida T, Tanaka M, Mitsui M, Ikawa M, Okabe M, Tanaka Y, Yamashita T, Takemoto H, Okazaki T, Watanabe K, Igarashi Y: Dynamic modification of sphingomyelin in lipid microdomains controls development of obesity, fatty liver, and type 2 diabetes. J. Biol. Chem. 286, 28544-28555, 2011.

Shakor AB, Taniguchi M, Kitatani K, Hashimoto M, Asano S, Hayashi A, Nomura K, Bielawski J, Bielawska A, Watanabe K, Kobayashi T, Igarashi Y, Umehara H, Takeya H, & Okazaki T: SMS1-generated sphingomyelin plays an important role in transferring trafficking and cell proliferation. J. Biol. Chem. 286, 36053-62, 2011.

Mouri A, Sasaki A, Watanabe K, Sogawa C, Kitayama S, Mamiya T, Miyamoto Y, Yamada K, Noda Y, & Nabeshima T: MAGE-D1 regulates expression of depression-like behavior through serotonin transporter ubiquitylation. J. Neurosci. 32, 4562-4582, 2012.

2. 総説

池田恭治：Sclerostin と骨形成、内分泌・糖尿病・代謝内科 32： 301-304, 2011

池田恭治：骨吸収・骨形成とミトコンドリア機能、日本臨床 特集/骨粗鬆症 69： 1203-1208, 2011

池田恭治（運動器疾患研究部）：目で見る Bone Biology “メカニカルストレスと骨”、骨粗鬆症治療 10： 1-4, 2011

池田恭治（運動器疾患研究部）：破骨細胞分化のメカニズム、“運動器疾患の予防と治療” p 127-132, 長寿科学振興財団 2011

4. その他

Watanabe K: Classical models of senile osteoporosis. Duque G, Watanabe K. Eds. Osteoporosis Research: Animal Models. Springer-Verlag London Ltd., 2011

5. 新聞・報道,等

なし

6.特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

池田 恭治：Between bone resorption and formation 第8回 Bone Biology Forum 8月19日 三島

池田恭治：運動器の加齢と対策 健康医療介護ビジネス研究委員会（三井業際研究所）、11月18日、名古屋市

竹下 淳：骨代謝の基礎と最近のトピックス、創薬生命科学特別講義Ⅱ、6月2日、名古屋市立大学

2. 国際学会発表

Takeshita S: An osteoclast-derived coupling factor. 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting. 9月7日 Gold Coast, Australia

Watanabe K, Ikeda K: An In Vitro Model for Osteocyte Differentiation. The 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 9月18日 San Diego, USA

Watanabe K, Sakai Y, Niida S, Harada A: Pax9, a transcription factor that is expressed in ligament cells derived from ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis. The 33rd Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 9月19日 San Diego, USA

3. 国内学会発表

兼子佳子、伊東昌子、石田純治、深水昭吉、池田恭治：アンジオテンシン受容体の骨代謝における生理機能、第84回日本生化学会大会 9月24日 横浜

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

渡邊 研（代表）393.8万円（総額393.8万円）

創薬基盤推進研究事業 H23 長寿科学研究者支援事業
歯周病治療薬と歯槽骨再生方法の開発

2. 文部科学省

池田 恭治（代表） 2,106 万円（総額 2,106 万円）

新学術領域

造血細胞から破骨細胞への分化転換のメカニズム

池田 恭治（代表） 624 万円（総額 624 万円）

基盤研究(B)

骨代謝におけるRANKL遺伝子の機能解明

渡邊 研（分担） 130万円

基盤研究(A)

スフィンゴミエリン K0 マウスを用いた自己免疫疾患の発症機序の解明と免疫抑制剤の開発

竹下 淳（代表） 169 万円（総額 169 万円）

基盤研究(C)

骨吸収特異的転写制御機構の解明

3. 財団、その他

池田 恭治（代表） 112 万円（総額 112 万円）

バイエル薬品株式会社受託研究

腎不全に伴う低代謝回転型の骨異常モデル動物の作製

池田 恭治（代表） 726 万円（総額 726 万円）

バイエル薬品株式会社受託研究

腎機能低下に伴う骨ミネラル異常モデルラットにおける炭酸ランタンの効果

渡邊 研（代表） 250 万円（総額 250 万円）

長寿科学振興財団 H23 長寿科学研究者支援事業

変形性膝関節症関連遺伝子の同定

竹下 淳（代表） 250 万円（総額 250 万円）

長寿科学振興財団 H23 長寿科学研究者支援事業

骨再生を促進する因子の同定

再生再建医学研究部

(1) 構成員

部長 橋本 有弘

室長

組織再生再建研究室 下田 修義

細胞再生研究室 上住 円

流動研究員

永田 有希

越後谷 裕介

外来研究員

向 敦史

塩見 浩介

事務補助員

加藤 記代美

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

平成 17 年 3 月に橋本が部長として着任し、再生再建医学研究部を立ち上げた。その後、平成 17 年 3 月に下田が研究室長として、平成 18 年 1 月に上住（池本）が研究員として着任した（その後、細胞再生室長に昇任）。

研究部設立後の 2 年間は、研究基盤整備に予想を超える労力を費やす結果となった。平成 18 年度以降は、研究基盤整備を進めつつ、研究活動を軌道に乗せる努力を続けてきた。その結果、新設研究部としての方向性を示す研究成果が得られてきた。平成 22 年の独立法人化を挟んで、論文発表の段階での悪戦苦闘は続いているものの、棟センター病院および他機関との共同研究を論文として発表するなど、確実に成果はあがってきた。

当研究部は、空っぽの研究室を実験

可能な状態にすること、すなわち研究環境（インフラストラクチャー）を整備することからはじめねばならなかった。人間的にも財政的にも厳しい状況であったため、設立当初 2 年間の研究進捗状況は、けっして満足できるものではなかった。手探りでの船出であったが、「当たり前に行えることを確実に実行できて、はじめて独自の展開が可能になる」と考え、地道な努力を辛抱強く続けてきた。この方針は、今後も堅持したい。

当研究部設立後 2 年間は、一刻も早く研究を本格的に始動させるため、当研究部は、1 研究部 1 研究グループとして活動してきた。しかし、平成 19 年度からは、研究部長の推進する主要研究プロジェクトとは別に、下田室長が萌芽的研究を進めてきた。一方、再生再建医学研究グループと細胞再生研究室は、「筋再生プロジェクト」として実質ひとつの研究グループとして機能してきた。平成 23 年度からは、上住室長が代表研究者として長寿医療研究開発費を獲得するなど、室長レベル研究員の発展的独立を期待できる状況が整ってきた。そこで、当該研究部長は、研究部としての枠組みは保持しながらも、部室長がそれぞれ責任を持って 3 つの研究プロジェクトを独自に進めることを想定し、配慮してきた。すなわち、研究部長橋本の推進する、筋再生研究の臨床研究への発展をめざす「再生再建医学研究」、上住室

長の担当する、マウスをモデルとした「筋幹細胞の加齢変化研究」、下田室長が進めてきた、ゼブラフィッシュをモデルとした「加齢に伴うゲノムメチル化研究」である。下田室長、上住室長のプロジェクトは、未だ萌芽的研究段階にあり、平成 23 年度も論文発表に到らなかったのは、たいへん残念である。現時点では、研究者として独立するための「産みの苦しみ」だと理解したい。

平成 23 年度、当研究部は、以下のような研究項目について研究を進めてきた。

- ①高齢者および遺伝子性筋疾患患者由来ヒト筋細胞の初代培養および不死化細胞の解析
- ②遺伝子性筋疾患発症の分子機序の解析
- ③骨格筋細胞融合の分子機構の解析
- ④骨格筋幹細胞の加齢変化の解析
- ⑤加齢に伴うゲノムメチル化の解析

①～④が、本研究部の推進する研究プロジェクト（骨格筋幹細胞に着目した再生治療の開発をめざす研究プロジェクト）であり、今後も研究部の総力を挙げて発展を図る。④は、マウスをモデルとして上住室長が解析を担当してきたが、上述したとおり、独自の判断で研究を進めている。⑤については、下田室長の希望に基づき、平成 19 年度以降探索研究として実施してきた。

当センター病院（泌尿器科）および外部研究機関（国立がんセンター、理化学研究所、京都大学再生医学研究所、徳島文理大学、熊本大学、神戸学院大学など）との共同研究については、確実に研究成果が得られているので、論文発表などで結実させたい。

また、基礎（研究所）と臨床（病院）の連携による先端的治療法開発をめざし、当研究センター内に再生医療専用設備の整備を進めている。

再生再建医学研究グループ：

橋本有弘、向敦史、塩見浩介、永田有希、越後谷裕介

グルココルチコイドのヒト未分化筋細胞に対する作用の解明

グルココルチコイドは、ディシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)に対して、臨床的な効果が認められている唯一の治療薬である。グルココルチコイドは、最終分化細胞である筋線維に作用させると、筋萎縮を誘導する(ステロイド・ミオパチー)ことが知られている。一方、DMD に対しては、臨床的に筋萎縮の進行を遅延させる効果が認められている。しかし、その萎縮抑制効果は、永続的なものではなく、継続的に投与した場合でも、2 ヶ月から 1 年程度たつと、再び筋萎縮の進行をみることが知られている。すなわち、グルココルチコイドは、骨格筋に対して「筋萎縮の誘導」と「筋萎縮の進行抑制」という、正反対の作用を示す。前者の機構に関しては、分子レベルでの解析が進んでいる。一方、後者に関しては、未分化筋細胞に対する増殖促進効果および分化促進効果などに関して、矛盾した結果が報告されるにとどまっている。また、DMD と同じ遺伝子変異を持つマウス mdx には筋萎縮が見られないことから、マウスをモデルとした「筋萎縮抑制機構」の解明は進んでいない。

私たちは、グルココルチコイドの「筋萎縮の進行抑制」効果は、ステロイドが最終分化細胞(筋線維)ではなく、未分化筋細胞(筋サテライト細胞および筋前駆細胞)に作用した結果で

はないかと想定した。この仮説を検証するためには、従来研究では実現できなかった高い再現性を有する細胞レベルの解析系の導入が必須である。そこで、私たちは、独自に樹立した、高い増殖能と分化能を保持した、不死化ヒト未分化筋細胞を用いて、グルココルチコイドの作用機序を解析した。

単一細胞に由来する初代培養筋細胞クローン Hu5 (文献 1, 2, 3) に、レンチウィルスベクターを用いて、ヒト telomerase 遺伝子(hTERT)、変異型ヒト CDK4 遺伝子(CDK4R24C)、およびヒト cyclin D1 遺伝子を導入発現させることによって、不死化した(文献 4)。得られた不死化ヒト筋細胞クローンのひとつ Hu5/KD3 を、20%ウシ胎児血清-DMEM 培地で培養すると、細胞増殖は著しく低下する。BrdU を 6 時間取り込ませても、DNA 合成期の細胞を示す標識率は高々 10-15%であった。しかし、合成グルココルチコイド

methylprednisolone (Mepd) で刺激すると、標識率は 30%以上にまで増加した。すなわち、グルココルチコイドはヒト未分化筋細胞の増殖を促進することが示唆された。そこで、細胞増殖・細胞周期の調節因子の挙動を検討したところ、Mepd は癌抑制遺伝子産物 RB を不活性化することが明らかになった。RB の不活性化は、Mepd 処理 18 時間目から顕著となり、48 時間後では

さらに増強されていた。

次に、KD3 を Mepd 存在下で 6 日間培養した後、細胞数を定量したところ、ウシ胎児血清-DMEM 培地の 2 倍弱、増殖培地 pmGM の 30%以下にとどまった。この結果から、グルココルチコイドは、RB を不活性化することによって late G1 期における増殖停止を解除し、G1 期から S 期への進行を促進するが、RB に依存しない細胞周期過程の進行を促進することはできないと考えられる。

DMD 筋組織においては、筋繊維の壊死が誘因となって、炎症反応が惹起される。浸潤してきた免疫細胞から分泌される炎症性サイトカインおよび活性酸素に暴露されることによって、未分化筋細胞は、S 期に入る前の段階で増殖を停止するのではないかと考えられる。そのような組織環境下におけるグルココルチコイドの作用について、私たちは以下のような仮説を提唱する。

- ① グルココルチコイドは、ヒト未分化筋細胞に作用して、G1 期から S 期への進行を促進する。
- ② その結果、未分化筋細胞のプールサイズが増大することによって、筋再生は促進され、筋萎縮が抑制される。

この仮説を検証するため、今後、詳細に細胞周期を解析するとともに、DMD 由来ヒト未分化筋細胞の解析を行う予定である。

ここに示した研究内容は、以下に示す方々（敬称略）との共同研究である。
岡村 菊夫（国立長寿医療センター）
清野 透（国立がんセンター）

参考文献

1. Hashimoto, N, et al.
Immortalization of human myogenic progenitor cell clone retaining multipotentiality.
Biochem Biophys Res Commun 348(4): 1383-1388, 2006.
2. Wada, MR, et al.
Generation of different fates from multipotent muscle stem cells.
Development, 129(12): 2987-2995, 2002.
3. Hashimoto, N, et al.
Osteogenic Properties of Human Myogenic Progenitor Cells.
Mech Dev, 125 : 257-269, 2008.
4. Shiomi, K., et al.
Cdk4 and cyclin D1 allow human myogenic cells to recapture growth property without compromising differentiation potential.
Gene Therapy 18:857-866, 2011.

細胞再生研究室：上住 円

サルコペニアの予防・治療法の開発を目的とした老化骨格筋の再生環境悪化の原因究

サルコペニアは高齢者の転倒事故の主要な原因の一つであり、寝たきり人口の増加につながるため、解決すべき重要課題である。サルコペニアの原因は未だ解明されていないが、加齢に伴う筋再生能力の低下が一因であると考えられている。我々は実際に、老化マウスでは若齢マウスに比べ筋再生能力が顕著に低下していることを認めている。成体筋組織の再生は、骨格筋特異的な幹細胞である筋衛星細胞が担っているが、加齢に伴う筋衛星細胞自体の質の劣化より、骨格筋組織内環境の悪化が筋再生能力低下に寄与していることを明らかにしている。そこで、本研究では、加齢に伴う筋再生能力低下をもたらす骨格筋内の環境変化を明らかにし、サルコペニアの予防・治療法の開発へと発展させる。

具体的には、骨格筋の再生環境を調節する要素の1つとして、再生過程の骨格筋で作用するタンパク質（骨格筋組織に存在する因子および全身性の因子（血清））に着目し、これらの加齢に伴う変化を明らかにすることにより、老化骨格筋における再生環境悪化の原因を追求する。

本年度は、老化マウスと若齢マウスの再生過程骨格筋組織および血清を用いてサイトカイン抗体アレイ解析を実施し、骨格筋環境調節候補因子の探索を行った。

老化マウス（24ヶ月齢超）と若齢マウス（2-3ヶ月齢）の下肢骨格筋にCardiotoxin (CTX)を投与し、筋再生を誘導した。最も筋衛星細胞の増殖が活発なCTX投与3日後の骨格筋組織からタンパク質を抽出し、サイトカイン抗体アレイ(RayBiotech)解析を行った。また、老化マウスと若齢マウスから血清を分離し、サイトカイン抗体アレイ(RayBiotech)解析を行った。

再生過程骨格筋組織のサイトカイン抗体アレイ解析では、調べた144種類のサイトカイン関連因子のうち、若齢マウスに比べ、老化マウスで発現増加(1.5倍以上)するものとして、12種類を同定し、逆に発現減少(1.5倍以下)するものとして3種類を同定した。また、血清のサイトカイン抗体アレイ解析においては、老化マウスの血清で発現増加(1.5倍以上)するものとして、47種類を同定し、逆に発現減少(1.5倍以下)するものとして1種類を同定した。これらには、これまで老化によって変化することが知られていない新規の因子も含まれており、筋再生能力低下の原因となる候補因子としての期待がかかる。来年度以降、同定された因子の筋再生に及ぼす影響を追求することで、サルコペニアの原因解明と予防法の開発を目指す。

組織再生再建研究室：下田修義 加齢に伴うエピジェネティック変化の研究

はじめに

高齢者に見られる組織・器官の生理的機能の低下の度合いを反映しうるバイオマーカーがあれば高齢者疾患の発症前診断に役立てることができる。さらにそのバイオマーカーを基にして老化メカニズムの一端を解明できれば、高齢者の生理機能低下を予防、回復させることが可能になるかもしれない。しかしこれまで脊椎動物の老化の度合いを測るバイオマーカーは見つかっていなかった。古くにエピジェネティクスの一つ、DNA のメチル化の減少と老化との関連が指摘されていたが、その後研究は進展していなかった。そこで私は加齢に伴うメチル化レベルの変化をゼブラフィッシュにおいて解析し、これまでの研究からゼブラフィッシュゲノムにおいて、遺伝子内、それも最近「CpG アイランドショア」と名付けられた、限られた領域が加齢依存的に低メチル化することがわかり、DNA メチル化が少なくとも魚類においてエイジングのバイオマーカーになり得ることが確認できた。

結果及び考察

本年度は、加齢に伴い CpG アイランドショアにおこるメチル化の低下が遺伝子発現に与える影響を調べた。1ヶ月齢、3ヶ月齢、24ヶ月齢（各

月齢雄雌2匹ずつ）のゼブラフィッシュ組織から RNA を抽出し、まず定量的 PCR 法により EF1 α 1 と α 2 の発現量を調べた。その結果、メチル化の加齢変化がなかった EF1 α 1 においてはほとんど発現量の変化が見られなかったのに対し、メチル化の減少した EF1 α 2 は加齢に伴い発現量が増加することが明らかになった。この結果は加齢による CpG アイランドショアの低メチル化に伴い遺伝子の発現量が増加する可能性を示唆した。一方、もともと EF1 α 2 の発現が見られない肝臓や脳において、エイジングによる低メチル化で発現が異所的に生じることはなかった。この結果から CpG アイランドショアの低メチル化は遺伝子の発現により誘導されるわけではないことを示した。最近ヒトのゲノムでも加齢に伴い CpG アイランドショアでメチル化が変動すること、CpG アイランドショアでメチル化変動と発現変化が報告されたことから、ゼブラフィッシュの加齢依存的なメチル化変動がヒトエピゲノムの加齢変化の仕組み、その結果を理解する上で役立つと考えられた。

参考文献

下田修義：哺乳動物の加齢に伴う DNA メチル化の変動.

基礎老化研究, 4 : 27-37, 2011

研究業績（再生再建医学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Shiomi, K., Kiyono, T., Okamura, K., Uezumi, M., Goto, Y., Yasumoto, S., Shimizu, S. and Hashimoto, N. (2011)

Cdk4 and cyclin D1 allow human myogenic cells to recapture growth property without compromising differentiation potential

Gene Therapy 18:857-866.

2. 総説

なし。

3. 著書

なし。

4. その他、新聞・報道等

なし。

5. 特許申請、取得状況

なし。

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

橋本有弘、塩見浩介、永田有希、向敦史、上住円、岡村菊夫
自己筋幹細胞を用いた高齢者の尿失禁に対する再生治療の開発
第 99 回日本泌尿器科学会総会シンポジウム
2011 年 4 月 25 日、名古屋

橋本有弘

転倒防止研究会 第 8 回研究集会

サルコペニア発症における筋再生システムの役割解明をめざして
～骨格筋幹細胞生物学からのアプローチ～

2011 年 10 月 2 日、東京

上住 円

サルコペニアの原因解明を目的とした骨格筋幹細胞の加齢変化の解析.

徳島大学医学部生体栄養学分野特別講演会, 12 月 1 日, 徳島

2. 国際学会発表

Shiomi, M. and Hashimoto, M.

Immortalization of Human Myogenic Cells from Healthy and Diseased Muscles
Without Compromising Differentiation Potential

Cold Spring Harbor Asia and ISSCR Conference: Cellular Programs and
Reprogramming

Shuzo, China, October 24-28, 2011

Hashimoto, N., Nagata, Y., and Shiomi, K.

Immortalized Human Myogenic Cells Derived From Muscle Satellite Cells: New Cell
Models Of Neuromuscular Diseases

BIT Life Sciences'4th Annual Congress of Regenerative Medicine and Stem Cell
Beijing, China, November 11-13, 2011

Nakashima, K., N. Hashimoto, N., Kato, C., Song, S.-Y.

Quantitative analysis of gene expression at cellular-scale using laser capture
microdissection and real-time PCR

Society for Neuroscience, Washington, September 2011.

Ikemoto-Uezumi M. Uezumi A. Tsuchida K. Fukada S. and Hashimoto N._

Age-related changes in prospectively isolated muscle satellite cells.

Keystone Symposia, The Life of a Stem Cell: From Birth to Death.

March 13, 2012. Resort at Squaw Creek, Olympic Valley, California, USA.

3. 国内学会発表

向敦史、橋本有弘

骨格筋細胞融合における M-カドヘリンの動態制御機構の解明

第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 14 日、横浜

塩見浩介、橋本有弘

グルココルチコイドのヒト筋細胞への増殖促進作用

第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 14 日、横浜

永田有希、清野透、後藤雄一、橋本有弘

DMD 由来不死化筋細胞における自己分泌因子の発現解析

第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 14 日、横浜

下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる 2 種類の加齢変化

第 34 回日本分子生物学会年会 2011 年 12 月 14 日 横浜

下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる 2 種類の加齢変化

日本エピジェネティクス研究会、平成23年5月19 熊本

下田修義、井澤俊明、吉澤明生、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの体細胞ゲノムに生じる 2 種類の加齢変化

日本基礎老化学会 、平成23年6月16日、東京

4. その他、セミナー等

橋本有弘

骨格筋幹細胞を用いた再生治療法開発のための基礎的研究

大分大学医学部泌尿器科学講座、3 月 12 日、大分。

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

橋本有弘（分担）145 万円

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合）

高齢者における加齢性筋肉減弱現象（サルコペニア）に関する予防対策確立のための包括的研究

橋本有弘（分担）200 万円

厚生労働科学研究費補助金（政策創薬総合）

ヒト組織・細胞の研究資源としての高度化と公共ヒト組織・細胞バンクの利用促進に関する研究

2. 文部科学省

橋本有弘（代表）220 万円

科学研究費助成事業（基盤研究 C）

ヒト骨化性筋炎は、幹細胞病か？：変異 A L K 2 遺伝子による筋幹細胞の骨分化誘導

3. 財団、その他

国立精神・神経疾患医療研究センター

橋本有弘（分担）250 万円

精神・神経疾患研究開発費.

筋ジストロフィーに対するトランスレーショナル・リサーチ

口腔疾患研究部

(1) 構成員

部長 松下 健二

室長

口腔機能再生研究室 中島 美砂子

口腔感染制御研究室

流動研究員

今林 貴代美

磯田 竜太郎

村上 真史

特任研究員

庵原 耕一郎

中村 博幸

外来研究員

多田 浩之

萩原 真

研究生

石坂 亮

山本 翼

江場 久哲

竹内 教雄

堀部 宏茂

林 勇輝

宮下 俊郎

小松 寿明

杉浦 進介

加藤 佳子

石田 直之

谷川 順美

研究補助員・事務補助員

阿部恵梨子

高見 沙織

富永三千代

長井 綾乃

神谷 美佐麻

新井 みづほ

加藤 恵美

廣川 順子

土屋 由加子

小林 かおる

小暮 宏実

坂本 成美

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

当研究部は、口腔感染制御研究室と口腔機能再生研究室の2室で構成されており、総勢33の構成員で研究活動を行っている。当研究部では、高齢者の歯の喪失の問題を血管生物学的、細菌学的、免疫学的、そして再生歯学的アプローチにより総合的、統合的に解決することを目指している。

部長研究グループは、歯周病と心血管病や糖尿病との因果関係を明らかにする研究を行い、歯周病原菌 *Porphyromonas gingivalis* が血管内皮細胞上の E-selectin 分子と結合し、動脈硬化巣に定着すること、また同菌が歯肉上皮細胞に侵入する際の Rab5、ICAM-1 の重要性を示した。また本年度、九州大学大学院に連携講座を設置した。さらに、東海地区の大学・企業と連携し、歯科用チタンメスの開発や動脈硬化早期診断装置の開発等、産学官で協力して研究開発を行なっている。

口腔機能再生研究室：中島美砂子, 庵原耕一郎, 村上真史, 中村博幸 歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生に関する研究

歯髄幹細胞移植による歯髄再生治療の臨床研究を行うため「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて、以下の研究および準備を行った。まず、血管新生・神経再生能に優れたヒト歯髄幹細胞を新規分取法にて分取するための最適条件を決定した(1)。

次に、イヌの標準作業手順書

(Standard Operation Procedure、SOP)を改変し、診療室からGMP準拠細胞加工施設へヒト抜去歯を輸送し、閉鎖系のアイソレータ内で細胞を採取・増幅、保存し、細胞を診療室に輸送し、移植する一連のSOPおよび臨床研究実施計画書プロトコルを作成した。また、人為的ミス防止・汚染防止・品質保証のGMPの三原則に基づき、SOPにしたがって加工製造されたヒト新規分取法による歯髄幹細胞の品質規格・評価基準を設定し、歯髄幹細胞の品質検査、安全性・安定性試験を行った。すなわち、無菌試験・エンドトキシン試験陰性、および長期継代による染色体異常・核型異常がないこと、がん化がみられないこと、12代まで培養しても形質の変化はなく安定であることを明らかにした。さらに、アイソレータ内でSOPに基づきイヌの歯髄幹細胞を製造加工し、イヌの抜髄後の根管に自家移植したときの非臨床試験の安全性試験および有効性試験の結果を得た。すなわち、14日後、血管と神経を伴った歯髄が再生され(図)、6ヶ月後では、歯冠部に厚い被蓋象牙質がみられた。さ

らにX線では根尖部の閉鎖がみられ、電気診断装置にて歯髄が生活していることを確認した。また、安全性試験として、自家移植4週間後、移植に起因する異常はみられなかった。

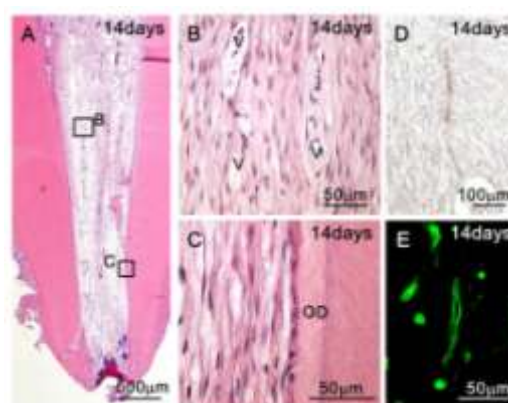


図 歯髄幹細胞移植による抜髄後歯髄再生
A：低倍 B：高倍 歯髄組織 v 新生血管
C：高倍 OD 象牙芽細胞 D：PGP9.5 染色
E：BS-1 lectin 染色

以上の結果により、不可逆性歯髄炎を対象疾患として、不用歯をもつ患者に対して、「歯髄炎における抜髄後歯髄再生」の臨床研究の実施計画書を提出し、機関の倫理審査委員会の承認を得た。現在、厚生労働省にヒト幹細胞臨床研究実施計画書を申請中であり、今後、厚生科学審議会の答申、審査委員会の承認を得て、臨床研究を開始する予定である。

参考文献

1. 中島美砂子ら: 幹細胞膜分離器, 膜分取培養キット, およびこれを用いた幹細胞分取方法 特願 2011-075861
PCT/JP2012/058637

研究業績（口腔疾患研究部）（H23 年度）

I. 論文発表

1. 原著

Murakami M, Imabayashi K, Watanabe A, Takeuchi N, Ishizaka R, Iohara K, Yamamoto T, Nakamura H, Nakashima M:

Identification of novel function of vimentin for quality standard for regenerated pulp tissue.

