

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 南山誠

流動研究員

茨木京子

能勢 弓

開発費研究員

永井雅代

客員研究員

直井 信

松浦 彰

脇田英明

研究生

柳野卓也

早川智久

日坂真輔

伊原廣鴻

研究補助員・事務補助員

加藤記代美

山田洋美

金森久美子

(H25 1.1～)

加藤とよ子

(2) 平成 24 年度研究活動の概要 加齢健康脳科学研究部の研究方針 (全体)

1) 「神経老化」は認知症のみならず神経変性疾患発症の最大のリスクファクターである。神経老化の分子メカニズムを研究することで、新たな切り口による認知症の病態解明と予防、治療法の開発を行う。

2) さらに、疾患研究として老化に伴う認知症の原因となる変性疾患の中でも主にアルツハイマー病以外の疾患を中心に研究を行う。特にレビー小体病(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について、病因解明、診断、治療の開発に向けて研究を行う。

3) 1)、2)の結果をヒトで検証するための小規模臨床研究を行う。特に虚弱高齢者や mild cognitive impairment (MCI) を対象とし、早期診断および介入、治療研究を行うことを目標として研究を行う。そのためには定量性、安定性に優れた治療効果判定のためのバイオマーカー(surrogate marker)が必須である。さらに surrogate marker 測定を実用化するためには、安価で、多数の項目を同時測定するためのシステムが必要であるため、これを行う。

4) 1)-3)の研究を効率的に推進するため、研究所内、近隣研究施設との共同研究を推進する。

部長研究グループ：永井雅代、山田洋美、
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) Parkinson disease (PD)、2) diffuse Lewy body dementia (DLB)、3) pure autonomic failure (PAF) である。これら 3 つは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る。Syn の点変異、あるいは正常 Syn 遺伝子の重複による発現量の増加も遺伝性 PD 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。Syn が PD を含む LBD の原因に直接関与することを示唆している。

LBD 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り傷害を受けた生体分子、特にタンパク質が蓄積することが老化の原因に関与しているとの仮説をたて、Syn の

酸化修飾が LBD の病因に関与している可能性について検討を行った。

脳神経細胞の特徴の一つは細胞膜の構成成分に多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFA) が多いことであり、PUFA はラジカルと反応することで、それを消去する抗酸化能と同時に、自身が酸化を受けて脂質ラジカルを生成するという 2 面性をもっている。PUFA の中でも最も神経細胞に豊富な docosahexaenoic acid (DHA) の酸化生成物が Syn 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。ヒト神経芽細胞種に Syn を強制発現させることで、ミトコンドリア機能障害と PRL 陽性の Syn 凝集体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。また、PD 脳で変性に陥った神経細胞で、酸化脂質の蓄積を認めた。臨床研究としては筋力増強作用をもち、ラットうつモデルで抗うつ作用をもつイミダゾールペプチドであるカルノシンの虚弱高齢者に対する認知機能改善効果について pilot study を行い、有効である可能性を得た。

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、丸山和佳子、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。

昨年度までに、酸化ストレスに応答した FOXO 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を示してきた。

今年度は、酸化ストレスに応答した FOXO の核移行に関与する因子の同定を試みた。質量分析を用いた網羅的タンパク質相互作用解析により、FOXO と B' を含む PP2A が相互作用することを見出した。また、FOXO と PP2A の相互作用は、酸化ストレスによって増強した。PP2A の阻害物質である Calyculin A および Okadaic Acid 処理、PP2A の阻害因子である SV40 small t antigen の導入、および PP2A の触媒サブユニットに対する siRNA による発現抑制によって、酸化ストレスに応答した FOXO の選択的脱リン酸化および核移行が阻害された。また、酸化ストレスによって FOXO 依存的に誘導される GADD45a および Sestrin1 の発現誘導も抑制された。さらに、これらによる PP2A の活性抑制によって、酸化ストレス後の GADD45a を介した DNA 修復が遅延し、生存する細胞数が著しく減少した。

以上の結果より、B' を含んだ PP2A は、酸化ストレスに応答した FOXO の核移行および活性化に必須であることが明らかになった。

病態制御研究室：能勢 弓、南山 誠
レビー小体病の加齢を考慮したモデルマウスの作成と治療・予防に
有効な食品および生薬成分の開発

レビー小体病(LBD)の病態は未解明な部分が多く、特に患者の大多数を占める孤発性 LBD は家族性に比べ研究が遅れている。LBD の中でもパーキンソン病 (PD) に関しては L-DOPA や dopamine agonist による対症療法がある程度可能であるが、他の神経変性疾患同様に疾患の進行を抑制することはできない。LBD の病因解明と治療法開発のためにはヒトの病態に則した疾患モデルの作製が急務である。

ミトコンドリア呼吸鎖 complex 1 阻害剤である rotenone は、慢性投与により PD モデルを作製することができ、一方で孤発性および一部の家族性 PD の原因遺伝子がミトコンドリア機能障害を引き起こすことが知られている。また、alpha-synuclein (α -syn)は孤発性 PD の発症リスクに関与することが報告されているだけでなく、LBD の病理学的特徴であるレビー小体の主要成分であることがわかっている。これらの知見をもとにわれわれは、本年度より LBD の新たなモデルとして加齢を考慮した疾患モデルの作成を試みている。老化／ストレス関連転写因子である FOXO3 はヒト剖検脳でレビー小体に共存するとの報告があり、LBD 発症に何らかの役割を果たしている可能性がある。神経系培養細胞でモデル検討を行ったところ、FOXO3 発現抑制の影響は α -syn 過剰発現細胞でより強い毒性

となって表れることが示されつつあり、より LBD に近いマウスモデルの誕生が期待される。また、rotenone 投与の影響を α -syn 過剰発現細胞と対照細胞と比較すると、低濃度では α -syn 過剰発現細胞で毒性が強く、高濃度ではむしろ対照細胞のほうに毒性が強いことが判明した。 α -syn 過剰発現細胞に rotenone を投与することで、 α -syn を含む凝集体が形成されることと、凝集体はオリゴマー以下で毒性を示しポリマーになると保護的に働くことが報告されており、これらの知見に対応しているものと推察された。 α -syn 強制発現マウスに rotenone を投与し作製する新モデルでは、従来の rotenone 投与モデルと症状の発現様式が異なることが予想される。

そして、上記の α -syn 過剰発現細胞を用いたスクリーニングにて、神経毒性を改善する作用のある新規化合物を見出した。現在最も活性の強い物質を用いて作用機序を検討中である。

さらに、LBD の予防、治療に有効と思われる天然物由来成分、tetrahydro-curcumin (THC)の神経細胞に対しての作用の検討を行った。THC は、線維芽細胞で FOXO4 を活性化し酸化ストレスに耐性を示すことがわかっているが、神経細胞では異なる作用点を持つことが判明した。今後、その作用機構についてさらに解析をすすめていく。

研究業績（加齢健康脳科学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Maruyama W, Naoi M:

Induction of glial cell line-derived and brain-derived neurotrophic factors by rasagiline and (-)-deprenyl: A way to a disease-modifying therapy?

J Neural Transm, 120(1): 83-9, 2013

Naoi M, Maruyama W,
Inaba-Hasegawa K;

Type A and B monoamine oxidase in age-related neurodegenerative disorders: their distinct roles in neuronal death and survival.

Curr Top Med Chem, 12(20):2177-88, 2012

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, 119: 405-414, 2012

Naoi M, Maruyama W, Yi H.

Rasagiline prevents apoptosis induced by PK11195, a ligand of the outer membrane translocator protein (18 kDa), in dopaminergic SH-SY5Y

cells through preventing cytochrome c release from mitochondria. **J Neural Transm** 2013, in press.

Naoi M, Wakako Maruyama W,
Inaba-Hasegawa K. Revelation in neuroprotective functions of rasagiline and selegiline: The induction of distinct genes by different mechanisms. Expert **Review of Neurotherapeutics**, 2013, 13(6) 1-14.

Demidov ON, Zhu Y, Kek C,
Goloudina AR, Motoyama N, Bulavin DV.

Role of Gadd45a in Wip1-dependent regulation of intestinal tumorigenesis. **Cell Death Differ** 19: 1761-1768, 2012.

Lee IH, Kawai Y, Fergusson MM,
Rovira II, Bishop AJ, Motoyama N,
Cao L, Finkel T.

Atg7 modulates p53 activity to regulate cell cycle and survival during metabolic stress.

Science 336: 225-228, 2012.

Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H,
Doi H, Kondo N, Iida M, Ishigaki S,
Fujioka Y, Matsumoto S, Miyazaki Y,
Tanaka F, Kurihara H, Sobue G:
Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded

polyglutamine repeat tract.

Nat Med, Sep 30; 18(10): 1531-8, 2012.

Qiang Q, Adachi H, Huang Z, Jiang YM, Katsuno M, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Sobue G:

Genistein, a natural product derived from soybeans, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron disease.

J Neurochem, Jan 30; [Epub ahead of print], 2013.

Kondo N, Katsuno M, Adachi H, Minamiyama M, Doi H, Matsumoto S, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Nakatsuji H, Ishigaki S, Fujioka Y, Watanabe H, Tanaka F, Nakai A, Sobue G:

Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration.

Nat Commun, Jan 29(4): 1405, 2013.

Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Jiang YM, Huang Z, Doi H, Matsumoto S, Kondo N, Iida M, Tohnai G, Tanaka F, Muramatsu S, Sobue G:

Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2.

Nat Med, Jul; 18(7): 1136-41, 2012.

邦文例)

なし

2. 総説

なし

3. 著書、Chapters

Maruyama W, Shamoto-Nagai M, Shunsuke Hisaka, Naoi M:

Role of Lipid-peroxidation product in the neurodegeneration according to ageing

In Lipid Hydroperoxide-derived Modification of Biomolecules (ed. Y. Kato), Subcellular Biochemistry, Spriger, 2013. In press.

Naoi M, Maruyama W, Inaba-Hasegawa K:

Type A and B monoamine oxidase in age-related neurodegenerative disorders: Their distinct roles in neuronal death and survival.

In Monoamine Oxidase as a Target in Medical Chemistry and Drug Discovery (ed. D. Viha), Current Topics in Medical Chemistry, Bentham Science Publishers, 2013. In press.

Naoi M, Maruyama W:

N-Methyl-(R)salsolinol and the enzymes catalyzing its synthesis and metabolism in Parkinson's disease. *In* Dopamine neurotoxicity and Parkinson's disease, A Handbook of

Neurotoxicity (Ed. Juan Segra-Aguilaer), Springer Science Publishing, 2013. In press.

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—生活習慣病予防と運動機能維持、向上をめざして—

監修 大澤俊彦、佐藤祐造 CMC出版
p34-39, 2012

丸山和佳子、永井雅代、能勢弓、大澤俊彦、直井信

神経変性疾患とアスタキサンチン
アスタキサンチンの機能と応用

監修 吉川敏一、内藤裕二 CMC 出版
p73-78, 2012

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

新聞

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠
朝日新聞、平成 24 年 10 月 1 日朝刊、「頭痛薬成分難病に有効か」

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠
中日新聞、平成 24 年 10 月 1 日朝刊、「男性の筋萎縮難病 頭痛薬が進行食い止め 名大院がマウスで実験」

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠

日経新聞、平成 24 年 10 月 1 日朝刊、「神経変性の症状 頭痛薬で抑制 名大研究チーム発見」

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠

日刊工業新聞、平成 24 年 10 月 1 日朝刊、「頭痛薬 筋萎縮症に効果 名大運動機能を改善」

報道

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠

NHK 記者会見、名古屋大学にてプレスリリース. 平成 24 年 10 月 1 日 夕刻放映

インターネット

祖父江 元、勝野雅央、南山 誠

マイナビニュース、ライブドアニュース、時事ドットコム、47 ニュース、CareNet ほか、平成 24 年 10 月 2 日

南山 誠、勝野雅央、祖父江 元

ライフサイエンス統合データベースセンター ライフサイエンス新着論文レビュー、平成 24 年 10 月 19 日、「ナラトリプタンは CGRP1 の発現抑制を介し球脊髄性筋萎縮症を抑止する」

5. 特許申請、取得状況

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

丸山和佳子

加齢に伴う認知症の環境要因による制御の可能性

フォーラム 2012 衛生薬学・環境ト

キシコロジ学会 2012. 10. 25 名古屋

永井雅代、直井信、丸山和佳子

食品由来成分による高齢者認知症に対する介入の試み

フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジ学会 2012. 10. 25 名古屋

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

多価不飽和脂肪酸は酸化ストレスを介して神経変性疾患を惹起しうるか
フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジ学会 2012. 10. 25 名古屋

本山 昇.

DNA損傷応答機構（DDR）による老化・がん化の制御.

第34回日本分子生物学会、ワークショップ「ゲノム安定性と発がん・老化の制御」、2012年12月11日、福岡.

2. 国際学会発表

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

Modification of α -synuclein by lipid peroxide derived from PUFA.

Asia-Pacific Society for Neurochemistry, Kyoto, 2012. 10. 1

Inaba-Hasegawa K., Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Naoi M.

Induction of GDNF and neurotrophins by rasagiline and selegiline: Regulation by type B monoamine oxidase.

Asia-Pacific Society for Neurochemistry, Kyoto, 2012. 9. 30.

Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Nagaya M., Naoi M., Sato M., Miyaji T., Morimatsu F.

Chicken extracts containing imidazole dipeptide, L-carnosine and L-anserine increase brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and mental performance in the aged.

Society for Neuroscience, New Orleans, 2012. 10. 17.

Shamoto-Nagai M., Shinsuke H., Osawa T., Naoi M., Kurokawa-Nose Y., Maruyama W.

Modification of alpha-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA.

Society for Neuroscience, New Orleans, 2012. 10. 13.

Inaba-Hasegawa K., Naoi M., Shamoto-Nagai M., Maruyama W.

Induction of GDNF and neurotrophins by rasagiline and selegiline.

Society for Neuroscience, New Orleans, 2012. 10. 17.

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.

第五回 GCOE リトリート 大府 2012.
2. 1.

Yanagino T, Itoh Y, Furukawa-Hibi Y, Glantschnig H, Maruyama W, **Motoyama N.**

MST1-mediated phosphorylation of FOXO enhances its transcriptional activity by recruiting SIRT1 in response to oxidative stress.

Aging and Diseases of Aging, Keystone Symposia, Oct 24, 2012, Tokyo, Japan.

Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi, H., Doi, H., Kondo, N., Iida, M., Ishigaki, S., Fujioka, Y., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Kurihara, H., Sobue, G. CGRP1 is the new therapeutic target for SBMA (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy).

Asia-Pacific Society for Neurochemistry, Oct 1, 2012, Kobe, Japan.

Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi, H., Doi, H., Kondo, N., Iida, M., Ishigaki, S., Fujioka, Y., Matsumoto, S., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Kurihara, H., Sobue, G.

Naratriptan ameliorates SBMA pathology by the repression of CGRP1-activated JNK pathway.

Neuroscience 2012, Oct 17, 2012, New Orleans, USA.

3. 国内学会発表

永井雅代、日坂真輔、大澤俊彦、直井信、丸山和佳子

alpha-synuclein は脂質過酸化ストレスによるドパミン神経細胞死を抑制し、毒性をもつ異常構造体を生成する

生化学会 福岡 2012. 12. 15.

日坂 真輔、林 佳美、赤津 裕康、永井雅代、加藤 陽二、能勢 充彦、丸山和佳子、大澤 俊彦

アミロイドbetaタンパク質における脂質過酸化に由来する翻訳後修飾による細胞毒性発現機構の解析

生化学会 福岡 2012. 12. 16.

小池崇子、吉村武、文堂昌彦、丸山和佳子、池中一裕

脳脊髄液に含まれるN結合型糖鎖構造解析

生化学会 福岡 2012. 12. 16.

柳野卓也、日比陽子、伊藤裕貴、丸山和佳子、本山 昇.

MST1による酸化ストレス誘導性FOXO転写活性化メカニズムの解析.

第35回日本基礎老化学会大会、2012年7月26-27日、習志野

新飯田俊平、山本 誠士、村松 昌、東英梨月、本山 昇、滝川 修.

血中 miRNA と Endothelial Microparticles.

第4回日本 RNAi 研究会、2012 年 8

月 31 日、広島

Hayakawa T, Iwai, M, Aoki S,
Maruyama W, Motoyama N.
Senescence-associated secretory
phenotype (SASP) is suppressed by
SIRT1 through chromatin modification.
第5回NAGOYAグローバルリトリート、
2013年2月1日、大府.

南山 誠, 勝野雅央, 足立弘明, 土
井英樹, 近藤直英, 田中章景, 祖父
江元, 栗原裕基.

ナラトリプタンは球脊髄性筋萎縮症
(SBMA) の病態を改善する.
第 53 回日本神経学会, 2012 年 5 月 23
日、東京.

Minamiyama, M., Katsuno, M., Adachi,
H., Doi, H., Kondo, N., Iida, M.,
Ishigaki, S., Fujioka, Y., Matsumoto,
S., Miyazaki, Y., Tanaka, F., Kurihara,
H., Sobue, G.
Naratriptan ameliorates SBMA
pathogenesis by downregulating
CGRP1.

第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9
月 19 日、名古屋.

4. その他、セミナー等

本山 昇.

アポトーシス・ストレス応答.
名古屋大学医学部講義「免疫と生体防
御」. 2012 年 5 月 11 日、名古屋.

本山 昇.

DNA 損傷応答と細胞老化ーがんと個
体老化における機能ー

長岡技術科学大学大学院生物系公開
セミナー・薬剤機能学講義、2012 年
6 月 7 日、長岡.

本山 昇.

細胞老化の解析.
名古屋大学大学院医学系研究科基礎
医科学実習（ベーシクトレーニン
グ）、
2011 年 7 月 12, 13 日、大府.

III. 公的研究費

1. 文部科学省

丸山和佳子（分担）300 万円

基盤 A

アルキルアミド型付加体をプローブと
した脳内老化評価システムの確立と応
用

本山 昇.（代表）150 万円

科学研究費補助金、基盤研究（C）

「老化・代謝制御因子 SIRT1 による細
胞老化制御メカニズムの解明」

本山 昇.（分担）150 万円（代表：平
尾 敦）

次世代がん研究シーズ戦略的育成プロ
グラム（P-DIRECT）

がん幹細胞を標的とした根治療法の開
発

「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」

2. 財団、その他
なし

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

印籐 頼子

松岡 和彦

開発研究員

兼子 佳子

特任研究員

麓 敏雄

研究・事務補助員

鈴木 三恵

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

骨のリモデリングサイクルは、破骨細胞による骨吸収にはじまり、骨芽細胞による造骨で完了する。破骨細胞の数と機能は骨代謝バランスを規定する要因であり、その制御は代謝性骨疾患の治療の中核をなす。破骨細胞の新たな制御法の開発をめざして、破骨細胞の形成と機能発現に至るメカニズムを研究している。とりわけ、当研究部では破骨細胞が骨吸収に要する高いエネルギーに着目して、ATP 産生の主要なオルガネラであるミトコンドリアの生合成と呼吸機能の増大に関わる分子メカニズムを明らかにしてきた (nature medicine 2009)。この成果をさらに発展させる形で今年度

は、分化と機能における糖とグルタミンの細胞外からの取り込みとこれに関わる輸送体、細胞内代謝経路、さらにこうした代謝適応を制御する転写ネットワークの一端を明らかにした (J Bone Miner Res 2013)。癌細胞と同様に、これらの栄養要因を途絶することで破骨細胞の機能を制御する道が開かれる可能性がある。

骨吸収から骨形成へのカップリングに関わる新たな因子として、遺伝子発現解析から *Cthrc1* を、さらに生化学的アプローチによって補体成分を同定した (論文投稿準備中)。エストロゲン欠乏骨減少モデルを用いて、この補体成分が吸収から形成への連携に関わっているとの *in vivo* での証拠も得つつある。骨のカップリング因子とその作用メカニズムを探求することで、骨の turnover を上げながら骨量を維持する画期的な方法がうまれる可能性がある。

最後に、骨吸収と骨形成を骨の内部から制御する骨細胞 (osteocyte) の機能分子に関して、細胞表面の接着分子が機械刺激に対する応答に関わっているとの成績が得られている (論文投稿準備中)。機械応答・伝達経路を解明することで、寝たきり状態でも運動の効果を発揮させることが可能となるかもしれない。

兼子 佳子、池田 恭治

骨における機械受容のメカニズム

【研究の背景】寝たきりや微小重力における骨萎縮、運動の骨アナボリック効果など、力学的・機械的刺激による骨代謝の制御は古くから知られているが、その受容・伝達機構は明らかになっていない。我々は、骨細胞を特異的に ablate できるモデルマウスを開発し、骨の機械受容に骨細胞が主要な働きをすることを実証した (Cell Metabolism 2007)。骨細胞がなくなると、通常の荷重状態で骨量減少が起こるとともに、非荷重による骨萎縮も抑制されていた。以上の結果から、骨細胞が荷重・非荷重状態を感知して骨表面の破骨細胞や骨芽細胞の機能を司ることによって骨代謝と骨量を制御しているとの説を提唱した。骨細胞が発現するどの分子がどのような機構で力学的刺激を感知し、どのようなシグナル経路を使って破骨細胞や骨芽細胞を制御しているかについてはほとんど明らかになっていない。そこで骨芽細胞や骨細胞に高発現している接着分子であるインテグリン α_v に着目し、マウスの遺伝子工学手法を用いて in vivo での研究を開始した。

【目的】生理的な骨代謝、異なる力学環境に対する骨の適応反応におけるインテグリン α_v の機能を明らかにするとともに、機械受容のシグナル伝達経路について調べる。

【方法】インテグリン α_v の flox マウスは共同研究先の MIT から入手し、骨

芽細胞系列で KO するために Osterix-Cre マウスと、骨細胞特異的に KO するために研究部で作成した DMP1-Cre マウスと交配した。通常の荷重状態と、尾部懸垂による後肢への非荷重状態で比較解析した。ベースでの骨代謝マーカーおよび骨組織を形態計測法で評価するとともに、マイクロ CT による海綿骨の骨量測定と構造解析 (長崎大学 伊東昌子准教授による) を行った。単離した骨芽細胞を使って、せん断応力刺激 (FSS: fluid shear stress) に対する細胞応答をインテグリン α_v を欠失させた細胞と正常細胞とで比較解析した。インテグリン α_v flox マウスから単離した骨芽細胞に adeno-Cre を感染させることによって誘導的にインテグリン α_v を欠失させた。細胞内シグナルについては、ウェスタンブロットと定量的 RT-PCR で評価した。

【結果】骨芽細胞系列でインテグリン α_v を欠失すると、ベールで低回転型の骨量減少傾向となり、非荷重に対する骨萎縮が軽減された。骨細胞特異的にインテグリン α_v を欠失させた場合もほぼ同様の所見が認められた。細胞モデルでは、FSS に対する Src や JNK の活性化が、インテグリン α_v のない状態では抑制されていた。

【結論】インテグリン α_v は、骨芽細胞あるいは骨細胞において機械受容機構を構成する (投稿準備中)。

印藤頼子、竹下 淳、石井清朗、池田恭治

破骨細胞の分化と機能における糖・アミノ酸代謝の重要性

【研究の背景】破骨細胞は、骨の量と質を規定する：すなわち、破骨細胞がないと骨髄が形成されず、骨量は増えるが大理石様で折れやすくなる。一方、破骨細胞機能が過剰になると脆弱性骨折のリスクが高まる。破骨細胞による骨吸収には、大量の酸と基質分解酵素の分泌が必要であり、そのエネルギーは PGC1 β 転写機能によるミトコンドリアの活性化と呼吸機能に依存することを石井らが報告している (nat med 2009)。しかしながら、破骨細胞分化に伴うバイオマス増大とエネルギー生成のメカニズムは未解明であり、竹下室長の網羅的遺伝子発現解析の結果をもとにこの点をさらに追跡調査した。

【目的】破骨細胞の分化と骨吸収機能獲得を可能にする細胞内代謝適応とそのメカニズムを明らかにする。

【結果】骨髄マクロファージが RANKL/M-CSF によって多核の巨大破骨細胞に分化する過程で、グルコースとグルタミンの取り込みが高まり、それぞれの輸送体である Glut1 と Slc1a5 の発現上昇と呼応していた。さらに、解糖系酵素とグルタミン代謝酵素の発現も高まり、グルコースとグルタミン欠乏状態にすると破骨細胞分化や

機能が抑制された。Hif1 α を KD するとグルコース関連の遺伝子発現の低下とともに骨吸収機能が抑制され、c-Myc を抑制するとグルタミン関連の遺伝子発現と分化・機能が抑制された。また、mTOR の薬理・遺伝学的阻害、あるいは AMPK の活性化は、破骨細胞分化を抑制した。

【考察と結論】破骨細胞の分化と機能には、グルコースとグルタミンが必須であり、これらの取り込みと代謝は、Hif1 α と c-Myc によってそれぞれ転写制御され、細胞内の主要な栄養・エネルギーセンサーである mTOR と AMPK のバランスにより規定されていることが示唆された。近年、癌細胞において好氣的解糖 (Warburg 効果) やアミノ酸代謝と増殖の関連が注目されているが、postmitotic で多核の破骨細胞では TCA サイクルと酸化的リン酸化に加えて、グルコース・グルタミン代謝も亢進していることが判明した。破骨細胞の分化・機能と密接に関わるエネルギー代謝の視点は、代謝性骨疾患の病態理解や薬物治療へのヒントを与える可能性がある。

【論文発表】

Indo Y, Takeshita S, Ishii K, Hoshii T, Aburatani H, Hirao A, Ikeda K: Metabolic regulation of osteoclast differentiation and function. J Bone Miner Res 2013 (DOI 10.1002/jbmr.1976)

松岡和彦、鈴木三恵、竹下 淳

破骨細胞が産生・分泌し骨芽細胞に働く新規カップリング因子 C3a の同定と機能解明

【研究の背景】骨粗鬆症をターゲットとしたこれまでにない創薬開発を目的として、破骨細胞から骨芽細胞へのカップリング機構に注目し、カップリング因子の同定と機能解明により新規治療薬の開発を目指している。破骨細胞との共存培養により骨芽細胞分化が促進されることを見出したことをきっかけに、破骨細胞培養上清に骨芽細胞分化を促進する活性を検出した。そこで活性成分を生化学的に分離精製しカップリング因子の同定を試みた。

【目的】新規カップリング因子を生化学的に精製しその機能と作用メカニズムを解明する。

【方法】破骨細胞の培養上清を限外濾過によって濃縮後、種々のイオン交換カラムおよび ConA カラムを用いて分離し、骨芽細胞の ALP 活性を分化指標としてカップリング因子を精製した。精製タンパクを LC-MS/MS を用いて分子同定した。さらに、同定した因子の機能解析を行った。

【結果】破骨細胞を骨芽細胞と共存培養すると破骨細胞の数に依存して骨芽細胞の分化マーカ

ーである ALP 活性が上昇することを見出した。その活性は破骨細胞の培養上清中にも検出することが出来た。そこで、破骨細胞を大量に培養し 1 L の培養上清を調製した。この培養上清から各種分離カラムを用いて活性成分を濃縮・精製し、LC-MS/MS により、補体成分 C3a を同定した。C3 遺伝子の発現は破骨細胞分化に伴って上昇し、破骨細胞培養上清中に分解生成物である C3a を ELISA によって検出した。実際、破骨細胞の培養上清によって促進される ALP 活性は、C3a 受容体 (C3aR) 特異的アンタゴニストによって濃度依存的に抑制され、逆に C3aR 特異的アゴニストは単独で骨芽細胞の ALP 活性を上昇した。

【結論】破骨細胞が産生し、骨芽細胞に作用し骨形成を促進するカップリング因子として補体成分 C3a を同定することに成功した (投稿準備中)。今後、マウスを用いて生体内での C3a のカップリング機構における生理・病態的意義を解析する予定である。

渡辺 研

エクソーム解析による変形性関節症マウスの疾患関連遺伝子の探索

【研究の背景】変形性関節症 (OA) は、骨折と同様に高齢者の QOL を著しく損なう最も罹患率の高い運動器疾患のひとつである。OA は運動機能障害と疼痛をもたらす慢性進行性関節破壊疾患で、国内の推定患者数が 2000 万人を超える頻度の高い難治性疾患ともいえる。しかし、その発症因子に関する研究は、骨折と密接な関係がある骨粗鬆症研究に比べ、非常に限られている。これは研究モデルに乏しいという側面があると考えられている。*STR/ort* は、世界的にも珍しい先天性 OA 発症モデルマウスである。*STR/ort* マウスでは軟骨変性が顕著になるのは 8 ヶ月齢を超えてからであり、12 ヶ月齢でほぼ全部のマウスに OA 様病態が後肢中央関節 (膝) に観察される。このモデルマウスを用いてこれまでにわれわれはマイクロサテライトマーカーを用いた疾患関連染色体領域を同定している (Watanabe et al. 2012)。

【目的】本研究では、その特定領域について次世代 DNA シーケンサを用いた大規模遺伝子配列解析を行い、変異遺伝子の同定を行うことを目的とした。

【方法】エクソーム解析は、*STR/ort* マウスのゲノム DNA から、SureSelect Target Enrichment キット (Agilent 社) を用いてエクソンならびに周辺領域の配列の濃縮を行い、次世代シーケンサ (HiSeq2000、Illumina 社) によ

り、配列の決定を行った。これに対して、C57BL/6 ゲノム配列 (UCSC mm9; NCBI build 37) を対照として、変異候補の抽出を行った。変異候補には、位置情報 (イントロン・エクソン等) と変異前後の配列の変化情報、変異タイプの評価 (サイレント変異、ミスセンス変異等) を付加し、さらに、マウス dbSNP に登録されている塩基置換情報も合わせて検討を行った。

【結果】エクソームシーケンシングの結果、フィルターパス総塩基数は 3.3×10^{10} bp, read depth は平均で 346、X20 のカバー率は 99.07% と非常に高い精度の配列結果を得た。アミノ酸変異 (置換、欠失、挿入等) を伴う相違・多型は、*STR/ort* マウスの全ゲノム中、のべ 11,000 カ所にも上った。そこで、dbSNP との比較から未知の変異 (多型) を抽出し、2,400 カ所を得た。そこで相関染色体 (4 番染色体) に位置する遺伝子多型として 250 カ所を抽出し、さらに候補領域 (4 番染色体セントロメア側) に位置する 7 遺伝子、14 カ所の多型 (変異) まで絞り込んだ。これらの変異すべてについては、さらにサンガー法によるシーケンシングにより、多型 (変異) を確認した。

【結論】全ゲノムのエクソーム解析により、特定遺伝子領域から、アミノ酸変異を伴う 7 つの候補遺伝子の同定に成功した。

研究業績（運動器疾患研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Li M, Hasegawa T, Hogo H, Tatsumi S, Liu Z, Guo Y, Sasaki M, Tabata C, Yamamoto T, Ikeda K, Amizuka N: Histological examination on osteoblastic activities in the alveolar bone of transgenic mice with induced ablation of osteocytes. *Histol Histopathol* 28:327-335, 2013

Dong L, Watanabe K, Itoh M, Huan CR, Tong XO, Nakamura T, Miki M, Iwao H, Nakajima A, Sakai T, Kawanami T, Sawaki T, Masaki Y, Fukushima T, Fujita Y, Tanaka M, Yano M, Okazaki T & Umehara H. CD4⁺ T cell dysfunctions through the impaired lipid rafts ameliorate concanavalin A-induced hepatitis in sphingomyelin synthase 1-knockout mice. *Int. Immunol.* 24, 327-37, 2012.

Lu MH, Takemoto M, Watanabe K, Luo H, Nishimura M, Yano M, Tomimoto H, Okazaki T, Oike Y & Song WJ. Deficiency of sphingomyelin synthase-1 but not sphingomyelin synthase-2 causes hearing impairments in mice. *J. Physiol.* 590, 4029-4044, 2012.

Zama K, Mitsutake S, Watanabe K, Okazaki T, & Igarashi Y. A sensitive cell-based method to screen for selective inhibitors of SMS1 or SMS2 using HPLC and a fluorescent substrate. *Chem. Physics Lipids.* 165, 760-768, 2012.

Mouri A, Noda Y, Watanabe K, & Nabeshima T. The roles of MAGE-D1 in the neuronal functions and pathology of the central nervous system. *Rev. Neurosci.* 24, 61-70, 2013.

Eguchi T, Watanabe K, Hara ES, Ino M, Kuboki R, & Calderwood SK. OsteoMiR: a novel panel of microRNA biomarkers in osteoblastic and osteocytic differentiation from mesenchymal stem cell. *PLoS ONE* 8, e58796, 2013.

2. 総説

池田恭治: 副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP)、臨床検査ガイド 2013-2014、p410-415 文光堂, 2013

池田恭治: 骨代謝制御における骨細胞の役割 アンチ・エイジング医学 特集“骨粗鬆症とアンチエイジング” 8: 26-28, 2012

3. 著書

4. その他

5. 新聞・報道,等

6. 特許申請、取得状況

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

池田恭治：骨の代謝と老化 第 54 回日本老年医学会学術集会 若手企画シンポジウム
“筋骨格系の老化とその制御について” 6 月 29 日 東京

池田恭治：リモデリングと骨質 シンポジウム“骨質” 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 7 月 19 日 東京

池田恭治：骨粗鬆症の動物モデル 第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会シンポジウム 10 月 27 日 名古屋

渡辺 研：骨代謝とスフィンゴ脂質の機能

第 7 回スフィンゴセラピー研究会 平成 24 年 7 月 13 日 能登

渡辺 研、酒井義人、伊藤研悠、新飯田俊平、原田 敦：腰部脊柱管狭窄症肥厚靱帯由来細胞における転写因子の探索

第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会 平成 24 年 10 月 27 日 名古屋

渡辺 研：骨芽細胞系に発現する細胞外タンパク質リン酸化酵素 FAM20C/DMP4 の同定
第 85 回日本生化学会大会 平成 24 年 12 月 15 日 福岡

2. 国際学会発表

池田恭治：Signaling between osteoclasts and osteoblasts 4th International Conference on Osteoimmunology. 6 月 20 日 Corfu, Greece

Takeshita S, Fumoto T, Ikeda K: Pre-adipocytes Support Osteoclastogenesis through RANKL Expression. The 34th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10 月 15 日 Minneapolis, Minnesota

Sato M, Asada N, Minagawa K, Kawano Y, Kawano H, Wakahashi K, Sada A, Ikeda K, Matui T, Katayama Y: Osteocytes in the Homeostasis of Remote Organs. The 34th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10 月 13 日 Minneapolis, Minnesota

3. 国内学会発表

Indo Y, Takeshita S, Aburatani H, Ikeda K : Metabolic regulation of osteoclast differentiation and bone resorption. International Symposium on genetic and epigenetic control of cell fate, Nov 6, Kyoto

Fumoto T, Takeshita S, Ito M, Ikeda K : Osteoblast- and T cell-derived RANKL in osteoclastogenesis. International Symposium on genetic and epigenetic control of cell fate, Nov 6, Kyoto

松岡和彦、池田恭治、竹下淳：破骨細胞が分泌する骨芽細胞分化促進因子の精製 第 85 回日本生化学会大会 12 月 16 日 福岡

4. その他、セミナー等

竹下 淳：骨の役割と骨疾患、創薬生命科学特別講義Ⅰ、5月17日、名古屋市立大学

池田恭治：Bone biology in health and disease 第7回薬理学講座セミナー（大学院特別講義）10月12日 東京医科大学

Ⅲ.公的研究費

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

池田恭治（代表） 2,132万円（総額2,132万円）

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） 533万円（総額533万円）

基盤研究(B)

骨代謝における RANKL 遺伝子の機能解明

竹下 淳（代表） 91万円（総額91万円）

基盤研究(C)

骨吸収特異的転写制御機構の解明

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

兼子佳子（代表） 221万円（総額221万円）

若手研究(B)

骨の機械受容におけるインテグリンの生理機能

松岡和彦（代表） 273万円（総額273万円）

若手研究(B)

破骨細胞由来骨カップリング因子の探索と機能解析

3. 財団、その他

池田恭治（代表） 50万円（総額50万円）

財団法人愛知健康増進財団 医学研究健康増進活動
荷重運動による骨代謝制御機構と骨粗鬆症への応用

渡邊 研（代表） 200 万円 （総額 200 万円）
長寿科学振興財団 H24 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

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

開発費研究員

永田 有希

塩見 浩介

事務補助員

加藤 記代美

(2) 平成 24 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）。

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。人力的にも財政的にも厳しい状況であったため、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が続けてきた。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、論文発表段階での悪戦苦闘は続いているものの、当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。

平成 24 年度の研究進捗状況は、思うように論文が発表できなかったという点において、満足できるものではなかった。その原因は、複数の研究課題に関して、論文発表段階に近づきながら、最後のところでデータを詰めきれなかった、という点にある。ここはマラソンにたとえるならば「35Km 過ぎ」にあたる、がんばりどころである。所属員一同の奮起を促したい。近道はないので、辛抱強く地道な努力を続けていきたい。

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、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にした。すなわち、研究部長橋本の推進する、筋再生機序の解明とその臨床