J Endod 2012 Jul;38(7):920-6.

Ishizaka R, Iohara K, Murakami M, Fukuta O, Nakashima M,

Regeneration of dental pulp following pulpectomy by fractionated stem/progenitor cells from bone marrow and adipose tissue.

Biomaterials 33(7):2109-2118,2012.

Yamamoto T, Murakami M, Ishizaka R, Iohara K, Kurita K, Nakashima M:

Identification of thyrotropin-releasing hormone (TRH)-degrading enzyme as a biomarker for dental pulp tissue.

Dentistry 2(1):114,2012.

中島美砂子、庵原耕一郎:

歯髄幹細胞を用いた臨床研究を目指した細胞加工施設への歯の輸送法の確立

日本歯科保存学雑誌 55(4), 2012. (in press)

Sugiura S, Ishihara Y, Komatsu T, Hagiwara M, Tanigawa N, Kato Y, Mizutani H, Kawahara K, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K:

Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of HMGB1.

Shock 36:494-500, 2011.

Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, Watanabe A, Nabekura J, Ito M, Matsushita K, Nakamura H, Nakashima M:

Complete Pulp Regeneration After Pulpectomy by Transplantation of CD105+ Stem Cells with Stromal Cell-Derived Factor-1.

Tissue Eng Part A. 17(15-16): 1911-1920, 2011.

Hagiwara M, Shinomiya H, Kashiwara M, Kobayashi KI, Tadokoro T, Yamamoto Y:

Interaction of activated Rab5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells.

Biochem Biophys Res Commun 407:615-619, 2011.

Nakashima M, Iohara K:

Regeneration of dental pulp by stem cells.

Adv. Dent Res 23(3):313-319, 2011.

中島美砂子、庵原耕一郎:

歯の健康維持・延命化をめざした歯科再生医療による新しい歯・歯髄炎治療法の開発.

日本歯科保存学雑誌 54(3):157-161, 2011.

中島美砂子、庵原耕一郎:

歯髄の再生治療と高齢者歯科への展望.

医学のあゆみ「老年医学・高齢者医療の最先端」 239(5),467-472, 2011.

江場久哲、庵原耕一郎、立花克郎、鈴木一吉、堀場直樹、中村洋、中島美砂子:

超音波とナノバブルを用いた薬剤導入による新しい根管内無菌化法の開発.

日本歯科保存学雑誌 54(6): 432-441, 2011.

2. 総説

松下健二 :

歯周病と炎症

The bone 25 415-420, 2011.

3. 著書、Chapters

Nakashima M, Huang G. T. J:

Pulp and dentin regeneration. Section V: Stem cells and craniofacial tissue bioengineering. Stem cells in craniofacial development, regeneration and repair. Edited by Irma Thesleff and George T-J Huang.

Wiley-Blackwell, John Wiley & Sons. 2012. (in press)

Tanigawa N, Takeda Y, Sunghwa F, Ninomiya M, Hagiwara M, Koketsu M, Matsushita K:

Morrisoniside derivative regulates E-selectin expression in human endothelial cells.

Interface Oral Health Science 161-163,2011

杉浦進介, 石原裕一, 小松寿明, 萩原真, 水谷大樹, 加藤佳子, 野口俊英, 松下健三 :

バルプロ酸は HMGB1 の能動放出を誘導して、エンドトキシンショックに対する感受性を高める

エンドトキシン研究 14 57-60, 2011.

4. その他

石坂亮、庵原耕一郎、村上真史、中村洋、福田理、中島美砂子 :

イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較
デンツプライ賞, 2011/11 第 49 回日本小児歯科学会

5. 新聞・報道,等

6. 特許申請、取得状況

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎、山田和正、島垣昌明、長部真博

発明の名称:幹細胞膜分離器、膜分取培養キット、およびこれを用いた幹細胞分取方法

出願年月日:2011 年 3 月 30 日

出願番号：特願 2011-075861

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター

PCT 出願：2012 年 3 月 30 日

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎

発明の名称：非抜歯根管充填材及び非抜歯による歯組織再生方法

出願年月日：2009 年 9 月 11 日

出願番号：特願 2009-210441 （出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団）

出願年月日：2010 年 9 月 13 日

出願番号：PCT 2010-005536

出願人：国立長寿医療研究センター

2012 年 3 月 12 日 （13/395374 米国移行）

（10815152.3 欧州移行）

（201080040308.9 中国移行）

発明者:中島美砂子、庵原耕一郎

発明の名称:間葉系幹細胞を含んでなる根管充填材及びこれを用いた歯組織再生方法

出願年月日:2011年2月28日

出願番号:特願 2011-042862

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター

PCT 出願:2012年1月31日

出願番号:PCT/JP2012/052155

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター

発明者:中島美砂子、立花克郎

発明の名称:歯科用超音波薬剤導入システム及び歯科用超音波導入方法

出願年月日:2009年12月16日

出願番号:特願 2009-285068

特開:2011年7月28日

特開番号:2011-143242

出願人:財団法人ヒューマンサイエンス振興財団、福岡大学

出願番号:PCT/JP2012/058637

出願人:独立行政法人国立長寿医療研究センター、東レ株式会社

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

中島美砂子:

シンポジウム「歯髄再生による新しい歯内治療法の臨床研究に向けて」

第38回福岡歯科大学学会総会 2011/12/11, 福岡

中島美砂子:

「歯髄再生による新しい歯内治療法の開発」

大阪歯科大学大学院 50 周年記念講演会 2011/9/8, 大阪

中島美砂子:

シンポジウム「歯髄再生療法による歯髄炎治療法の未来像」

第32回日本歯内療法学会学術大会(The 9th KAE-JEA Joint Meeting) 2011/7/31, 長崎

松下健二:

老年期、衰退期を想定した歯科医学・医療と QOL

第12回抗加齢歯科医学研究会 2011/7/18, 東京

中島美砂子：

岐阜大学再生医科学セミナー「歯髄幹細胞を用いた歯髄再生」

岐阜大学大学院医学系研究科 2011/6/29, 岐阜

松下健二：

口腔の健康と認知機能の関連性

鹿児島大学歯学部中部支部同窓会講演会 2011/6/19, 岐阜

中島美砂子：

教育研修会「歯髄幹細胞の歯科的応用」

第65回日本口腔科学会学術集会 2011/4/20, 東京

2. 国際学会発表

Kawashima N, Takimoto K, Koizumi Y, Yamamoto M, Zhou M, Suzuki N, Nakashima M, Suda N :

KACD.:Down-regulation of Inflammatory Mediator Synthesis from macrophages by MMP3, Kim Koo Museum, November 11-12 2011. Seoul

Nakashima M :

COMPLETE PULP REGENERATION BY TRANSPLANTATION OF DENTAL PULP STEM CELLS.

ISSCR 9th Annual Meeting. June 16, 2011. Toronto, Ontario Canada

Sakashita R, Watanabe K, Hamada M, Matsushita K, Nishitani M, Nishihira T :
A MULTIDISCIPLINARY COMMUNITY CARE PROGRAM FOCUSING ON ORAL HEALTH.

The International Council of Nurses (ICN) 2011, May 5, 2011, Malta

3. 国内学会発表

辺見浩一、新井淳子、川島伸之、市野瀬志津子、鈴木孝尚、山下直也、立花克郎、中島美砂子、須田英明：

「ナノバブル処理を行った Enterococcus Faecalis の走査型電子顕微鏡による観察」第4回超音波分子診断治療研究会 2012/3/3 福岡

多田浩之,島内英俊,松下健二：

Porphyromonas gingivalis ジンジパインによるヒト歯肉上皮細胞のアレルギー誘導性サイトカインの発現機構

第17回日本エンドトキシン・自然免疫研究会 2011/12/10, 西宮

萩原真,杉浦進介,小松寿明,加藤佳子,多田浩之,磯田竜太郎,石田直之,小林かおる,
谷川順美,松下健二 :

Rab5 と vinculin 依存的なエンドサイトーシスの解析

第 34 回日本分子生物学会年会 2011/12/10, 横浜

石坂亮,庵原耕一郎,村上真史,中村洋,福田理,中島美砂子 :

「イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較」

第 49 回日本小児歯科学会 2011/11/28, 岩手

江場久哲,中島美砂子,庵原耕一郎,立花克郎,中田和彦,堀場直樹,中村 洋 :
「新しい根管内無菌化法の開発」

第 10 回日本超音波治療研究会 2011/11/26, 東京

堀部宏茂,庵原耕一郎,村上真史,竹内教雄,石坂 亮,栗田賢一,中島美砂子 :

「ヒト歯髄幹細胞の特徴化の中高齢者・若年者による比較検討」

第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会 2011/10/20, 大阪

石坂亮,庵原耕一郎,村上真史,中村洋,福田理,中島美砂子 :

「イヌ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の抜髄後根管内移植による歯髄再生能比較」

第 135 回日本歯科保存学会 2011 年度秋季学術大会 2011/10/20, 大阪

辺見浩一,川島伸之,鈴木孝尚,山下直也,立花克郎,中島美砂子,須田英明 :
「低濃度次亜塩素酸溶液にナノバブルを併用した新しい根管洗浄法の開発」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/10, 東京

江場久哲,中島美砂子,庵原耕一郎,立花克郎,中田和彦,堀場直樹,中村 洋 :
「超音波とナノバブルを用いた薬剤導入による根管内無菌化」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

石坂亮,庵原耕一郎,古賀豪,福田理,中村洋,中島美砂子 :

「ブタ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞の歯髄再生能の比較」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

山本翼,堀部宏茂,庵原耕一郎,中島美砂子 :

「歯髄特異的分子マーカーとしての TRH-DE 有用性の検討」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

今林貴代美,庵原耕一郎,渡邊 淳,石坂 亮,中村 洋,中島美砂子 :

「歯髄組織再生における vimentin の作用」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

尾関伸明、折本 愛、川合里絵、田中 毅、庵原耕一郎、中島美砂子、中田和彦、中村 洋：

「万能性幹細胞と歯髄細胞における炎症性サイトカイン誘導 MMP-3 の役割」

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会 2011/6/9, 東京

瀧本晃陽、川島伸之、小泉 悠、山本弥生子、須田英明、中島美砂子：

「LPS 刺激下におけるマクロファージの炎症性メディエーター産生に対する MMP-3 の影響」 第 32 回日本炎症・再生医学会 2011/6/3, 京都

加藤佳子,杉浦進介,小松寿明,石原裕一, 野口俊英,松下健二：

「歯周病関連細菌 Porphyromonas gingivalis の歯肉上皮細胞への侵入機構の解明」

第 54 回春季日本歯周病学会学術大会 2011/5/27, 福岡

江田廉,渡會展之,太田拓,重原伸彦,梶田晃司,宮本義孝,千葉敏雄：

「超音波照射による微小気泡 SonazoidR の凝集サイズ制御のための実験的検討」

日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011/5/27, 東京

渡會展之,江田廉,重原伸彦,梶田晃司,宮本義孝,千葉敏雄：

「超音波照射による既形成微小気泡凝集体のサイズ調整に関する実験的検討」

日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011/5/27, 東京

萩原真,小松寿明,杉浦進介,加藤佳子,谷川順美,松下健二：

「エンドサイトーシスが関与する誤嚥性肺炎の発症機序に関する研究」

第 65 回 日本栄養・食糧学会大会 2011/5/14, 東京

4. その他、セミナー等

松下健二：

自然炎症としての歯周病の病因論

九州大学歯学大学院セミナー 2011/12/16, 福岡

松下健二：

血管炎症と歯周病

北海道大学歯学部口腔生化学特別講義 2011/12/1, 札幌

松下健二：

血管炎症と免疫学

東北大学歯学部口腔微生物学分野特別講義 2011/11/14, 仙台

松下健二 :

老年期、衰退期を想定した歯科医学・医療と QOL

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長寿口腔科学講座講義 2011/8/17, 鹿児島

松下健二 :

血管炎症と血管内皮のエキソサイトーシス

北海道大学歯学部大学院セミナー 2011/6/29, 札幌

松下健二 :

血管炎症と血管内皮のエキソサイトーシス

広島大学歯学部免疫学特別講義 2011/6/16, 広島

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

松下健二, (分担) 100 万円

長寿科学総合研究事業

介護予防の効果検証のための研究－長期コホート研究によるリスク評価と介入研究による検証

松下健二, (分担) 200 万円

再生医療実用化研究事業

歯科再生医療拠点を活用した次世代型歯周組織再生療法の開発

2. 文部科学省

松下健二, (代表) 400 万円

科学研究費補助金 基盤研究 (B)

エンドサイトーシス制御を基盤とした新しい感染制御法の開発

松下健二, (代表) 120 万円

科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究

機能性バイオナノ粒子を応用したエキソサイトーシス制御による歯周病治療の戦略

松下健二, (分担) 20 万円 (総額 1,729 万円)

科学研究費補助金 基盤研究 (B)

高齢者の口腔・摂食機能向上を促す地域支援ヘルスプロモーションモデルの構築

中島美砂子 (代表) 320 万円 (総額 350 万円)

科学研究費補助金 基盤研究(B).

iPS 細胞を用いたバイオ歯移植による革新的う蝕治療法の基盤研究開発

中島美砂子 (分担) 45 万円

科学研究費補助金 基盤研究(C).

歯髄幹細胞を用いた新しい末梢神経麻痺の根治的治療法の開発

庵原耕一郎 (代表) 100 万円

科学研究費補助金 若手研究 (B) .

幹細胞遊走因子による歯髄再生治療法の開発

中村 博幸 (代表) 100 万円

科学研究費補助金 基盤研究(C).

口腔癌幹細胞と癌の微小環境 (ニッチ) における MMP および ADAM の役割検討

中島美砂子 (分担) 100 万円

科学研究費補助金 基盤研究(B).

安定型マトリックスメタロプロテアーゼ 3 を用いた新しい歯髄炎治療薬の開発

3. 財団、その他

中島美砂子 (代表) 46,238,400 円

JST 科学技術振興調整費

歯延命化を目指す歯髄再生実用化の隘路解消

松下健二, (分担) 160万円

戦略的基盤技術高度化支援事業

生体適合性材料 (チタン合金) のマイクロフォーミングによる鍛流線刃先を強化した医療用メスの開発

松下健二, (分担) 200万円

「知の拠点」重点研究プロジェクト

脳・心臓・血管系等に関連する生体情報を無侵襲・低侵襲で継続的に計測するための高感度な計測技術とデバイスの開発

老化機構研究部

(1) 構成員

部長 丸山 光生

室長

代謝研究室 山越 貴水

免疫研究室 直江 吉則

流動研究員

坂部 勇

原田 種展 (5月～)

外来研究員

本多 三男

赤津 裕康

客員研究員

丸山 直記

山田 潤

島田 順一

研究生

芦田 欣也

片野 諭

嶋田 貴志

武藤 俊亮

研究参加

勝見 章

研究補助員・事務補助員

早川 朋子

木村 広美

菊池 エミ

久保久美子

原 恵子

戸川 記衣

土屋由加子

横田 智子 (11月～)

金丸美由紀 (11～2月)

松元 由起 (11月～)

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

老化のメカニズムについて分子、細胞、組織、個体レベルで研究を進め、今年度は具体的に以下のような成果を示すことができた。①高齢者に重篤な影響を及ぼすことが知られているインフルエンザウイルスによる感染に対する Zizimin2 の役割を Ziz2 KO マウスを用いたウイルス感染における生存率や症状の重篤化を解析することで、ウイルス感染と生体防御における Zizimin2 の役割を検討した。②細胞老化関連遺伝子 TASRH においては発現低下による個体老化との関連あるいは癌発症の分子メカニズムをさらに解明していく過程で、p53 によって誘導される細胞老化やアポトーシスに関与していることが分かった。③代謝研究室では組織幹細胞の機能低下が導くとされる組織恒常性維持機構の破綻に関する分子メカニズムの研究としては、Bmi1 遺伝子欠損マウスと細胞老化の誘導に深く関与することが知られている p16 可視化マウスとを掛け合わせることで唾液腺において p16 の発現が著しく高くなることを明らかにできた。④免疫研究室では ThPOK により発現が抑制される標的遺伝子を T 細胞特異的に発現するトランスジェニックマウスの表現型解析から CD40L 発現低下ならびに IL-4 産生減少等の CD4⁺ヘルパーT 細胞の機能が著しく低下していることを見出した。

部長グループ：丸山光生、坂部勇、嶋田貴志、芦田欣也、早川朋子
○ 加齢に伴う免疫機能低下の分子機構の解明に関する研究

研究目的と背景

近年、獲得免疫系、自然免疫系に加えて、腸管免疫系（腸内フローラと自己免疫疾患、生活習慣病、感染症を含む各種疾患との関連性）が注目されており、加齢に伴う免疫機能低下においても腸内フローラの変化を含めた免疫動態を客観的に評価し、その予防や賦活化に有効な方策を検討していくことで感染症に対する免疫力賦活化や栄養介入による生体防御機能の改善を図ることを目的としている。こうした試みは政策的にも介護負担の軽減につながり、今後、間接的に在宅医療の推進を図れる等、健全な高齢化社会を築く上でも不可欠な研究として位置づけられる。

研究結果と考察

新規グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) であり、T 細胞依存的抗原刺激後のマウス脾臓胚中心成熟 B リンパ球で高発現する免疫老化関連遺伝子として我々が同定した Zizimin2 (Ziz2) 遺伝子の分子機能を解明する過程で、23 年度は Ziz2KO マウスを用いた個体レベルでの免疫応答について、Ziz ファミリー遺伝子の機能的補完の可能性、T、B リンパ球の質や量的な変化、あるいは獲得免疫系における抗原刺激後の免疫グロブリン産生等の解析に加え、高齢者に重篤な影響を及ぼすことが知られているインフルエンザウイルスによる感染に対する生体防系と Ziz2 との関連についても検討しはじめた。具体的には Ziz2KO マウ

スまたは野生型 (WT) マウスに、PBS で希釈したインフルエンザ A ウイルス (A/PR/8/34 (H1N1)) 1000 pfu あるいは 100pfu/head をイソフルラン麻酔下で経鼻的に投与した。その後、ウイルス感染後の体重変化及びマウス生存率を観察し、インフルエンザウイルス感染後の症状の重篤化や惹起される炎症に対する Ziz2 の関与を検討・評価した。また、Ziz2KO マウスに関しては、10 日間の観察後、各個体の肺胞洗浄液を採取し、肺組織における免疫担当細胞の割合を定量評価し、インフルエンザウイルス感染後の生体防御反応の動向を解析した。加えて、肺胞洗浄液内の好中球集団の解析を行う事で、ウイルス感染後の自然免疫応答に対する Ziz2 の役割について検討を行った。またスギ花粉アレルゲンに対する感作、惹起において Ziz2KO マウスは野生型対照マウスに比べてアレルゲン誘発の総白血球および好酸球数が低下したことから、Ziz2 はアレルゲンに対する好酸球遊走、集積にも関与する可能性を示唆できた。一方で、今年度から老齡ラットをプレ・プロバイオティクスの投与した流動食で一定期間飼育後、腸内細菌叢および腸内発酵の変化を解析すると共に、腸管を中心とした臓器と T 細胞系を中心とした免疫担当細胞での遺伝子・蛋白質の発現変化および獲得免疫指標、自然免疫指標の変化を解析することにより、プレ・プロバイオティクス投与による栄養管理と生体防御機能調節のメカニズムを明らかにする研究もスタートさせた。

部長グループ：丸山光生、原田種展、武藤俊亮

○ 細胞老化関連遺伝子 TARSH の機能解析に関する研究

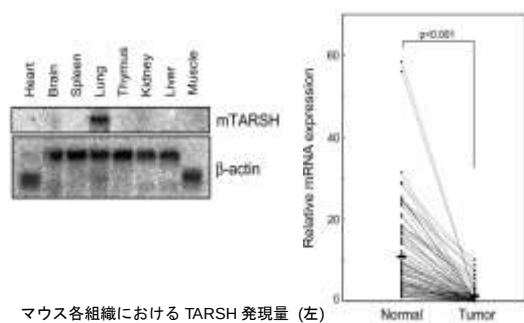
研究目的と背景

私たちの体を構成する細胞の分裂回数には寿命があり、細胞老化と呼ばれる不可逆的な増殖停止状態に陥ることが知られている。この増殖停止には細胞が生体内外で酸化ストレス、あるいはカルチャーショックといった過酷な環境に曝されることによるストレスも深く関与することが明らかになり、細胞老化は生体内においてはがん化の危険性を回避する癌抑制機構の一端としても捉えられてきた。我々は老化期特異的発現を指標にした網羅的解析等によって同定した老化関連遺伝子の機能について、分子・細胞レベルから個体レベルまで基礎的な解析を進めており、こうした遺伝子を手がかりに生体が兼ね備えている普遍的な老化機構について解明を目指している。本研究では個体老化との関連も含め、マウス胚性繊維芽細胞 (MEFs) の継代培養から細胞老化早期に一過的に強発現する細胞老化関連遺伝子として同定した TARSH (target of NESH/Abi3bp) タンパク質の癌抑制メカニズムにおける役割を明らかにし、個体老化を絡めた生体内での生理的意義を議論する。

研究結果と考察

TARSH タンパク質は、低分子量 G タンパク質として知られる Rac 依存的な重合反応に関与する NESH の SH3 ドメインに結合する分子である

ことが明らかにされたほか、これまでに、ヒト TARSH 遺伝子は肺癌や悪性甲状腺癌患者で顕著な発現低下を示すこと、さらにマウス TARSH 遺伝子は胚性繊維芽細胞における細胞老化で一過的な発現上昇を示すことから、がん化および細胞老化の双方に深く関与している可能性が示唆されている。実際に我々もこれまでにレトロウイルスシステムにより TARSH-ノックダウンベクター (sh-TARSH) を導入した NIH3T3 細胞あるいは MEF 細胞を用いて、TARSH タンパク質の発現抑制とゲノムの不安定化、細胞分裂、細胞周期調節機構における機能解析を行い、TARSH タンパク質がゲノムの安定性を監視するチェックポイントとして機能している可能性を示唆してきた。今年度は TARSH ノックアウトマウスの系統樹立が完了した。表現型はホモ個体も胎生致死でなく、今後はマウス個体を用いての発癌機構との関連および KO マウス由来 MEF 細胞を用いてのこれまで TARSH の機能解析を進めていく。



マウス各組織における TARSH 発現量 (左)

腫瘍組織における TARSH の発現低下(右)

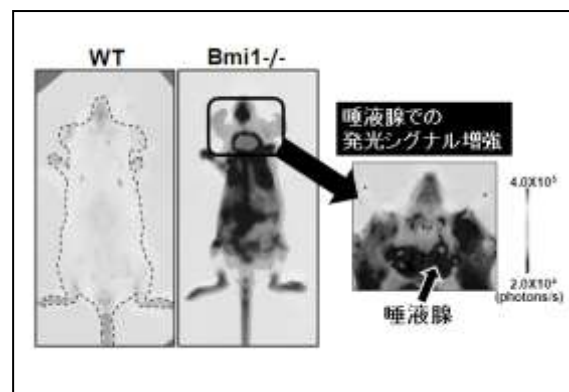
代謝研究室：山越貴水，片野諭，木村広美

○ 唾液腺ホメオスタシス維持機構の破綻に関する研究

超高齢化社会を迎えた日本の医療の課題の一つは、老化関連疾患発症の機序解明と発症機序に基づく疾患の防御・克服である。老化関連疾患の発症原因の一つとして、組織幹細胞の機能低下による組織恒常性維持機構の破綻が挙げられる。当研究室では組織幹細胞の機能低下メカニズムの解明を目指して、個体老化の基礎機構として働く可能性が指摘されている細胞老化の誘導に極めて重要な役割を果たす p16 の発現を指標とした生体内イメージングによる解析を行ってきた。ポリコーム複合体の一つとして知られる Bmi1 は幹細胞の未分化性や増殖性の維持において非常に重要であると同時に、p16 の発現を負に制御していることが知られている。そこで、Bmi1 遺伝子欠損マウスと p16 イメージングマウスとを掛け合わせて Bmi1 が生体内のどこで p16 の発現を抑制しているかを調べた。その結果、口腔内へ唾液を分泌する役割のあることが知られている唾液腺において p16 の発現レベルが著しく高くなることを見出した（図 1）。またこの時、唾液分泌量が減少することも分かった。