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 24 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 24 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不死化ヒト筋細胞を用いたヒト筋細胞の性質解明
- 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主要な研究プロジェクト（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、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、整形外科）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、カリフォルニア大学など）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、論文発表まで結実させたい。

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た。

再生再建医学研究グループ：
橋本有弘、塩見浩介、永田有希
ヒト未分化筋細胞に対する
グルココルチコイドのストレス防御作用の解明

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。しかし、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。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「筋萎縮の抑制」という、正反対の作用を示すことが報告されている。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、相反する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モデルマウス mdx には筋萎縮が見られないため、マウスをモデルとした「グルココルチコイドによる筋萎縮抑制機構」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、独自に樹立した不死化ヒト未分化筋細胞 Hu5/KD3 を用いて解析を進めてきた。Hu5/KD3（文献 1, 2, 3, 4）は、高い増殖能と分化能を

保持したクローンであり、従来の初代培養ヒト筋細胞では実現できなかった詳細かつ再現性のある解析が可能になった。

前年度までの解析によって、私たちは以下のことを明らかにした。

(1) Hu5/KD3 の増殖は成長因子依存的であり、成長因子混合物 UltrosorG を培地から除いた場合、20%ウシ胎児血清を含む培地中であっても細胞増殖は著しく低下する。(2) 合成グルココルチコイド methylprednisolone (Mepd) によって Hu5/KD3 の増殖は回復する。

本年度、私たちは、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生理的意義について検討し、グルココルチコイドが、細胞性ストレスに対する防御作用（あるいは拮抗作用）を示すことを明らかにした。

Hu5/KD3 を低濃度の過酸化水素に 2 時間暴露すると、濃度依存的に癌抑制遺伝子産物 RB が活性化された。このとき、Hu5/KD3 の細胞増殖は著しく低下した。フローサイトメトリー解析の結果、Hu5/KD3 細胞は、細胞周期の G1 期に蓄積していることが明らかになった。過酸化水素暴露後、培地に Mepd を加えると、RB タンパク質は速やかに不活性化された。さらに、Mepd によって Hu5/KD3 細胞の増殖が回復するか否

かを、フローサイトメトリー解析およびBrdUの取り込みによって検討した。その結果、Mepdによって、酸化ストレスによるHu5/KD3細胞のG1期での停止は解除され、S期（DNA合成期）に進行する細胞の割合が著しく増大することが明らかになった。このとき、細胞増殖マーカーKi67陽性細胞の割合も著しく増加した。以上の結果から、グルココルチコイドが、ヒト未分化筋細胞に対して細胞性ストレスに対する防御作用（あるいは拮抗作用）を示すことが明らかになった。

今回見いだされたグルココルチコイドのストレスに対する防御作用については、①酸化ストレスによるG1期（あるいはG0期）での増殖停止を解除し、細胞周期に復帰させる、②酸化ストレスによって長くなった細胞周期を短縮する、③酸化ストレスによる細胞死を抑制する、などの可能性が考えられる。そこで、私たちは、タイムラップス装置によるビデオ撮影を行い、Hu5/KD3細胞を一細胞ずつ個別に追跡した。これまでに起こった予備的解析によって、以下の結果が得られた。

(1) 酸化ストレスを受けたHu5/KD3は、細胞増殖を停止する（細胞分裂しなくなる）。

(2) グルココルチコイドは、細胞分裂を誘起する。

DMD筋組織においては、筋線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、ストレスによる細胞増殖の停止を解除する。
- ② その結果、未分化筋細胞のプールサイズの減少が緩和され、筋再生が促進される。

今後は、タイムラップスを用いた詳細な細胞のトレース解析を行い、グルココルチコイドによる細胞増殖の実体を解明するとともにグルココルチコイド受容体の標的遺伝子を探索する予定である。

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明

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。サルコペニアの発症には様々な要因が関連するが、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衛星細胞の筋再生能力低下を引き起こす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。

前年度に、老化マウス（24ヶ月齢超）と若齢マウス（2-3ヶ月齢）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、老化マウスで発現変動するタンパク質を同定した。本年度は、これら同定されたいくつかのサイトカインについて、その発現確認と *in vitro* での機能解析を行った。

再生過程骨格筋組織を用いた抗体アレイ解析結果から老化マウスで発現減少していた IGF-II に着目した。IGF-II は筋損傷後の再生5日目に最も発現が増大し、この再生5日目の筋肉において、老化マウスでは若齢マウスに比べ IGF-II 発現が減少していることを確認した。再生5日目は増殖した筋衛星細胞が分化し、幼若筋線維が形成され始める時期であることから、IGF-II は筋衛星細胞の分化に機能していると予想された。実際、筋衛星細胞の *in vitro* 培養系への添加実験により IGF-II は筋衛星細胞の分化を促進することが明らかになった。老化骨格筋では IGF-II の発現減少によって筋分化能が低下し、これが筋再生能力低下の一因となっている可能性が示唆された。さらに、再生過程骨格筋組織や血清で変動していた他の候補因子についても同様に解析を行っている。

来年度以降、候補因子の *in vivo* での機能解析や老化マウスへの補充、阻害による筋再生能力改善効果の検証を行っていく予定である。

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

もし DNA のメチル化の加齢変化が老化の原因であるならば、その変化は世代ごとにリセットされると考えられる。そこで本年度は、ゼブラフィッシュ

で見られた加齢に伴うメチル化の低下というエピゲノムの変化がゼブラフィッシュの初期発生の段階で元に戻るかどうかを調べた。卵母細胞、1~2 細胞期、128 細胞期のゲノム DNA を抽出し、CpG アイランドショアのメチル化を調べたところ、卵母細胞では低メチル化していた CpG アイランドショアが、受精により直ちに(30 分以内) *de novo* のメチル化を受けることが明らかになった。この結果はゼブラフィッシュのエピゲノムのリセット(若返り)が受精直後に起こること、具体的には卵母細胞にはエピゲノムをリセットするのに必要な *de novo* のメチル化酵素の活性が受精まで抑制されていることを示唆する。したがって、もし老化していく個体の体細胞においても、受精直後と同様に特定の *de novo* メチル化酵素の活性を人為的に高めることができれば、エピゲノムが若返ることで寿命の延長につながる可能性がある。そこで *de novo* のメチル化酵素と GFP の融合遺伝子を飼育温度変化によって任意に発現誘導できるトランスジェニックフィッシュの作製を開始した。トランスジェニックフィッシュが作製できたら、性成熟後、適当な間隔で *de novo* メチル化酵素を発現させることで、老化マーカーの発現に変化(遅延)が見られるか否かを解析する予定である。

研究業績（再生再建医学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

なし。

2. 総説

橋本有弘

骨格筋幹細胞—最新基礎知見を踏まえて。

Bone Joint Nerve 3(1)、21-26 (2013)

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、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 100 回日本泌尿器科学会総会シンポジウム

2012 年 4 月 22 日、横浜

橋本有弘

骨格筋幹細胞（筋サテライト細胞）の性質解明

加齢や筋疾患による性質変化から、筋サテライト細胞を標的とした再生医療の可能性を探る

第 29 回筋肉の会

2012 年 9 月 13 日、岐阜

橋本有弘

骨格筋幹細胞を標的とした再生医療

整形外科学会基礎学術集会 シンポジウム「筋損傷を科学する」

2012 年 10 月 27 日、名古屋

橋本有弘

Cell Biological Study on Human Myogenic Stem Cell and Progenitor Cell

第 35 回日本分子生物学会年会 ワークショップ「骨格筋幹細胞研究の最前線
(Frontiers of muscle stem cell research)」

2012 年 12 月 11 日、福岡

2. 国際学会発表

Naohiro Hashimoto and Kosuke Shiomi

Glucocorticoids repress Rb-dependent/stress-induced cell cycle arrest of human myogenic cells: a possible mechanism of glucocorticoid therapy for Duchenne muscular dystrophy

Frontiers in Myogenesis Meeting: Development, Function and Repair of the Muscle Cell, Society of Muscle Biology.

New York University June 5, 2012.

Naohiro Hashimoto

Recruitment of M-cadherin/p120 Catenin Complex to Lipid Raft is Critical for Establishing Fusion Competence of Myogenic Cells

the FASEB Science Research Conference on *Skeletal Muscle Satellite & Stem Cells*

August 16, 2012 at the Il Ciocco, Lucca, Italy.

Madoka Ikemoto-Uezumi, Akiyoshi Uezumi, Kunihiro Tsuchida, So-ichiro Fukada, Naohiro Hashimoto

Search for the environmental factors that contribute to sarcopenia

the FASEB Science Research Conference on *Skeletal Muscle Satellite & Stem Cells*

August 14, 2012 at the Il Ciocco, Lucca, Italy.

Madoka Ikemoto-Uezumi, Akiyoshi Uezumi, Kunihiro Tsuchida, So-ichiro Fukada, Naohiro Hashimoto

Search for the environmental factors that contribute to sarcopenia
Keystone Symposium “Aging and Diseases of Aging”
October 22-27, Tokyo.

Madoka Ikemoto-Uezumi, Akiyoshi Uezumi, Kunihiro Tsuchida, So-ichiro Fukada, Naohiro Hashimoto

Search for the environmental factors that contribute to sarcopenia
9th Japanese-French Symposium for muscular dystrophy
September 7-8, Tokyo.

Shimoda N, Izawa T, Yoshizawa I, Yokoi H, Kikuchi Y, Naohiro Hashimoto
Age-related decrease in DNA methylation at CpG island shores and increase in fragmentation of the zebrafish genome
Keystone Symposium “Aging and Diseases of Aging”
October 22-27, Tokyo.

3. 国内学会発表

塩見浩介、橋本有弘

グルココルチコイドは、ヒト筋芽細胞の Rb 依存的な細胞周期の停止を解除する
第 35 回日本分子生物学会年会
2012 年 12 月 12 日、福岡

永田有希、清野透、後藤雄一、橋本有弘

炎症性サイトカイン IL-1b によるヒト筋細胞の分化阻害
第 35 回日本分子生物学会年会
2012 年 12 月 11 日、福岡

下田修義、井澤俊明、吉澤明生、横井勇人、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの加齢はゲノミックとエピゲノミックな変化を伴う
日本エピジェネティックス研究会第6回年会，2012年5月14-15日，東京

下田修義、井澤俊明、吉澤明生、横井勇人、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの加齢はゲノミックとエピゲノミックな変化を伴う

第35回日本基礎老化学会，2012年7月26-27日，東京

4. その他、セミナー等

なし。

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

2. 文部科学省

橋本有弘（代表）110 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

橋本有弘（分担）250 万円

国立精神・神経疾患医療研究センター

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 渡邊 裕

流動研究員

磯田 竜太郎

村上 真史

大迫 洋平

特任研究員

庵原 耕一郎

外来研究員

萩原 真

研究生

山本 翼

竹内 教雄

堀部 宏茂

林 勇輝

宮下 俊郎

加藤 佳子

石田 直之

藤田 将典

研究補助員・事務補助員

富永三千代

長井 綾乃

新井 みづほ

加藤 恵美

藤井 洋子

廣川 順子

鈴木 香保利

浅井 あづさ

廣瀬 雄二郎

小林 かおり

王 静舒

森下 志穂

小暮 宏実

加藤 恵美

池口 智子

松田 綾子

(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 32 名の構成員で研究活動を行っている。当研究部では、高齢者における歯の喪失の問題を血管生物学的、細菌学的、免疫学的、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。また、口腔機能の改善、向上による高齢者の QOL 向上の取り組みを行なっている。

部長研究グループは、歯周病と老年病との因果関係を明らかにする研究を行い、歯周病がアルツハイマー病の増悪因子になりえることをマウスモデルで明らかにした。また全国 6 校の歯科大学に連携講座を開設し、教育・研究の連携を推進している。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, 大迫洋平
歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生に関する研究

まず、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の準備を行った。すなわち、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいて、GMP 準拠細胞加工施設内アイソレータで SOP（標準作業手順書）に従って製造加工した自家歯髄幹細胞の安全性・有効性を確認した。また、非臨床試験において自家歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療法の安全性・有効性を確認した(1)。その結果をもって、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、倫理・利益相反委員会承認、ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会承認を得て、厚生労働大臣により臨床研究の実施を許諾された。その後、臨床研究の患者受入準備を行った。

次に、高齢者の歯髄幹細胞移植による歯髄再生治療の臨床研究のための前臨床研究を行った。まず、ヒト高齢の歯髄幹細胞も若齢と同様に膜分取でき、細胞増殖、遊走、幹細胞マーカー発現、培養上清の trophic 効果(増殖促進、遊走促進、抗アポトーシス、免疫調整能)、血管新生能および歯髄再生能は若齢と変わらないことを明らかにした。また、高齢の膜分取歯髄幹細胞は未分取歯髄幹細胞に比べて、幹細胞の形質および再生能が高いことを明らかにした。さらに、25 代継代しても高齢の膜分取歯髄幹細胞は老化マーカーや老化誘導マーカーの発現は低く、未分取歯髄幹細胞と比べて有意に安定していることを明らかにした。したがって、膜遊走分取法は

特に高齢の歯髄組織から有効で安定な幹細胞画分を得るために有利であることが示唆された。一方、高齢のイヌにおいても、膜分取歯髄幹細胞を自家移植すると、若齢に比べて再生量は低いが生歯は再生されることが判明した(図)。これにより、高齢者においても歯髄再生治療法の有効性が示唆された。

さらに、イヌ感染根管歯モデルを作成し、抜髄歯と同様に膜分取歯髄幹細胞を移植すると歯髄が再生された。超音波ナノバブル薬剤導入法による根管内無菌化法の開発も進めている。

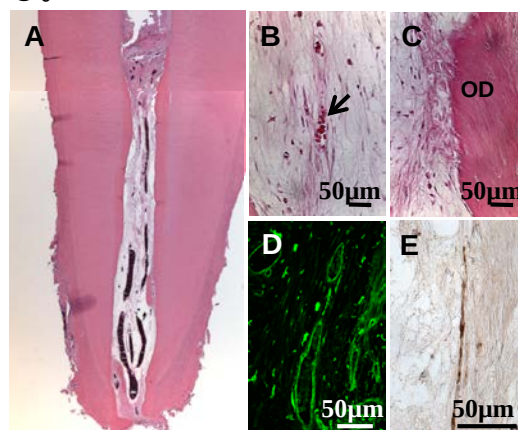


図 イヌ高齢歯髄幹細胞移植による抜髄後歯髄再生

A：低倍 B：高倍 歯髄組織 →新生血管
C：高倍 OD 骨様象牙質 D：BS-1 lectin 染色 血管新生 E：PGP9.5 染色神経突起伸長

参考文献

1. Iohara K, Murakami M, Takeuchi N, Osako Y, Ito M, Ishizaka R, Utunomiya S, Nakamura H, Matsushita K, Nakashima M.: A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and granulocyte colony-stimulating factor for total pulp regeneration. Stem Cells Transl. Med., 2013.

口腔感染制御研究室：渡邊 裕
認知症者の生活支援実態調査と支援方策の開発に関する臨床研究

1. 地域在住高齢者の食行動関連障害
に対する支援方策に関する調査研究

155 名のアルツハイマー型認知症患者の調査から、認知症重症度は嚥下機能と有意に関連していることが証明された ($P < 0.001$)、また、嚥下障害に最も関連している因子として「リンス」機能の低下が抽出された (OR 4.8 95%信頼区間: 1.9-12.1 $p = 0.001$)。

65 歳以上の地域居住高齢者 835 名に関する調査では、軽度認知機能低下から軽度認知症への移行期において、嗅覚の低下 (OR 0.43 95%信頼区間: 0.3-0.6 $p < 0.001$) や咀嚼困難感 (OR 2.71 95%信頼区間: 1.2-6.2 $p < 0.05$) を自覚することが明かになった。

2. 「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」を用いた自立摂食支援に関する介入調査

特別養護老人ホーム利用者 423 名を対象に、食行動関連障害に関する事前調査を実施し、施設職員全員に「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」の研修会を行った (写真)。



その後 3 ヶ月間、施設職員による「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」を用いた自立摂食支援を行ない、介入後の調査を行い「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」の効果を検証した。

結果、406 名中 189 名 (46.5%) に「マニュアル」による食支援が行われ、そのうち 167 名 (89.3%) に自立摂食に関する改善が認められ、「マニュアル」の効果が検証された。

3. 地域要介護高齢者悉皆調査による認知症高齢者口腔関連状況追跡調査
特定地域の全要介護高齢者 427 名を対象とし、認知機能と摂食・嚥下機能、口腔衛生に関する実態調査を実施した。口腔衛生管理指導ニーズに関連する因子を検討したところ、要介護認定区分や生活自立度よりも認知症重症度が強く影響していることが明かになった (OR 5.27 95%信頼区間: 1.9-15.1 $p < 0.01$)。さらに嚥下障害に関連する因子について検討したところ、口唇閉鎖不良 ($p < 0.001$)、舌運動不良 ($p = 0.002$)、リンス不能 ($p = 0.033$) が有意に影響していた。さらに不顕性誤嚥に関連する因子を分析したところ、認知症重症度が有意に影響しているという結果が得られた (OR 2.15 95%信頼区間: 1.1-4.0 $p < 0.05$)。

研究業績（口腔疾患研究部）H24 年度

I. 論文発表

1 原著

Miyamoto Y, Noguchi H, Yukawa H, Oishi K, Matsushita K, Iwata H, Hayashi S:
Cryopreservation of Induced Pluripotent Stem Cells.
Cell Med, 3:89-95, 2012.

Komatsu T, Nagano K, Sugiura S, Hagiwara M, Tanigawa N, Abiko Y, Yoshimura F, Furuichi Y, and Matsushita K:
E-selectin Mediates *Porphyromonas gingivalis* Adherence to Human Endothelial Cells.
Infect Immun, 80:2570-2576 2012.

Iohara K., Murakami M., Takeuchi N., Osako Y., Ito M., Ishizaka R., Utunomiya S., Nakamura H., Matsushita K., Nakashima M.:
A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and G-CSF for total pulp regeneration.
Stem Cells Transl, Med. 2013.

Ishizaka R., Hayashi Y., Iohara K., Sugiyama M., Murakami M., Yamamoto T., Fukuta O., Nakashima M.:
Side population cells from dental pulp is superior compared to bone marrow and adipose tissue in stimulating angiogenesis, neurogenesis and regeneration.
Biomaterials, 34(8): 1888-1897, 2013.

Eba H., Murasawa Y., Iohara K., Isogai Z., Nakamura H., Nakamura H., Nakashima M.:
The anti-inflammatory effects of matrix metalloproteinase-3 on irreversible pulpitis of mature erupted teeth.
PLOS ONE, 7(12):e52523, 2012.

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.

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,38(7) : 920-926, 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.

Edahiro A, Hirano H, Yamada R, Chiba Y, Watanabe Y, Tonogi M, Yamane GY:

Factors affecting independence in eating among elderly with Alzheimer's disease.

Geriatr Gerontol Int, 12: 481-90, 2012.

Ushioda T., Watanabe Y., Sanjo Y., Yamane GY., Abe S., Tsuji T., Ishiyama A:

Visual and auditory stimuli associated with swallowing activate mirror neurons: A magnetoencephalography study.

Dysphagia, 27: 504-513, 2012.

Kishi A, Yamamoto M, Kikuchi A, Iwanuma O, Watanabe Y, Ide Y, Abe S:

Gene and protein expressions of vimentin and desmin during embryonic development of the mylohyoid muscle.

Anat Sci Int., 87: 126-31, 2012.

Yamauchi T, Edahiro A, Watanabe Y, Murakami M, Satou E, Saito H, Sanjo Y, Sakai K, Takaki S, Kamiyama I, Hanaue N, Satou K, Tonogi M, Katakura A, Shibahara T, Yamane GY:

Risk factors for postoperative Dysphagia in oral cancer.

Bull Tokyo Dent Coll., 53: 67-74, 2012.

植田耕一郎, 向井美恵, 森田 学, 菊谷 武, 渡邊 裕, 戸原 玄, 阿部仁子, 中山洵利, 佐藤光保, 井上統温, 飯田貴俊, 和田聡子: 摂食・嚥下障害に対する舌接触補助床の有効性.

日摂食嚥下リハ会誌, 16: 32-41, 2012.

村上 正治, 渡邊 裕, 枝広 あや子, 西久保 周一, 佐藤 一道, 山内 智博, 神山 勲, 吉野 文浩, 小板橋 俊哉, 外木 守雄, 山根 源之, 片倉 朗: 口腔がん患者への集学的な精神医学的ケア.

歯科学報, 112: 469-474, 2012.

庵原耕一郎、村上真史、武井佳史、堀部宏茂、栗田賢一、中村洋、中島美砂子 :

「GMP 準拠にて製造加工したヒト臨床グレード歯髄幹細胞の品質・安全性の証明」

日本歯科保存学会誌, 56(2) : 2013.

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) : 272-277, 2012.

瀧本晃陽、川島伸之、鈴木規元、小泉 悠、山本弥生子、齋藤正寛、原田英光、中島美砂子、須田英明 : LPS 刺激下における炎症性メディエーター産生に対する MMP-3 の影響.

日本歯科保存学雑誌, 55(3) : 202-209, 2012.

2 総説

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における IL-33 発現誘導.

エンドトキシン・自然免疫研究, 15:45-48, 2012.

松下健二 :

第2章3 「慢性炎症－慢性炎症の分子的共通基盤」

慢性炎症としての歯周病へのアプローチ生涯を通して患者さんの QOL に貢献するために. 野口俊英 (編)

医歯薬出版 印刷中.

松下健二：

第2章4 「自然炎症としての歯周病」

慢性炎症としての歯周病へのアプローチ生涯を通して患者さんの QOL に貢献するために. 野口俊英（編）

医歯薬出版 印刷中.

松下健二：

第2章5 「血管の炎症からみる歯周病」

慢性炎症としての歯周病へのアプローチ生涯を通して患者さんの QOL に貢献するために. 野口俊英（編）

医歯薬出版 印刷中.

中島美砂子：歯髄再生による新しい歯内治療法の臨床研究に向けて.

福岡歯科大学学会雑誌, 38(2): 67-63, 2012.

渡邊 裕：

要介護高齢者の継続的口腔管理の現状と展望について.

日本歯科医師会雑誌, 65: 6-16, 2012.

渡邊 裕, 平野浩彦：

話す・食べる楽しみと喜びを！生活機能向上！口腔機能トレーニング 口腔機能向上サービスにかかわる介護報酬改定の影響.

通所介護&リハ, 10: 52-57, 2012.

渡邊 裕：

非対称症例への対応、特に呼吸機能の生理学的安定性を考慮して -鼻腔副鼻腔内処置を含む術式の検討.

矯正臨床ジャーナル, 28: 67-74, 2012.

多比良祐子, 清住沙代, 高柳奈見, 藤平弘子, 西久保周一, 渡邊 裕, 松崎達, 芹田良平, 片倉朗：

東京歯科大学市川総合病院の呼吸ケアチームにおける歯科衛生士のアプローチ.

歯科学報, 113: 47-56, 2013.

3 著書、Chapters

Tanigawa N, Takeda Y, Sunghwa F, Ninomiya M, Hagiwara M, Koketsu M, Matsushita K:Morroniside derivative regulates E-selectin expression in human endothelial cells. In Interface Oral Health Science 2011, Sasaki K, Suzuki O, Takahashi N (Eds).Springer, New York, pp161-163, 2012.

Nishihira T, Nishitani M, Sato T, Abiko Y, Matsushita K, Hamada M, Sakashita R:Community Oral Health promotion program fostering self-management for elderly people. In Interface Oral Health Science 2011,, Sasaki K, Suzuki O, Takahashi N (Eds), Springer, New York, pp317-319, 2012.

Isoda R and Matsushita K:The role of protein oxidative modification in periodontal diseases. Studies on Gingivitis and Periodontal Diseases. Armstrong D (Ed), Springer, New York, in press.

Nakashima M., Iohara K., Murakami M.: Dental pulp stem cells and regeneration. Endodontics Topics. 2013. (in press)

Nakashima M., Huang G.T.J.: Pulp and dentin regeneration. Stem cells in craniofacial development and regeneration.pp.461-484 Edited by George T.-J. Huang and Irma Thesleff. Wiley Blackwell, 2013.

Nakashima M., Hayashi Y.: Dental stem cells. Dental and oral biology. 12. Dental stem cells. Encyclopedia of Human Biology, 3rd Edition. 2012. (in press)

渡邊 裕: 認知症の患者さんに対する口腔ケア. 新編 5分のできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム. 医歯薬出版, p70-73, 2012.

渡邊 裕: 周術期における口腔ケア. 新編 5分のできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム. 医歯薬出版, p74-77, 2012.

渡邊 裕: がんの患者さんに対する口腔ケア. 新編 5分のできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム. 医歯薬出版, p78-85, 2012.

渡邊 裕: 終末期（緩和ケア）の口腔ケア. 新編 5分のできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム. 医歯薬出版, p86-93, 2012.

渡邊 裕：人工呼吸管理中の患者さんに対する口腔ケア。新編5分でできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム。医歯薬出版, p94-99, 2012.

渡邊 裕：口腔ケアを含めた退院（在宅）支援への取り組み。新編5分でできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム。医歯薬出版, p118-120, 2012.

渡邊 裕：インプラントと要介護高齢者の口腔について。新編5分でできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム。医歯薬出版, p121-123, 2012.

渡邊 裕：咽頭および気管内吸引について（制度と実際の吸引方法、注意点について）。新編5分でできる口腔ケア 介護のための普及型口腔ケアシステム。医歯薬出版, p124-128, 2012.

渡邊 裕：口腔ケア実施上のノウハウ Q6 がんの治療に入る患者への口腔の診察・検査項目と対応, 指導内容は? 5 疾病の口腔ケアチーム医療による全身疾患対応型口腔ケアのすすめ。医歯薬出版, p34-35, 2013.

4 その他

松下健二：健康寿命の鍵は、口の健康！ 歯周病と全身の密接な関係。歯っぴいスマイル, 20:5-7, 2012.

渡邊 裕：知ってるあなたは一步上ゆくDH！おさえておきたい医科&介護用語

① いま, ローテが低い

デンタルハイジーン, 33: 86-87, 2013.

渡邊 裕：知ってるあなたは一步上ゆくDH！おさえておきたい医科&介護用語

② コートでテキベン？！

デンタルハイジーン, 33: 200-201, 2013.

渡邊 裕：知ってるあなたは一步上ゆくDH！おさえておきたい医科&介護用語

③ 歯ブラシでメタボ改善？！

デンタルハイジーン, 33: 308-309, 2013.

5 新聞・報道等

松下健二

読売新聞、平成24年7月28日朝刊、「口の中から健康に 歯周病「不治の病」第18回口腔保健シンポジウム」

松下健二

読売新聞、平成 24 年 7 月 8 日朝刊、「歯と健康テーマにシンポ…大林素子
さんら参加」

松下健二

読売新聞、平成 24 年 6 月 1 日朝刊、「Yomiuri Information 考えよう！全
身の健康は口腔から」

松下健二

日歯広報、平成 24 年 5 月 15 日、「口腔と全身管理を考える」

中島美砂子

共同通信、平成 24 年 10 月 18 日 18 : 31, 「親知らずで歯の神経再生 愛知の
病院、臨床研究へ」

中島美砂子

中日新聞、平成 24 年 10 月 19 日朝刊, 「歯の神経再生 臨床へ」

中島美砂子

日本経済新聞、平成 24 年 10 月 19 日 9 : 45, 「親知らずで歯の神経再生、臨床
研究へ 愛知の病院など」

中島美砂子

南日本新聞、平成 24 年 10 月 19 日, 「親知らずから歯の神経再生」

中島美砂子

福島民報、平成 24 年 10 月 18 日 18 : 31, 「親知らずで歯の神経再生 愛知の
病院、臨床研究へ」

中島美砂子

信濃毎日新聞、平成 24 年 10 月 18 日 18 : 36, 「親知らずで歯の神経再生 愛
知の病院、臨床研究へ」

中島美砂子

長崎新聞、平成 24 年 10 月 18 日 18 : 31, 「親知らずで歯の神経再生 愛知の

病院、臨床研究へ」

中島美砂子

CBC ラジオ「多田しげおの気分爽快!」、平成 24 年 11 月 7 日 7 : 40, 「歯の神経細胞が再生可能に? あらため、歯の神経の役割とは?」

Ⅱ 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Nakashima M. :

Animal models to assess the efficacy and safety of pulp stem cell transplantation.

IADR pulp biology and regeneration group symposium, San Francisco, U.S.A, March 25, 2013

Nakashima M., Iohara K., Murakami M. :

A novel combinatorial therapy with pulp stem cells with G-CSF for pulp regeneration after pulpectomy.

keystone symposia, Banff, Canada, Feb. 27, 2013

Nakashima M.:

Pulp Regeneration after Transplantation of Stem Cells in Pulpectomized teeth. Faculty of Dentistry University of Sumatera Utara, Medan, Indonesia, Nov. 19, 2012

Nakashima M.:

Pulp Regeneration after Transplantation of Stem Cells in Pulpectomized teeth. 8thFDI-IDA Joint Meeting & Medan International Dental Exhibition 2012, Medan, Indonesia, Nov. 18, 2012

松下健二

口は禍のもと～口腔から考える全身医療

第 12 回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム 18, 2012/6/23, 横浜.

松下健二

超高齢社会における歯周病対策

第 55 回日本歯周病学会春季学術大会シンポジウム, 2012/5/18, 札幌.

松下健二

老年期、衰退期を想定した基礎歯科医学の考え方

第 54 回歯科基礎医学会学術大会

日本学術会議主催シンポジウム, 2012/9/16, 郡山.

中島美砂子 :

「スーパー特区による歯髄・象牙質再生治療の実用化促進」

第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013 年 3 月 23 日

中島美砂子 :

「歯髄幹細胞を用いた新たな歯髄再生療法の開発」歯髄・歯周組織・骨・軟骨
の再生医療とその展望

第 22 回日本歯科医学会総会 大阪 2012 年 11 月 10 日

中島美砂子 :

愛知学院大学歯学会開催 学生のための講演会

愛知学院大学 2012 年 10 月 27 日

中島美砂子 :

「歯延命化による健康長寿を目指した歯髄再生治療の実用化に向けて：現状と
展望」

第 10 回日本再生歯科医学会総会・学術大会 兵庫 2012 年 9 月 1 日

中島美砂子 :

「歯延命化による健康長寿を目指した歯髄再生治療の実用化に向けて：現状と
展望」

第 7 回再生医療を推進する議会の会 東京 2012 年 7 月 17 日

渡邊 裕

平成 24 年度介護報酬改定で求められた介護予防事業の在り方と歯科衛生士の役
割.

日本老年歯科医学会第 23 回学術大会 6 月 23 日, つくば.

渡邊 裕

歯科から考える集中治療における口腔ケアベストプラクティスとは.

第 40 回日本集中治療医学会 3 月 1 日, 松本.

渡邊 裕

感染対策としての口腔管理.

第 160 回 ICD 講習会 第 22 回 (社) 日本有病者歯科医療学会総会・学術大会 3 月 31 日 東京.

2. 国際学会発表

Yamada K and Matsushita K

High glucose concentration induces active release of HMGB1 in human skin keratinocytes.

9th International Conference on Innate Immunity, June 23, 2012, Rhodes, Greece.

Nakatsuka Y, Nagasawa T, Yumoto Y, Nakazawa F, Matsushita K, Furuichi Y
Effects of sword bean extract on the oral bacteria and progression of rat experimental periodontitis by *Porphyromonas gingivalis*.

7th Conference of the European Federation of Periodontology June 6, 2012, Vienna, Austria.

Tada H, Shimauchi H, Matsushita K

Expression of interleukin-33 induced by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival epithelial cells.

First International Conference on *Porphyromonas gingivalis* and Related Bacterial Species. Aug 28, 2012, Nagasaki.

Yamada K and Matsushita K

High concentration of glucose activates migration and proliferation of human skin keratinocytes through inducing active release of HMGB1.

The Clinical Symposium on Advances in Skin & Wound Care. Oct 23, 2012, Las Vegas, USA.

Iohara K., Murakami M., Takeuchi N., Nakashima M. :

Complete dental pulp regeneration by transplantation of pulp stem cells with G-CSF.

ISSCR 第 10 回国際幹細胞学会年次総会 横浜 2012 年 6 月 13 日

Ishizaka R., Iohara K., Murakami M., Sugiyama M., Hayashi Y., Fukuta O., Nakashima M. :

Differential Angiogenesis, Neurogenesis and Pulp Regeneration from Porcine CD31⁺ Side Population Cells Isolated from Dental Pulp, Bone Marrow and Adipose Tissue.

ISSCR 第 10 回国際幹細胞学会年次総会 横浜 2012 年 6 月 13 日

E. Sato , H. Hirano , Y. Watanabe , A. Edahiro , Y. Ohara S. Morishita , A. Katakura , G. Yamane , T. Suzuki

RELATION BETWEEN NUTRITION AND ORAL FUNCTION IN ELDERLY JAPANESE WITH ALZHEIMER'S DISEASE.

34th ESPEN 9 月 10 日, Barcelona.

3. 国内学会発表

村上真史、堀部宏茂、庵原耕一郎、林勇輝、大迫洋平、石坂 亮、竹内教雄、栗田賢一、中島美砂子 :

「新規膜遊走分取法を用いたヒト歯髄幹細胞の特徴化と歯髄再生に対する有用性の検討」

第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013 年 3 月 22 日

庵原耕一郎、堀部宏茂、村上真史、竹内教雄、林勇輝、中島美砂子 :

「高齢、若齢の歯髄幹細胞の再生能の比較」

第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013 年 3 月 22 日

大迫洋平、山本翼、村上真史、堀部宏茂、竹内教雄、林勇輝、庵原耕一郎、栗田賢一、中島美砂子 :

「歯髄幹細胞を用いた末梢神経麻痺細胞治療法の開発」

第 12 回日本再生医療学会総会 横浜 2013 年 3 月 21 日

中村博幸、村澤裕介、磯貝善蔵、中島美砂子：

「歯髄炎における MMP-3 の抗炎症、組織再生作用の検討」

第 10 回日本エラスチン研究会 東京 2012 年 12 月 8 日

辺見浩一、川島伸之、市野瀬志津子、立花克郎、中島美砂子、須田英明：

「ナノバブルを作用させた Enterococcus faecalis の透過型電子顕微鏡を用いた観察」

第 137 回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 広島 2012 年 11 月 23 日

竹内教雄、庵原耕一郎、村上真史、堀部宏茂、石坂 亮、中村 洋、中島美砂子：

「歯髄再生治療法に用いる最適な遊走因子の検討」

第 137 回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 広島 2012 年 11 月 22 日

林 勇輝、石坂 亮、庵原耕一郎、村上真史、中村 洋、福田 理、中島美砂子：

「歯髄・骨髄・脂肪由来幹細胞の培養上清移植による歯髄再生」

第 137 回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 広島 2012 年 11 月 22 日

山本 翼、大迫洋平、村上真史、堀部宏茂、林 勇輝、庵原耕一郎、栗田賢一、中島美砂子：

「歯髄幹細胞がもたらす末梢神経麻痺細胞治療の新たな可能性」

第 137 回日本歯科保存学会 2012 年度秋季学術大会 広島 2012 年 11 月 22 日

山本翼、栗田賢一、堀部宏茂、中島美砂子：

「歯髄幹細胞を用いた新しい抹消神経麻痺根治的治療法の開発」

第 57 回日本口腔外科学会総会・学術大会 大阪 2012 年 10 月 20 日

堀部宏茂、栗田賢一、中島美砂子、山本翼：

「ヒト歯髄幹細胞の特徴化の中高齢者・若年齢者による比較検討」

第 57 回日本口腔外科学会総会・学術大会 大阪 2012 年 10 月 20 日

中村博幸、中島美砂子：

「歯髄炎における MMP-3 の抗炎症、組織再生作用の検討」

第 54 回歯科基礎医学会 学術大会ならびに総会 福島 2012 年 9 月 15 日

庵原耕一郎、石坂亮、林勇輝、堀部宏茂、竹内教雄、宮下俊郎、中島美砂子：

「イヌ抜髄モデルにおける歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療法の有効性試験」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

村上真史、堀部宏茂、庵原耕一郎、石坂亮、林勇輝、竹内教雄、栗田賢一、中村洋、中島美砂子：

「新規幹細胞分取法を用いたヒト歯髄幹細胞の特徴化と歯髄再生能」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

山本翼、庵原耕一郎、林勇輝、武井佳史、堀部宏茂、大迫洋平、栗田賢一、中村洋、中島美砂子：

「ヒト歯髄幹細胞の安全性試験」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

竹内教雄、庵原耕一郎、村上真史、堀部宏茂、中村洋、中島美砂子：

「新規幹細胞分取法を用いたイヌ歯髄幹細胞の特徴化」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

堀部宏茂、庵原耕一郎、村上真史、竹内教雄、石坂亮、林勇輝、栗田賢一、中島美砂子：

「中高齢イヌにおける自家歯髄幹細胞移植による抜髄後歯髄再生」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

林勇輝、石坂亮、庵原耕一郎、村上真史、中村洋、福田理、中島美砂子：

「ブタ歯髄・骨髄・脂肪 CD31-SP 細胞異所性移植による再生歯髄組織の解析および歯髄再生に及ぼす根管内微小環境の影響」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

宮下俊郎、村上真史、庵原耕一郎、山本照子、中島美砂子：

「シリコーン膜を用いた加圧刺激によるヒト歯髄細胞の象牙芽細胞への分化誘導」

第 136 回日本歯科保存学会 2012 年度春季学術大会 沖縄 2012 年 6 月 29 日

村上真史、庵原耕一郎、石坂亮、林勇輝、竹内教雄、中島美砂子：

「ブタ同一個体由来の歯髄、骨髄、脂肪幹細胞の形質の比較」

ISSCR 第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012 年 6 月 14 日

宮下俊郎、Nermeen El Motaz、村上真史、庵原耕一郎、山本照子、中島美砂子：

「シリコーン膜を用いた加圧刺激によるヒト歯髄細胞の象牙芽細胞への分化誘導」

ISSCR 第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012 年 6 月 14 日

堀部宏茂、庵原耕一郎、石坂亮、村上真史、竹内教雄、中島美砂子：

「中高齢イヌにおける自家歯髄幹細胞移植による抜髄後歯髄再生」

ISSCR 第 11 回日本再生医療学会総会 横浜 2012 年 6 月 13 日

中村博幸、江場久哲、中島美砂子：

「歯髄炎における MMP-3 の抗炎症、組織再生作用の検討」

第 44 回日本結合組織学会学術大会 東京 2012 年 6 月 7 日

山本翼、村上真史、石坂亮、庵原耕一郎、栗田賢一、中島美砂子：

「歯髄バイオマーカーとしての TRH-DE 有効性の検討」

第 66 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会 広島 2012 年 5 月 18 日

川井絢矢、磯田竜太郎、大内謙二、稲富 聡、松下健二

ヤマブシタケ抽出物の口腔領域応用に向けた基礎研究

日本薬学会 133 年大会, 2013/3/28, 横浜

萩原 真、国分栄仁、杉浦進介、小松寿明、多田浩之、磯田竜太郎、谷川順美、

加藤佳子、石田直之、小林かおる、石原和幸、松下健二

Vinculin と Rab5 が関与するエンドサイトーシス機構の解明

日本農芸化学会, 2013/3/26, 仙台.