そこで次に、野生型マウスが自然に加齢した場合においてもこの現象が観察されるかどうかを検討した結果、老齢マウスにおいても唾液分泌量が減少することが分かった。ヒトにおいても高齢者では唾液量が減少することで口腔乾燥症（ドライマウス）を発症したり、摂食嚥下機能を低下させるなど高齢者に様々な問題を引き起こしている。これらのことから、唾液分泌量の減少は老化に伴う機能不全の一つと考えられる。現在、唾液腺組織の幹細胞機能が加齢に伴い衰えていくこと、またその詳細な分子機構について解析を進めている。

図 1 Bmi1 遺伝子欠損マウスにおける唾液腺での p16 の上昇



免疫研究室：直江吉則

○ ヘルパーT細胞分化ならびに機能発現に関する研究

肺炎等の感染症は高齢者にとって脅威であり、これは高齢者の免疫が加齢に伴いが低下し、インフルエンザ、緑膿菌および肺炎球菌等の感染症に対する抵抗力が減弱するためと考えられている。加齢に伴う免疫力低下は免疫系が大きく変化することからと考えられており、その変化として免疫細胞のT細胞、B細胞、NK細胞、マクロファージや顆粒球等の細胞数ならびに増殖能が減少することが報告されている。一方、T細胞の総細胞数が加齢によって変化しないことも報告されている。このことは加齢に伴うT細胞の活性低下は、細胞数の減少によるものではなく、T細胞機能そのものが低下していることを示唆している。しかしながら、その機能低下の研究は多くの成果が得られていないのが現状である。これは、T細胞機能がどのような機序によって発揮されるか詳細な分子メカニズムが明らかになっていないため、このことが加齢に伴う免疫機能低下の機序解明を困難にしている。

T細胞は大きくCD4⁺ヘルパーT細胞とCD8⁺細胞障害性T細胞に分類され、共通の前駆細胞であるCD4⁺CD8⁺ダブルポジティブDP細胞より分化する。近年、CD4⁺ヘルパーT細胞分化のマスター転写因子としてThPOKが同定された。ThPOKを欠損するCD4⁺ヘルパーT細胞ではその機能が著しく低下する

ことから、ThPOKがCD4⁺ヘルパーT細胞機能発揮に重要な役割を果たしていることは明らかであるが、その標的遺伝子は不明である。ThPOK標的遺伝子を探索することによりCD4⁺ヘルパーT細胞機能発現機序の解明を行い、どのような機序でT細胞機能が発揮されるかを明らかにし、さらに、T細胞の老化メカニズムの解明とそのリセット方法ならびに新たな免疫制御方法を見出すことを目的とし、本研究を開始した。ThPOK転写因子の標的遺伝子を同定するためにThPOKを発現しているCD4⁺ヘルパーT細胞と発現していないCD8⁺細胞障害性T細胞ならびにThPOK欠損細胞の遺伝子発現様式の比較を行い、これら細胞間で発現量に差がある候補遺伝子を見出した。また、これら遺伝子座にThPOKが直接結合するかをChIP on chip法を用い調べたところ、複数の遺伝子座にThPOKが直接結合していることが明らかとなった。これらの中でThPOKにより発現が抑制される標的遺伝子に注目し、T細胞特異的に標的遺伝子を発現すトランスジェニックマウスを作成し、その表現型を調べたところ、CD40L発現低下ならびにIL-4産生減少等のCD4⁺ヘルパーT細胞の機能が著しく低下していることを見出した。今後、ThPOK候補遺伝子のヘルパーT細胞機能発現抑制の機序を詳細に検討する予定である。

研究業績（老化機構研究部）

I.論文発表

1.原著

Nakamura H, Kawagishi H, Watanabe A, Sugimoto K, **Maruyama M**, Sugimoto M:
Cooperative Role of the RNA-Binding Proteins Hzf and HuR in p53 Activation.
Mol Cell Biol. 31(10): 1997-2009, 2011

Jang B, Shin HY, Choi JK, Nuyen DPT, Jeong BH, Ishigami A, **Maruyama N**,
Carp RI, Kim YS, Choi EK:
Subcellular localization of peptidylarginine deiminase 2 and citrullinated proteins
in brains of scrapie-infected mice: Nuclear localization of PAD2 and membrane
fraction-enriched citrullinated proteins. **J. Neuropathol Exp Neurol** 70:116-124,
2011

Iwama M, Shimokado K, **Maruyama N**, Ishigami A.
Time course of vitamin C distribution and absorption after oral administration into
SMP30/GNL knockout mice. **Nutrition** 27:471-478, 2011

Akatsu H, Hori A, Yamamoto T, Yoshida M, Mimuro M, Hashizume Y, Tooyama I,
Yezdimer EM.: Transition metal abnormalities in progressive dementias.
Biometals. Nov 12., 2011

Konno T, Hata S, Hamada Y, Horikoshi-Sakuraba Y, Nakaya T, Saito Y,
Yamamoto T, Yamamoto T, Maeda M, Ikeuchi T, Gandy S, **Akatsu H**, Suzuki T,
Neuroimaging Initiative TJ.
Coordinated increase of γ -secretase reaction products in the plasma of some
female Japanese sporadic Alzheimer's disease patients : Quantitative analysis of
p3-Alc α with a new ELISA system. **Mol Neurodegener.** 6(1): 76, 2011

Ishii T, Miyazawa M, Onodera A, Yasuda K, Kawabe N, Kirinashizawa M,
Yoshimura S, **Maruyama N**, Hartman PS, Ishii N.
Mitochondrial reactive oxygen species generation by the SDHC V69E mutation
causes low birth weight and neonatal growth retardation. **Mitochondrion**
11:155-165, 2011

Hotta H, Uchida S, Kagitani F, **Maruyama N**:

Control of cerebral cortical blood flow by stimulation of basal forebrain cholinergic areas in mice. **Journal of Physiological Science** 61:201-20, 2011.

Kondo Y, Higashi C, Iwama M, Ishihara K, Handa S, Mugita M, **Maruyama N**, Koga H, Ishigami A.: Bioavailability of vitamin C from mashed potatoes and potato chips after oral administration in healthy Japanese men. **British Journal of Nutrition** 15:1-8, 2011

Akatsu H, Toyama Y, Yamamoto T, **Maruyama M**:

Attempt to Improve the Intestinal Microflora in Elderly Patients with an Enteral Nutrition Formula Containing Fructooligosaccharides.

Clinical Nutrition, 6 (suppl.1): 33, 2011

Sato K, Iwai A, Nakayama Y, Morimoto J, Takada A, **Maruyama M**, Kida H, Uede T, Miyazaki T: Osteopontin is critical to determine symptom severity of influenza through the regulation of NK cell population.

Biochem Biophys Res Commun. 417(1): 274-279, 2012

Takahashi A, Imai Y, **Yamakoshi K**, Kuninaka S, Ohtani N, Yoshimoto S, Hori S, Tachibana M, Anderton E, Takeuchi T, Shinkai Y, Peters G, Saya H, Hara E: DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/CCdh1 in senescent cells. **Molecular Cell**, 45(1): 123-131, 2012

2. 総説

Naito T, Tanaka H, **Naoe Y** and Taniuchi I: Transcriptional control of T-cell development. **International Immunology** 23: 661-668, 2011.

Miyazawa M, Okubo K, Shiraki K, **Maruyama M**, Yamada J, Yamada H: Immunological approaches for healthy longevity.

Anti-Aging Medicine 9 (1): 52-59, 2012

Yamakoshi K, Hara E:

Visualizing the dynamics of senescence stress response in living animals.

Inflammation and Regeneration, 32(1): 32-38, 2012

3. 著書、Chapters

山越貴水, 高橋暁子, 原英二 :

実験医学. がん幹細胞—ステムネス, ニッチ, 標的治療への理解

羊土社, Vol.29 No.20(増刊), 3295-3301, 2011

直江吉則、谷内一郎

CD4, CD8, RUNX 転写因子ファミリー.

免疫の辞典、桂 義元、河本 宏、小安重夫、山本一彦編、朝倉書店, p229-230, p430, 2012.

寺井和都, 山田潤: ソフトコンタクトレンズ装用眼にみられた巨大乳頭結膜炎に対する 0.1%シクロスポリン点眼液の臨床効果. あたらしい眼科, 29(1): 109-112, 2012

4. その他

なし

5. 新聞・報道等

丸山光生

テレビ愛知、平成 23 年 11 月 16 日放送、「3 時のつぼ 長寿の秘訣は遺伝子？」

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Putative role of age-related functional GEF, Zizimin2 in immunosenescence

The 1st Tri-Nations' Aging Symposium, Guangdong Medical College, Dongguan, China, April 29, 2011

丸山光生

Zizimin2 遺伝子からみた免疫老化研究. シンポジウム 27 「健康長寿のための免疫学的アプローチ」

第 11 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2011 年 5 月 29 日

丸山光生

老化関連遺伝子で探る分子レベルの 2 つの老化研究

第 33 回日本基礎老化学会シンポジウム 2011 年 10 月 9 日、千葉

島田順一

ファイバースコープへのタッチパネルナビゲーション技術の応用開発
医工連携推進シンポジウム 2011年10月26日、 東京

赤津裕康

認知症・アルツハイマー病診断とブレインバンク構築
北海道大学薬学研究院 特別講演 2011年11月1日、北海道

嶋田貴志、坂部勇、本多三男、直江吉則、丸山光生

老化関連因子 Zizimin2/Dock11 のアレルゲン誘発好酸球集積における影響
第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会ミニシンポジウム
2011 年 11 月 12 日、東京

Maruyama, N

You raise me up, The 3rd Korea-Japan Joint Symposium for Graduate Students on
Aging and Neuroscience, 2011.11.29 Busan, Korea

Honda M, Ami Y, Someya K, Matsuo K, Komine S, Izumi Y, Hayakawa S,
Maruyama M.

Collaborative vaccine development with prime-boost regimens with recombinant
Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin and a non-replicating vaccinia
virus recombinant or other candidates. International Symposium of the Recent
advances in anti-HIV vaccine strategy. Proceeding of the second infectious
diseases symposium. p14, December 17、2011

2. 国際学会発表

Yamada J, Yokoi N, Hamuro J, Terai K, **Maruyama M**, Kinoshita S:
Possible involvement of oxidative mechanism in dry eye evaluated by intracellular
gluthathione.

83th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and
Ophthalmology). Fort Lauderdale. Florida. U.S.A. May 2, 2011

Maruyama M:

A novel GEF, Zizimin2/Dock11 and aging in immune system
The 21st International Conference of the Korean Society for Gerontology. Busan,

Korea. July 9, 2011

Akatsu H, Toyama Y, Yamamoto T, **Maruyama M**:

Attempt to Improve the Intestinal Microflora in Elderly Patients with an Enteral Nutrition Formula Containing Fructooligosaccharides.

The 33rd ESPEN Congress, Sep 4, 2011, Gothenburg, Sweden.

Iijima J, Nakayama Y, Sakabe I, Naoe Y, Miyazaki T, **Maruyama M**:

Functional analysis of an age-related novel GEF, Zizimin2/Dock11 in immunesenescence. Ninth Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, 25 October 2011, Melbourne, Australia.

Muto N A, Sunden Y, Hattori T, Fujikura D, Nakayama Y, Miyazaki T, **Maruyama M**, Kimura T, Sawa H:

Pathological Examination of Lung Tissues in Influenza A Virus-infected Aged Mice. The 3rd international Young Researcher Seminar for Zoonosis Control, Sep 16, 2011, Sapporo, Japan

3. 国内学会発表

丸山光生

「最先端医学研究の現在・未来」

名古屋大学医学部 第 16 回鶴舞公開セミナー 2011 年 4 月 8 日 名古屋

山田潤、**羽室淳爾**、**古泉英貴**、**寺井和都**、**丸山光生**、**木下茂**

チオールレドックス制御による網膜色素上皮細胞からの VEGF 産生抑制.

第 115 回 日本眼科学会総会, 東京, 2011 年 5 月 13 日

山田潤、**羽室淳爾**、**古泉英貴**、**寺井和都**、**丸山光生**、**木下茂**

加齢黄斑変性制御にむけた、チオールレドックス制御による VEGF 産生抑制.

第 11 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2011 年 5 月 27 日

直江吉則、**坂部勇**、**丸山光生**

加齢に伴う免疫低下メカニズムの解析 第 11 回日本抗加齢医学会総会 研究助成受賞講演, 京都, 2011 年 5 月 28 日

丸山光生

Zizimin2 遺伝子からみた免疫老化研究. シンポジウム 27「健康長寿のための免疫学的アプローチ」 第 11 回日本抗加齢医学会総会, 京都, 2011 年 5 月 29 日

丸山光生

NCGG で見つけた老化関連遺伝子達.

長崎大学大学院医歯薬総合研究科大学院セミナー. 2011 年 5 月 30 日、長崎

直江吉則、大野欽司、古関晴彦

ヘルパーT 細胞分化過程における特異的な選択的スプライシングの検出

第 21 回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 2011 年 6 月 11 日

飯島順子、坂部勇、中山洋佑、宮崎忠昭、丸山光生

新規 GEF、Zizimin2/DOCK11 の機能と免疫老化における役割の解析

第 34 回日本基礎老化学会年会, 東京, 2011 年 6 月 17 日

坂部勇、嶋田貴志、飯島順子、本田三男、直江吉則、丸山光生

老化関連因子 Zizimin2/Dock11 の獲得免疫系における機能解析

第 34 回日本基礎老化学会年会, 東京, 2011 年 6 月 17 日

赤津裕康、遠山友紀子、丸山光生、山本孝之

経管栄養管理高齢者への DHA・EPA 配合流動食介入による炎症指標および脂質・鉄代謝への影響 第 53 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2011 年 6 月 17 日

直江吉則, 久保久美子, 土屋由加子, 原恵子, 大野欽司, 古関明彦

Detection of specific alternative splicing during T cell development

第 40 回日本免疫学会総会、千葉市、2011 年 11 月 27 日

Nakayama Y, Harada T, Asai A, Miyazaki T, Maruyama M:

A putative role of novel GEF, Zizimin2/DOCK11 in immune defense and its involvement in immunosenescence.

第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 29 日、千葉.

Taniguchi K, Takii T, Hayashi D, Itoh S, Yano I, Yamamoto S, Maruyama M, Onozaki K

The duration of efficacy of BCG vaccination in murine TB model

第 40 回日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 29 日、千葉.

Honda M, Okada N, Maruyama M

Public and private clones of T cell receptors on distinct CD8⁺ T cell populations elicited in immunization with HIV-1 Env. Proceeding the Molecular Biology Society of Japan. 34, December 14, 2011, Yokohama

坂部 勇, 浅井あづさ, 原田種展, 丸山光生

Zzimin2 CZH2 ドメインの細胞遊走における効果の検討
第 34 回日本分子生物学会年会 2011 年 12 月 15 日、横浜

赤津裕康、栗原リナ、奥田研爾、山本孝之、丸山光生
高齢経腸栄養患者へのビフィズス菌長期投与による腸内細菌叢の検討
第 27 回日本静脈経腸栄養学会 2012 年 2 月 23 日 神戸

赤津裕康、遠山友紀子、丸山光生、山本孝之
経管栄養管理高齢者における EPA・DHA 配合流動食介入によるアディポサイト
カインへの影響 第 27 回日本静脈経腸栄養学会 2012 年 2 月 23 日 神戸

赤津裕康、永渕真也、山地健人、川島昭浩、遠山友紀子、高橋毅、山本孝之、丸
山光生 乳酸菌発酵成分およびプレバイオティクス配合流動食が経腸栄養患者の
腸内菌叢および獲得免疫に及ぼす影響
第 27 回日本静脈経腸栄養学会 2012 年 2 月 24 日 神戸

山田潤、林孝彦、羽室淳爾、山上聡、木下茂 (老化機構研究部)
マウスキメラ移植での拒絶誘導をもとにした、DSAEKでの拒絶誘導機序の類推。
第36回日本角膜学会総会・第28回日本角膜移植学会 2012年2月25 東京

4. その他、セミナー等

Maruyama M:

Aging and Immune system

MIH, Technical University of Munich, August 31. 2011, Munich, Germany

Maruyama M:

A novel GEF, Zizimin2/Dock11 and immune senescence

MIH, Technical University of Munich, September 2. 2011, Munich, Germany.

Maruyama M:

A novel GEF, Zizimin2/Dock11 and functional decline in the Immunosenescence.

Invited lecture, NYU, MIH, Nanyang Technological University, 31 October 2011,
Singapore

丸山光生

「最先端医学研究の現在・未来」

名古屋大学医学部 第 16 回鶴舞公開セミナー

2011 年 4 月 8 日 名古屋

丸山光生

「B細胞応答と免疫記憶」平成23年度名古屋大学医学部講義「免疫と生体防御」
名古屋大学医学部 2011年5月13日.名古屋

丸山光生

NCGG で見つけた老化関連遺伝子達.

長崎大学大学院医歯薬総合研究科大学院セミナー. 2011年5月30日、長崎

丸山光生

獲得免疫系のしくみと老化との関連

長崎大学医学部講義「病理学総論」. 2011年5月31日、長崎

赤津裕康

症例報告 物忘れから繰り返し行動が著明であった68歳・男性

第39回 臨床神経病理懇話会 2011年10月30日、岡山

丸山光生

至学館大学 健康科学部栄養科学科 講義「生体防御論」2011年11月8日、大府

赤津 裕康(老化機構研究部)

行動異常の後に認知症を発症した一例

第28回 名古屋市大 臨床神経内科研究会プログラム 2011年12月3日

名古屋

丸山光生 (老化機構研究部)

生体防御論 「老化と免疫」

藤女子大学 人間生活学部 食物栄養学科 第5限 2011年12月16日 石狩

赤津裕康

免疫学講義 「神経加齢免疫」

名古屋市大医学部2年 第3、4時限 2012年1月18日 名古屋市

丸山光生

生体防御論 「老化と免疫の持つ不思議について」 藤女子大学 人間生活学部
食物栄養学科 第5限 2012年1月31日 石狩

丸山光生

「新規 GEF 分子、Zizimin2/Dock11 の生体防御経緯における役割と老化との関連について」北海道大学遺伝子病制御研究所セミナー

2012年2月1日 札幌

赤津裕康

臨床提示「失見当、失計算で発症した全経過14年の93歳女性」

第12回 東三河神経病理カンファランスCPC 青山総合病院 2012年3月6日
愛知

赤津裕康、村山繁雄、吉田眞理、橋詰良夫（老化機構研究部）

失見当、失計算で発症した全経過14年の93歳の女性

慈恵医科大学 2012年3月24日 東京

III. 公的研究費

1. 文部科学省

山越 貴水, (代表) 160 万円 (総額 160 万円)

日本学術振興会 学術研究助成基金助成金 若手研究 (B)

肥満による発癌ストレス発生機構の解明

2. 財団、その他

山越 貴水, (代表) 100万円 (総額 100万円)

財団法人 国際科学技術財団 研究助成金

インビボ・イメージングを用いた肥満による老化促進機構の解明

直江 吉則, (代表) 200 万円 (総額 200 万円)

公益財団法人豊秋奨学会

CD4⁺ヘルパーT細胞分化ならびに機能発現の機序解析

老化制御研究部

(1) 構成員

部長 今井 剛

室長

分子制御研究室 福井由宇子
遺伝子治療研究室 中西 章

流動研究員

丹下 正一朗

外来研究員

前川 尚也

研究生

伊崎 美加
深山 優子

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

要約；実験研究成果も出始めた。査読付き学術論文 4 報。

前年度に行ったセットアップもほぼ終了し、通常に研究活動ができるようになった。まだ、必要な機器は存在するが、一応実験が行えるようになった。また、研究所 4 階の老化制御研究部実験室以外の実験場所として共通実験施設が本研究所には存在する。即ち、放射線実験施設や実験動物施設等で

ある。感染実験室も含めて、種々の申請等の業務をこなし、これら共通実験も滞りなく行えるようになった。

また、機関内共同研究や、機関外共同研究も徐々にはじまった。

機関内共同研究としては、独自性の高い、ナノテクノロジーを用いて精製した、種々のタンパク質を「共同利用推進室 渡辺淳室長」との共同研究により同タンパク質の同定を行ったことがあげられる。

機関外共同研究としては東京工業大学小林教授との共同研究で、世界的に合成が難しいといわれるプロスタグランジン誘導体の合成を行っていたき、その解析を行っている。さらには、部長が東京工業大学の特任教授公募に応募し、採用が決まったことである。平成 23 年度も東京工業大学特任教授として東京工業大学においても研究・教育等を行うことになった。

また、研究テーマはとして

- ①新規骨代謝制御シグナル
- ②女性ホルモンの新規作用
- ③人工ウイルスベクター

この 3 種の研究に関して成果が得られた。詳しい内容は後述する。

今井グループ: 福井由宇子、前川尚也、伊崎美加、深山優子、今井剛

新規骨代謝制御シグナルに関する研究

要約; 寝たきりの最も多い要因である骨粗鬆症の新規予防・治療法の開発につながる基盤研究が進んでいる。内在性ホルモンである PGJ2 の新規標的因子の精製・同定に成功した。

はじめに; 加齢に伴う疾患で、なおかつ介護が必要な寝たきりの主な要因であるものは骨粗鬆症である。

よって、骨粗鬆症の予防・治療法の開発は極めて重要である。

足腰がしっかりしていれば、実際の年齢よりも若返ることも可能で、老化も制御できるであろう。

よって、国立長寿医療研究センター老化制御研究部としては、全てに満足のいくテーマであると考えている。

東京工業大学小林教授が合成した PGJ2 誘導体を用いて、種々の解析を行った。ちなみに、PGJ2 は標的細胞において、転写因子核内受容体 PPAR- γ に結合して、転写を制御すると考えられている。PPAR- γ 作動薬コントロールとして Rosiglitazone を用いた。Rosiglitazone は高い親和性型 PPAR- γ アゴニストとして知られており、抗糖尿病薬である。TZD 骨格化合物の一つである。他のものは武田薬品工業の Pioglitazone 等が知られている。

骨芽細胞株 MC3T3-E1 に PPRE-luciferase vector をトランスフェクションし、Rosiglitazone、PGJ2 誘導体を加えたところ、全ての化合物において PPRE 依存的転写量の増大が見られた。PGJ2 誘導体に関してはその増大量の最も大きい物は内因性 15d-PGJ2 であり、最も小さい物を PGJ2-4 と命名した。

次に、骨芽細胞分化マーカーであるオステオカルシンの転写の解析を行った。方法は PPRE と同様に OG2-luciferase vector を MC3T3-E1 にトランスフェクションした。また、平行して、他の骨芽細胞マーカーであるアルカリフォスファターゼ活性も測定した。その結果、PPAR- γ のリガンドである Rosiglitazone は影響がなく、一方 PGJ2 誘導体は全て OG2 転写、アルカリフォスファターゼ共に有意に抑制した。よって、2つのことが判明した。一つは PGJ2 誘導体は骨芽細胞を抑制すること。もう一つは PGJ2 誘導体の骨芽細胞における標的因子は PPAR- γ ではないこと。

そこで、PGJ2 の骨芽細胞における標的因子の同定を試みている。

福井グループ: 福井由宇子、前川尚也、伊崎美加、深山優子、今井剛

女性ホルモンの新規作用に関する研究

要約 ; 寝たきりの主な要因である骨粗鬆症の多くは女性ホルモン欠損（主には閉経による）ことは明らかである。女性ホルモン受容体は2種類知られているが、メインと考えられている ER- α の遺伝子改変マウスを作製・解析を行っている。

背景 ; 加齢に伴う疾患で骨粗鬆症は患者数、その後（とくに寝たきりへの移行）が悪い疾患である。

地域高齢者および当センターの患者の疫学的研究より高齢者（とくに後期高齢者）において、脂肪の量と骨密度が極めて密接に関係していることが判明した。

そのため、脂肪・骨を共に制御する因子の存在が示唆された。一つは前述の PGJ2 であり、もう一つは女性ホルモンである。

結果 ; まずは、女性ホルモン受容体 ER- α の脂肪細胞における機能解析を行った。

成熟脂肪細胞にて ER- α をノックアウトしたマウスを作製した。同マウスは脂肪萎縮症であった。よって、女性ホルモン-ER- α シグナルはアディポジェニック（脂肪分化促進）であることが判明した。平行して、いわゆる ER- α のノックアウトマウスを解析したと

ころ、極めて興味深い結果が得られた。脂肪のみにて ER- α を欠損すると脂肪萎縮症で、脂肪以外も ER- α を欠損すると、肥満（脂肪肥大）になった。即ち、正反対の結果である。解釈すれば、脂肪細胞自身の ER- α はアディポジェニックであるが、脂肪以外の ER- α は、例えば視床下部の ER- α 等、何かの内分泌的な因子の発現を介して反アディポジェニックであることが推測された。即ち細胞特異的な ER- α の機能である。

次に、成熟脂肪細胞特異的に ER- α を強制発現するマウスを作製した。前述の成熟脂肪細胞特異的 ER- α ノックアウトマウスと反対である。

成熟脂肪細胞ノックアウトマウスの時と同様に脂肪細胞特異的発現が期待される aP2 遺伝子のプロモーターを用いた。そのプロモーターの下流にラビット β グロビン遺伝子のスプライスサイト、ER- α cDNA、SV40 ウイルスのポリ A サイトを挿入した発現ベクターを作成し、通常の方法で、遺伝子改変マウスの作成を行った。

今後 ; 成熟脂肪細胞特異的 ER- α 強制発現マウスを作成し、解析を行う予定である。

中西グループ：中西章、丹下正一郎

人工ウイルスベクターに関する研究

要約；アルツハイマー病に対する経口ワクチン担体としてノロウイルスを利用した各種ベクターの作製を行った。外来遺伝子のパッケージングに成功し、かつノロウイルス粒子と同様の生物化学的性質をもつ人工粒子の作成が確認できた。

はじめに；アルツハイマー病に対する免疫療法の一つとして、 $A\beta$ を腸管に発現させ粘膜免疫を誘起することにより、脳内アミロイド沈着の軽減、そして認知症病理の軽減が報告されている。われわれは、この療法効果を確証しかつより効果的なものとすべく、従来の経口ワクチン担体より高率な $A\beta$ 導入が期待できる腸管ウイルスをベースにした経口用導入ベクターの開発に取り組んでいる。

結果；Ⅰ. ノロウイルス人工粒子作成：より実用的な経口用担体作成のため、ノロウイルスを構成する各粒子コンポーネントを大量合成ののち精製し、試験管内で再構成することにより粒子を作成することを試みた。ノロウイルスの外殻カプシドタンパク質 VP1、粒子内部のタンパク質 Vpg、また粒子内部に封入する RNA をそれぞれ特定した。これらの各コンポーネントを特定の低 pH 条件下で再構成させたところ、RNA を封入し球状かつウイルス粒子と

ほぼ同等の大きさであり、密度、トリプシン消化耐性などといったノロウイルス粒子と同様の生物化学的性質をもつ人工粒子の作成が確認できた。
Ⅱ. ノロウイルス導入モデルの作成：ヒトノロウイルスは培養細胞に感染できず、かつ動物モデルもチンパンジーのみに限られ、もしそのベクター化が成功してもその効果を確かめるためにはより簡便な実験システムが必要である。このため、ヒトと同様に腸管に感染するマウスノロウイルスをモデルとして、そのウイルスベクター作成を進めた。今年度は、ウイルスゲノムの組換え操作に不可欠なリバーシジェネティックス系を日本で初めて確立し、各ウイルス遺伝子の操作によるウイルスベクター化に着手した。（以上国立感染症研究所ウイルス第二部片山和彦室長との共同研究）。

今後

ノロウイルス人工粒子作成については、残る粒子コンポーネント Vp2 を加え、条件検討を重ねてよりウイルス粒子に近い遺伝子導入性をもつ粒子の作成を試みる。経口ワクチン用担体の効果を検証するための実験モデルとしてマウスノロウイルスベクターの作成を進めつつ、ノロウイルスベクターの実用性検討を試みたい。

研究業績（老化制御研究部）

I 論文発表

1 原著

Tange S, Imai T, Nakanishi A.