多田浩之、松下健二、松山孝司、野口和行、島内英俊、清浦有祐

ジンジパインによるアレルギー性サイトカイン誘導をターゲットとしたアレルギー疾患の制御

第 29 回歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い, 2013/1/12, 東京.

萩原 真、国分 栄仁、杉浦 進介、小松 寿明、多田 浩之、磯田 竜太郎、谷川 順美、加藤 佳子、小林 かおる、石原 和幸、松下健二

vinculin は宿主細胞において Rab5 の活性を調節し、*Staphylococcus aureus* の細胞内移行に関与する

第 35 回日本分子生物学会, 2012/12/14, 福岡

萩原 真、磯田竜太郎、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二

一酸化窒素を制御する食品由来因子の探索

第 45 回日本食生活学会大会, 2012/10/13, 北九州

多田浩之、島内英俊、松下健二

Porphyromonas gingivalis ジンジパインはヒト歯肉上皮細胞から IL-33 を誘導する

第 55 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2012/9/23, つくば

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 interleukin-33 発現誘導

第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 2012/9/16, 郡山

多田浩之、島内英俊、松下健二

Porphyromonas gingivalis によるヒト歯肉上皮細胞からの interleukin-33 発現誘導

第 136 回日本歯科保存学会春季学術大会, 2012/6/29, 沖縄

加藤佳子、杉浦進介、石田直之、石原裕一、野口俊英、松下健二

歯肉上皮細胞への *Porphyromonas gingivalis* 侵入機構における ICAM-1 及び Rab5 の関与

第 55 回日本歯周病学会春季学術大会, 2012/5/18, 札幌

渡邊 裕、白井朋之、村上正治、佐藤絵美子、三條祐介、酒井克彦、枝広あや子、蔵本千夏、雨宮智美、馬場理奈、藤平弘子、片倉 朗

脳卒中地域連携クリニカルパスにおける歯科の役割 歯科診療情報シートの活用について.

第 22 回日本歯科医学会総会, 11 月 11 日, 大阪.

越野 寿、菅 武雄、石川茂樹、阪口英夫、吉田光由、渡邊 裕、森戸光彦

東日本大震災被災地における『敬老の日高齢者健康相談』報告.

第 22 回日本歯科医学会総会, 11 月 11 日, 大阪.

平野浩彦、枝広あや子、高田 靖、渡邊 裕、鈴木隆雄

認知症高齢者の摂食・嚥下障害.

第 22 回日本歯科医学会総会, 11 月 11 日, 大阪.

平野浩彦, 渡邊 裕, 佐藤絵美子, 枝広あや子, 小原由紀, 森下志穂
アルツハイマー型認知症の嗅覚低下と食行動との関連.

第 13 回日本早期認知症学会 9 月 19 日, 甲府.

木村祐一郎, 野口沙希, 酒井克彦, 武田 瞬, 吉田恭子, 浮地賢一郎, 有坂岳大, 宇治川清登, 武安嘉大, 西久保周一, 渡邊 裕, 外木守雄, 片倉 朗
東京歯科大学市川総合病院歯科・口腔外科における平成 23 年度外来初診患者の臨床統計.

第 293 回東京歯科大学学会例会, 6 月 2 日, 千葉.

田中弥生、工藤美香、安達美佐、藤岡由美子、菅洋子、渡邊 裕、林芳子、久野譜也

介護予防プログラムにおける複合サービスの重要性.

日本栄養改善学会, 9 月 14 日, 名古屋.

森下志穂、平野浩彦、渡邊 裕、菅武雄、枝広あや子、小原由紀、佐藤絵美子
要介護高齢者口腔関連実態調査報告 特定地域悉皆調査からの知見.

第 23 回老年歯科医学会, 6 月 22 日, つくば.

佐藤絵美子、平野裕彦、渡邊 裕、枝広あや子、小原由紀、森下志穂、大堀嘉子、戸原玄、千葉由美、新屋俊明、山田律子、外木守雄、片倉朗、山根源之、鈴木隆雄

認知症高齢者の口腔機能および嚥下機能実態調査報告 不顕性誤嚥発症リスクの視点から.

第 23 回老年歯科医学会, 6 月 22 日, つくば.

枝広あや子、平野浩彦、山田律子、佐藤絵美子、富田かをり、中川量晴、渡邊 裕、小原由紀、大堀嘉子、新谷浩和、細野純

認知症患者の自立摂食を支援するための介入プログラムの考案.

第 23 回老年歯科医学会, 6 月 22 日, つくば.

齋藤寛一、吉田佳史、伊川裕明、佐藤一道、渡邊 裕、片倉朗

がん化学療法による口腔粘膜炎のリスクに対する専門的口腔管理の効果に関する研究.

第 57 回日本口腔外科学会, 9 月 19 日, 横浜.

三條祐介、白井朋之、村上正治、佐藤絵美子、酒井克彦、枝広あや子、蔵本千夏、山内智博、馬場里奈、藤平弘子、渡邊 裕、片岡朗

脳卒中地域連携パスの成果と今後の課題について.

第 57 回日本口腔外科学会, 9 月 19 日, 横浜.

酒井克彦、白井朋之、村上正治、佐藤絵美子、三條祐介、枝広あや子、蔵本千夏、山内智博、雨宮智美、馬場里奈、藤平弘子、富田喜代美、太良木亜美、中村智代子、野川茂、片山正輝、菅貞郎、渡邊 裕、片倉朗

脳卒中地域連携パスの成果と今後の課題について.

第 17 回・第 18 回共催日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会, 8 月 31 日, 札幌.

平野浩彦、渡邊 裕、枝広あや子、戸原玄、千葉由美、山田律子、佐藤絵美子
アルツハイマー型認知症高齢者の口腔機能および嚥下機能実態調査.

第 17 回・第 18 回共催日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会, 8 月 31 日, 札幌.

佐藤絵美子、平野浩彦、渡邊 裕、枝広あや子、小原由紀、森下志穂、片倉 朗
アルツハイマー型認知症の MNA-SF による栄養評価と口腔機能の関連.

第 28 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2 月 22 日, 金沢.

田中弥生、工藤美佳、岡田晋吾、松崎政三、渡邊 裕

地域 NST における栄養管理ツールの社会ネットワークによる有用性の検討

第 28 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2 月 22 日, 金沢.

4. その他、セミナー等

中島美砂子 :

「中部地区医療・バイオ系シーズ発表会」愛知県産業労働部 産業振興課より
依頼 ウィンク愛知 2012 年 12 月 4 日

渡邊 裕

口腔機能の維持・向上にかかわる平成 24 年度改定の内容と今後の展望について.
第 5 回 福岡摂食・嚥下障害サポート研究会, 5 月 27 日, 小倉.

渡邊 裕

口腔機能の維持・向上にかかわる平成 24 年度改定の内容と今後の展望について。
愛知県がんセンター中央病院 NST 特別講演会, 9 月 27 日, 名古屋.

渡邊 裕

実践！在宅療養支援歯科診療セミナー。
日本訪問歯科協会講演 在宅療養支援歯科診療に係る研修, 10 月 21 日, 大阪.

渡邊 裕

在宅療養を支援するために必要な口の知識。
在宅栄養支援の和・愛知, 11 月 4 日, 名古屋.

渡邊 裕

高齢者の摂食嚥下障害と在宅療養支援 口腔の重要性と口腔ケア。
熊谷第 3 回地域医療講演会, 11 月 15 日, 熊谷.

渡邊 裕

歯科治療が体に及ぼす影響について。
野田市医師会・歯科医師会合同研究会, 11 月 22 日, 野田.

渡邊 裕

(血液) 検査データから見えること。
愛知県歯科衛生士会研修会, 12 月 16 日, 名古屋.

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ー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

渡邊 裕, (代表) 1,379 万円 (総額 1,379 万円)

老人保健事業推進費等補助金 (老人保健健康増進等事業分) .

認知症者の生活支援実態調査と支援方策の開発に関する臨床研究事業.

2. 文部科学省

松下健二, (代表) 560 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, (分担) 20 万円
科学研究費補助金基盤研究 (B)
「食」からはじめる施設入居高齢者の生活再構築支援モデルの開発

松下健二, (分担) 20 万円
科学研究費補助金挑戦的萌芽研究
舌機能に着目した咀嚼嚥下機能向上支援プログラムの開発

中島美砂子 (代表) 416 万円 (総額 455 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) 32.5 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

中村 博幸 (代表) 130 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

村上真史 (代表) 429 万円
学術研究助成基金助成金 若手研究(B).
同種移植による歯髄再生を目指した歯髄幹細胞の免疫制御因子の同定

3. 財団、その他

経済産業省
松下健二, (分担) 422万円
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で刃先を強化した医療用メスの開発

愛知県

松下健二, (分担) 405万円

「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

松下健二, (代表) 350万円 (500万円)

長寿医療研究開発費

アルツハイマー病修飾因子としての歯周病の可能性に関する研究

松下健二, (分担) 100 万円 (総額 3500 万円)

長寿医療研究委託費.

歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生によるう蝕・歯髄疾患等のための治療技術の開発

中島美砂子 (代表) 2800 万円 (総額 3500 万円)

長寿医療研究委託費.

歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生によるう蝕・歯髄疾患治療法の臨床応用開発

中島美砂子 (代表) 5449 万円 (総額 8849 万円)

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

渡邊 裕, (代表) 300 万円 (総額 300 万円)

長寿医療研究開発費

高齢者の食の自立を守るための口腔と栄養に関する長期介入研究

渡邊 裕, (分担) 20 万円 (総額 200 万円)

日本歯科医学会プロジェクト研究費

高齢者の歯科治療時の全身リスク評価に関するプロジェクト研究

脳卒中患者の歯科治療時のリスク評価に関する研究

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

原田 種展

松田 剛典

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

勝見 章 (12 月～)

研究生

芦田 欣也

片野 諭

研究参加

勝見 章 (～12 月)

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 (～12 月)

土屋由加子

横田 智子

松井 直美

カニズムの解明を推進するため、生体防御機能、恒常性維持機能等の生体機能の加齢に伴う変化を分子レベル、細胞レベル及び個体レベルで研究を進め、老化のメカニズムの解明の一貫として、今年度は以下の取り組みを行った。①高齢者の基礎免疫力を評価する指標の探索を目指して、Zizimin ファミリーに注目し、老化に伴う感染症に関する免疫応答を中心に B 細胞の分化成熟過程、あるいは免疫担当細胞間での遊走性の変化を通して免疫老化のレベルを評価することの有効性を、細胞・個体レベルでの解析を開始した。②恒常性機能の維持に関する細胞レベルの変化においては、増殖機能に関わる細胞老化関連遺伝子 TARSH の発現と加齢に伴い発症のリスクが増す腫瘍との関係を探究し、がん抑制遺伝子の一つと関連があることを突き止めた。③代謝研究室では組織幹細胞/前駆細胞の観点から組織の老化に関する研究も進め、加齢に伴い組織機能低下の原因となる経路の一つを同定した。加齢動物では、その経路が破綻するために、組織機能が障害を受けることを明らかにした。④免疫研究室ではヘルパーT細胞分化のマスター転写因子である ThPOK の標的遺伝子探索を行い、ThPOK により発現が抑制される遺伝子の中で、老化に伴って発現が上昇し、ヘルパー機能を抑制する働きを有する標的遺伝子を見いだした。

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

加齢に伴って生ずる心身の変化のメ

部長グループ：丸山光生, 松田剛典, 本多三男, 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、食物を通して常に非自己と接している腸管(粘膜)免疫系が注目されており、加齢に伴う免疫機能低下と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研究を目的に進めている。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、24 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、同じく免疫系での発現が限局されるファミリー遺伝子、Ziz3 との機能的補完の可能性、T、B リンパ球の質や量的な変化に加え、自然免疫系におけるサイトカインシグナル伝達経路との関わりや抗原特異的な T 細胞誘導にかかわる獲得免疫系と Ziz2 との関連に

についても検討した。具体的には Ziz2KO または野生型(WT)マウスに、マウス組織適合抗原 H-2D(b)に拘束される蛋白抗原 SIV Gag の AL11 エピトープを含む DNA プラスミドを抗原として免疫、このエピトープ特異的に誘導される T 細胞を AL11 テトラマーで比較測定した。これまでの予備実験では Ziz2KO マウスにおいて AL11 テトラマー陽性 T 細胞の発現が低下し、免疫応答が抑制されていることが示唆されている。高齢者において感染後の重篤度で問題となるインフルエンザウイルス(H1N1 PR8 株)を低容量、Ziz2KO マウスに経鼻感染させ、自然免疫系における免疫応答を解析した。これまでのところ、感染後に肺組織へ集積する好中球等の免疫担当細胞の割合や炎症性サイトカインの誘導では、Ziz2 がインフルエンザウイルス感染初期の自然免疫系の応答に関与しているという結果は得られなかった。一方で、昨年度より老齢 F344 ラットに一定期間プレ・プロバイオティクスを含む食餌を与え飼育した後、腸内細菌叢の変化を解析したところ、老齢個体においても、プレ・プロバイオティクス投与による盲腸発酵の亢進やビフィズス菌の増殖促進効果が限定的にみられ、高齢者の免疫応答の賦活化に栄養介入が関与できる可能性を示唆することができた。

部長グループ：丸山光生，原田種展，松田剛典

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。今年度は TARSH の発癌機構、とりわけ腫瘍抑制性に対する機能を明らかにすることを目的に mTARSH を強制発現させた MEF を用いて行った細胞増殖性の比較実験、ならびに hTARSH 遺伝子を過剰発現させたヒト非小細胞性肺癌細胞株 A549 株をヌードマウスに皮下移植した際の腫瘍増殖性への TARSH の関与についての TARSH が腫瘍の増殖に抑制的である知見を得た。またこの腫瘍抑制性は MEF 細胞における増殖抑制性と同様に癌抑制遺伝子産物依存的にみられた。今後は腫瘍増殖性のみならず、加齢に伴う腫瘍発症率の変化や転移の可能性についても TARSH KO マウスを用いた解析を行う予定である。今後は腫瘍増殖性のみならず、加齢に伴う腫瘍発症率の変化や転移の可能性についても TARSH KO マウスを用いた in vivo 解析を進める予定であり、これらを通して、細胞老化、個体老化への関わりのみならず、老化に伴い増加する肺癌との関連性等、TARSH の生理的な機能解析していく。

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

現在我が国においては、高齢者人口増加に伴う高齢者の医療問題が深刻化してきたことから、加齢に起因する老化関連疾患の防御・克服が強く望まれている。加齢に伴う生体組織機能の低下には、多くの場合、成体幹細胞の質や量の低下による組織の恒常性維持機構の低下が原因となっていると考えられる。そこで私たちは、幹細胞機能の維持に必要なポリコム蛋白 Bmi-1 を欠損したマウスと個体老化に深く関与していると考えられる p16 遺伝子の発現を生体内で可視化できるシステムを用いることにより、個体老化における Bmi-1/p16 経路の役割の解明を目指して研究を行っている。Bmi-1 遺伝子を欠損した p16 イメージングマウスを作製し Bmi-1/p16 経路が働く組織を調べたところ、唾液腺の一つで唾液を分泌する顎下腺組織が Bmi-1/p16 経路の標的の一つであることを見出し、唾液分泌量測定の結果からも、加齢した野生型マウスにおいて唾液分泌量の減少による顎下腺機能の低下が示された。ヒトにおいても多くの高齢者が唾液量の減少により口腔乾燥症（ドライマウス）を発症し摂食嚥下機能が低下するなど高齢者の QOL が問題となっている。

今年度は、加齢による顎下腺機能の低下について、更なる解析を行い、顎下腺幹/前駆細胞の機能や Bmi-1/p16 経路についての検討を行った。*In vitro* 顎下腺幹/前駆細胞モデルを用いて、増殖能力、自己複製能力や分化能力における加齢の影響を検討した結果、若齢マウスに比べて老齢マウス由来の顎下腺幹/前駆細胞では著しい機能の低下が認められた。また、加齢により顎下腺幹/前駆細胞においてエピジェネティックな Bmi-1/p16 制御経路の異常により p16 が著しく高くなることが示された。更に、若齢マウス由来の顎下腺細胞に p16 を強制発現させると、幹細胞性を示す様々な機能の速やかな低下が認められた。以上の結果から、加齢による顎下腺機能低下には顎下腺組織の幹/前駆細胞における Bmi-1/p16 制御経路の破綻が深く関与していると考えられる。

今後、Bmi-1/p16 経路の下流で働くシグナル分子を同定することにより、高齢者における口腔乾燥症の発症リスクの増加との関連性を明確にすることが期待される。

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た。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。一方、トランスジェニックマウスのCD4⁺ヘルパーT細胞においてCD8⁺細胞障害性T細胞のマーカ遺伝子の発現を調べたところ、それら遺伝子の発現は見られなかった。このことは標的遺伝子がCD4⁺ヘルパーT細胞の機能を抑制する因子であることを示唆する。さらに、標的遺伝子は加齢マウスのCD4⁺ヘルパーT細胞で発現が上昇することから、加齢に伴うCD4⁺ヘルパーT細胞の機能抑制に関与することが考えられる。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

Sakabe I, Asai A, Iijima J, Maruyama M.

Age-related guanine nucleotide exchange factor, mouse Zizimin2, induces filopodia in bone marrow-derived dendritic cells.

Immun Ageing. 9 (1): 2, 2012

Hosono T, Ohtake S, Hoshino H, Britschgi M, Akatsu H, Hossain M, Nishitsuji K, van Kuppevelt T H, Kimata K, Michikawa M, Wyss-Coray T, and Uchimura K.

Heparan sulfate subdomains that are degraded by Sulf accumulate in cerebral amyloid ss plaques of Alzheimer's disease: evidence from mouse models and patients. **Am J Pathol.** 180: 2056-2067, 2012

Kondo Y, Higashi C, Iwama M, Ishihara K, Handa S, Mugita H, Maruyama N, Koga H, Ishigami A.

Bioavailability of vitamin C from mashed potatoes and potato chips after oral administration in healthy Japanese men

Br J Nutr 107: 885-892, 2012

Saito K, Yokoyama T, Yoshida H, Kim H, Shimada H, Yoshida Y, Iwasa H, Shimizu Y, Yoshitaka K, Handa S, Maruyama N, Ishigami A, Suzuki T.

A Significant Relationship between Plasma Vitamin C Concentration and Physical Performance among Japanese Elderly Women

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67: 295-301, 2012

Ishikawa Y, Hashizume K, Kishimoto S, Tezuka Y, Nishigori H, Yamamoto N, Kondo Y, Maruyama N, Ishigami A, Kurosaka D.

Effect of vitamin C depletion on UVR-B induced cataract in SMP30/GNL knockout mice. **Exp Eye Res** 94: 85-89, 2012

Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, Desaki J, Kishi M, Konishi T, Nishino Y, Miyazawa A, Maruyama N, Shigemoto K.

Antibodies against Muscle-Specific Kinase Impair Both Presynaptic and Postsynaptic Functions in a Murine Model of Myasthenia Gravis. **Amr J Pathol** 180: 798-810, 2012

Jia Y, Sakabe I, Matsuda T, Hayakawa T, Maruyama M.

Restricted Expression of New Guanine Nucleotide Exchange Factor Zizimin2 in

Aged Immune System.

Nagoya Journal of Medical Science 74, No.3, 4 303-311, 2012

Muto N, 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 mice.

Jpn J Infect Dis. 65(5): 383-391, 2012

Suzuki H, Ishigami A, Orimoto A, Matsuyama A, Handa S, Maruyama N, Yokoyama Y, Okuno H, Nakakoshi M.

Development of a new distyrylbenzene-derivative amyloid- β -aggregation and fibril formation inhibitor. **Chem Pharm Bull** 60: 1164-1170, 2012

Iwama M, Kondo Y, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A.

Uric acid levels in tissues and plasma of mice during aging. **Biol Pharm Bull** 35: 1367-1370, 2012

Jang B, Jeon Y.C, Choi J.K, Park M, Kim J.I, Ishigami A, Maruyama N, Carp R.I, Kim Y.S, Choi E.K.

Peptidylarginine deiminase modulates the physiological roles of enolase via citrullination: links between altered multifunction of enolase and neurodegenerative diseases. **Biochem J** 445: 183-192, 2012

Mori S, Kishi M, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Konishi T, Maruyama N, Shigemoto K.

3,4-diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibodies-induced mouse model of myasthenia gravis. **J Neuroimmunol** 245: 75-78, 2012

Sato Y, Arai K.Y, Nishiyama T, Nomura Y, Kishimoto Y, Aizawa S, Maruyama N, Ishigami A.

Ascorbic acid deficiency leads to epidermal atrophy and UVB-induced skin pigmentation in SMP30/GNL knockout hairless mice. **J Invest Dermatol** 132: 2112-2115, 2012

Tsuiji H, Iguchi Y, Furuya A, Kataoka A, Hatsuta H, Atsuta N, Tanaka F, Hashizume Y, Akatsu H, Murayama S, Sobue G, Yamanaka K.

Spliceosome Integrity is Defective in the Motor Neuron Diseases ALS and SMA. **EMBO Mol Med.** 5(2): 221-234, 2013

Mucida D, Husain MM, Muroi S, van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, Reis BS,

Huang Y, Lambolez F, Docherty M, Attinger A, Shui JW, Kim G, Lena CJ, Sakaguchi S, Miyamoto C, Wang P, Atarashi K, Park Y, Nakayama T, Honda K, Ellmeier W, Kronenberg M, Taniuchi I, Cheroutre H.

Transcriptional reprogramming of mature CD4(+) helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes.

Nat Immunol. 14: 281-289, 2013.

2. 総説

丸山光生

老化に伴う免疫機能低下と免疫老化研究

THE LUNG perspectives, 20(2): 74-77, 2012

蟹江治郎、赤津裕康

半固形栄養材の物性による注入後カテーテル内残留量の比較

静脈経腸栄養 vol 27, No3, May pp59-64, 2012

丸山光生

免疫系の発達と加齢 免疫系の加齢による変化

「JOHNS」 東京医学社 Vol.29 NO.3 増大号 : 371-375, 2013

井之上浩一・赤津裕康・豊岡利正

展望 認知症の分析科学的アプローチ

「ぶんせき」 日本分析化学会 機関誌 3月号 : 132, 2013

3. 著書、Chapters

山越貴水, 原英二

疾患モデルの作製と利用ーがん, 細胞周期制御遺伝子-1 (p16^{INK4a} および p53)

株式会社エル・アイ・シー, 181-187, 2012.

赤津裕康

治療が劇的にうまくいく! 「高齢者の栄養」はじめての一步

大村健二、葛谷雅文/編 第4章 2項 羊土社, pp179-191, 2013

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

Maruyama M.

Implication of age-related novel GEF, Zizimin2 in immune defense triggered by virus infection.

The 11th Korea-Japan Gerontologist Joint meeting, June 15, 2012, Osong, Korea.

Maruyama M.

Putative role of age-related novel GEF, Zizimin2 in immune system.

Asian Association of Aging Research (AAAR2012), August 24, 2012, Fukuoka.

2. 国際学会発表

Sabbagh M, Seiby J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schulz-Schaeffer W, Reininger C, Sabri O.

Results of a multicentre phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. American Academy of Neurology, 2012 Annual meeting, Louisiana, USA, April 4, 2012.

Yamada J.

Thiol Redox Status for Regulating Ocular Inflammation.

The 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress, April 16, 2012, Busan. Korea.

Yamada J, Hayashi T, Hamuro J, Yamagami S, Kinoshita S.

The role of allo-antigen presentation in mice penetrating keratoplasty controlled by MHC matching.

84th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology). May 7, 2012, Florida. USA.

Maruyama M.

Functional analysis of age-related novel GEF, Zizimin2 in immunosenescence

41st Annual Meeting of the American Aging Association, June 2, 2012, Texas, USA.

Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Muryama S, Iishi K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffmann A, Schaeffer S W, Reininger C, Sabri O.

Multicentre Phase III Trial on Florbetaben for Beta-Amyloid Brain PET in

Alzheimer's Disease.

AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 15, 2012
Vancouver, Canada.

Fukuhara T, Nanjo T, Kameshima N, Sogabe S, Akatsu H, Tooyama I.
Analysis of A β Levels in Nasal Smears of Patients With Alzheimer's Disease.
AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 15, 2012
Vancouver, Canada.

Hata S, Konno T, Urakami K, Ikeuchi T, Akatsu H, Suzuki T.
Increase of p3-Alc Peptides in the CSF and Plasma of Sporadic Alzheimer's
Disease Patients.
AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 16, 2012
Vancouver, Canada.

Waragai M, Yoshida M, Mizoi M, Saiki R, Kashiwagi K, Takagi K, Akatsu H, Arai H,
Tashiro J, Yamamoto T, Uemura K, Iwai N, Igarashi K.
Increased Protein-Conjugated Acrolein and Beta-Amyloid 40/42 Ratio in the
Plasma in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease.
AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 16, 2012
Vancouver, Canada.

Akatsu H, Mimuro M, Yoshida M, Matsuyama Z, Kurihara R, Hori A, Yamamoto T,
Hashizume Y.
The Clinicopathological Analysis of Autopsy-Confirmed Alzheimer's Disease.
AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 17, 2012
Vancouver, Canada.

Seibyl J, Sabri O, Sabbagh M, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H,
Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Reininger
C, Hoffmann A, Schaeffer S.W.
Techniques for Histopathological Verification of Florbetaben PET in a Global
Phase III Clinical Trial.
AAIC 2012 Alzheimer's Association International Conference July 18, 2012
Vancouver, Canada.

Akatsu H, Iwabuchi N, Xiao J-Z, Matsuyama Z, Kurihara R, Ogawa K, Okuda K ,
Yamamoto T, Maruyama M.
Clinical benefits of probiotic Bifidobacterium longum BB536 on immunological
function and nutritional status in elderly placed on enteral tube feeding.
The 34th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, September 9,

2012, Barcelona, Spain.

Akatsu H, Shimono T, Ogawa K, Toyama Y, Yamamoto T, Maruyama M.

Enteral tube feeding that includes EPA and DHA improves inflammation and iron metabolism in the elderly.

The 34th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, September 9, 2012, Barcelona, Spain.

Akatsu H, Yamamoto T, Maruyama M.

Analysis of the blood mineral concentration in elderly managed on long-term total parental nutrition.

The 34th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, September 10, 2012, Barcelona, Spain.

Matsuda T, Sakabe I, Honda M, Nakayama Y, Miyazaki T, Maruyama M.

Putative role of novel GEF, Zizimin family in aged immune system.

Molecular Genetics of Aging, Cold Spring Harbor Meeting, October 11, 2012, New York, USA.

Yamakoshi K.

Role of p16^{INK4a} in the age-related functional decline of the submandibular gland. KEYSTONE SYMPOSIA, Aging and Diseases of Aging, October 25, 2012, Tokyo

Terauchi K, Shimada J, Maruyama M.

TARSH gene expression in lung adenocarcinoma with GGO appearance on a CT image. 5th Asia Pacific Lung Cancer Conference (APLCC), November 27, 2012 Fukuoka.

Yamakoshi K, Katano S, Kimura H, Ohtani N, Hara E, Maruyama M, van Louizen M. p16^{INK4a} contributes to the age-dependent fate of stem/ progenitor cells in the submandibular gland.

Gordon Research Conferences Salivary Glands & Exocrine Biology, February 4 & 5, 2013, Galveston, USA.

3. 国内学会発表

山田潤、林孝彦、羽室淳爾、山上聡、木下茂

MHC適合/非適合における、アロ免疫原性に関する担当部位の違い

第 116 回日本眼科学会総会 2012 年 4 月 6 日、東京

衣川龍、前田史篤、田淵昭雄、岡田美保子、加藤弘明、山田潤、近藤芳朗

個人内変動を定量化した瞳孔視野指標による緑内障性視野異常の検出.
第16回医療情報学春期学術大会 2012年6月1日、函館

赤津裕康、堀映、小川倫弘、兼坂岳志、谷口知恵、高尾昌樹、村山繁雄、山本孝之、橋詰良夫
福祉村Brain Bank 年間報告
第53回日本神経病理学会総会学術集会 2012年6月29日、新潟

赤津裕康、堀本佳彦、吉田眞理、村山繁雄、橋詰良夫
臨床的に前頭側頭型認知症(FTD)/筋萎縮性側索硬化症を伴う FTD (ALSD/MND with FTD)が疑われた 58 歳男性
名古屋神経病理アカデミー 2012 年 7 月 14 日、名古屋

松田剛典、坂部勇、早川朋子、丸山光生
新規 GEF Zizimin ファミリーの生体防御系における機能と老化との関連
第35回日本基礎老化学会 2012年7月26日、千葉

原田種展、杉本昌隆、森寿、丸山光生
老化関連因子 TARSHの機能解析
第35回日本基礎老化学会 2012年7月26日、千葉

赤津裕康、堀本佳彦、吉田眞理、村山繁雄、橋詰良夫
臨床的に前頭側頭型認知症(FTD)/筋萎縮性側索硬化症を伴う FTD (ALSD/MND with FTD)が疑われた 58 歳男性
神経病理学会関東地方会 2012年7月28日、東京

山田潤、横井則彦、羽室淳爾、木下茂
シェーグレン症候群における結膜上皮細胞内のグルタチオン量低下
第21回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2012年9月7日、京都

赤津裕康
ヒト鼻粘膜でのAβ解析と臨床補助診断の検討
認知症予防学会 2012年9月7日、小倉

早坂孝宏、井上菜穂子、正木紀隆、小川倫弘、兼坂岳志、堀映、赤津裕康、瀬藤光利
Mass Microscope を用いたヒト網膜組織の脂質イメージング解析
医用マスメクトル学会 2012 年 10 月 25 日、名古屋

赤津裕康、井之上浩、望月奈々、福原崇臣、山本孝之、橋詰良夫、豊岡利正、遠山育夫

ヒト鼻粘膜・嗅球におけるAβ解析と診断の可能性
認知症学会 2012年10月27日、茨城

井之上浩一、望月奈々、筒井陽仁、赤津裕康、関 俊哲、轟木堅一郎、山本孝之、
豊岡利正
ヒト脳組織中アミロイドβを対象としたC-末端フラグメントターゲットの超高感
度 UPLC-MS/MS の開発
第 23 回クロマトグラフィー科学会議 2012 年 11 月 16 日、岐阜

赤津裕康、齊藤友紀子、松山善次郎、林隆行、谷さゆり、堀映、村山繁雄、橋詰
良夫
“問題行動が前景に立ち、臨床診断に難渋した進行性核上性麻痺 92 歳男性剖検例”
第40回神経病理懇話会 2012年11月18日、三重

本多三男、坂部勇、松田剛典、丸山光生
Zizimin2 is induced in Antigen Specific CD8⁺ T cell induction in Mice
第41回日本免疫学会、2012年12月5日、神戸

直江吉則、内藤拓、久保久美子、土屋由加子、原恵子、古関明彦、谷内一郎
Cxxc5, ThPOK target gene, suppresses CD4⁺ helper T cell functions during
CD8⁺ cytotoxic T differentiation
第41回日本免疫学会、2012年12月5日、神戸

天野麻理、直江吉則、谷内一郎
Unique role of Cbfβ2 variant in Langerhans cell development
第41回日本免疫学会、2012年12月6日、神戸

原田種展、杉本昌隆、森寿、丸山光生
Functional Analysis of Aging-related Molecule TARSH
第35回日本分子生物学会、2012年12月12日、福岡

赤津裕康、橋詰良夫
高齢発症で臨床的にパーキンソン病と診断された98歳女性
第 102 回日本神経病理学会 関東地方学会 2012 年 12 月 22 日、東京

山田潤、林孝彦、羽室淳爾、山上聡、木村健一、木下茂
ハイブリッド全層角膜移植におけるMHCセミ適合ドナーの生着
第37回日本角膜学会総会・第29回日本角膜移植学会 2013年2月14日、和歌山

木村健一、横井則彦、小室青、藺村有紀子、加藤弘明、山田潤、木下茂
1.0mm以上に拡大した涙点に対する涙点プラグ挿入術後の経過の検討

第37回日本角膜学会総会・第29回日本角膜移植学 2013年2月14日、和歌山

赤津裕康、山本孝之、丸山光生

P-145 長期TPN管理高齢者での血中微量元素の検討

第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013年2月21日、金沢

赤津裕康、山本孝之

PD2-R-2-4 長期療養型での終末期栄養管理の現状

第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013年2月22日、金沢

芦田欣也、小川沙織、山地健人、高橋毅、赤津裕康、丸山光生

O-157 プレバイオティックス強化乳酸菌発酵成分配合流動食で経管栄養を行った老齢胃瘻モデルラットの腸内細菌の変化

第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013年2月22日、金沢

小田巻俊孝、高橋幸子、清水金忠、安部文明、赤津裕康、丸山光生、近藤順子、大澤朗

O-159 経腸栄養患者および健常高齢者における腸内のビフィズス菌主構成

第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2013年2月22日、金沢

4. その他、セミナー等

丸山光生

「免疫機能と老化について」

秋田県立大学 地域連携・研究推進センター 2012年4月26日、秋田

赤津裕康

アルツハイマー病診療のスキルアップを考える。この症例をどう診るか

第13回学術シンポジウム アルツハイマー病研究会, 2012年4月21日、東京

直江吉則

細胞の分化制御に関するモデル

名古屋市立大学 医学部大学院修士課程共通科目「実験動物学」2012年6月8日、名古屋

丸山光生

分子論的な目で見えた免疫系の老化について

森永乳業株式会社食品基盤研究所セミナー 2012年6月21日、神奈川

赤津裕康

認知症入門

伊賀市市民公開講座 2012年8月18日、三重

Akatsu H.

Clinical effects of probiotic Bifidobacterium longum BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding

University of Rijeka, September 12, 2012, Rejika, Croatia

Maruyama M.