An SV40 mutant defective in VP4 expression exhibits a temperature-sensitive growth defect.

Virus Res 157:116-120, 2011.

Maekawa N, Hiramoto M, Sakamoto S, Ikeda M, Naitou M, Acharya HP, Kobayashi Y, Suematsu M, Handa H & Imai T*.

High performance affinity chromatography method for identification of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2 interacting factors using magnetic nanobeads.

Biomed Chromatogr 25:466-471, 2011.

Katoh-Fukui Y, Miyabayashi K, Komatsu T, Owaki A, Baba T, Shima Y, Kidokoro T, Kanai Y, Schedl A, Wilhelm D, Koopman P, Okuno Y, Morohashi K.

Cbx2, a polycomb group gene, is required for Sry gene expression in mice.

Endocrinology 153: 913-924, 2012.

Kataoka M, Yamamori S, Suzuki E, Watanabe S, Sato T, Miyaoka H, Azuma S, Ikegami S, Kuwahara R, Suzuki-Migishima R, Nakahara Y, Nihonmatsu I, Inokuchi K, Katoh-Fukui Y, Yokoyama M, Takahashi M. (2011)

A single amino acid mutation in SNAP-25 induces anxiety-related behavior in mouse.

PLoS One 6:e25158.

2 総説

該当なし

3 著書、Chapters

該当なし

4 その他、新聞・報道等

該当なし

5 特許申請、取得状況

該当なし

I 学会・研究会等発表

前川尚也、伊崎美加、深山優子、福井由宇子、平本正樹、安藤秀樹、坂本聡、小林雄一、半田宏、今井剛

新規 PGJ2 標的因子の同定とその骨代謝制御機構の解明

日本ケミカルバオロジー学会第6回年会、2011年5月24日、東京

福井由宇子、大脇亜紀子、林友子、今井剛、諸橋憲一郎

早期老化症様表現型を示すポリコムグループ遺伝子 Cbx2 ノックアウトマウス

日本基礎老化学会第34回年会、2011年6月15日、東京

Infectious human astroviral RNA expressed by Pol II promoter

Shoichiro Tange, Benoit Chapellier, and Akira Nakanishi

American Society for Virology (2011) July 17, Minneapolis, USA

Interplay of RNA, Vpg, and capsid proteins upon self-assembly of noroviral VLP in vitro

Akira Nakanishi, Shoichiro Tange, Tomoichiro Oka, and Kazuhiko Katayama

International Union of Microbiological Societies 2011 Congress (2011)

Sep. 13, Sapporo, Japan

Examination of minor viral capsid proteins that influence cell tropism of polyomavirus

Akira Nakanishi and Shoichiro Tange

ICGEB DNA tumour virus meeting (2011) July 21, Trieste, Italy

A new role of a helicase-domain of SV40 Large T antigen in the formation of covalently modified Vp1 folding intermediates.

Marika Watanabe, Ellen Phamduong, Chu Han Huang, Noriko Itoh, Akira Nakanishi, Kathleen Rundell, Ole Gjoerup, and Harumi Kasamatsu

ICGEB DNA tumour virus meeting (2011) July 21, Trieste, Italy

Role of minor capsid proteins of polyomavirus on determining the cell tropism of

the virus

Akira Nakanishi, Shoichiro Tange

第 34 回日本分子生物学会 2011 年 12 月 14 日 横浜

II 公的研究費

1 厚生労働省

今井 剛（分担） 600 万円

厚生労働省科学研究費補助金 創薬推進基盤研究事業

中西 章（分担） 350 万円

厚生労働省科学研究費 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

2 文部科学省

福井由宇子（主任 360 万円）

文部科学省 新学術領域(公募研究)骨芽細胞におけるクロマチン性差

福井由宇子（主任 80 万円）

文部科学省 基盤研究 (C)核内膜構造とクロマチン

3 財団、その他

今井剛、主任、800 万円

科学技術振興機構 A-STEP

生活機能賦活研究部

(1) 構成員

部長 大川弥生

室長

自立能力開発研究室 大川 弥生

運動機能賦活研究室 朴 眩泰

特任研究員

工藤 美奈子

客員研究員

木村 伸也

研究生

関口 春美

中村 茂美

佐藤 浩二

森 淳一

内藤 寿子

研究補助員・事務補助員

竹内 富久恵

藤井 明美

服部 典子

砂田 典子

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

生活機能賦活研究部では、高齢者の生活機能向上に係る医療技術に関する調査・研究を行うことを目的としている。

「生活機能」とは、人が生きることがを総合的にとらえる概念（WHO・ICF：International Classification of Functioning, Disability and Health：国際生活機能分類）であり、「心身機能」・「活動」・「参加」（生物・個人・社会）の 3 つのレベルから成る。

自立能力開発研究室では、本年 3 月 11 日に東日本大震災が発生したことをふまえて、本年度は特に被災者の生活機能の実態把握と、生活機能低下予防・改善を中心とした現地支援活動から、災害時の支援のあり方と、そこから明らかとなった平常時の支援のあり方についての課題を明らかにすることに重点をおいて進めた。

今年度の研究成果を含め、これまで災害に関して行ってきた。研究成果は、新潟県中越地震以来の東日本大震災をも含めた大災害についての課題と今後の方針をまとめた中央防災会議「地方都市等における地震防災のあり方に関する専門調査会」報告書（24 年 3 月）において、①これまでの要援護者対策では不十分であるとし、我々が提唱してきた「特別な配慮を要する人」（健康状態と生活機能の両側面からとらえ、予防も重視する）との概念が採用され、②「防げていた死亡：preventable death」だけでなく、「防げていた生活機能低下：preventable disability」を重視する必要が強調される、などの点に生かされた。

運動機能賦活研究室では、心身機能の向上に向けた研究を行っており、高齢者の運動機能の賦活についての調査研究を行い、今年度は特に定期的な活動の実施が高齢者の脳活動に及ぼす影響に関して検討した。

自立能力開発研究室：大川弥生、工藤美奈子、中村茂美、関口春美 災害時の生活機能低下予防に関する研究

本年3月11日に東日本大震災が発生したことを踏まえて、本年度は特に被災者の生活機能の実態把握と、生活機能低下予防を中心とした現地支援活動から、災害時の支援のあり方と、そこから明らかとなった平常時の支援のあり方についての課題を明らかにすることに重点をおいた。

1. 震災発生後早期の生活機能低下の実態

一般避難所に昼間いた非要介護認定者高齢者を対象として「生活不活発病チェックリスト」を用い、発災後早期に新たな生活機能低下発生が多いことを確認した（発災1月後：仙台市、2月後：宮城県南三陸町）

2. 震災発生後中期の生活機能低下の実態調査

ICFに基づく生活機能調査を南三陸町全年齢層（内：高齢者3,665名：回収率90.1%：発災7月後）及び岩手県大槌町等で行い、以下の点が明らかとなった。

1）高齢者において震災後に「活動」の低下が認められ、発生後7月後にもその改善が認められない人が多数発生した。

高齢者における生活機能低下は要介護認定者だけでなく、非要介護認定者にも多かった（南三陸町：要介護認定者4.3割、非要介護認定者2.4割）。

2）高齢者は若年者よりも「活動」低下者が多かった。

3）居宅生活者においても、仮設住宅生活者よりは若干低い、「活動」低下が認められた。

4）「活動」低下の主な原因は生活不活発病であり、その最も多い原因は「外ですること」がなくなったという「参加」の低下であった。

5）上記1）～4）は3地区で同様の状況であることを確認した。これは、同種類の生活機能低下が広範囲に発生している危険性を示唆するものである。

3. 災害時支援のあり方

高齢者に関する災害時対応においては、これまでの研究成果をもとに提唱していた、①従来の「要援護者対策」ととどまらず、「特別な配慮を要する人」としてとらえること、②その際、補完的支援のみでなく、「防げたはずの生活機能低下（preventable disability）」の“予防”が重要である、等が確認された。

4. 啓発

「防げたはずの生活機能低下」予防の重要性とその原因である生活不活発病についての認識が不十分なまま今回の震災をむかえたため、その啓発を予防・改善のプログラムも含めて行うことが緊急の課題であった。

そこで、今回の調査結果及びこれまでの研究成果をもとにした研修会を被災地住民向けとともに各種専門職向けに行い、またメディアを通じて広く啓発した。

運動機能賦活研究室：研究員氏名 朴眩泰 高齢者の日常身体活動と認知機能に関する研究

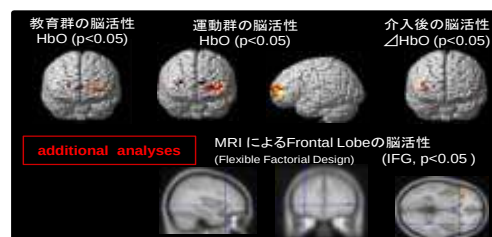
運動機能賦活研究室では、高齢者の心身の機能向上のために、①日常身体活動支援や、②認知機能評価システム開発に関する研究、③機能向上に必要な生活活動を継続するための個人的・社会的・環境的要因を包括的に検討することを目的とし、研究を行っている。特に今年は定期的な活動の実施が高齢者の脳活動に及ぼす影響に関して検討した。

【方法】認知症の基準を満たした軽度認知障害 (Mild cognitive impairment; MCI) を有する高齢者を対象とし、運動群と講座群の2群に割り付けをした。運動群では、有酸素運動を中心とした身体活動や、記憶・学習を要する運動課題及び同時課題 (dual-task) での活動を多面的に実施するプログラムを行った。介入前後に認知課題遂行中の前頭前野の脳活性を近赤外分光法 (NIRS) による脳活性を計測した。

【結果】介入前後の言語関連認知課題 (WFT) 遂行時の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の推定活性領域、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の変動領域を把握することができ、多面的運動介入が特に oxy-Hb において左半球野及び下前頭回での活性化に有効であることが示された (図)。

NIRS 法は脳活性領域の正確な把握が困難であることがデメリットとして指摘されている。また、近赤外分光の光学厚さの変化量から得た Hb の濃度変化は高い雑音の為、信号対雑音の比率がよく把握できないことも予

想できる。しかし、NIRS は fMRI・PET などの脳機能画像に比べ、脳機能の時間的変化を捉えることが容易である。また、自然な状態での測定が可能であるため、感情や意欲など検査状況により影響を受ける脳機能の検査や、検査時の姿勢保持が難しい被検者の検査にも適応可能である。本研究において近赤外信号から脳活性位置を明確に求めることにより、認知課題の調査反応に対する前頭前野の活性領域の変化を明確に観察でき、定期的な日常の身体活動及び運動実施が言語関連課題に関する前頭前野の脳活性に有効であることが示された。これらの結果により、早く変化する脳内の生理学的反応をより詳しく測定し観察することが確認された、更に実験課題中の信号情報を明確に理解することができ、様々な課題遂行中の脳内での複雑な生理学的反応の原理が把握できることが期待される。



【結論と今後の展開】本研究の成果によって MCI 高齢者に対する運動を含む日常の身体活動が認知機能の向上と脳萎縮の抑制に効果的である可能性が示された。今後は、対人交流や日常身体活動動作など生活活動時の脳活性における介入研究を実行する予定である。

研究業績（生活機能賦活研究部）

I. 論文発表

1. 原著

大川弥生、工藤美奈子、上田敏：

災害時支援における「生活機能」の観点の必要性.

国民生活研究, 51(2) : 1－27, 2011.

上田敏、大川弥生：

障害者・高齢者支援の在り方に関する国際的動向；過去半世紀にわたる認識の発展と現在の到達点.

国民生活研究, 51(3) : 1－23, 2011.

2. 総説

Okawa Y, Takimura K:

Decline of functioning in Elderly Persons two Months after the Great Earthquake in Japan.

WHO－FIC NEWS LETTER, 9(2) : 10, 2011.

大川弥生：

災害時の生活不活発発病の重要性；その多発と予防.

医学のあゆみ, 239(5) : 492－496, 2011.

大川弥生：

災害医療の新しい課題としての“防げたはずの生活機能低下”.

医学のあゆみ, 239(11) : 1093－1097, 2011.

大川弥生：

災害時の生活機能低下予防・向上の支援から総合リハビリテーションのあり方を考える.

リハビリテーション研究, 41(3) : 14－18, 2011.

大川弥生：

課題は「生活機能」低下「予防」；被災者とコミュニティーの「自立」に向けて.

ノーマライゼーション, 31(7) : 10-13, 2011.

大川弥生 :

I C Fからみた「障害」の概念 ; 「生活機能」から「(人が) 生きることの全体像」をみる.

みんなのねがい, (別冊) 81-87, 2011.

大川弥生 :

災害時の生活不活発病を防ごう.

リハビリテーション, 537 : 26-29, 2011.

大川弥生 :

生活機能をターゲットとした取り組みを ; Preventable disability.

リハビリテーション研究, 150 : 35-36, 2012.

大川弥生 :

災害と生活不活発病の予防 ; 新しい課題である「防げたはずの生活機能低下」.

Geriatric Medicine, 50(3) : 317-320, 2012.

大川弥生 :

平常時ケアマネジメントのターゲットとしての「生活不活発病」 ; 平常時介護予防はそこから何を学ぶか.

ケアマネジャー, 14(3) : 78-82, 2012.

藤井克徳、阿部一彦、大川弥生、尾上浩二、清原慶子、久松三二 :

総合リハビリテーションと障害者制度改革.

リハビリテーション研究, 150 : 10-16, 2012.

島田裕之、朴眩泰 :

アルツハイマー病予防に対する運動の効果.

体育の科学, 62, 2012.

3. 著書、Chapters

大川弥生 : 首都圏の高齢者 1000 万人時代をどう生きるか. 地球大学講義録 3.11 後のソーシャルデザイン, 竹村真一編、日本経済新聞出版社、p322-338, 2011.

大川弥生：「活動」の制限、「参加」の制約、主観的・心理的障害．標準リハビリテーション医学第3版，上田敏監修，医学書院、p109－113，2011.

Park H, Park S: Lifestyle, Diseases and Exercise Prescription. Dong-A Publishing Co.Ltd 2011.

Park H, Kim E: Trainging Science. Dong-Moon Publishing Co. Ltd. 2011.

Park H, Kwon Y: Sports Science and Exercise, Dong-Moon Publishing Co. Ltd. 2011.

朴眩泰、青柳幸利：日常身体活動とサルコペニア．鈴木隆雄、島田裕之（編），サルコペニアの基礎と臨床，振興交易，pp185-189，2011.

4. その他

大川弥生：

生活不活発病．暮らしと健康，66(10)：73，2011.

大川弥生：

「安静度」より「活動度」を．MMJ，8(1)：6－7，2012.

大川弥生：

生活不活発病．日経メディカル，532：48，2012.

5. 新聞・報道等

大川弥生：

NHK 総合テレビ ニュースウォッチ、平成23年4月2日、生活不活発病予防専門家チーム

大川弥生：

TBS ラジオ 生島ヒロシのおはよう一直線、平成23年4月26日、生活不活発病

大川弥生：

NHK 総合テレビ おはよう日本、平成23年5月12日、避難所の高齢者に一層の目配りを

大川弥生：

NHKラジオ第1 私も一言！夕方ニュース、平成23年5月12日、長引く避難生活 高齢者を生活不活発病からどう守る

大川弥生：

NHK総合テレビ 視点論点、平成23年5月24日、災害時の生活機能低下を防ごう

大川弥生：

NHK総合テレビ おはよう日本、平成23年6月3日、被災地で広がる“生活不活発病”とは

大川弥生：

NHK総合テレビ てれまさむね、平成23年11月15日、直接被災ない「歩行困難」

大川弥生：

NHKラジオ第一 私も一言！夕方ニュース、平成24年1月12日、震災10か月広がる生活不活発病

大川弥生：

TBS Nスタ、平成24年2月14日、被災高齢者に広がる「生活不活発病」

大川弥生：

NHK総合テレビ 視点論点、平成24年3月6日、復興の新しい課題；「防げたはずの生活機能低下」の予防・改善

大川弥生：

キャリアブレイン、平成23年4月4日、生活不活発病対策で多職種チームを結成

大川弥生：

福祉新聞、平成23年4月11日、福祉専門職が被災者支援

大川弥生：

毎日新聞、平成23年4月17日、生活不活発病を予防：「動ける」環境作りを

大川弥生：

日本経済新聞、平成 23 年 4 月 18 日、「生活不活発病」に注意

大川弥生：

朝日新聞、平成 23 年 4 月 25 日夕刊、生活不活発病：用事や仲間作り体動かして

大川弥生：

朝日新聞、平成 23 年 4 月 27 日朝刊、お年寄り 6 割、日常生活が不自由に

大川弥生：

朝日新聞、平成 23 年 5 月 8 日朝刊、南三陸町の被災者、観光ホテルで避難生活 夏ごろまで

大川弥生：

朝日新聞、平成 23 年 5 月 17 日朝刊、要介護申請 被災地急増：長期避難心身むしばむ

大川弥生：

朝日新聞、平成 23 年 5 月 17 日夕刊、ニッポン人脈記 震災ドクター「お大事に」と言わないで

大川弥生：

日刊工業新聞、平成23年6月29日、生活機能向上の視点を

大川弥生：

日本農業新聞、平成23年7月13日、生活不活発病防ぐ支援を

大川弥生：

日本農業新聞 大地の絆通信、平成23年8月29日、生活不活発病を防ぎ元気に
；農・食で地域づくりを

大川弥生：

毎日新聞、平成23年9月26日、「生活不活発病」に注意！

大川弥生：

朝日新聞、平成23年11月27日朝刊、足腰弱る 被災のお年寄り

大川弥生：

読売新聞、平成23年11月30日朝刊、被災高齢者 心身に衰え

大川弥生：

岩手日報、平成23年12月2日、生活不活発病に注意

大川弥生：

読売新聞、平成23年12月11日朝刊、「生活不活発病」疑い3割

大川弥生：

農業新聞、平成23年12月15日、被災で生活のリズム変わった

大川弥生：

日本経済新聞、平成23年12月16日、仮設生活、心身衰え増加

大川弥生：

河北新報、平成23年12月17日、被災者の「生活不活発病」予防研修会 宮城県

大川弥生：

河北新報、平成24年1月4日、宮城・南三陸の高齢者 震災後に歩行困難

大川弥生：

河北新報、平成24年1月5日、生活不活発病予防策学ぶ

大川弥生：

中日新聞、平成24年1月17日朝刊、環境変化、することなく；体動かして

大川弥生：

河北新報、平成24年1月21日、地域活動促し生活不活発病予防

大川弥生：

信濃毎日新聞、平成24年2月6日、仮設高齢者3割歩行困難

大川弥生：

高知新聞、平成24年2月6日、「震災後歩行困難に」3割 南三陸町仮設暮らしの高齢者

大川弥生：

東奥日報、平成24年2月6日、仮設住宅の高齢者震災後 3 割歩行困難に 外出減り機能低下 習慣奪われ心身弱る

大川弥生：

京都新聞、平成24年2月6日、「することがない」外出減り機能低下

大川弥生：

中国新聞、平成 24 年 2 月 6 日、高齢者の 3 割歩行困難

大川弥生：

山形新聞、平成24年2月7日、仮設住宅に住む65歳以上 3 割が歩行困難に仕事、趣味奪われ 心身弱る

大川弥生：

埼玉新聞、平成24年2月7日、震災後歩行困難 3 割 仮設住宅の65歳以上 外出減り体に衰え 仕事奪われ心身弱る

大川弥生：

デリー一東北、平成24年2月7日、高齢者 3 割歩行困難 南三陸町の仮設住宅外出減り体機能低下

大川弥生：

熊本日新聞、平成24年2月7日、高齢者の 3 割歩行困難 仮設居住震災後に南三陸町調査

大川弥生：

神戸新聞、平成24年2月8日、南三陸町町民調査高齢者 3 割歩行困難に 外出減り体機能低下 仕事、趣味など奪われ

大川弥生：

毎日新聞、平成 24 年 2 月 22 日、避難所の高齢者

大川弥生：

毎日新聞、平成24年2月26日、生活不活発病

大川弥生：

朝日新聞、平成24年3月6日朝刊、「歩くの困難」 4 割

大川弥生：

産経新聞、平成24年3月7日、地域のつながり断たれ

大川弥生：

産経新聞、平成24年3月12日、「役割」失い、身体機能低下も

大川弥生：

毎日新聞、平成24年3月21日、歩行困難が長期化

Ⅱ．学会・研究会等発表

1．シンポジウム・特別講演

大川弥生：

実用化に向けた支援機器開発・研究のストラテジの提案．

第12回計測自動制御学会システムインテグレーション部門，12月24日，京都．

大川弥生：

災害医療の新しい課題としての防げていたはずの生活機能低下（preventable disability）．

第17回集団災害医学会，2月22日，金沢．

大川弥生：

新たなターゲットとしての生活機能；生活不活発病予防を中心に．

第39回集中治療学会，2月29日，千葉．

2．国際学会発表

Okawa Y, Kudo M, Ueda S, Takahashi S, Takimura K, Oikawa E:

Decline of Functioning in Elderly Persons two months after the Great Earthquake in Northeast Japan

WHO-FIC Network Annual Meeting 2011, 4 November, Cape Town, South Africa

Okawa Y, Ueda S, Fujii K, Takimura K, Oikawa E:

Social and Family Contribution of Persons with Severe Disabilities

- The Data based on a Large-scale ICF-based Survey of People with Disabilities.

WHO-FIC Network Annual Meeting 2011, 4 November, Cape Town, South

Africa

Matsumoto Y, Nishida Y, Motomura Y, Okawa Y :

A Concept of Needs-Oriented Design and Evaluation of Assistive Robots Based in ICF .

ICORR, 30 June, Zurich, Switzerland.

Park H, Park S, Kwon Y, Kim E, Komatsu T:

Objectively measured physical activity and bone health in older women.

64th Annual Scientific Meeting, November 18–22, Boston, MA

Park H, Fumiharu T, Komatsu T, Kasahara T, Sasaki T:

Influence of acute moderate aerobic intensity exercise on quality of sleep estimated by mat-based sleep monitor.

World Sleep, 16-20 Oct, Kyoto, Japan.

3. 国内学会発表

工藤美奈子、関口春美、中村茂美、大川弥生

災害時における高齢者の生活機能（４）：高齢障害者の災害時についての不安調査から.

第 52 回日本老年医学会学術集会, 6 月 17 日, 東京.