Age-related Novel GEF, Zizimin2/Dock11 and its putative role in immunosenescence

University of Rijeka September 12, 2012, Rejika, Croatia

赤津裕康

東三河地区で最初の胃瘻 PEG導入から20年、長期療養型病棟での取り組み
第五回愛知PDNセミナー 2012年9月29日、名古屋

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

多価不飽和脂肪酸は酸化ストレスを介して神経変性疾患を惹起しうるか

フォーラム2012 衛生薬学・環境トキシコロジー 2012年10月25日、名古屋

望月奈々、筒井陽仁、赤津裕康、関 俊哲、轟木堅一郎、山本孝之、井之上浩一、豊岡利正

アミロイド β ペプチドの C-末端アミノ酸配列を利用したトリプシン分解-UPLC-MS/MS 定量法の検討

第二回新アミノ酸分析研究会 2012年10月26日、東京

赤津裕康

認知症診断の難しさと診断法の現状と将来

北海道大学薬学研究院主催特別講演会 2012年11月6日、札幌

赤津裕康

認知症診断の難しさと診断法の現状と将来

北海道大学薬学部 2012年11月7日、札幌

丸山 光生

生体防御論

至学館大学 健康科学部栄養科学科 2012年11月20日、大府

丸山光生

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 2012年12月14日、石狩

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 2013年1月25日、石狩

III. 公的研究費

1. 文部科学省

山越貴水（代表）330 万円（総額 330 万円）

科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型））

幹細胞老化の制御機構とその破綻による上皮管腔組織機能低下メカニズムの解明

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

直江吉則（代表）200 万円 （総額 200 万円）

公益財団法人長寿科学振興財団

加齢に伴う免疫低下メカニズムの解明

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 (H24. 4-7)

遺伝子治療研究室 中西 章

流動研究員

丹下正一郎 (-H24. 7)

福井 由宇子 (H24. 8-10)

角田 伸代

梅田 真 (H25. 2-)

特任研究員

上尾 達也 (H25. 2-)

研究生

山本 真由子

実験補助員

野口 裕子

周 妍

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

要約；査読付き学術論文 3 報。IF4 以上のもの 3 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 24 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人工ウイルスベクター

この 2 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、角田伸代、梅田真、上尾達也、山本真由子、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に成功した。

中西グループ：中西章、丹下正一郎、周妍、野口裕子

認知症治療に関するデリバリー担体の開発研究

要約；I. アルツハイマー病に対する経口ワクチン担体として腸管ウイルスを利用した各種ベクターの作製を行った。マウスノロウイルスをモデルシステムとして発現ベクターを改良し、ベクター作成の効率化を行った。

II. 血液脳関門特異的な発現ベクターを作成するため、ウイルスを利用した enhancer-trap による発現調節部位の再構成を試みた。

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。

また一方、抗体医薬も含めた認知症治療薬の開発を促進するため、脳実質への輸送を制御する血液脳関門特異的に発現できるベクターの開発研究を開始した。

結果；I-a. ノロウイルス導入モデルの作成：ノロウイルスは腸管への感染効率も格段に高く、デリバリー担体として非常に高いポテンシャルを持つと思われる。しかしながらヒトノロウ

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。このウイルスは 2008 年に分離されたが、その遺伝子配列について、細胞培養へ最適化しているかは不明であった。このため、分離当初のウイルスと感染可能細胞、RAW264.7 細胞、での継代を経たウイルスとの遺伝子配列を比較し、細胞培養に適応する際の遺伝子配列変化を解析し、最も細胞培養に適した配列を同定した。この配列を基にしてウイルスゲノムの組換え操作に不可欠な DNA ベースのリバーシジェネティックス系を作成した。これまでは試験管内転写による RNA ベースのリバーシジェネティックス系であったが、DNA ベースにすることにより、簡便さが格段に上がり、また従来よりも 10-100 倍の効率でベクター作成が可能になった。また、Tn5 トランスポゾンによるランダム挿入法によって、マウスノロウイルスゲノム内への外来遺伝子挿入部位を新たに発見し、ノロウイルスベクター開発へ前進した。

（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)。

I-b. ヒトアストロウイルスベクター系の開発：ノロウイルスの次によく感染性胃腸炎の発症が見られるアストロウイルスを利用してのベクター作成も試みた。このウイルスはヒトノロウイルスと異なり細胞培養系が確立されているため、ベクター作成がより容易と考えている。しかし、培養細胞での増殖効率があまり高くないため、増殖効率を高めてベクター作成を容易にするため、そのウイルス増殖制限因子を解析した。本年度は、MAPK 系、PI3K 系のシグナル伝達系の解析を行い、アストロウイルスでは他の多くのウイルスで見られる PI3K-Akt 伝達が見られないことが明らかになった。

II. 血液脳関門特異的な発現エレメントの開発研究：脳実質への輸送を司る血液脳関門の機能制御を目的として、Brain microvascular endothelial cell (BMVEC) 特異的な発現エレメント作成を試みた。JCV・BKV 等のポリオーマウイルスの発現調節部位は 500-800 ベースと短いが組織特異的かつ強力なプロモーターをコードしている。これらは頻繁に組みかわりまたエンハンサーエレメントを容易に取り込むことが知られている。この仕組

みを利用して、BMVEC 特異的な発現調節部位の作成を試みた。まず、この方法の有効性を確かめるため、遺伝子導入が容易な細胞を用い、発現調節部位を欠損したポリオーマウイルス DNA とエンハンサー断片をコードする短いオリゴ断片を同時に細胞内に導入し、再構成されてくる発現調節部位を解析することを行った。結果として、約 250-800 ベースの発現調節エレメントを分離できた。今後はこれらの配列の解析を進めつつ、BMVEC を用いた遺伝子導入を行い当該細胞特異的な発現調節部位の単離をめざす。

今後

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、またアストロウイルスベクター作成の可能性についても解析しつつ、腸管ウイルスベクターの実用性検討を試みたい。

また、血液脳関門特異的な発現調節部位の作成を行いつつ、認知症治療薬の脳実質導入を補助するデリバリー方法・担体の開発研究を行う。

研究業績（老化制御研究部）

I 論文発表

1 原著

Hotta K, Nashimoto A, Yasumura E, Suzuki M, Azuma M, Shima D, Nabeshima R, Hiramoto M, Okada A, Sakata-Sogawa K, Tokunaga M, Ito T, Sakamoto S, Kabe Y, Aizawa S, Imai T, Yamaguchi Y, Watanabe H & Handa H.

Vesnarinone suppresses TNFa mRNA expression by inhibiting valosin-containing proteins.

Mol Pharm, in press.

IF4.883

Karasawa S, Azuma M, Kasama T, Sakamoto S, Kabe Y, Imai T, Yamaguchi Y, Miyazawa K & Handa H.

Vitamin K2 covalently binds to Bak and induces Bak-mediated apoptosis.

Mol Pharm 83:613-620, 2013.

IF4.883

Watanabe M, Phamduong E, Huang C-H, Itoh N, Bernal J, Nakanishi A, Rundell K, Gjoerup O, and Kasamatsu H

Formation of covalently modified folding intermediates of simian virus 40 Vp1 in large T antigen-expressing cells

Journal of Virology 87:5053-64, 2013

IF5.402

2 総説

Imai T.

Adipogenesis and osteoblastogenesis in aging

Adipocyte: signaling pathways, molecular regulation and impact on human disease.

Nova publication accepted.

3 著書、Chapters

該当なし

4 その他、新聞・報道等

Imai T.

Editorial Board Member of International Journal of Chemistry

Imai T.

Marquis Who's Who Publication 2012

5 特許申請、取得状況

該当なし

I 学会・研究会等発表

1. 国際学会招待講演

Imai T.

Two Nanotechnology; Nano Capsule for gene therapy / Vaccination & magnetic nano beads for purifying protein complex.

NanoMedicine 2013, June 5-7, 2013 in Suzhou, China

国際学会座長

Imai T.

2nd Biotechnology World Congress 2013, Feb 18-21 in Dubai, UAE.

国際学会招待講義(Invited Lecture)+表彰状+記念品

Imai T.

NEW DRUG TARGET DISCOVERY WITH MAGNETIC NANOBEADS
TECHNOLOGY-HIGH PERFORMANCES AFFINITY PURIFICATION FOR
IDENTIFICATION OF 15-DEOXY- $\Delta^{12,14}$ -PGJ2 INTERACTING FACTORS
USING MAGNETIC NANOBEADS

2nd Biotechnology World Congress 2013, Feb 18-21 in Dubai, UAE.

国際学会招待講演

Imai T.

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

NanoMedicine 2012, November 1-3, 2012 in Shenzhen, China

今井 剛

新規作用機序骨粗鬆症治療薬

Bio Japan, 10/10-12/2012

今井 剛

新規作用機序骨粗鬆症治療薬

Bio Japan, 10/10-12/2012

今井 剛

新規作用機序骨粗鬆症治療薬

Innovation Japan, 9/27, 28, 2012

今井 剛

新規作用機序糖尿病治療薬

Innovation Japan, 9/27, 28, 2012

丹下正一郎、周妍、中西章

アストロウイルス感染に伴い活性化されるシグナル伝達経路

日本ウイルス学会 第60回 (2012) 11月15日 大阪

戸高玲子、村上耕介、岡智一郎、高木博隆、朴英斌、下池貴志、藤井克樹、脇田隆字、中西章、片山和彦

カリシウイルスのユニバーサルなプラスミドベースリバースジェネティックスシステム

日本ウイルス学会 第60回 (2012) 11月15日 大阪

Shoichiro Tange, Yan Zhou, Akira Nakanishi

Signaling pathways that involve in human astroviral infection

第35回日本分子生物学会 2012年 12月12日 福岡

Reiko Todaka, Tomoichiro Oka, Kosuke Murakami, Takashi Shimoike, Yoshiki Fujii, Young Bin Park, Hirotaka Takagi, Takaji Wakita, Akira Nakanishi, Kazuhiko Katayama

Development of plasmid DNA transfection-based reverse genetics system for murine norovirus and feline calicivirus

第 35 回日本分子生物学会 2012 年 12 月 12 日 福岡

II 公的研究費

1 厚生労働省

(熊胆)

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

(ナノキャリア)

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 1040 万円)

科学技術振興機構 A-STEP

今井 剛 (分担 400 万円)

科学技術振興機構 S イノベーション

中西 章 (主任 180 万円)

長寿科学研究者支援事業

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・研究開発研究員

久保田 怜

國見 充展

木山 幸子

特任研究員

神谷 直樹

客員研究員

中野 正博

藤正 巖

松谷 明彦

行正 徹

玉川 雅章

山田 陽滋

飯高 哲也

山口 さちこ

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

大野 尚則

山中 真

岩崎 弘利

奥谷 知克

大場 俊彦, 麻美

桜井 亨

松尾 香弥子

中根 俊樹

西井 匠

亀井 孝明

堺井 啓公

能登 裕子

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

大河原 裕晶

石川 久美子

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

研究部の研究室, 脳機能計測技術を用いた認知機能の低下の発症前の早期診断, そして, 整形外科, 皮膚科, 薬剤部等との共同研究による先進医療(骨強度計算法の展開)と褥瘡発生の防具の設計等を中心に行ってきた。さらに, NEDO の生活支援ロボット実用化の一環として, 転倒・転落および車椅子等の福祉機器の誤動作時に高齢者に与える傷害レベルの試験・推定システムの評価を実施してきた。上記の活動が認められ, 外部資金の獲得状況は, 年間で1億円を超えた。また, 社会的学術調査研究活動に対して賞を受賞した。総論文数 26 本は, 例年と同程度であるが, 欧文 15 本, 和文 9 本, 総説 2 本と欧文論文が著明に増加した。

神経情報画像開発研究室：中井敏晴、國見充展、木山幸子 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、特に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イメージング手法の開発を進めている。

潜在的認知機能低下状態における予備能力を評価するための fMRI を使った認知負荷テストの開発では、段階的認知負荷に使用する課題の妥当性と負荷量の最適化を検討し、線画を使った記憶課題と図形の特徴抽出の作業切り替え課題が高齢者向けの課題として有望である事を見いだした。その場合、難易度の調整はモード差（処理内容の差）よりも作業量によって行う方がより妥当な負荷認知になる事が確認された。今後は臨床検査向けの 1 回測定法の実用化、高齢者向け課題の探索と診断用データベースの集積を進める予定である。

自宅に引きこもりがちの高齢者の健康管理や認知機能低下のスクリーニングのための画像技術フレームワークの開発では、IP カメラによる遠隔運動画像計測により日常生活のリスク範囲内で計測可能な動作測定を行う手法の開発を進めた。椅子からの立ち上がりつつまさき立ち動作を画像計測し、撮影方向を適切に設定すれば高精度カメラによる計測とほぼ一致する結果が得られることを確認した。共分散構造解析の結果、IP カメラによ

る運動特徴の抽出により高齢者の体力測定結果を予測できる潜在変数が求められることが示唆された。運動成績や運動特徴に見られる変化が一連の認知過程のどの部分の機能低下に由来するかを明らかにするために、豆運び検査をモデルにして複合的な視覚運動変換処理を実行中の脳活動を fMRI により段階的に可視化することに成功した。今後はデータベースを拡充し統計的信頼性の向上を図るとともに、平成 24 年度に構築した在宅モニタリングの模擬実験室を活用して社会実装モデルの開発を推進する予定である。

社会的要請への対応としては、東日本大震災による MR 装置の被害についての本調査を行った。マグネットの移動や筐体、装備品の破損以外に、ヘリウムの排気口や地殻変動による冷却系全体の破損など、MR 装置の運転上大きなリスクとなる被害が 5%以上の施設に見られ、装置の再稼働の前に厳重な点検が必要であることが確認できるデータが得られた。地震によるクエンチの可能性は極めて高くはないものの、有意のリスクであることが示唆された。今回得られた被害事象の定量的な情報を基にして、25 年度は防災指針や発災時の緊急対応の手順を策定する予定である。なお、本研究活動は第 39 回日本放射線技術学会において 3 件の銅賞を受賞した。

診療関連機器開発研究室：根本哲也, 久保田怜, 伊藤安海, 大河原裕晶 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、個人情報の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。

・高齢者によくみられる疾患に対する診療機器の開発

昨年度は、転倒時の骨強度評価を先進医療として実施した。今年度は、治療補助を目的とした解析方法および、より実際の高齢者に即した解析方法の検討を行った。治療補助では、スクリューを用いた骨頭固定術の評価を行い、刺入角度や本数による優位性を示した（図1）。また、転倒における大腿の姿勢を計測することにより、転倒時の衝撃荷重を考慮した解析条件を検討している。さらに、加齢による軟組織の減少を考慮した解析を行うため、軟組織の厚さを測定し、解析条件を検討している（図3）。

その他、褥瘡の好発部位である骨突出部近傍の皮膚ひずみ測定を健常者

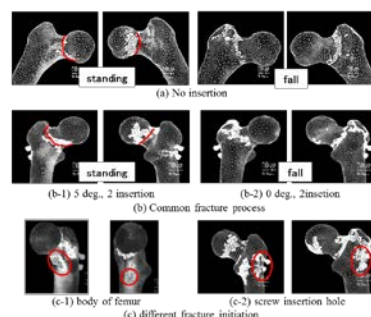


図1 皮質骨における破壊の進展

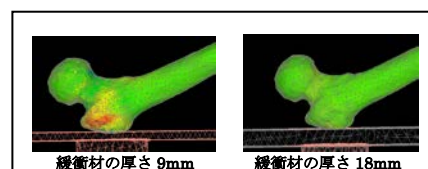


図2 緩衝材を含めた3次元骨モデルの衝撃荷重伝播

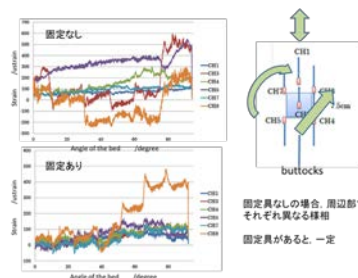


図3 骨突出部近傍の皮膚の変形

で行い、ギャッジアップ時の応力状態を明らかにした（図3）。今後は、データの収集とそれを元に予防具開発に必要な仕様を決定する予定である。

本研究活動において、日本福祉工学会技術賞を受賞した。

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H25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)

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

Mechanical Injury of Human Bodies,

ICIC International, 6(6): 1629-1634, Jun2012

Matsuura H, Wasaki K:

Expression of Quantum Bay's Form and Its Calculations,

ICIC International, 6(6): 1653-1657, Jun 2012

Matsuura H:

Quantum Neural Net, Polariton, and Classical Neural Networks,

ICIC International, 6(6): 1665-1669, Jun 2012

Matsuura H:

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

ICIC International, 6(6):1671-1675, Jun 2012

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

Pattern Recognition Based on Collision Impact Index – CII,

ICIC International, 6(6):1635-1640, Jun 2012

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

Risk Assessment of Head Injuries Due to Slip-induced Falls Backwards,

ICIC International, 6(6):1569-1574, Jun 2012

Matsuura H, Tamagawa M, Nakano M, Yamanaka M, Yukimasa T, Nemoto T, Kubota R, Ishikawa K, Matsuzaki T, Kondo R, Kubota M :

Basic Study of Human Body's Injury and Criteria,

ICIC International, 6(11):2889-2894, Nov2012

Ishikawa K, Matsuura H, Nakano M, Tamagawa M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M, Matsuzaki T, Kondo R:

Human Body Damage Evaluation That Uses Dummy Doll When Wheelchair Falls,
ICIC International, 6(11):2895-2899, Nov2012

Tamagawa M, Matsuura H, Nakano M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M :
Fundamental Studies of Collision and Fall Induced Human Injury – Estimation of
injury Parameters Under Various Conditions by Collision and Fall in Dummy Test,
ICIC International, 6(11):2815-2820, Nov2012

Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M :
Theoretical analysis of Micro Movements in Brain at Fall,
ICIC International, 6(11):2881-2888, Nov2012

Yamanaka M, Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T, Noto H, Kubota
M :
Evaluation of Fall Injury in the Medical Field,
ICIC International, 6(11):2873-2880, Nov2012

Nakai T, Kamiya N, Sone M, Muranaka H, Tsuchihashi T, Yamada N, Yamaguchi
S:

A Survey Analysis of Acoustic Trauma Related to MR Scans
Magnetic Resonance in Medical Science,11(4):253-264,2012

Chen SHA, Wu CY, Lua RP, Miyakoshi M, Nakai T
Age-related Changes in Resting-State and Task-Activated Functional MRI
Networks

**IEEE Proceedings Medical Information and Communication Technology
(ISMICT) 2013**, 218-222, 2013, ISBN 978-1-4673-5772-2/13

Nemoto T, Kubota R, Murasawa Y, Isogai Z:

Viscoelastic properties of human dermis and other connective tissue,
implication for aging-related disease, Viscoelasticity, 157-170,2012

Shimamoto A, Kubota R, Takayama K:

High-velocity impact characteristic of carbon fiber reinforced plastic composite

at low temperature **Journal of Strain Analysis**, 47(7), 471-479, 2012

邦文)

松浦弘幸, 根本哲也, 久保田怜 :

量子神経理論の基礎 : 古典と量子力学的情報～古典的情報理論から量子情報力学へ～

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.14, No.1, 2012, p 71-76.

松浦弘幸, 久保田怜, 根本哲也 :

量子神経情報理論と量子ベイズ形式～古典的情報理論から量子情報力学へ～

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.14, No.1, 2012, p 77-82.

松浦弘幸, 久保田怜, 根本哲也 :

量子神経回路と古典的ニュートラルネット, 量子ベイズ計算～神経細胞の分極, 脱分極, そしてポラリトンの情報動力学～

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.14, No.1, 2012, p 83-87.