朴眩泰

24 週間の複合運動が転倒回避能力および 運動器機能と炎症性サイトカイン及ぼす効果).

第 8 回転倒予防医学研究会研究集会, 10 月, 東京.

4. その他、セミナー等

大川弥生

生活不活発病を防ごう.

仙台市医師会講演会, 4 月 6 日, 仙台.

大川弥生

“生活不活発病を防ごう” 運動について.

仙台市・仙台市医師会研修会, 4 月 25 日, 仙台.

大川弥生

生活不活発病を防ごう.

仙台市薬剤師会講演会，5月12日，仙台．

大川弥生

I C F（国際生活機能分類）：人の「健康と生活」の見方・とらえ方．
多摩ロボット分会，6月3日，八王子．

大川弥生：

「よくする介護」とは．
富山県介護福祉士会研修会，7月2日，富山．

大川弥生：

生活不活発病の病態を知る．
岩手県生活不活発病予防研修会，7月21日，奥州．

大川弥生：

災害時の生活機能低下予防．
DMA T技能維持研修（中国・四国ブロック），7月24日，高知．

大川弥生：

生活不活発病の事例を知る．
岩手県生活不活発病予防研修会，8月5日，奥州．

大川弥生：

I C Fの基礎的理解．
文部科学省介護福祉等に係る講習会，8月22日，名古屋．

大川弥生：

「よくする介護」の考え方と進め方の基本．
富山県介護福祉士会研修会，8月27日，富山．

大川弥生：

生活機能学の立場から．
生活デザインシンポジウム，8月31日，東京．

大川弥生：

生活不活発病の事例検証と総括．

岩手県生活不活発病予防研修会，9月2日，奥州．

大川弥生：

介護予防ケアマネジメント；特に生活不活発病について．

岩手県地域包括支援センター初任者研修，9月15日，盛岡．

大川弥生

総合リハビリテーションと障害者制度改革．

第34回総合リハビリテーション研究大会，9月30日，東京．

大川弥生

総合リハビリテーションの視点から災害を考える；東日本大震災での取り組み：これまでとこれから 生活機能をターゲットとした取り組み．

第34回総合リハビリテーション研究大会，9月30日，東京．

大川弥生

ICF：専門家間、そして当事者と専門家間の共通言語；基礎と具体的活用．

日本障害者リハビリテーション協会ICF研修会，9月30日，東京．

大川弥生：

「よくする介護」のアセスメント．

香川県訪問看護研修会，10月8日，高松．

大川弥生：

生活不活発病の予防．

日本看護協会神戸研修センター研修会，10月20日，神戸．

大川弥生：

国際生活機能分類を学ぶ．

東京都中途失聴・難聴者協会研修会，10月22日，東京．

大川弥生：

「よくする介護」にむけたアセスメント．

富山県介護福祉士会研修会，10月29日，富山．

大川弥生：

ＩＣＦの基礎と栄養ケアマネジメントへの応用.
全国福祉栄養士協議会研修会, 11月5日, 東京.

大川弥生 :

「生活機能」向上とは; 南三陸町民の生活機能実態調査から緊急課題を考える.

南三陸町職員研修会; 生活機能向上に向けた町づくりとは, 11月9日, 南三陸町.

大川弥生 :

生活不活発病について.

生活不活発病予防の取組みに関する説明会, 11月16日, 仙台.

大川弥生 :

生活不活発病について.

生活不活発病予防の取組みに関する説明会, 11月17日, 釜石.

大川弥生 :

生活不活発病の予防.

大船渡生活不活発病研修会, 11月30日, 大船渡.

大川弥生 :

災害時の障害者支援; 生活機能向上にむけた取り組み.

平成23年度内閣府障害者週間連続セミナー, 12月8日, 東京.

大川弥生 :

生活不活発病予防について.

宮城県生活不活発病予防研修会, 12月13日, 石巻.

大川弥生 :

生活不活発病予防について.

宮城県生活不活発病予防研修会, 12月14日, 仙台.

大川弥生 :

生活不活発病予防.

岩手県介護予防研修会, 12月19日, 盛岡.

大川弥生：

生活不活発病について.

生活不活発病予防の取組みに関する説明会，12月27日，郡山.

大川弥生：

生活不活発病予防の視点を踏まえた被災者支援.

宮城県生活不活発病予防研修会，1月12日，仙台.

大川弥生：

目標指向的アプローチ.

富山県介護福祉士会研修会，1月21日，富山.

大川弥生：

災害時の生活不活発病予防.

岩手県久慈地区生活不活発病予防研修会，2月7日，久慈.

大川弥生：

災害時の生活不活発病予防.

岩手県被災地介護予防従事者等研修会，2月16日，大槌町.

大川弥生：

介護予防.

岩手県介護予防支援従事者研修，2月17日：盛岡，2月18日：宮古.

大川弥生：

高齢の智慧と能力を生かす環境づくりを考える.

生活不活発病予防研修会，3月19日，気仙沼.

大川弥生：

生活不活発病に係る知識.

岩手県高齢者等サポート拠点職員等研修，3月20日，釜石.

大川弥生：

生活不活発病を防ぐ；ICF（国際生活機能分類）にたって考える.

北九州市認知症疾患医療センター研修会，3月22日，北九州.

Park H:
Habitual physical activity and health.
29th Dec, 2011, Inha University. Incheon, Korea.

Ⅲ. 公的研究費

1. 厚生労働省

大川弥生（代表）1,109 万円（総額 1,109 万円）

障害者対策総合研究事業

高齢の障害者への支援の在り方に関する研究

2. 文部科学省

なし

3. 財団、その他

朴眩泰 160 万円

科学振興財団基盤研究若手（B）

高齢者の筋骨格系疾患に及ぼす乳塩基性タンパク質と日常身体活動の相互作用

朴眩泰 総額 100 万円

鈴木医科学財団研究調整金

筋骨格系疾患予防のための室適日常身体活動パターンの解明・加速度計を用いた 10 年間の縦断研究

長寿医療工学研究部

(1) 構成員

部長 松浦 弘幸

室長

神経情報画像開発研究室

中井 敏晴

診療関連機器開発研究室

根本 哲也

流動研究員

久保田 怜

西井 匠

神谷 直樹

外来研究員

岡本 呻也

稲森 景

飯坂 彰啓

木村 巧

松井 応式

小倉 崇生

戸田 均

野田 信雄

大野 尚則

小井手 一晴

山中 真

岩崎 弘利

奥谷 知克

大場 俊彦

桜井 亨

松尾 香弥子

中根 俊樹

宮腰 誠

大場 麻美

客員研究員

中野 正博

峯 信一郎

藤正 巖

松谷 明彦

行正 徹

玉川 雅章

飯高 哲也

研究補助員・事務補助員

高橋 良枝

津村 千穂

森 久乃

近藤 理恵

松崎 照美

石川 耕介

杉浦 圭

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

平成 23 年 3 月に東日本大震災が発生し甚大な被害が発生し、多数の被災高齢者・生活弱者を生み出した。本研究部は、行政機関、ALS 協会の要請を受け、現地に出向き、在宅医療用に開発した“小型非常用バッテリー”を無償で配布した。医療機器の破損に 2 次的災害の調査を実施して、総合的な安全点検等の社会活動等に参加した。研究面では、脳機能イメージングの知見を認知症対策に応用する研究として、運動計測法と脳機能イメージを結びつけて在宅運動計測をテーマとしたワークショップを開催した。生活支援ロボット実用化 PJ(NEDO)の一環として、転倒・転落に伴う人体傷害の定量化と骨折リスク・軟部組織損傷等の可視化と予測法の開発を研究した。加齢に伴う感覚神経機能の評価法の開発は、骨強度評価法と結びつき先進医療として、期待されている。論文(27)、発表(53)

神経情報画像開発研究室：中井敏晴、神谷直樹

統合的 NeuroImaging による認知症の早期診断技術の研究

神経情報画像開発研究室では認知症の早期診断に役立てるために fMRI をコアとした脳機能計測技術の高度化を進めている。脳機能イメージングの役割は、認知機能の低下が臨床的に明らかになる前にその兆候を捉えることであり、画像上の変化に対する行動データによる裏付けが重要である。

潜在的脳機能低下を評定するための脳機能イメージング技術の開発では、我々が加齢性の変化の理論として提唱している 'Demand-Reservation Balance Model' (脳機能マップに反映される変化は脳活動の予備能力を反映する) に基づいた認知機能負荷試験をイメージング中に行う手法の開発を進めている。平成 23 年度は認知負荷に使用する課題の違いによる検討を行い、特定の認知機能とは関連しない生理的な基礎変化と予備能力の低下による Hyper Activation の二つの変化が存在する可能性を見いだした。また、神経束イメージングを用いて、加齢によるトラクトの変化を評定し、FA 値と言語機能検査の結果の間に見られる相関などの知見が明らかになった。

脳機能イメージングの知見を認知症対策に応用する研究としては、モーションキャプチャによる運動計測や神経心理検査により評定された行動データと相関する脳機能マップ上の変化を見いだすためのフレームワー

クを構築中である。平成 23 年度は在宅運動支援用のツールの映像取り込み・解析用プラットフォームを試作するとともに包括型脳科学研究推進支援ネットワーク(新学術領域)の支援を受けて脳機能計測と在宅運動計測をテーマとしたワークショップを開催した(平成 24 年 2 月 11 日、愛知健康プラザ、参加者 50 名)。

社会情勢への対応として平成 23 年度は、MR 装置の震災被害についての情報収集を行った。MRI は他の X 線装置や放射線治療装置と異なり電源を遮断しても静磁場が発生し続けるだけでなく、超伝導磁石のクエンチを生じた場合には周囲の酸素濃度が低下するなど、二次災害を誘発する危険性がある。MR 検査再開の前に、電気系統や機械部分、冷却システム、ガス配管などの総合的な安全点検を行い、不慮の事故や火災を予防しなければならない。しかし、そのための具体的な指針はまだない。予備調査によりクエンチや吸引事故等の実態、震災によって発生する事象の定性的な情報が得られたので、今後は詳細調査による定量的分析、東南海地震対策を視野に入れた防災対策の策定と啓蒙活動を進める予定である。

以上の内容を英文原著 4、邦文原著 4、総説 1、国際会議等での発表 8、著書(分担) 1、その他の発表において公表した。

診療関連機器開発研究室：根本哲也，久保田怜，西井匠
伊藤安海（室長 7/31 退職）

高齢者のための医療機関・在宅で有効な診療・生活支援機器の開発

診療関連機器開発研究室では，医療機関や在宅で有効な診療および生活支援機器の開発を行っている。

当研究室では，それぞれの課題毎に当センター病院整形外科，皮膚科，薬剤部と連携し即応性の高い技術開発を行っている。

なお，本研究課題の遂行にあたっては，「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し，研究対象者個人の尊厳と人権の尊重，個人情報保護等倫理的観点から十分に配慮しながら研究を遂行するとともに，当センターにおける倫理委員会において当該研究の承認を受けた上で実施を行った。

① 高齢者によくみられる疾患に対する診療機器の開発

転倒時の骨折リスクを顕在化するための，コンピュータシミュレーション（CS）による骨強度評価を先進医療として実施した（図1）。H23年度は，9症例行い，高齢者特有の転倒時の応力状態を再現する境界条件を求めた。

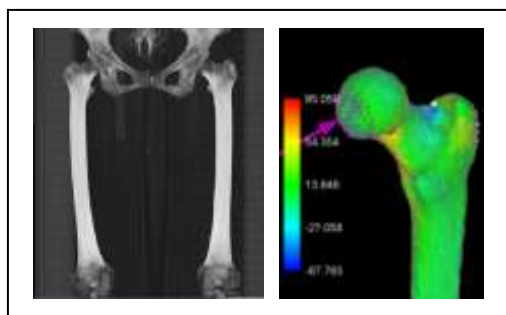


図1 CS解析の一例

その他，昨年度開発した褥瘡ポケットマネキンを用いて，褥瘡発生に係る応力状態と姿勢・動作についての関係を明らかにし，H24年度は予防具の開発を行う予定である。また，高齢者体力が虚弱になることによる日常生活レベルの低下や転倒などのリスク回避のため，体力計測のスクリーニング手法および解析パラメータの検討を行った。

② スクリーニング機器の開発

加齢による皮膚感覚を計測するための皮膚刺激装置を製作し，MEGと連携した評価プロトコルを開発した。その他，センター内での機器開発についての設計支援を行った。

③ 在宅で有効な支援機器の開発

災害などによる停電時の電源確保の方法および，ニーズの発掘調査，また，種々の電源環境下での在宅療養・介護機器の動作確認を行い，安全性の検証を行った。また，大府市と協働で高齢ドライバーの講習会を実施し，ドライブシミュレーターの有用性を検討した。

本年度の主な成果発表は，原著論文11編，学会・研究会等での発表14編であった。

本研究は，国立長寿医療センター病院，埼玉工業大学，日本工業大学との共同研究でありH24年度も継続する予定である。

研究業績（長寿医療工学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

英文)

Yamanaka M, Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T:

Risk Assessment of Head Injury due to slip-induced falls backward.

Int. Jr. of Innovative computing, information and control, IEEE computer Society, 6(6): 1569-1574, 2011

Mashiro N, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:

Pattern Recognition based on Collision Impact Index-CII.

Int. Jr. of Innovative computing, information and control, IEEE computer Society, 6(6): 1635-1640, 2011

Matsuura H, Tamagawa M, Nemoto T, Kondo R, Matsuzaki T, Kubota R, Nakano M, Kubota M:

Mechanical Injury of Human Bodies.

ICIC Express Letters, An International Jurnal of Research and Surveys, ICIC International, 6(6): 1629-1634, 2011

Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, Nakai T:

White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with autistic trait in healthy humans.

Neuroscience Letters, 510, 154-8, 2012 (IF=2.06)

Nakano H, Nakai T:

Improvement of SNR of a Magnetic Resonance Micro Imaging Using a Cooled Resonance Circuit at 0.3T.

Magnetic Resonance in Medical Sciences, 10, 259-262, 2011

Tomiyasu M, Matsuda T, Tropp J, Inubushi T, Nakai T:

Combination of Two Fat Saturation Pulses Improves Detectability of Glucose Signals in Carbon-13 MR Spectroscopy.

Proc. Jap. Aca. B. 87, 425-430, 2011 (IF=1.73)

Miyakoshi M, Chen AS, Matsuo K, Wu CY, Suzuki A, Nakai T:
Extensive stimulus repetition leads older adults to show delayed functional magnetic resonance imaging adaptation.
Brain Imaging and Behavior, DOI 10.1007/s11682-012-9148-5, 2012 (IF=0.859)

Hongyang Z, Dongying J, Ito Y, Nemoto T, Takahashi Y:
Investigation on Shock Response of Magnesium Alloy Honeycomb Sandwich Panels under Low Velocity Impact Loading.
Materials Science Forum, 675-677, 547-550, 2011.

邦文)

近藤理恵・松崎照美・伊藤安海・根本哲也・久保田怜・西井匠・中野正博・山中真・玉川雅章・久保田正美・松浦弘幸：
人体損傷リスク管理における転倒実験と物性解析，人体の衝撃力学とその物理量推定。
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 31-38, 2011

山中真・中野正博・松浦弘幸・玉川雅章・行正徹：
床材質と姿勢変化による頭部外傷評価。
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 39-44, 2011

松浦弘幸・伊藤安海・根本哲也・西井匠・久保田怜・中野正博・玉川雅章：
力学的人体損傷に関する基礎的研究—1，日常的空間に於ける機械と人の共存リスク見積もり。
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 53-62, 2011

松浦弘幸・伊藤安海・根本哲也・西井匠・久保田怜・中野正博・玉川雅章・山中真・久保田正美：
力学的人体損傷に関する基礎的研究—2，日常的空間での衝突・転倒のモデル作成とその解析法。
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 63-70, 2011

松浦弘幸・伊藤安海・根本哲也・西井匠・久保田怜・中野正博・玉川雅章・久保田正美：
力学的人体損傷に関する基礎的研究—3，人体の衝撃力学とその物理量推定。

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 71-78, 2011

松浦弘幸・伊藤安海・根本哲也・中野正博・玉川雅章 :

力学的人体損傷に関する基礎的研究— 4, 衝撃応答による粘弾性率の推定原理.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 79-83, 2011

松浦弘幸・伊藤安海・根本哲也・西井匠・久保田怜・中野正博・玉川雅章・久保田正美 :

力学的人体損傷に関する基礎的研究— 5, 回転・自由落下仮説による損傷と重傷度推定の実際.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 79-83, 2011

玉川雅章・松浦弘幸・中野正博・行正徹・山中真・久保田正美 :

人体の衝突・転倒時の安全評価に関する基礎的研究, 第 1 報, ダミーの衝突・転倒実験による現象の把握.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 97-104, 2011

行正徹・玉川雅章・松浦弘幸・中野正博・山中真・久保田正美 :

転倒による受傷リスク調査.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 109-114, 2011

中野正博・行正徹・玉川雅章・松浦弘幸・山中真・久保田正美 :

衝撃指標 (CII) に基づく衝撃パターン認識.

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, 13(2) : 121-127, 2011

杉浦圭、矢田久美子、福田洋治、毛利公美、中井敏晴、田中あゆ子、白石善明 :

予防医療のための生体機能測定用 Web アプリケーションの動作精度保証機構
情報処理学会全国大会講演論文集, 第 73 巻 第 4 分冊, 721-722, 2011

杉浦 圭、福田 洋治、毛利 公美、中井 敏晴、田中 あゆ子、白石 善明 :

fMRI による脳機能解析のための視覚運動変換型の体力測定課題を模擬するソフトウェアの開発

情報学ワークショップ 2011(WiNF2011) 論文集, 81-86, 2011

杉浦 圭、福田 洋治、毛利 公美、中井 敏晴、田中 あゆ子、白石 善明 :

fMRI による脳機能解析のための視覚運動変換型の体力測定課題と概念形成まで

の認知処理過程を同一とする課題提示ソフトウェアの開発

信学技報 IEICE Technical Report, Vol 111 No 382, ICM2011-39

LOIS2011-64(2012-01) 45-50, 2012

杉浦 圭、福田洋治、毛利公美、中井敏晴、田中あゆ子、白石善明：

視覚運動変換型の認知機能計測用 Web システムの開発

第 11 回情報科学技術フォーラム講演論文集, 第 3 分冊, 173-174, 2012

伊藤安海・根本哲也・久保田怜・松浦弘幸：

高齢者ドライバーの安全運転対策におけるドライビングシミュレータの活用と課題.

交通科学, 41, 2, 18-23, 2011

久保田怜、根本哲也、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、島本聡、松浦弘幸：

リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた皮膚特性の評価方法の検討.

実験力学, 11, 1, 30-34, 2011.

小倉崇生、戸田均、木村巧、松井応式、伊藤安海、根本哲也：

衝撃力に対する筋肉および皮下脂肪の緩衝性能.

実験力学, 11, 1, 18-21, 2011.

伊藤安海：

第 42 回応力・ひずみ測定と強度評価シンポジウム報告.

非破壊検査, 60, 3, 183, 2011.

根本哲也、伊藤安海、久保田怜、松浦弘幸：

在宅人工呼吸器装着者の電源確保の重要性.

難病と在宅ケア, 16, 10, 21-24, 2011.

2. 総説

山口さち子、中井敏晴、村中弘幸、土橋俊男、山田直明、黒田 輝、鎮西清行、吉川典子、川光秀昭、原田潤太、森川茂廣、吉川宏起：

MR検査の安全性についてのアンケート実施報告書

日本磁気共鳴医学会雑誌, 第 31 巻, 第 3, 151-166 頁, 2011 年

3. 著書、Chapters

中井敏晴：磁気共鳴スペクトルの医学応用-基礎から臨床まで-、第3章 MRS の臨床応用、第二節 脳の MRS、第七項 加齢、認知症、インナービジョン、208-2011, 2012

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道,等

根本哲也

日本経済新聞、平成 23 年 5 月 19 日夕刊、「計画停電、手術に制限 東日本大震災・その時医療は(中)」

伊藤安海

東映株式会社、テレビ朝日映像株式会社、平成 23 年、「林家たい平の高齢ドライバーの交通安全 (DVD)」

伊藤安海

中日新聞知多版、平成 23 年 9 月 16 日 朝刊、「運転能力「目」鍛え保って、装置を使う支援講座、大府市と長寿研が開始」

5. 特許申請、取得状況

該当なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

中井敏晴

緊急報告「震災時における MR 装置の危機管理-教訓を活かし次に備えよう」.
第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、平成 23 年 9 月 30 日、リーガロイヤルホテル・小倉

根本哲也

災害時の電源対応について.

日本 ALS 協会愛知県支部総会講演会、平成 23 年 6 月 12 日、愛知

根本 哲也

在宅療養者のバックアップ電源の必要性.

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター, 平成 23 年 9 月 30 日, 沖縄

根本 哲也

東日本大震災時の在宅療養機器への電源対応～バックアップ電源の活用事例～.

第 5 回福祉工学カフェ, 平成 23 年 10 月 1 日, 東京

根本 哲也

難病への取組み「災害時の要援護者支援 東日本大震災を経験して」.

愛知県健康福祉部平成 23 年度難病講習会, 平成 23 年 11 月 29 日, 愛知

2. 国際学会発表

Yamanaka M, Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T:

Risk Assessment of Head Injury due to slip-induced falls backward.

Int. Jr. of Innovative computing, information and control, ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura, JAPAN

Mashiro N, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:

Pattern Recognition based on Collision Impact Index-CII.

Int. Jr. of Innovative computing, information and control, ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura, JAPAN

Matsuura H, Tamagawa M, Nemoto T, Konndo R, Matsuzaki T, Kubota R, Nakano M, Kubota M:

Mechanical Injury of Human Bodies.

ICIC Express Letters, An International Journal of Research and Surveys, ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura, JAPAN

Matsuura H, Wasaki K:

Expression of Quantum Bay' s Form and Its Calculations.

ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura, JAPAN

Matsuura H:

Quantum Neural Net, Polariton, and Classical Neural Networks.

ICIC Express Letters, An International Journal of Research and Surveys,

ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura ,JAPAN

Matsuura H:

Quantum Theory of Polariton on Neuro-Conduction and Ephapse (Quantum Current and Role of Polariton on Axon).

ICICIC2011, IEEE computer Society, December 22-24, kokura ,JAPAN

Matsuura H, Nemoto T, Ito Y, Nishii T, Kondo R, Matsuzaki T, Makoto Y, Nakano M, Tamagawa M, Yukimasa To:

Falling Cropper and Mechanical Human Injury.

24th Annual Conference of Biomedical Fuzzy System Association, 24th Pro. of Bio-Medical Fuzzy System Association, ISSN-1345-1510, 175-176, 2011/10/30/ Ymaguchi

Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M:

Theoretical Analysis of Collision Impact Index-CII.

24th Annual Conference of Biomedical Fuzzy System Association, 24th Pro. of Bio-Medical Fuzzy System Association, ISSN-1345-1510, 177-180, 2011/10/30/ Ymaguchi

Matsuura H, Nemoto T, Ito Y, Nishii T, Kubota R:

Theory of Quantum Neuron, Circuit and Information.

24th Annual Conference of Biomedical Fuzzy System Association, 24th Pro. of Bio-Medical Fuzzy System Association, ISSN-1345-1510, 189-190, 2011/10/30/ Ymaguchi

Nakano M, Matsuura H, Endou H, Makino K, Noda N:

Nano-technoogy and its Example of Complex molecules.

Prc. of Japan and China symp. on Mathematics International Conference, 1-7, 2011, China, Tianjin University

Miyakoshi M, Miyauchi S, Koike T, Kan S, Nakai T:

Aging effect on the resting state: two complementary approaches with the same fMRI datasets.

International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 19th Scientific Meeting and Exhibition, May 9 2011, Montreal

Nakane T, Miyakoshi M, Nakai T, Naganawa S:
Investigating the Neural Base of Hearing One's Own Name by fMRI.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 19th Scientific Meeting
and Exhibition, Proceedings, May 9 2011, Montreal

Miyakoshi M, Miyauchi S, Koike T, Kan S, Nakai T:
Comparison of two approaches to the resting state: spatial ICA and EEG
alpha-band correlates.
17th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 27 2011,
Quebec

Nakai T, Hasegawa J, Hatanaka W, Miyakoshi M, Takashima I, Tanaka A, Matsuo
K:
Movement Trajectory Monitoring Using Conventional Image Processing for fMRI
Studies.
17th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 27 2011,
Quebec

Shih Y, Miyakoshi M, Hsu Y, Matsuo K, Chen A, Nakai T, Tseng WI:
The Voxel-Based Comparison of Fractional Anisotropy between Elderly and
Young Using LDDMM.
17th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 27 2011,
Quebec

Chen SHA, Lua RP, Miyakoshi M, Wu CY, Matsuo K, E K, Ho MHR, Suzuki A,
Tseng WYI, Nakai T:
Age-related changes in whole-brain functional connectivity resting-state networks.
17th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 27 2011,
Quebec

Nakane T, Miyakoshi M, Nakai T, Naganawa S:
One's own name is connected to consciousness.
The 15th Annual Meeting of The Association for the Scientific Study of
Consciousness, June 9 2011, Kyoto

Iidaka T, Nakai T, Harada T, Miyakoshi M:

White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala predicts empathetic ability in normal humans.

SfN's 41st annual meeting, November 12 2011, Washington DC

3. 国内学会発表

松浦弘幸 :

転倒、転落のダミー人形実験と理論、及び衝撃力と損傷リスク評価.

第8回研究集会, 転倒予防医学研究会, 58, 2011/10/2, 東京

近藤理恵・松崎照美・伊藤安海・根本哲也・久保田怜・西井匠・玉川雅彰・中野正博・山中真・久保田正美・行正徹・松浦弘幸 :

人体損傷リスク開発における転倒実験と物性解析.

第24回年次大会講演論文集, バイオメディカル・ファジー・システム学会, 1-4, 2011/10/29, 山口大学

山中真・中野正博・松浦弘幸・玉川雅章・行正徹・久保田正美 :

スリップ転倒による頭部外傷危険度.

第24回年次大会講演論文集, バイオメディカル・ファジー・システム学会, 5-8, 2011/10/29, 山口大学

玉川雅章・松浦弘幸・中野正博・山中真・行正徹・久保田正美 :

人体の衝突・転倒時の安全評価に関する基礎的研究 第1報 ダミーの衝突・転倒実験による現象の把握.

第24回年次大会講演論文集, バイオメディカル・ファジー・システム学会, 9-10, 2011/10/29, 山口大学

松浦弘幸・近藤理恵・松崎照美・伊藤安海・根本哲也・久保田怜・西井匠・玉川雅彰・中野正博・山中真・久保田正美・行正徹 :

転倒・転落の連絡と人体損傷評.

第24回年次大会講演論文集, バイオメディカル・ファジー・システム学会, 13-18, 2011/10/29, 山口大学

中野正博・玉川雅章・松浦弘幸・山中真・行正徹・久保田正美 :

転倒による人体各部のうける衝突衝撃指標.

バイオメディカル・ファジー・システム学会, 83-86, 2011/10/29, 山口大学

松浦弘幸・伊藤安海・久保田怜・西井匠・根本哲也：

量子神経回路理論，回路と量子力学的情報．

バイオメディカル・ファジー・システム学会，97-102，2011/10/29，山口大学

杉浦圭、福田洋治、毛利公美、中井敏晴、田中あゆ子、白石善明：

fMRI による脳機能解析のための視覚運動変換型の体力測定課題と概念形成までの認知処理過程を同一とする課題提示ソフトウェアの開発

電子情報通信学会 ライフインテリジェンスとオフィス情報システム研究会 (LOIS)，平成 24 年 1 月 19 日，長崎

杉浦圭、福田洋治、毛利公美、中井敏晴、田中あゆ子、白石善明：

fMRI による脳機能解析のための視覚運動変換型の体力測定課題を模擬するソフトウェアの開発

情報学ワークショップ 2011，平成 23 年 11 月 25 日，豊橋

杉浦圭、福田洋治、毛利公美、中井敏晴、田中あゆ子、白石善明：

行動データを取得する Web アプリケーションのための処理時間予測による測定精度保証

第 10 回情報科学技術フォーラム FIT2011，平成 23 年 9 月 8 日，函館

中井敏晴、神谷直樹、エピファニオ バガリナオ、宮腰誠、松尾香弥子：

加齢による脳機能信号増強と神経心理評定の関連性の検討

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

村中博幸、土橋俊男、山口さち子、山田直明、中井敏晴：

MR 検査におけるインプラントに起因する問題とその対応

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

山口さち子、佐々木毅、村中博幸、土橋俊男、山田直明、中井敏晴：

MR 検査業務従事者が有するインプラントの認識動向に関する検討

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

山口さち子、村中博幸、土橋俊男、山田直明、中井敏晴：

MR 検査の安全性についてのアンケート実施報告

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

神谷直樹、山口さち子、村中博幸、土橋俊男、山田直明、中井敏晴：

MR 検査に由来する聴覚症状の訴えや防護措置に関する検討

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

宮腰誠、宮内哲、小池耕彦、寒重之、中井敏晴：

EEG-fMRI 同時計測を用いた高齢者の自律的脳活動の研究

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 9 月 29 日，小倉

松尾香弥子、石曜嘉、宮腰誠、徐泳欽、Chen S.H. Annabel、中井敏晴、曾文毅：
高齢者と若年成人の fractional anisotropy における LDDMM を用いたボクセルベ
ース比較

第 39 回日本磁気共鳴医学会大会，平成 23 年 10 月 1 日，小倉

二宮慎太郎、木村翔太、瀧 剛志、長谷川純一、田中あゆ子、中井敏晴：

運動機能評価のための画像計測システムの開発—豆運び運動を対象にして—

平成 23 年度 日本生体医工学会東海支部大会 平成 23 年 10 月 15 日，名古屋

神谷直樹、山口さち子、村中博幸、土橋俊男、山田直明、中井敏晴：

MR 装置が発生する騒音に起因する聴覚症状の発生とその関連因子の研究

平成 23 年度 日本生体医工学会東海支部大会 平成 23 年 10 月 15 日，名古屋

中井敏晴、神谷直樹、Epifanio Bagarinao¹、松尾香弥子：

fMRI で見られる脳機能信号変化と MMSE 検査の関連性の検討

平成 23 年度 日本生体医工学会東海支部大会，平成 23 年 10 月 15 日，名古屋

伊藤安海、根本哲也、久保田怜、松浦弘幸、野田信夫、伊藤秀明、沼田士司、
佐山行宏、島本聡：

人体損傷鑑定へのコンピュータシミュレーションの応用.

第 43 回応力・ひずみ測定と強度評価シンポジウム，2012 年 1 月 23-24 日，東京，

久保田怜、根本哲也、伊藤安海、原田敦、松浦弘幸、島本聡：

大腿骨骨頭部に負荷される荷重角度による破壊の数値解析.

第 43 回応力・ひずみ測定と強度評価シンポジウム， 2012 年 1 月 23-24 日，東京，

根本哲也、伊藤安海、久保田怜、渡辺研、松浦弘幸、島本聡：

AFMによる生体内組織の粘弾性解析.

第43回応力・ひずみ測定と強度評価シンポジウム, 2012年1月23-24日, 東京,

伊藤安海、根本哲也、久保田怜、小倉崇生、戸田均、木村巧、松井応式：
打撃力鑑定へのコンピュータシミュレーションの利用.

日本法科学技術学会第17回学術集会, 2011年11月17-18日, 青山,

根本哲也、伊藤安海、原田敦、松浦弘幸、久保田怜、島本聡：
骨損傷経路の推定を行うためのコンピュータシミュレーション法.

日本法科学技術学会第17回学術集会, 2011年11月17-18日, 青山,

久保田怜、根本哲也、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、島本聡、松浦弘幸：
リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた骨突出部周辺の皮膚ひずみ評価.

第13回日本褥瘡学会学術集会, 2011年8月26-27日, 福岡,

根本哲也、久保田怜、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、松浦弘幸：
マットレスたわみ量とシート接触面の湿度の関係.

第13回日本褥瘡学会学術集会, 2011年8月26-27日, 福岡,

久保田怜、根本哲也、伊藤安海、磯貝善蔵、古田勝経、島本聡、松浦弘幸：
リアルタイム皮膚ひずみ測定法を用いた皮膚にかかる外力の評価方法の検討.

日本実験力学会 2011年度年次講演会, 2011年8月30日-9月1日, 奈良,

伊藤安海、根本哲也、久保田怜、松浦弘幸：
刃物による突き刺し速度と威力に関する検討.

日本実験力学会 2011年度年次講演会, 2011年8月30日-9月1日, 奈良,

根本哲也、加藤弘明、久保田怜、松浦弘幸：
体分泌液の滞留性評価.

日本実験力学会 2011年度年次講演会, 2011年8月30日-9月1日, 奈良,

4. その他、セミナー等

中井敏晴：

MRの安全性

日本磁気共鳴医学会 第33回MR基礎講座、平成23年7月29日 東京コンファレンスセンター・品川（教育講演）

中井敏晴：

災害時のMR検査の安全に関する緊急提言

国際予防医学リスクマネジメント連盟 医療器機安全管理研修会 2011, 平成
23 年 10 月 9 日, 東京大学法文 1 号館・東京 (教育講演)

中井敏晴、山口さち子：

東日本大震災における MR 装置の被災と MR の安全管理

第 7 回安全工学フォーラム「磁場と安全 〜知っておきたい強磁場のリスクと対策〜」 平成 24 年 2 月 28 日, 弘済会館・東京 (招待講演)

中井敏晴：

震災とMR

日本磁気共鳴医学会 第 15 回安全性講演会「MRI 安全性の考え方」, 平成 24 年
3 月 2 日, 化学会館・東京 (教育講演)

中井敏晴：

加齢による脳機能の変化と在宅運動計測

新学術領域「包括型脳科学研究推進支援ネットワーク」研究集会サポートプログラ
ム ワークショップ 脳機能計測と在宅運動計測, 平成 24 年 2 月 11 日, 大府

III. 公的研究費

1. 文部科学省

中井敏晴、(代表) 平成 23 年度 300 万円 (総額 330 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (B).

テンソル fMRI による高齢者認知機能診断法の開発.

中井敏晴、(分担) 平成 23 年度 30 万円 (総額 120 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (C)

機能的 MRI と拡散テンソル画像を用いた脳領域間連結性についての研究

中井敏晴、(代表) 平成 23 年度 200 万円 (総額 200 万円)

財) 長寿科学振興財団 長寿科学研究者支援事業

画像解析と脳機能計測による運動協調機能の加齢性変化の特徴抽出の研究

中井敏晴、(分担) 平成 23 年度 30 万円 (総額 580 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (B)

動的脳活動の非侵襲計測データ統合解析に基づく高次視覚認知のデコーディング技術

2. 財団、その他

松浦弘幸、(研究所側代表) 平成 23 年度 5500 万円 (総額 9800 万円)

独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構「生活支援ロボット実用化プロジェクト」

以上

長寿政策科学研究部

(1) 構成員

部長 荒井 由美子

室長

○ 長寿医療政策研究室

熊本 圭吾

○ 長寿保健政策科学研究室

加藤 剛平(平成 23 年 10 月 1 日から在任)

流動研究員

水野 洋子(平成 23 年 7 月 1 日から在任)

研究開発研究員

水野 洋子(平成 23 年 6 月 30 日まで在任)

外来研究員

新井 明日奈

客員研究員

工藤 啓

杉浦 ミドリ

上田 照子

鷺尾 昌一

池田 学

上村 直人

研究補助員・事務補助員

安井 美淑

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

当研究部のミッションは、“高齢者における保健、医療に関して、その実態を科学的に把握し問題点を分析することで、医療・保健政策立案に資するようなエビデンスを提示すること”であり、研究活動を通じて、このミッションを遂行していきたいと考えている。

認知症に関する社会医学的研究

認知症高齢者を含む高齢者の自立に資する社会支援のあり方：外出・移動支援における課題把握及び地域の多様性を踏まえた課題解決法に関する検討

近年、自家用車運転が困難となり地域での自立した生活の維持が難しくなる高齢者が増加しており、外出・移動支援策の充実が求められているが、支援の実態は、明らかではなかった。そこで本研究では、全国市区町村における認知症高齢者を含む高齢者に対する外出・移動支援事業について、①市区町村による事業実施の要件、②支援事業実施市区町村と社会人口学的特性との関連、③要介護高齢者や高齢の障害者に対し市区町村が実施している外出・移動支援事業の状況、以上3点を明らかにすることを目的とした。

本研究では、全国の全市区町村を対象とした調査結果と、各市区町村に関する社会人口学的指標を統合し「全国市区町村外出・移動支援データベース」を構築し分析を実施した。分析の結果、①認知症高齢者を含む高齢者の外出・移動支援事業の実施における重要要件として、「財源があること」「認知症高齢者に特化せず、高齢者全体に対する支援として実施すること」「事業に協力してもらえる事業者や個人がいること」が、上位を占めていることが明らかとなった。(Mizuno Y, et al. J Am Geriatr Soc 2011)

②認知症高齢者を含む高齢者の外出・移動支援事業を実施している市区町村は、実施していない市区町村に比して「人口密度が低い」「道路実延長が長い」「道路実延長あたりの高齢者人口が少ない」という特徴が認められた。(Arai A, et al. Public Health 2011)

③外出・移動支援事業を実施している市区町村のうち、要介護認定や障害認定を利用要件としている市区町村は、40.3%であり、福祉・介護バス/タクシー事業を実施している自治体が有意に多かった。(熊本ら. 第70回日本公衆衛生学会総会, 2011)

本研究の結果から、認知症高齢者を含む高齢者の外出・移動支援事業を、市区町村が実施するにあたり、高齢者全体を対象とし、かつ、多様な対象へ対応ができるような体制と、地域内での連携が重要であると考えられた。また、認知症高齢者を含む高齢者を対象とした何らかの外出・移動支援事業は、自治体の人口規模に関係なく実施されており、外出・移動支援事業を実施している市区町村は、実施していない市区町村に比し、広い範囲に、まばらに高齢者が居住しているという傾向が認められた。外出・移動支援事業を実施している市区町村のうち、要介護認定や障害認定を利用要件とした事業を実施している市区町村は、約4割であり、福祉・介護バス/タクシー事業を実施している自治体が多かった。

研究業績（長寿政策科学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Mizuno Y, Kumamoto K, Arai A, Arai Y:

76. Mobility support for older people with dementia in Japan: financial resources are an issue but not the deciding factor for municipalities.

J Am Geriatr Soc, 59(12): 2388-2390, 2011.

Arai A, Mizuno Y, Arai Y:

Implementation of municipal mobility support services for older people who have stopped driving in Japan.

Public Health, 125: 799-805, 2011.

Abe K, Ohashi A:

Positive effects of experience in terminal care on nursing home staff in Japan.

Am J Hosp Palliat Med, 28: 389-392, 2011.

Washio M, Yoshida H, Ura N, Ohnishi H, Sakauchi F, Arai Y, Mori M, Shimamoto K:

Burden among family caregivers of patients on chronic hemodialysis in Northern Japan.

IMJ, (in press).

Arai Y, Kumamoto K, Mizuno Y, Arai A:

The general public's concern about developing dementia and related factors in Japan.

Int J Geriatr Psychiatry, (in press).

Toyoshima Y, Washio M, Ishibashi Y, Onizuka J, Miyabayashi I, Arai Y:

Burden among family caregivers of the psychiatric patients with visiting nursing services in Japan.

IMJ, (in press).

Kurasawa S, Yoshimasu K, Washio M, Fukumoto J, Takemura S, Yokoi K, Arai Y, Miyashita K:

Factors influencing caregivers' burden among family caregivers and institutionalization of in-home elderly people cared for by family caregivers.

Environmental Health and Preventive Medicine, (in press).

Hashimoto E, Washio M, Arai Y, Sasaki R, Mori M:

Depression among family caregivers of patients with dementia attending to psychiatric dispensary in northern Japan.

IMJ, (in press).

豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、井手三郎、荒井由美子：

三重県の高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況.

厚生の指標, 58(13) : 25-30, 2011.

上田照子、三宅真里、荒井由美子：

介護保険サービスの必要量利用の可否が家族介護者に及ぼす影響.

厚生の指標, (印刷中) .

山崎律子、鷺尾昌一、荒井由美子：

在宅要介護高齢者を介護する家族の介護負担感—都市部の訪問看護サービス利用者の調査より—.

臨床と研究, (印刷中) .

2. 総説

Arai Y, Zarit SH:

Exploring strategies to Alleviate Caregiver Burden: Effects of the National Long-term Care Insurance Scheme in Japan.

Psychogeriatrics, 11(3): 183-189, 2011.

Washio M, Arai Y, Oura A, Miyabayashi I, Onimaru M, Mori M:

Family Caregiver Burden and Public Long-Term Care Insurance System in Japan.

IMJ, (in press).

荒井由美子：

認知症高齢者の自動車運転に対する社会支援のあり方.

月刊福祉, 2 : 44-45, 2011.

荒井由美子、水野洋子：

認知症高齢者の自動車運転を考える家族介護者のための支援マニュアル.

公衆衛生, 75(4) : 310-312, 2011.

工藤啓、佐々木裕子、荒井由美子：

加美町第二期健康日本21地方計画策定について.

公衆衛生情報みやぎ, 412 : 4-7, 2011.

工藤啓、佐々木裕子、荒井由美子：

管理職としての保健師の組織運営・管理論とは.

保健師ジャーナル, 67(6) : 476-480, 2011.

荒井由美子：

Zarit介護負担尺度日本語版(J-ZBI).

日本臨床, 69(8) : 459-463, 2011.

水野洋子、荒井由美子：

認知症高齢者の自動車運転を考える家族介護者のための「介護者支援マニュアル」の概要及び社会支援の現況.

Geriatric Medicine, (印刷中).

3. 著書、Chapters

荒井由美子：

精神障害の現状と動向. シンプル衛生公衆衛生学 2011.

鈴木庄亮・久道茂, 監修. 辻一郎・小山洋, 編. 東京：南江堂, p311-322, 2011.

荒井由美子：

精神障害の現状と分類. シンプル衛生公衆衛生学 2012.

鈴木庄亮・久道茂, 監修. 辻一郎・小山洋, 編. 東京：南江堂, (印刷中).

4. その他

荒井由美子：

認知症高齢者の自動車運転に対する社会支援のあり方に関する検討：研究成果
の国民への還元.

厚生科学 WEEKLY, 2011 年 1 月 7 日（473 号）：2011.

5. 新聞・報道,等

荒井由美子：

NHK名古屋放送局 総合テレビ：おはよう日本（各地のニュース），平成23年5
月19日，「認知症の外出支援：全国調査」.

荒井由美子：

NHK名古屋放送局 総合テレビ：おはよう東海，平成23年5月19日，「認知症の外
出支援：全国調査」.

荒井由美子：

NHK名古屋放送局 ラジオ第一：ニュース東海，平成23年5月19日 午前7時15分，
「認知症の外出支援：全国調査」.

荒井由美子：

NHK名古屋放送局 ラジオ第一：ニュース東海，平成23年5月19日 午前8時55分，
「認知症の外出支援：全国調査」.

荒井由美子：

NHK名古屋放送局 ラジオ第一：ニュース東海，平成23年5月19日 午前10時55
分，「認知症の外出支援：全国調査」.

荒井由美子：

NHK ONLINE：各地のニュース（東海のニュース），平成23年5月19日，「認知症
の外出支援：全国調査」.

荒井由美子：

ケアマネドットコム：ニュース 平成23年6月13日，「認知症高齢者の家族介護者
のための支援マニュアル作成」.

荒井由美子：

日本経済新聞，平成23年8月24日夕刊，「高齢ドライバー：車を運転する理由」.

荒井由美子：

西日本新聞 平成23年11月2日朝刊，「認知症の人の運転どうする」.

荒井由美子：

京都新聞 平成23年12月7日朝刊，「認知症患者の自動車運転：免許制度と足確保の議論を」.

荒井由美子：

京都新聞 電子版：取材ノートから 平成23年12月7日，「認知症患者の自動車運転：免許制度と足確保の議論を」.

荒井由美子：

静岡新聞 平成24年3月23日朝刊，「高齢者の運転を考える」.

6. 特許申請、取得状況

特記すべきことなし

Ⅱ. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Arai Y:

Knowledge and attitude towards dementia among the general public in Japan (Symposium).

The 3rd World Congress of Asian Psychiatry (WCAP 2011), August 1, Melbourne, Australia.

Arai Y:

The impact of downloadable information on dementia and driving, which targets family caregivers and professionals in municipalities (Symposium).

The 15th Congress of International Psychogeriatric Association (IPA 2011), September 9, The Hague, Netherlands.

荒井由美子：

介護負担および介護者支援マニュアル作成：認知症と自動車運転。（特別講演）。
第19回山陰認知症ケア研究会，6月4日，鳥取県米子市。

2. 国際学会発表

Washio M, Toyoshima Y, Takahashi H, Ohkuma K, Arai Y:

How novel influenza influences the attitudes on influenza vaccination among elementary and junior high school students.

14th East Asian Forum of Nursing Scholars 2011, February 11, Seoul Korea.

3. 国内学会発表

水野洋子, 荒井由美子：

地方自治体における運転免許証の自主返納支援事業に係る実施状況及び今後の方向性。

第53回日本老年社会科学大会，6月15日，東京都（第27回日本老年学会総会合同ポスターに選出）。

水野洋子, 荒井由美子：

認知症高齢者に対する地方自治体の移動・外出支援に係る検討：支援マニュアルに対する意見及び要望(自由記述回答)に着目して。

第26回日本老年精神医学会，6月16日，東京都。

熊本圭吾, 荒井由美子：

一般生活者における認知症罹患に対する不安とその関連要因。

第26回日本老年精神医学会，6月16日，東京都。

水野洋子, 熊本圭吾, 新井明日奈, 荒井由美子：

地方自治体が必要とする認知症高齢者の自動車運転の中止に関する情報。

第70回日本公衆衛生学会総会，10月19日，秋田市。

熊本圭吾, 水野洋子, 荒井由美子：

要介護認定・障害認定を利用要件とする外出・移動支援事業を実施する市区町村の特徴。

第70回日本公衆衛生学会総会，10月21日，秋田市。

加藤剛平, 田宮菜奈子, 柏木聖代, 柏木公一, 高橋秀人：

地域在住中～重度要介護度変化に関連する居宅サービスの利用：某市全レセプ

トデータから.

第70回日本公衆衛生学会総会, 10月21日, 秋田市.

鷺尾昌一, 橋本恵理, 荒井由美子, 森 満, 斎藤利和 :
認知症患者を介護している介護者の抑うつとその関連要因.
第22回日本疫学会学術総会, 1月27日, 東京都.

豊島泰子, 鷺尾昌一, 荒井由美子 :
在宅要介護高齢者を介護している介護者の介護負担、抑うつとの関連要因.
第22回日本疫学会学術総会, 1月27日, 東京都.

4. その他、セミナー等

Arai Y:

What do we know about dementia?: focusing on mobility support for older people with dementia. (Invited seminar),
University of Cambridge, September 12, Cambridge, UK.

荒井由美子 :
認知症高齢者の自動車運転を考える家族介護者のための支援.
高齢者等の心の健康づくり研修会, 3月16日, 富山県富山市.

荒井由美子 :
高齢者を介護する家族の介護負担.
高齢者等の心の健康づくり研修会, 3月16日, 富山県富山市.

荒井由美子 :
認知症高齢者の自動車運転を考える：家族介護者への支援.
高齢者の自動車運転を考えるための講演会. 3月23日, 静岡県藤枝市.

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

荒井由美子, (分担) 70 万円
認知症対策総合研究事業.
認知症の包括的ケア提供体制の確立に関する研究.

荒井由美子, (分担) 40 万円

認知症対策総合研究事業.

かかりつけ医のための認知症の鑑別診断と疾患別治療に関する研究.

加藤剛平, (分担) 10 万円

政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業).

福祉・介護サービスの質向上のためのアウトカム評価拠点－実態評価から改善への PDCA サイクルの実現.

2. 文部科学省

荒井由美子, (代表) 80 万円 (総額 156 万円)

科学研究費助成事業基盤研究 C.

認知症高齢者の自動車運転：支援マニュアルを用いた家族介護者に対する介入効果.

熊本圭吾, (分担) 20 万円

科学研究費助成事業基盤研究 C.

認知症高齢者の自動車運転：支援マニュアルを用いた家族介護者に対する介入効果.

加藤剛平, (代表) 110 万円 (143 万円)

科学研究費助成事業若手研究(B).

障がい高齢者らの社会的つながりの形成を支援する環境整備モデル.

3. 財団、その他

荒井由美子, (代表) 250 万円 (総額 250 万円)

高齢社会に対する希望の醸成：「高齢期の生活実現期待」及び「高齢者観」の観点から.

共同利用推進室

(1) 構成員

室長 渡邊 淳

研究補助員 松崎三記子

(2) 平成23年度研究活動の概要

長寿医療研究を推進していく上で、様々な機器の使用は必須であり、予算とスペースが限られるなか共同利用研究設備は必要不可欠である。そこで、共同利用推進室では、共同利用スペースの整備、さらには共同利用機器の円滑かつ効率的な管理運用を行った。また、フローサイトメーター、リアルタイムPCR、マイクロアレイ等、平成23年度に研究所に導入された共用機器の機器講習会や次世代シーケンサーやリアルタイムPCR等の機器セミナーを通して、共用機器の使用方法や最新技術に関する情報提供を行った。さらに、各研究部・室から依頼されたサンプルの質量分析等の研究支援を行った。

研究に関しては、血中タンパク質のプロテオーム解析及び家族性血管性認知症の発症メカニズムの解明に関する研究を行った。

血中タンパク質のプロテオーム解析：認知症の診断のためのバイオマーカーの同定を目的として、まず、血清を用いて質量分析にかける前処理方

法、また HPLC のパラメーターの条件検討によって nano-LC/MS/MS をベースとする微量タンパク質の解析・同定システムを構築した。今後これらを用いて、認知症の血清もしくは血漿のプロテオーム解析によって、バイオマーカーないしは治療薬のターゲットとなるタンパク質を同定する予定である。

家族性脳血管認知症 CADASIL の発症メカニズムの解明に関する研究：血管性認知症において原因遺伝子 Notch3 が同定されている家族性脳血管性認知症 CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) に着目し、Notch3 が血管の変性にどのように関わるか検討を行い、血管変性メカニズムの解明を試みた。変異型 Notch3 ノックインマウスを用い、変異型 Notch3 が引き起こす形態変化や分子変化を解析した。その結果、老齢ノックインマウスでは、脳において Notch3 タンパク質の蓄積が確認された。また、CADASIL の病理変化は末梢の血管にもみられることから、尾の動脈を観察したところ、平滑筋細胞層の形態的变化、および Notch3 タンパク質の蓄積が認められた。

研究業績（共同利用推進室）

I. 論文発表

1. 原著

Iohara K, Imabayashi K, Ishizaka R, **Watanabe A**, Nabekura J, Ito M, Matsushita, K, Nakamura H, Nakashima M.

Complete Pulp Regeneration After Pulpectomy by Transplantation of CD105 (+) Stem Cells with Stromal Cell-Derived Factor-1.

Tissue Eng Part A. 17: 1911-1920, 2011

Nakamura H, Kawagishi H, **Watanabe A**, Sugimoto K, Maruyama M, Sugimoto M.

Cooperative role of the RNA-binding proteins Hzf and HuR in p53 activation.

Mol. Cell. Biol. 31: 1997-2009, 2011

2. 総説

なし

3. 著書、Chapters

なし

4. その他、新聞・報道等

なし

5. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発

1. シンポジウム、特別講演

なし

2. 国際学会発表

Muramatsu M, Moriwaki S, Gong JS, Yamamoto S, **Watanabe A**, Tokuda H, Takikawa O, Motoyama N, Niida S.

Circulating microRNA expression in the aging.

Sixteenth Annual Meeting of The RNA Society RAN 2011, Kyoto, Japan, June, 2011

Zou K, Liu J, Watanabe A, Liu S, Tanabe C, Maeda T, Oba R, Michikawa M, Komano H.
Two active domains of ACE are essential for Abeta43-converting activity.
ISN-ESN, Athens, Greece, Aug, 2011

Adachi K, Kunimoto S, Takeda K, Ohtani T, Watanabe A, Takikawa O, Maruyama W, Wakita H.

Development of prophylaxis and therapy for vascular dementia by anti-E-selectin antibody using the mouse model.

Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011, Toyohashi University of Technology, Nov.17-18, 2011

3. 国内学会発表

今林貴代美, 庵原耕一郎, 渡邊 淳, 石坂亮, 中村洋, 中島美砂子.

歯髄組織再生における vimentin の作用

第 134 回日本歯科保存学会 2011 年度春季学術大会, 2011 年 6 月, 東京

Liu J, Liu S, Watanabe A, Tanabe C, Maeda T, Michikawa M, Zou K, Komano H.
Abeta43-converting activity requires two active domains of ACE.

第 84 回日本生化学会大会, 2011 年 9 月, 京都

國本正子, 高橋慶吉, 足立香代, 松崎三記子, 武田和也, 脇田英明, Rajesh N Kalaria, 丸山和佳子, 渡邊 淳.

変異型 Notch3 ノックインマウスを用いた慢性ストレス暴露による CADASIL モデルマウスの構築.

第 35 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月, 横浜

平本正樹, 宇田川陽秀, 渡邊 淳, 上番増喬, 川口美穂, 南茂隆生, 西村渉, 安田和基.

KCNQ1 遺伝子イントロンにおける 2 型糖尿病感受性 SNP の機能解析.

日本人類遺伝学会第 56 回大会, 2011 年 11 月, 千葉

渡邊 淳, 足立香代, 新飯田俊平, 丸山和佳子, 脇田英明.

血管性認知症モデル動物のプロテオーム解析.

第 30 回日本認知症学会, 2011 年 11 月, 東京

4. その他、セミナー等
なし

III. 公的研究費

1. 文部科学省

渡邊 淳（代表） 91 万円

科学研究費補助金 基盤研究（C）

家族性脳血管性認知症 CADASIL における血管変性メカニズムの解析

渡邊 淳（分担） 15 万円

科学研究費補助金 基盤研究（B）

iPS 細胞を用いたバイオ歯移植による革新的う蝕治療法の基盤研究開発

実験動物管理室

(1) 構成員

室長 池田 敏夫

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

実験動物管理室は研究所に併設されている実験動物施設棟内をはじめセンター研究所における実験動物の飼育環境の整備という管理業務を行うとともに、遺伝子改変マウスの作製により老化・老年病研究のモデル動物の開発と解析を行った。

1. 実験動物管理

実験動物管理室は総合的で有効な研究体制の構築とそれに伴う実験動物の飼育環境の整備を進めた。概要については以下である。

- 1) 動物の愛護及び管理に関する法律の改正に準じた動物実験の 3Rs
(代替法の活用、使用数の削減、実験動物の苦痛軽減)に基づく実効管理・飼育態勢の確立と維持
- 2) 実験動物施設の機能的な有効利用の実現に向けた整備
- 3) 実験動物の微生物モニタリング及び実験動物に関する助言等
- 4) 実験動物搬入時の検疫体制の整備

ラジオアイソトープ管理室

(1) 構成員

室長 滝川 修

流動研究員

張 桂琴

三河隆太

特任研究員

奥野海良人

外来研究員

足立香代

研究補助員

高柳亜紀子

放射線管理補助員

今井康雄（千代田テクノル）

ードの位置が現状と違うので訂正すること、申請書内の「標識を付ける箇所」の記載において1階貯蔵室が抜けているので記載すること)

④ 1階サイクロترون室でのC-11の3月間使用回数を40回から80回に変更

研究成果：

当研究室ではアルツハイマー病に関する3研究課題を進めている。以下に個々の課題について成果を報告する。

(2) 平成23年度研究活動の概要

研究所放射線管理：

当センターの放射線障害予防規定に従い、放射線障害防止のため定期講習会（教育訓練）を4月26日に開催した。本年度の研究所放射線業務従事新規登録者は17名であり、再登録者は42名であった。また、本年度は放射線承認使用に係る変更申請を行い、平成24年3月30日付にて許可を受けた。その変更内容は以下の通りである。

① 1階ホットラボ室の構造変更（GMP基準対応のため）

② 動物PET用密封線源の数量変更（37.0MBqから18.5MBq）

③ 前回の原子力安全技術センターによる施設検査の際に指摘を受けた点の変更（1階ホットラボ室内のホットセルをフードと見なし申請すること、5階管理区域内のフードの数及びフ

研究課題1

アルツハイマー病（AD）脳で生じるトリプトファン（Trp）代謝異常、すなわち、Trpの主要代謝経路であるキヌレニン経路の律速酵素インドールアミン酸素添加酵素（IDO）の誘導とその代謝産物である神経毒キノリン酸（QA）の異常蓄積に焦点を絞り、その病態的意義を解明し、ADの予防・診断・治療法の開発に資することを目的としている。平成23年度は次の2点について研究を進めた。以下に其々の研究成果を報告する。

(1) アミロイドβペプチド(Aβ)の代謝に与えるQAの影響

(2) QA産生を抑制するIDO特異的阻害剤の開発

(1) アミロイドβペプチド(Aβ)の代謝に与えるQAの影響

前年度までに QA の A β 代謝に与える影響をマウスの海馬内に直接投与して検討し、海馬の A β 40 及び 42 量は共に、QA による神経細胞死に伴い、生食投与対照群の数倍に増加することを発見し、QA が神経細胞死のみならずアミロイド蛋白の代謝異常をも惹起する AD 増悪因子となり得ることを報告した。更に、その A β 増加がアミロイド前駆体蛋白 (APP) を強発現した反応性アストロサイトによることを免疫組織学的に示した。本年度はマウス新生仔脳から調製した初代培養アストロサイトを使用し、LPS で刺激して静止型から反応性アストロサイトに変換することで A β 産生能を獲得することを確認した。これらの知見は A β が神経細胞のみならずグリア細胞からも産生されることを示しており、AD の新たな予防・治療法を開発する上で重要な発見となった。

(2) QA 産生を抑制する IDO 特異的阻害剤の開発

平成 17 年度に静岡県ファルマバレーセンター (PVC) 及び静岡県立大学薬学部創薬探索センターとの共同研究として IDO 阻害剤の開発プロジェクトを開始した。平成 22 年度までに PVC が保有する約 5 万種類の化合物ライブラリーについて IDO 発現細胞を使用した一次クリーニングを完了し、2 種類のリード化合物 (PVZB1762 及び PVZB1630) 得ることに成功した。

本年度はこれらのリード化合物の誘導体合成を展開して得た PVZB2543

と PVZB2395 (何れも PVZB1762 誘導体) 及び PVZB2127 と PVZB2143 (何れも PVZB1630 の誘導体) の 4 化合物について、マウスを使用した *in vivo* における IDO 阻害活性を評価した。その結果、腹腔内投与された PVZB2543 と PVZB2395 は何れも IDO 阻害活性を示し、特に PVZB2543 に強い活性 (血中キヌレニンの低下及びマウス肺 IDO 活性の低下) を示したが、PVZB2127 と PVZB2143 はいずれも無効であった。後者の 2 化合物は *in vitro* においてもマウス IDO 活性を阻害しないことを確認した。これらの化合物はヒト IDO 活性を阻害したことから、ヒト IDO に特異的な部位 (蛋白構造) に結合して阻害活性を示すと考えられた。今後はヒトとマウスの両方の IDO に強い阻害活性を示した PVZB2543 をリード化合物として最適化を推進することにした。

研究課題 2

メタボローム情報に基づくアルツハイマー病及び脊柱管狭窄症の創薬標的の探索

6 ナショナルセンター連携研究プロジェクトとして平成 22 年度にスタートした多層的疾患オミックス解析による創薬標的の探索研究であり、本センターの対象疾患は AD と脊椎管狭窄症である。本プロジェクトは、メタボロミクス (網羅的代謝産物解析)、プロテオミクス (網羅的蛋白解析)、トランスクリプトーム (網羅的 RNA 解析) の統合解析により、AD 及び脊椎管狭窄症

の根本治療につながる創薬標的を探索することを目的としている。当研究室はメタボロミクス解析を担当している。

本年度は生体試料及び必要な臨床・病理学的情報の収集と解析拠点への提供を継続した。

アルツハイマー病に関しては 15 ヶ月齢あるいは 20 ヶ月齢の発症後期モデルマウス及びその対照マウスの尿、血液、脳組織を収集し解析拠点に提供し解析を継続した。アルツハイマー病のモデルマウスに関しては、脳内の変化を反映する血液バイオマーカーが同定されると共に、尿中代謝物の変化も認められ、同定した代謝物が早期診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。特に早期診断血液バイオマーカー候補については特許出願の準備を行った。

脊柱管狭窄症に関しては、疾患患者において、特定のスフィンゴミエリン分子種やコレステロールエステル分子種の増加が認められた。また、二重結合を有する脂質分子種の有意な低下が男性患者のみで認められた。

研究課題 3

アルツハイマー病・パーキンソン病の超早期診断システムの開発

愛知県“知の拠点”重点研究プロジェクトである超早期診断技術開発研究（研究期間：H23-27 年）の一環として AD 及びパーキンソン氏病（PD）の早期診断マーカーの画期的測定機器の開発を行う。H27 年の最終年には在宅でトイレ等に装着して、尿中の AD 早期診断マーカーを安価に測定できる装置を開発することを目標にしている。本研究は、当センター、豊橋技術科学大学、医学生物学研究所、LIXIL、ブラザー工業が連携して行う医工連携プロジェクトである。

本年度は文献調査を行い、AD の早期診断マーカーとして $A\beta$ を選択し、PD の同マーカーとして 80HdG を選択した。また、これらのマーカーを測定する特殊半導体センサーの試作品を使用して、高感度測定のための条件検討を行った。

研究業績（ラジオアイソトープ管理室）

I. 論文発表

1. 原著

Matsuno K, Yamazaki H, Isaka Y, takai K, Unno Y, Ogo N, Ishikawa Y, Fujii S, Takikawa O, Asai A:

Novel candesartan derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors.

Med. Chem. Comm. , 3:475-479, 2012.

Nakano S, Takai K, Isaka Y, Takahashi S, Unno Y, Ogo N, Matsuno K, Takikawa O, Asai A:

Identification of novel kynurenine production-inhibiting benzenesulfonamide derivatives in cancer cells.

Biochem Biophys Res Commun, 419:556-561, 2012.

Wang D, Saga Y, Mizukami H, Sato N, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M:

Indoleamine-2,3-dioxygenase, an immunosuppressive enzyme that inhibits natural killer cell function, as a useful target for ovarian cancer therapy.

Int J Oncol, 40:929-934, 2012.

Blaschitz A, Gauster M, Fuchs D, Lang I, Maschke P, Ulrich D, Karpf E, Takikawa O, Schimek MG, Dohr G, Sedlmayr P:

Vascular endothelial expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 forms a positive gradient towards the feto-maternal interface.

PLoS One, 6:e21774, 2011.

Okuno A, Fukuwatari T, Shibata K.

High tryptophan diet reduces extracellular dopamine release via kynurenic acid production in rat striatum.

J Neurochem, 118:796-805, 2011.

2. 総説 なし

- 3. 著書、Chapters なし
- 4. その他 なし
- 5. 新聞・報道,等 なし
- 6. 特許申請、取得状況 なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

滝川修、新飯田俊平、曾我朋義

CE/MS メタボロミクスによるアルツハイマー病の尿、血液及び脳バイオマーカーの検出

第6回メタボロームシンポジウム、10月13日、大阪

2. 国際学会発表

Takikawa O, Niida S, Soga T.

Detection of urine, blood, and brain biomarkers for Alzheimer's disease by capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE-MS)-based metabolomic analysis.

Seventh International Conference of the Metabolomics Society.

June, 2011, Cairns, Australia.

Okuno A, Zhang G, Yokoi H, Takikawa O.

Astrocytes but not neurons are responsible for the hippocampal increase of amyloid β peptide induced by neurotoxin quinolinic acid.

Alzheimer's Association International Conference 2011. July, 2011, Paris, France.

Adachi K, Kunimoto S, Takeda K, Ohtani T, Watanabe A, Takikawa O, Maruyama W, Wakita H.

Development of prophylaxis and therapy for vascular dementia by anti-E-selectin antibody using the mouse model.

The Asia-Pacific Interdisciplinary Research Conference 2011.

November, 2011, Toyohashi.

3. 国内学会発表

滝川修、奥野海良人、張桂琴、横井寛、吉見立也

反応性アストロサイトによる $A\beta$ 産生—アルツハイマー病のアミロイド代謝異常に関する新知見

日本基礎老化学会第 34 回大会、6 月 15-17 日、東京

奥野海良人、張桂琴、横井寛、吉見立也、滝川修

キノリン酸によるアミロイド β ペプチドの増加機構—神経細胞ではなく反応性アストロサイトに因る.

日本基礎老化学会第 34 回大会、6 月 15-17 日、東京

張桂琴、奥野海良人、横井寛、吉見立也、滝川修

反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生

日本基礎老化学会第 34 回大会、6 月 16 日、東京

吉見立也、張桂琴、奥野海良人、横井寛、三河隆太、滝川修

反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生

第 84 回日本生化学大会、9 月 22 日、京都

滝川修、奥野海良人、張桂琴、横井寛、吉見立也、三河隆太

内在性神経毒キノリン酸による海馬アミロイド β ペプチドの増加機構：神経細胞ではなく反応アストロサイトに因る

第 84 回日本生化学大会、9 月 23 日、京都

奥野海良人、張桂琴、吉見立也、三河隆太、高柳亜紀子、滝川修

反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生機構

第 33 回日本トリプトファン研究会、12 月 3-4 日、船橋

張桂琴、奥野海良人、吉見立也、三河隆太、高柳亜紀子、滝川修

内因性神経毒キノリン酸で誘導される反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド産生

第 33 回日本トリプトファン研究会、12 月 3-4 日、船橋

田島陽子、前川京子、村山真由子、石川将己、徳江繭子、最上(西巻)知子、中西広樹、池田和貴、有田誠、田口良、キョウ建生、奥野海良人、新飯田俊平、滝川修、齊藤嘉朗

アルツハイマー病モデル APP/Tau マウスの脳組織における脂質メタボローム解析

日本薬学会第 132 年会、3 月 30 日、札幌

石川将己、前川京子、田島陽子、村山真由子、徳江繭子、最上(西巻)知子、中西広樹、池田和貴、有田誠、田口良、キョウ建生、奥野海良人、新飯田俊平、滝川修、齊藤嘉朗

アルツハイマー病モデル APP/Tau マウスにおける血漿の脂質メタボローム解析

日本薬学会第 132 年会、3 月 30 日、札幌

4. その他、セミナー等

講演

滝川修

アルツハイマー病根本治療薬の開発を目指して

第 47 回シグナル伝達医学グローバル COE 学術講演会、8 月 12 日、神戸

III. 公的研究費

1. 文部科学省

滝川 修 (分担) 170 万円

科学技術試験研究委託事業 分子イメージング研究戦略推進プログラム

分子イメージングによるタウ凝集阻害薬開発

2. 文部科学省

滝川 修 (代表) 143 万円

科学研究費補助金 基盤研究 (C)

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の分子機構

3. 独立行政法人 医薬基盤研究所

滝川 修, (分担) 487 万円

保健医療分野における基礎研究推進事業

メタボローム情報に基づくアルツハイマー病及び脊柱管狭窄症の創薬標的の探索

4. 愛知県 知の拠点(超早期診断技術開発プロジェクト)

滝川 修 (分担) 1239万円

アルツハイマー病・パーキンソン病等を早期発見する無侵襲計測システム開発

遺伝子蛋白質解析室

(1) 構成員

室長

新飯田俊平

研究員

森脇佐和子

特任研究員

きょう建生

リサーチレジデント

村松 昌 (8月末まで)

研究補助員

河合磨奈美

日野 優子

(2) 研究活動の概要

当研究室では、加齢がリスク因子となって、高齢期に発症する疾患群の診断・治療に役立つ生体分子の探索的研究を行っている。

平成 23 年度は、6 ナショナルセンター (6NC) の合同プロジェクトである「多層的疾患オミックス解析に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」(医薬基盤研・医療保健分野基礎研究推進事業)を中心に研究を進めた。このプロジェクトにおける当センターの解析担当疾患は、アルツハイマー病と脊柱管狭窄症。研究2年目となった今年度は、対象患者から提供された検体のオミックス解析(トランスクリプトーム解析・プロテオーム解析・メタボローム解析)をスタートさせた。

これまで、脊柱管狭窄症黄色靱帯 80 症例、対照群のヘルニア黄色靱帯 23 症例を収集した。このうちプロテオ-

ム解析では 63 症例(対照群 23 症例)の分析を実施し、疾患群で高発現している 6 つのタンパク質を同定した。メタボローム解析では、疾患群 32 例(対照群 18 例)を分析し、脂質代謝物 5 つ、イオン性代謝物 7 つの変動を確認した。一方、トランスクリプトーム解析では、試料からの適正な RNA 抽出が難しいことが判明し、試料調整法について再検討を行った。

アルツハイマー病の解析では、主材料となる脳脊髄液の収集が不十分であることから、血液の解析を先行させた。今年度は患者血液のトランスクリプトーム解析(疾患群 9, 対照群 14)を行った。その結果、疾患群で有意に変動のある microRNA が 10 個程度確認された。また、モデル動物の脳のメタボローム解析を実施した。その結果、疾患群で代謝変動を示す物質が 10 個以上確認された。今後これらの物質の代謝経路解析などを実施する。

一方、厚生労働省科学研究費による「骨粗鬆症の尿スクリーニング検査の費用対効果に関する研究」を実施した。この研究では、既存の尿骨代謝マーカーおよび新規マーカー、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(uGGT)を用いた骨検診がどれくらいの費用対効果を示すかを調査した。本年度が3年目となり、これまで延べ 5,300 人の女性住民ボランティア(40 歳以上)を対象にモデル検診を実施して調査を行った。その結果、尿マーカーの検

査の方が、骨密度(BMD)検査より2倍以上の有病者発見につながった。BMD検査と比較した費用対効果は、医療機関での二次検診費用を含めた場合、既存マーカーでは2倍程度、uGGT検査では4〜5倍の効果が認められた。自治体予算で実施する一次検診のみで比較した場合は、既存マーカーで4倍、uGGT検査では20倍もの効果があることが明らかになった。尿マーカーによる骨検診には今も疑問視する意見が多いが、実地調査の結果がBMD検査の成績を上回ったのは事実である。また、

この事実はBMD検査で捉えられなかった有病者が少なからずいたことを明示している(今回の調査では、BMD検査を受けて二次検診で有病と診断された人数の2倍の数を見逃していた)。

一方、骨折リスク評価ツールとして国際的に採用されているFRAXを尿検査と併用した結果、スクリーニング効果はさらに向上した。今後は、有病と診断された被験者らの服薬状況などを調査し、尿検診による費用対便益について調査する。

研究業績（遺伝子蛋白質解析室）

I. 論文発表

1. 原著

Fujii J, Niida S, Yasunaga Y, Yamasaki A, Ochi M

Wear debris stimulates bone-resorbing factor expression in the fibroblasts and osteoclasts.

Hip Int., 22(02): 231-237, 2011

Osawa T, Muramatsu M, Wang F, Tsuchida R, Kodama T, Minami T, Shibuya M

Increased expression of histone demethylase JHDM1D under nutrient starvation suppresses tumor growth via down-regulating angiogenesis.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 108(51): 20725-9, 2011

Inomata M, Niida S, Shibata KI, Into T

Regulation of Toll-like receptor signaling by NDP52-mediated selective autophagy is normally inactivated by A20.

Cell Mol Life Sci, 69: 963-979, 2012

Yue XS, Fujishiro M, Nishioka C, Arai T, Takahashi E, Gong JS, Akaike T, Ito Y

Feeder cells support the culture of induced pluripotent stem cells even after chemical fixation.

PLoS ONE, 7(3): e32707, 2012

2. 総説

新飯田俊平

新たな核酸創薬への期待 -マイクロ RNA 研究の最近の動向-
科学技術動向, 7・8月号(No.124): 24-33, 2011

新飯田俊平

γ -GTP と骨代謝 1

たんじゅうさん, 第 10 巻第 2 号: 16, 2011

新飯田俊平

γ -GTP と骨代謝 2

たんじゅうさん, 第 10 巻第 2 号: 17, 2011

3. 著書、Chapters

新飯田俊平

尿マーカーを用いた骨粗鬆症のスクリーニング
運動器疾患の予防と治療 (長寿科学振興財団)

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

なし

2. 国際学会発表

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S:
The availability of urinary gamma-Glutamyltransferase as a screening for
osteoporosis.
The 3rd Joint Meeting of ECTS & IBMS, 2011 年 5 月 Athens, Greece.

Muramatsu M, Moriwaki S, Gong JS, Yamamoto S, Watanabe A, Tokuda H,
Takikawa O, Motoyama N, Niida N:
Circulating microRNA expression in the aging.
Sixteenth Annual Meeting of The RNA Society RAN 2011, 2011 年 6 月, Kyoto,
Japan.

Takikawa O, Niida S, Soga T:
Detection of urine, blood, and brain biomarkers for Alzheimer's disease by

capillary electrophoresis/mass spectrometry (CE/MS)-based metabolomic analysis

7th International Conference of the Metabolomics Society, 2011 年 6 月, Cairns, Australia.

Watanabe K, Sakai Y, Niida S, Harada A:

Pax9, a Transcription Factor That Is Expressed in Ligament Cells Derived From Ligamentum Flavum of Patients with Lumbar Spinal Canal Stenosis.

The American Society for Bone and Mineral Research 2011 Annual Meeting, 2011 年 9 月, San Diego, USA.

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Koinuma N, Tanaka K, Ikeda Y, Niida S:

Effectiveness of Urinary Gamma-Glutamyltransferase as Screening for Osteoporosis.

The American Society for Bone and Mineral Research 2011 Annual Meeting, 2011 年 9 月, San Diego, USA.

Yamamoto S, Azuma E, Muramatsu M, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Dohmoto M, Matsuda N, Niida S, Hattori Y:

EMPs behave as the bioactive carrier in inflammatory condition.

The Second Pacific Symposium on Vascular Biology, 2011 年 10 月, Jeju, Korea.

3. 国内学会発表

徳田治彦, 原田敦, 細井孝之, 新飯田俊平

骨芽細胞における塩基性線維芽細胞増殖因子 (FGF-2) による血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 産生制御機構 -Rho-kinase の役割

第 53 回日本老年医学会, 2011 年 6 月 16 日, 東京

紙田正博, 五十嵐文子, 龔建生, 酒井義人, 伊藤研悠, 原田敦, 新飯田俊平, 山田哲司, 尾野雅哉

2DICAL を用いた腰部脊柱管狭窄症のプロテオーム解析

日本プロテオーム学会 2011 年大会, 2011 年 7 月 29 日, 新潟

山本誠士, 東英梨月, 柳橋努, 生谷尚士, 長井良憲, 高津聖志, 宮崎賢治, 堂本光子, 村松昌, 新飯田俊平, 服部裕一

EMP の bioactive carrier という側面からの解析
第 62 回日本薬理学会北部会, 2011 年 9 月 30 日, 仙台

滝川修, 新飯田俊平, 曾我朋義
CE/MS メタボロミクスによるアルツハイマー病の尿、血液及び脳バイオマーカーの検出
第 6 回メタボロームシンポジウム, 2011 年 10 月 13 日, 大阪

山本誠士, 東英梨月, 村松昌, 柳橋努, 生谷尚士, 長井良憲, 高津聖志, 宮崎賢治, 堂本光子, 新飯田俊平, 服部裕一
脳血管内皮細胞由来 EMP の in vitro 産生系の確立と疾患 biomarker および bioactive carrier としての検討
第 52 回日本脈管学会総会, 2011 年 10 月 21 日, 岐阜

森脇佐和子, 村松昌, 田中伸哉, 上西一弘, 田中 清, 濃沼信夫, 徳田治彦, 原田 敦, 高笠信之, 小口雄二, 新飯田俊平
尿マーカーによる骨粗鬆症検診の有用性
第 13 回日本骨粗鬆症学会, 2011 年 11 月 3 日, 神戸

田中伸哉, 森脇佐和子, 上西一弘, 濃沼信夫, 田中 清, 池田義孝, 新飯田俊平
骨粗鬆症スクリーニング検査としての尿中 γ -GTP 濃度および FRAX の有用性
第 13 回日本骨粗鬆症学会, 2011 年 11 月 3 日, 神戸

山本誠士, 東 英梨月, 柳橋 努, 生谷尚士, 長井良憲, 高津聖志, 宮崎賢治, 堂本光子, 村松 昌, 新飯田俊平, 服部裕一
Endothelial microparticles behave as a bioactive carrier in the cellular interaction.
第 19 回 日本血管生物医学会学術集会, 2011 年 12 月 9 日, 東京

東 英梨月, 山本誠士, 服部裕一, 村松 昌, 新飯田俊平
Analysis of the multifunctional macrophages in mouse angiogenesis model.
第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 13 日, 横浜

山本誠士, 東 英梨月, 柳橋 努, 生谷尚士, 長井良憲, 高津聖志, 宮崎賢治, 堂本光子, 村松 昌, 新飯田俊平, 服部裕一

EMP の bioactive carrier という側面からの解析

第 34 回日本分子生物学会年会, 2011 年 12 月 15 日, 横浜

森脇佐和子, 鈴木恵子, 井上文秀, 村松昌, 野村篤志, 新飯田俊平

植物アントシアニジンは骨破壊を抑制する

日本農芸化学会 2012 年度大会, 2012 年 3 月 23 日, 京都

辻尾祐志, 森脇佐和子, 新飯田俊平, 松元光春

加齢に伴うラットの骨塩量ならびに骨の組織構造の変化

第 153 回日本獣医学会学術集会, 2012 年 3 月 27 日, さいたま

石川将己, 前川京子, 田島陽子, 村山真由子, 徳江繭子, 最上知子, 中西広

樹, 池田和貴, 有田誠, 田口良, 龔建生, 新飯田俊平, 斎藤嘉朗, 滝川修

アルツハイマー病モデルマウスにおける脂質メタボローム解析

日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日, 札幌

田島陽子, 前川京子, 村山真由子, 石川将己, 徳江繭子, 最上知子, 中西広

樹, 池田和貴, 有田誠, 田口良, 龔建生, 奥野海良人, 新飯田俊平, 滝川修,

斎藤嘉朗

アルツハイマー病モデル APP/Tau マウスの脳組織における脂質メタボローム
解析

日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 30 日, 札幌

4. その他、セミナー等

なし

II. 公的研究費

1. 医薬基盤研究所

医療保健分野基礎研究推進事業

新飯田俊平, (分担) 10,000,000 円

多層的疾患オミックス解析におけるトランスクリプトーム情報に基づく創薬
標的の網羅的探索を目指した研究 (10-43)

新飯田俊平, (分担) 10,000,000 円

多層的疾患オミックス解析におけるプロテオーム情報に基づく創薬標的の網

羅的探索を目指した研究（10-44）

バイオリソース研究室

(1) 構成員

室長 矢澤 生

流動研究員

伊藤 浩志

特任研究員

鈴木 康予

金 成花

研究生

中山貴美子

研究補助員

都竹 佳子

濱嶋 由紀

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

高齢者が健やかな加齢 (Aging Well) を享受するために、国立長寿医療研究センター（以下「センター」という）は加齢に伴う疾患の克服研究の基盤として包括的なバイオリソースを構築する。バイオリソース研究室では、23 年度長寿医療研究開発費により、長寿医療研究のためのバイオリソースの構築とバイオリソースを活用する研究を実施した。長寿医療研究のためのバイオリソースは、従来から実施してきた病理解剖組織に関する「病理組織リソース」に加えて、新たに長期縦断疫学研究や長寿ドックの研究協力により生体試料に関するバイオリソースの構築を行った。生体試料に関するバイオリソースでは生体試料を連結不可能匿名化することにより、複数の研究者による効率的な活用研究を行う長寿バイオリソースの構築をめざした。一方、病理解剖組織に関する

「病理組織リソース」では、収集する病理試料が死体組織であることから死体解剖保存法を遵守し遺族等からの病理組織の返却に対応するために連結可能匿名化による収集を行った。病理組織の活用研究に関して 23 年にセンター利益相反・倫理委員会の承認を得て実施した。バイオリソースの構築にあたっては生命倫理だけでなく、時代背景にあった社会的なコンセンサスを充分配慮したインフォームドコンセントや試料の収集に関する規則を策定した。さらに、バイオリソースの活用について活用指針や具体的な研究のあり方を検討した。組織バンクの活用研究として、認知症等の原因となる神経変性に対する根本的な治療法開発などにより、明快に研究成果を国民に還元する研究を実施した。広報活動としてセンターホームページを活用し、「病理組織リソース」に関する情報提供を行った。更に、インターネットを使って個別の難病相談を実施し、患者家族に研究成果を報告した。

1) 長寿バイオリソースの構築

長寿バイオリソースは長期縦断疫学研究やセンター病院で実施する長寿ドックなどのバイオリソース研究のインフォームドコンセント (IFC) を再検討し、長寿医療研究のための目的を明確に示した包括的 IFC を策定し、収集を開始した。包括的 IFC では活用研究を実施する研究者は試料を収集

した個別の研究者だけではなく他の研究者も活用可能であることを示し、収集した研究資源を国民の財産として広く活用することを明示した。次に、生体試料に付帯する個人情報を検討した。長寿バイオリソースでは付帯情報は連結不可能匿名化により複数の活用研究が実施できることを明確にした。23年3月31日までに、約3000検体の生体試料を収集した。今後は3000検体の効率的な有効活用について検討する。

2) 国立長寿医療センター病理組織リソースの構築と活用研究

病理組織リソースはセンター固有の財産であるセンター病院の病理解剖例の蓄積を行った。病理解剖を推進するためにセンター病院において臨床病理検討会(CPC)を積極的に実施した。また、センター臨床医のために肉眼的神経病理所見を提示するブレインカッティングを定期的に行い、センター病院医師のために病理研究の重要性を再度確認する機会とした。

病理組織リソースの活用研究においては高齢者の発病するパーキンソン症候群の神経変性に対する治療法の開発研究を行った。認知症などを発症するパーキンソン症候群のモデル動物に関する研究とヒト病理組織の研究を並行して行い、神経変性に対する治療法の開発を実施した。パーキンソン症候群の脳病理組織に関する生化学的及び形態学的な研究から患者中枢神経病理を再現する疾患モデル

マウスを開発し(Yazawa et al, Neuron, 2005)、モデルマウスから患者病態を有する培養細胞を作製し、疾患の原因として蓄積するsynucleinと相互作用する蛋白を発見した。更に疾患治療研究へと展開し、解明した結合蛋白の機能を抑制する薬剤によりsynucleinの蓄積を阻止する治療法にたどり着いた(Nakayama et al, Am J Pathol, 2009)。これらの過去の研究成果が認められ、フランスで開催された国際会議において招待講演を行い、国際的に大会評価を得ることができた。また、同国際会議において我々が昨年度までに検討した、パーキンソン症候群に対する治療薬が米国で臨床試験が実施されていることも報告された(Nakayama et al, BBRC, 2012)。

今後さらに、病理組織リソースを活用して病態機序や治療法について検証し、最終目標である臨床応用をめざし研究成果を国民へ届ける研究を実施する。

研究業績（バイオリソース研究室）

I. 論文発表

1. 原著

Nakayama K, Suzuki Y, and Yazawa I:

Binding of neuronal alpha-synuclein to beta-III tubulin and accumulation in a model of multiple system atrophy.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012, 417, 1170-1175.

Suzuki Y and Yazawa I:

Pathological accumulation of atrophin-1 in dentatorubral-pallidoluysian atrophy.

International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2011; 4, 378-384.

2. 総説

Yazawa I:

Perspectives on therapeutic target for multiple system atrophy.

Recent Patents on Regenerative Medicine 2012; 2, 30-36.

3. 著書、Chapters

Yazawa I:

Tubulin: Structure, Functions and Roles in Disease.

Nova Science Publishers; 2012; in press.

4. 新聞・報道等 なし

5. 特許申請、取得状況 なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Yazawa I

Effect of microtubule depolymerization on alpha-synuclein accumulation.

4th International Congress on multiple system atrophy. March 19, 2012. Toulouse, France（招待講演）

2. 国際学会発表

Suzuki Y, Nakayama K, and Yazawa, I

Neuronal alpha-synuclein binds to beta-III tubulin to accumulate in an MSA model.
4th International Congress on multiple system atrophy. March 19, 2012. Toulouse, France (一般演題)

3. 国内学会発表

金成花, 矢澤生, 武田章敬, 坂田慶太

顕著な脳萎縮を示した全経過 23 年のレビー小体型認知症の一例

第 52 回日本神経病理学会総会 2011 年 6 月 3 日, 京都府

金成花, 矢澤生, 鷺見幸彦, 橋詰良夫

遺伝性白質ジストロフィーの一部検例.

第 3 回日本神経病理学会東海北陸地方会 2011 年 9 月 10 日, 愛知県

鈴木康予, 中山貴美子, 矢澤生

多系統萎縮症における alpha-synuclein と beta-III tubulin の相互作用の分子機構.

第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 15 日, パシフィコ横浜, 神奈川県

伊藤浩志, 金成花, 鈴木康予, 矢澤生

多系統萎縮症モデルマウスではオリゴデンドロサイトの alpha-synuclein 蓄積によりシナプス機能低下が起こる.

第 34 回日本神経科学大会、2011 年 9 月 16 日, パシフィコ横浜, 神奈川県

4. その他、セミナー等

なし

III. 公的研究費

1. 厚生労働省 なし

2. 文部科学省

矢澤生、(代表) 91 万円 (総額 91 万円)

科学研究費補助金基盤研究(C)

多系統萎縮症の神経細胞内 alpha-synuclein タンパク質複合体動態解析

鈴木康予、(代表) 72.8 万円 (総額 72.8 万円)

科学研究費補助金若手研究(B)

オリゴデンドロサイトが放出する神経変性因子の同定と受容体の解析

アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム

(1) 構成員

プロジェクトリーダー 吉池 裕二

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

酸化ストレスは老化や加齢とともに生じる神経変性疾患の原因と考えられている。一方、最近の報告によるとある条件下では酸化ストレスが老化に対して抑制的に働くとされる。我々はタウを過剰発現させた神経細胞と遺伝子改変マウスを用いてアロキサンという薬剤によって生じる軽度の酸化ストレスが神経変性疾患の一つであるタウオパチーの症状の幾つかを軽減することを報告した。

アロキサンをマウスの腹腔に投与すると活性酸素を発生し膵臓の β 細胞を破壊して一型糖尿病を引き起こすことが知られている。またこのときマウス脳内のタウのリン酸化は亢進する。通常タウは微小管に結合してその安定性を保つ働きをしているが、リン酸化などの修飾を受けるとチューブリンとの親和性が低下し微小管から遊離して微小管の安定性が低下すると考えられている。体重が減少し血糖値が増加する一型糖尿病様の症状を引き起こす濃度のアロキサンを投与したマウスの脳を生化学的に解析したところ、リン酸化タウに対する抗体の反応性が著しく増加することが分かった。

次に体重の減少や血糖値の増加といった糖尿病の症状が出ない低濃度のアロキサンをマウスに投与した。こ

のとき脳ホモジェネート中の酸化ストレスのマーカーであるMDAの量を測ったところわずかながら有意にアロキサン投与群での増加が観られた。すなわち脳内に軽度の酸化ストレスが生じたことを示している。次に生化学的な解析からTGマウス脳内の不溶性画分のタウが低濃度アロキサン投与によって減少することがわかった。この不溶性タウの減少はMDAつまり酸化ストレスの増加と相関していた。その他培養細胞を用いた解析や脳試料の生化学解析から、低濃度アロキサンによる脳への軽度酸化ストレスはHSP90の減少を介して分解システムを活性化した結果、タウの代謝を促進し不溶性タウが減少したと考えられる。

本研究の結果から低濃度アロキサン投与による軽度の酸化ストレスがアルツハイマー病の病態の一つであるタウに関連する病態に対し抑制的に働きうることが分かった。この現象は軽度酸化ストレスが「老化」を抑制することで生じた結果なのかどうか検証する必要がある。このため平成23年度内に低濃度アロキサン投与がマウスの寿命に及ぼす影響をみる実験を開始し現在も進行中である。

その他の活動として、ポリフェノールなどの低分子化合物が β アミロイドの凝集・毒性を抑制するといった内容の共同研究に協力した。更に以前行ったアルツハイマー病におけるGABA抑制機構についての研究に関連する文献を交え総説としてまとめた。

研究業績（アルツハイマー病分子病態・治療開発プロジェクトチーム）

I. 論文発表

1. 原著

Yoshiike Y, Yamashita S, Mizoroki T, Maeda S, Murayama M, Kimura T, Sahara N, Soeda Y, Takashima A: Adaptive responses to alloxan-induced mild oxidative stress ameliorate certain tauopathy phenotypes.

Aging Cell, 11: 51-62, 2012.

Ono K, Li L, Takamura Y, Yoshiike Y, Zhu L, Han F, Mao X, Ikeda T, Takasaki J, Nishijo H, Takashima A, Teplow DB, Zagorski MG, Yamada M: Phenolic compounds prevent amyloid beta-protein oligomerization and synaptic dysfunction by site specific binding.

J Biol Chem, 2012 In press.

Takasaki JI, Ono K, Yoshiike Y, Hirohata M, Ikeda T, Morinaga A, Takashima A, Yamada M: Vitamin A has antioligomerization effects on amyloid β -protein in vitro.

J Alz Dis, 27: 271-280, 2011.

2. 総説

吉池裕二 :

GABA 神経伝達.

認知症学・上, 69: 219-223, 2011.

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

吉池裕二

Roles of oxidative stress and insulin signal in tau pathology of Alzheimer's disease.

第4回名古屋グローバルリトリート, 2月24日, 愛知.

2. 国内学会発表

吉池裕二、及川尚人、道川誠、滝川修、高島明彦、柳澤勝彦、

タウ関連病態に影響をおよぼす因子の解析.

第30回日本認知症学会学術集会, 11月12日, 東京.

創薬モデル動物開発研究プロジェクトチーム

(1) 構成員

PL 津田 玲生

流動研究員

小又 尉広

開発研究員

山崎 泰豊

研究生

林 永美

研究補助員・事務補助員

浅井 小百合

粕谷 奈津貴

(2) 平成 23 年度研究活動の概要

当研究室では、老人性難聴と認知症を対象としてショウジョウバエおよびマウスモデルを確立することにより発症メカニズム解析および治療薬の開発を行ってきた。

老人性難聴に関してはショウジョウバエモデルを用いることにより感覚細胞におけるストレス応答を抑制するメカニズムを明らかにすることができた(1)。加齢に伴ったストレス応答の上昇に対抗する生体防御機構としてストレス応答に伴うアポトーシス関連因子の発現抑制機構が存在することが明らかになった。

さらに、本年度はショウジョウバエを用いて寿命や酸化ストレス応答を抑制する化合物としてテトラヒドロクルクミン(THC)を明らかにした(2)。THC の作用に関して哺乳類培養細胞を使った実験でも同様な機構が働いていることが明らかになった。本研究を遂行することにより化合物を個体に

対してどのように投与するべきなのかを理解することができ、認知症治療薬開発における有益な知見が得られた。

認知症の患者では成熟神経細胞の数が減少していることから、神経幹細胞から成熟神経細胞までの過程に着目した研究を行なっている。本年度は、神経幹細胞から成熟神経細胞に至までの過程で機能する Charlatan(chn) 遺伝子の解析を行い神経幹細胞の分化に際して chn が分化抑制因子の発現を転写レベルで抑制していることを明らかにした(3)。Chn は哺乳動物で機能する NRSF/REEST のショウジョウバエホモログであることから哺乳動物への応用が期待される。

さらに本年度では Ab42 およびその変異体を発現する Tg ショウジョウバエおよびマウスを作成して機能解析を行なった。その結果、Ab42 の凝集性の違いが神経変性効果と非常に相関があることが確かめられ、認知症の発症メカニズム解明および薬剤開発における有力なツールになることが期待される。

参考文献：

- 1) Lim et al., **PLoS ONE** 7: e37028, 2012.
- 2) Xiang et al., **Aging** 3: 1098-1109, 2011.
- 3) Yamasaki et al., **Genes to Cell** 16, 896-909, 2011.

研究業績

I. 論文発表

1. 原著

Lim, YM., Hayashi, S., and Tsuda, L. : Ebi/AP-1 suppresses pro-apoptotic gene expression and permits long-term survival of *Drosophila* sensory neurons. **PLoS ONE**, 7: e37028, 2012.

Xiang, L., Nakamura, Y., Lim YM., Yamasaki, Y., Kurokawa-Nose, Y., Maruyama, W., Osawa, T., Matsuura, A., Tsuda, L.: Tetrahydrocurcumin extends life span and inhibits the oxidative stress response by regulating the FOXO forkhead transcription factor. **Aging** 3: 1098-1109, 2011.

Yamasaki, Y., Lim, YM., Hayashi, S., and Tsuda, L.: Robust specification of sensory neurons by dual functions of *Charlatan*, a *Drosophila* NRSF/REST-like repressor of *extramacrochaetae* and *hairy*. **Genes to Cell** 16, 896-909, 2011.

2. 総説

3. 著書、Chapters

4. その他

5. 新聞・報道,等

6. 特許申請、取得状況

発明者 : 津田玲生、林 永美

発明の名称 : トランスジェニック非ヒト動物の確立および認知症の治療薬スクリーニング法確立

出願年月日 : 国内出願 平成 22 年 4 月 7 日

出願番号 : 特願 2011-85642 (国内)

出願人 : 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

2. 国際学会発表

Tsuda L., Yamasaki, Y., Lim, YM. Molecular study of age-related sensorineural hearing loss using *Drosophila*. Exciting Biology Series”Cellular Development: Biology at the interface” sponsored by Developmental Cell, Kobe, Japan, 2011

Lim Y., Tsuda, L. Molecular study of age-related sensorineural hearing loss using *Drosophila*. 52th Drosophila Research Conference, San Diego, 2011

3. 国内学会発表

4. その他、セミナー等

III. 公的研究費

1. 文部科学省

小川 郁, (分担) 100 万円
基盤研究(B)
内耳の易受傷性と加齢変化に関する検討

津田玲生(代表)400 万円(総額 800 万円)
特定領域研究
G1 期抑制因子による感覚細胞の長期生存維持メカニズム解析

津田玲生 (代表) 250 万円(総額 500 万円)
基盤研究(C)
ケミカルジェネティックスを用いた加齢性感覚器障害の発症メカニズム解明

老化細胞研究プロジェクトチーム

(1) 構成員

プロジェクトリーダー

杉本 昌隆

流動研究員

川岸 裕幸

研究生

津川 貴行

(2) 平成23年度研究活動の概要

老化細胞研究プロジェクトチームでは、分子生物学・細胞生物学的見地から、生命の基本単位である細胞レベルでの老化現象について研究を行っている。

ヒトを含む哺乳動物の殆どの体細胞は限られた分裂寿命を持ち、ある一定の回数分裂を行った後に細胞老化と呼ばれる恒久的な細胞増殖停止状態に陥る。細胞老化には、これまでに p53 や RB を始めとする複数の癌抑制タンパク質が関与しており、生体において細胞老化は極めて重要な癌抑制機構として機能することが明らかになっている。一方で、個体の老化現象に細胞老化がどのように関与するのかについてはわかっていなかった。しかしながら近年、細胞老化が加齢に伴って生じる生体機能の変化に関与する可能性が指摘され、改めて細胞老化と個体老化との関連が注目を浴びている。

本プロジェクトチームでは、①細胞老化のメカニズム、および②細胞老化の生体における役割（特に加齢に伴って生じる変化における役割）の2点に

ついて解析を行っている。

①細胞老化に関わる分子メカニズムについて

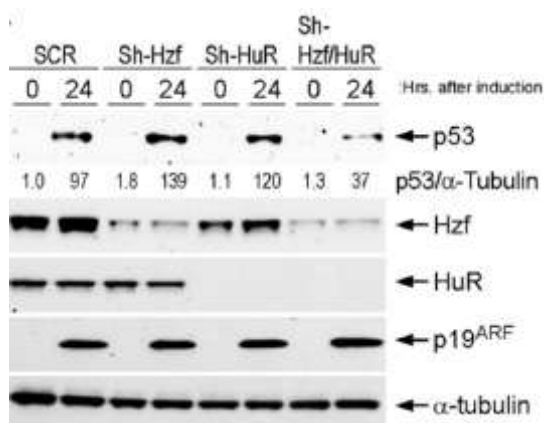
細胞老化には p53 を中心とした細胞周期チェックポイント機構の活性が重要な役割を担っている。我々が使用するモデル動物であるマウスにおいては、恒常的なストレスが癌抑制タンパク質 ARF を誘導し、その結果 p53 が活性化されて細胞老化が起こることが明らかになっている。p53 は転写因子であり、下流の様々な標的遺伝子の発現を誘導することにより細胞周期を停止させることが知られている。

我々は以前に p53 の標的因子として HZF を同定した。HZF は特定の mRNA に結合してその転写後制御に関わる RNA 結合タンパク質である。HZF は p53 を介した正常な細胞周期チェックポイント機構の活性に必要であるが、そのメカニズムについては明らかではなかった。

HZF の作用する分子機構について明らかにするために、細胞内から HZF タンパク質複合体を精製し、HZF と相互作用する分子について質量分析により解析した。その結果、HZF は細胞内で様々な RNA 結合タンパク質と相互作用していることが明らかになり、中でも HuR と呼ばれる RNA 結合タンパク質は HZF と強い相互作用を示した。HuR は細胞増殖に関わる RNA 結合タンパク質であり、細胞老化との関連も以前から指摘されている。さらに HuR は p53 mRNA に結合してその転写後発現制御

に参与することが報告されているが、我々の解析結果から HZF と HuR は p53 mRNA 上で複合体を形成し、ストレスに応答した p53 mRNA の細胞内局在の制御を行っていることが明らかになった (図)。また HuR は、p53 や HZF に依存しない経路においても細胞老化を制御することが示唆され、引き続き解析を行っている。

図 HZF と HuR による p53 発現制御 (Nakamura et al., MCB 2012 より)



②生体における細胞老化の役割

生体において細胞老化は癌抑制機構として機能していることは知られているが、個体の老化 (エイジング) 現象にどのような寄与をなすかについては不明である。しかしながら、ヒトにおいても老齢個体の組織では老化細胞の蓄積が認められており、加齢に伴う組織機能の低下に細胞老化が関与する可能性が指摘されている。

我々は、老化細胞が加齢現象にどのような役割を持つのか明らかにすることを目的とし、新たなモデルマウスの作製を開始した。

我々がモデル動物として使用するマウスにおいては、細胞老化とともに ARF 遺伝子の発現が上昇することが培養細胞を用いた実験から明らかになっている。マウス生体内においても ARF の発現が加齢と共に変化するかについて調べたところ、様々な組織において ARF 遺伝子の発現は加齢と共に著しい上昇を示した。また ARF タンパク質の発現を免疫組織染色により調べたところ、老齢個体の組織では ARF タンパク質を発現する細胞が多く認められた。これらの結果から、ARF 遺伝子は生体においても老化細胞のマーカーとして利用できることが確認できた。そこで次に ARF 遺伝子発現制御領域を含む約 80kb の人工染色体を用いて老化細胞の機能を調べるための外来遺伝子を挿入したトランスジェニックベクターを作製した。平成 23 年度終了までに同ベクターを用いたトランスジェニックマウスの作製を開始し、トランスジーンを持つ複数のファウンダーマウスラインを得た。以降、引き続きトランスジェニックマウスのラインの選別を行い、目的に合致したマウスラインの樹立を行い、生体における老化細胞の役割について解明を目指す。

参考文献

- Sugimoto, et al., **Mol Cell Biol**, 26: 502-512, 2006.
Kawagishi, et al., **EMBO J**, 27: 1481-1490, 2008

研究業績（老化細胞研究プロジェクトチーム）

I. 論文発表

1. 原著

Nakamura H, Kawagishi H, Watanabe A, Sugimoto K, Maruyama M, and Sugimoto M:

Cooperative role of RNA-binding proteins, Hzf and HuR in p53 activation.

Mol Cell Biol, 31: 1997-2009, 2011.

2. 総説

該当無し

3. 著書、Chapters

杉本昌隆（日本語共訳）： 遺伝情報の発現制御（David S. Latchman 著、五十嵐和彦、深水昭吉、山本雅之 監訳），177-200. メディカル・サイエンス・インターナショナル 2012.

4. その他

該当無し

5. 新聞・報道,等

該当無し

5. 特許申請、取得状況

該当無し

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

該当無し

2. 国際学会発表

Kawagishi H and Sugimoto M

RNA-binding protein HuR suppresses cellular lifespan by repressing the translation of *ARF* mRNA.

SALK symposia, 8 月 13 日, La Jolla, CA, USA

3. 国内学会発表

Kawagishi H, Nakamura H, Tsugawa T and Sugimoto M

HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor.

第 34 回日本分子生物学会年会, 12 月 14 日, 横浜

4. その他、セミナー等

該当無し

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

杉本昌隆, (分担) 30 万円

厚生労働省科研費 難治性疾患克服研究事業

自己免疫性リンパ球増殖症候群 (ALPS) およびその類縁疾患の実態調査および
病態病因解析

2. 文部科学省

杉本昌隆, (代表) 120 万円 (総額 120 万円)

文部科学省科研費 若手研究 (B)

脂肪細胞特異的 mRNA 翻訳制御機構の解明とインスリン感受性調節における
役割

3. 財団、その他

杉本昌隆, (代表) 100 万円 (総額 100 万円)

ひと・健康・未来研究財団

細胞老化制御における RNA 調節機構の役割