松浦弘幸, 根本哲也, 久保田怜 :

神経伝導の量子力学モデル—準粒子・ポラリトン理論～神経細胞の分極, 脱分極, そしてポラリトンの仮説～

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.14, No.1, 2012, p 89-96.

松浦弘幸, 玉川雅章, 中野正博, 山中真, 行正徹, 根本哲也, 久保田怜, 松崎照美, 近藤理恵, 神谷直樹, 石川耕介, 久保田正美 :

力学的人体損に関する基礎研究-6 ～包括的な損傷予測法と安全クライテリア～
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, (査読中)

神谷直樹, 近藤理恵, 石川耕介, 松崎照美, 玉川雅章, 行正徹, 中野正博, 山中真, 久保田正美, 松浦弘幸 :

様々な転倒の仕方における解剖学的重症度の推定—ダミー人形を用いた転倒実験を通じて—

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, (査読中)

神谷直樹, 松浦弘幸, 向後礼子 :

異なる心理物理学的測定法によって得られた評価値の違いに関する検証

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, (査読中)

石川耕介, 松浦弘幸, 玉川雅章, 中野正博, 行正徹, 山中真, 久保田正美, 神谷直樹, 松崎照美, 近藤理恵 :

車椅子転倒時におけるダミー人形を用いた人体損傷評価
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, (査読中)

平井徹也、福田洋治、廣友雅徳、毛利公美、中井敏晴、白石善明 :
連結可能匿名化された医療情報の安全管理措置の検討
情報処理学会第 75 回全国大会講演論文集 第 4 巻 919-920、2012

2. 総説

伊藤安海, 根本哲也, 小倉崇生 :

工学鑑定における人体損傷評価 - 事件・事故捜査や裁判における人体損傷の
定量評価手法 -,
実験力学, 12, 2, 2012.

根本哲也, 伊藤安海, 久保田怜, 松浦弘幸 :

バッテリーを被災地へ,
福祉介護テクノプラス「特集 災害と福祉②」, 5, 1, 15-18, 2012.1.1.

3. 著書、Chapters

4. その他

1. 根本哲也 : 日本福祉工学会技術賞
2. 中井敏晴 : 第 39 回日本放射線技術学会, 銅賞を受賞.

5. 新聞・報道,等

根本哲也

中日新聞、平成 24 年 4 月 23 日朝刊、「車のバッテリーから充電」

6. 特許申請、取得状況

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

松浦弘幸 :

Atomic Schwinger-Dyson Method (ASD 法) の概要, 将来の原子/分子の解析法と

して、シミュレーション技術、
CAE POWER 2012 GTC, 2012 年 10 月 3 日, 東京

中井敏晴

fMRIの基礎と高齢者の脳機能画像の特徴,
第 54 回大幸ライフトピア連携研究会保健学セミナー, 2012 年 7 月 31 日, 名古屋

中井敏晴

震災報告 東日本大震災による MR 装置の被災調査報告 被災状況調査の概況報告
日本磁気共鳴医学会第 40 回大会, 特別企画, 2012 年 9 月 8 日, 京都

中井敏晴

東日本大震災によるMR装置の被災状況 施設調査による傾向分析
第 28 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 特別企画, 2012 年 9 月 28 日, 長崎

根本哲也

大規模災害に備えましょう～災害時の電源対応について～,
神経系難病患者・家族教室, 2012 年 9 月 13 日, 愛知県半田保健所

2. 国際学会発表

Matsuura H, Wasaki K:

Model of Polariton, Quantum Neuron, Its Network & quantum Information,
The 26th Annual Conference of JSAI, International Organized Session 「Alan Turing Year Special Session on AI Research That Can Change The World (2)」, 2012, Yamaguchi, JAPAN

Yamaguchi-Sekino S, Nakai T, Izawa S, Okuno T:

Occupational exposure to static magnetic fields during a routine MR examination using a 3.0 T MR system.

7th ICNIRP NIR Workshop, May 11, 2012, Edinburgh, UK

Yang F-P G, Shih Y-C, Fang M-C M, Matsuo K, Chen S.H. A., Nakai T, Tseng W-Y I:

The Voxel-Based Comparison of Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity

between the Elderly and Young Using TBSS.

ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, May 9, 2012, Melbourne, Australia

Shih Y.C. Matsuo K, Chen S.H. A., Nakai T, Hsu Y.C., Lin F.H., Tseng W.Y. I:
Anterior and posterior hippocampal memory networks in aging as revealed by
resting state fMRI.

ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, May 10, 2012, Melbourne,
Australia

Nakai T, Kamiya N, Miyakoshi M, Matsuo K:

The Dependency of Correlation between the BOLD Based Aging Index and
MMSE Score on the Cognitive Contents.

ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, May 10, 2012, Melbourne,
Australia

Nakai T, Takashima I, Miyakoshi M, Ninomiya S, Tanaka A, Matsuo K,
Hasegawa J:

The Correlation between the BOLD Contrast and Motor Execution Quantified by
Motion-capture Analysis of the Movements.

ISMRM 20th Annual Meeting & EXHIBITION, May 10, 2012, Melbourne,
Australia

Nakai T, Kamiya N, Matsuo K, Miyakoshi M, S-H Chen:

The Correlation between BOLD Based Aging Index and Neuropsychological
Tests.

18th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 13-14,
2012, Beijing, China

F-p Yang, Y- Ou, Y-C Shi, Matsuo K, S-H Chen, Nakai T, W-Y Tseng:

Diffusion Tensor Imaging of White Matter Degeneration in Aging.

18th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping, June 13-14,
2012, Beijing, China

Ishikawa K • Matsuura H • Nakano M • Tamagawa M • Yukimasa T • Yamanaka M •
Kubota M • Kamiya N • Matsuzaki T • Kondo R :

Human body damage evaluation that uses dummy doll when wheelchair falls

25th BMSFA2012, December 26, 2012, Tokyo, Japan

Kunimi M:

Near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during visual memory tasks in elderly.

European conference of visual perception, September 5, 2012, Alghero, Italy

Nakano M • Matsuura H • Tamagawa M • Yukimasa T • Yamanaka M • Kubota M :

Deformation of Human Body due to Hitting,

25th BMSFA2012, December 26, 2012, Tokyo, Japan

SH A Chen, C-Y Wu, R-p Lua, Miyakoshi M, Nakai T:

Age-related Changes in Resting-State and Task-Activated Functional MRI Networks.

2013 7th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT), March 8(6-8) 2013, Tokyo, Japan

Matsuura H • Tamagawa M • Nakano M • Yamanaka M • Yukimasa T • Nemoto T •

Kubota R • Matsuzaki T • Kondo R • Kamiya N • Ishikawa K • Kubota M :

Risk Adjustor and Level Acceptable for Human Injury

25th BMSFA2012, December 26, 2012, Tokyo, Japan

3. 国内学会発表

松浦弘幸・和崎克己 :

神経伝導の量子モデルとその干渉, 量子ベイズ統計, 量子ニューラルネット,
第26回人工知能学会全国大会 (CD-ROM 有り), 2012/06/13, 山口

松浦弘幸・和崎克己 :

神経細胞の軸索伝導の量子論モデル,

第26回人工知能学会全国大会 (CD-ROM 有り), 2012/06/13, 山口

松浦弘幸・玉川雅彰・中野正博・行正徹・根本哲也・久保田怜・石川耕介・近藤理恵・松崎照美・久保田正美・山中真 :

人とロボットの共生環境での傷害リスクに関する研究 (NEDO-PJ),

日本ロボット学会第30回記念学術講演会, 2012年9月17-20日, 札幌

玉川雅彰・松浦弘幸・中野正博・行正徹・山中真・久保田正美：
人体の衝突・転倒時の損傷評価に関する基礎的研究（NEDO-PJ），
日本ロボット学会第30回記念学術講演会，2012年9月17-20日，札幌

松浦弘幸・中野正博・玉川雅彰・根本哲也・山中真・久保田怜・久保田正美：
転落と転倒に伴う力学的人体損傷に関する基礎研究，
第9回研究集会，転倒予防医学研究会，58，2012年10月7日，東京

松浦弘幸・中野正博・玉川雅彰・行正徹・山中真・根本哲也・久保田怜・石川耕介・松崎照美・神谷直樹・近藤理恵・久保田正美：
人体損傷の重症度クライテリアとその許容レベル，
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012(LIFE2012)，2012年11月3日，
名古屋大学

石川耕介・松浦弘幸・中野正博・玉川雅彰・行正徹・山中真・久保田正美・松崎照美・近藤理恵：
車椅子転倒時におけるダミー人形を用いた人体損傷評価，
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012(LIFE2012)，2012年11月3日，
名古屋大学

中野正博・松浦弘幸・玉川雅彰・行正徹・山中真・久保田正美：
転倒による頭部加速度の理論的分析，
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012(LIFE2012)，2012年11月3日，
名古屋大学

玉川雅彰・松浦弘幸・中野正博・行正徹・山中真・久保田正美：
人体の衝突・転倒時の損傷評価について（転倒条件による損傷パラメータへの影響），
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012(LIFE2012)，2012年11月3日，
名古屋大学

行正徹・中野正博・松浦弘幸・玉川雅彰・山中真・久保田正美：
滑りを考慮した人体の転倒に関する理論的検討，
生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会2012(LIFE2012)，2012年11月3日，
名古屋大学

山中真・中野正博・玉川雅彰・行正徹・松浦弘幸・久保田正美：

転倒衝撃力による骨折評価に関する基礎研究，

生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2012(LIFE2012), 2012 年 11 月 3 日，
名古屋大学

松浦弘幸・玉川雅彰・中野正博・山中真・行正徹・根本哲也・久保田怜・松崎照美・近藤理恵・神谷直樹・石川耕介・久保田正美：

力学的人体損に関する基礎研究-6～包括的な損傷予測法と安全クライテリア～
第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012），
2012 年 12 月 26-27 日，東京

神谷直樹・松浦弘幸・向後礼子：

異なる心理物理学的測定法によって得られた評価値の違いに関する検証

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012），
2012 年 12 月 26-27 日，東京

神谷直樹・松浦弘幸・近藤理恵・石川耕介・松崎照美・玉川雅彰・行正徹・中野
正博・山中真・久保田正美：

様々な転倒の仕方における解剖学的重症度の推定—ダミー人形を用いた転倒実
験を通じて—

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012），
2012 年 12 月 26-27 日，東京

石川耕介・松浦弘幸・中野正博・玉川雅彰・行正徹・山中真・久保田正美・神谷
直樹・松崎照美・近藤理恵：

車椅子転倒時におけるダミー人形を用いた人体損傷評価

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012），
2012 年 12 月 26-27 日，東京

玉川雅彰・松浦弘幸・中野正博・行正徹・山中真・久保田正美：

生活支援機器使用時の人体の衝突・転倒における転倒条件の鈍的損傷に及ぼす影
響

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012），
2012 年 12 月 26-27 日，東京

行正徹・松浦弘幸・玉川雅彰・中野正博・山中真・久保田正美：

拘束力を考慮した転倒の理論的検討

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012）,
2012 年 12 月 26-27 日, 東京

第 25 回バイオメディカル・ファジィ・システム学会年次大会（BMFSA2012）,
2012 年 12 月 26-27 日, 東京

國見充展：

行動指標による視覚的記憶研究の脳機能イメージング研究への展開,

第10回北陸認知知覚研究会（認知科学セミナー合同開催）, 2012年7月28日、
石川

中井敏晴・山口さち子・村中博幸・土橋俊男・山田直明：

MRの騒音による聴覚障害訴え事例（PATC）の発生に関連する因子の検討,
第40回日本磁気共鳴医学会大会, 2012年9月6日, 京都

山口さち子・中井敏晴：

磁気共鳴画像装置（MRI）の安全に関する意識調査,
第40回日本磁気共鳴医学会大会, 2012年9月6日, 京都

國見充展・中井敏晴：

臨床用脳機能イメージングプロトコル開発に用いる視覚的N-back課題の妥当性
の検討.

第40回日本磁気共鳴医学会大会, 2012年9月7日, 京都

中井敏晴：

東日本大震災によるMR装置の被災状況 施設調査による傾向分析,
第48回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2012年9月28日, 長崎

國見充展・中井敏晴：

fMRIによる臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討①-着色した線画
を用いた視覚的N-back課題-,

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会, 2012年10月20日, 名古屋

國見充展・中井敏晴：

fMRIによる臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討②-2価のTask
Switch 課題-.

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

木山幸子・國見充展・飯高哲也・中井敏晴：

fMRIによる臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討③-両手指タッピング課題-

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

後藤寛司・金井章・富田秀二・加藤祥子・中井敏晴：

ウェアラブル型カラーマーカの運動計測精度の検討，

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

金井章・後藤寛司・富田秀二・中井敏晴・田中あゆ子：

高齢者の歩行能力を遠隔にて画像計測する方法の基礎検討，

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

岩間敏文・長谷川純一・瀧剛志・中井敏晴：

高齢者運動機能評価支援のための豆運び運動計測システムの開発，

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

中井敏晴・山口さち子・磯田治夫・土橋俊男・町田好男・野口隆志：

東日本大震災によりMR装置に見られた被害事象の概況報告，

H24年度日本生体医工学東海支部学術集会，2012年10月20日，名古屋

前谷津文雄・菱沼誠・阿部善弘・引地健生・清野真也・丹治一・安達廣司郎・武蔵安德・町田好男・中井敏晴：

東日本大震災の被災地におけるMR装置被害の実態調査報告，
第2回東北放射線医療技術学術大会，2012年11月4日，仙台

中井敏晴・山口さち子・磯田治夫・土橋俊男・町田好男・野口隆志：

東日本大震災における津波によるMR装置の被害に関する調査研究，
日本医学放射線学会第153回中部地方会，2013年2月2日，豊明

平井徹也・福田洋治・廣友雅徳・毛利公美・中井敏晴・白石善明：

連結可能匿名化された医療情報の安全管理措置の検討，

情報処理学会第75回全国大会，仙台，2013年3月(6-8)日

國見充展：

fMRIによる臨床診断用認知負荷ストレス課題の妥当性の検討．

第11回北陸認知知覚研究会，兵庫，2013年3月25日

根本哲也，久保田怜，伊藤安海，島本聡，松浦弘幸，古田勝経，磯貝善蔵：
皮膚の可動性とロボットと接触する部位の軟組織損傷リスクの関係，
日本ロボット学会第30回記念学術講演会，2012年9月17-20日，北海道

久保田怜，根本哲也，伊藤安海，島本聡，松浦弘幸，原田敦：
転倒時に外力を免ずる材料が骨に与える緩衝性の評価，
日本ロボット学会第30回記念学術講演会，2012年9月17-20日，北海道

根本哲也，伊藤安海，久保田怜，大河原裕晶，島本聡，松浦弘幸，古田勝経，
磯貝善蔵：
ベッドギャッジアップ時における皮膚固定具による骨突出部の徐ひずみ性，
第31回数理学講演会，2012年8月25日，東京

久保田怜，根本哲也，伊藤安海，大河原裕晶，島本聡，松浦弘幸，原田敦：
コンピュータシミュレーションを用いた高齢者の骨補強による骨折予防方法の
検討，
第31回数理学講演会，2012年8月25日，東京

大河原裕晶，根本哲也，久保田怜，原田敦，松浦弘幸：
ジャイロセンサを用いた歩行時の脚部動作の測定．
第31回数理学講演会，2012年8月25日，東京

4. その他、セミナー等
運動画像計測研究会（5回開催）

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

中井敏晴、（代表）平成24年度592万円（総額1,200万円）

地域医療基盤開発推進研究事業．

大震災におけるMRI装置に起因する2次災害防止と被害最小化のための防災
基準の策定．

2. 文部科学省

中井敏晴、（代表）平成24年度754万円（総額1,703万円）

独）日本学術振興会 科学研究費補助金（B）．

潜在的な認知機能低下を可視化する認知ストレス画像法 DSCSI の開発.

中井敏晴、(分担) 平成 24 年度 30 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

3. 財団、その他

1. 松浦弘幸 (代表) 平成 24 年度 10,000 万円 (総額 14,970 万円)

独立行政法人) 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)

生活支援ロボット実用化プロジェクト, 人とロボットの共存状況下における人体の傷害リスクと程度の定量的研究とレベルアクセプタブル.

2. 中井敏晴、(代表) 平成 24 年度 100 万円 (総額 500 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

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24年度研究活動の概要

長寿医療研究を推進していく上で必要な様々な共同利用機器の円滑かつ効率的な管理運用及び共同利用スペースの整備を行った。

本年度は IVIS Imaging System、分子間相互作用解析システム、ジェネティックアナライザー等、研究所に導入された共用機器の機器講習会や多光子励起走査型顕微鏡やイメージングサイトメトリー等のテクニカルセミナーを通して、共用機器の使用手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、昨年度に引き続き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：認知症患者の血清を、アフィニティーカラムを用いて、高濃度に存在するタンパク質の除去を行い、それらを直接トリプシンで消化した。各消化物は前年度に構築した nano-LC/MS/MS をベースとする微量タンパク質の解析・同定システムを用いて、血清中の

タンパク質の網羅的な解析を行っている。これら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、変異 Notch3 を導入したノックインマウスを用いて、変異 Notch3 が血管の変性にどのように関わるか生化学的解析を行い、分子レベルでの解明を試みた。1 年齢の野生型及び変異型 Notch3 ノックインマウス脳を用い、マイクロアレイによって、野生型と比較して変異型で発現量が変化する遺伝子を抽出した。コントロールと比べて発現量が2倍以上に増加した遺伝子が4つ、また、コントロールと比べて発現量が2分の1以下に減少した遺伝子が6つ抽出された。これ以外にも発現変動が認められる遺伝子についてより詳細な検討を試みている。その他、マウス脳のプロテオーム解析によって、変異型ノックインマウスで野生型に比べて蛋白質レベルでも変動がみられないか解析を行っている。

研究業績（共同利用推進室）

I. 論文発表

1. 原著

Kawagishi H, Hashimoto M, Nakamura H, Tsugawa T, **Watanabe A**,
Kontoyiannis D, Sugimoto M.

HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor.

Mol. Cell. Biol., 2013 Mar 18. [Epub ahead of print]

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., 38: 920-926, 2012

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・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

なし

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

渡邊 淳, 國本正子, 高橋慶吉.

変異型Notch3ノックインマウスの生化学的解析.

第31回日本認知症学会, 2012年11月, つくば

鄒韜, 劉俊俊, 渡邊 淳, 劉しゅ余, 田邊千晶, 前田智司, 寺山靖夫, 高橋智, 道川誠, 駒野宏人

Early deposition of A β 43 in APP transgenic mouse brain.

第31回日本認知症学会, 2012年 11月, つくば

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

KCNQ1遺伝子イントロンのSNP領域においてアリル特異的に結合する因子の単離・同定・解析

第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012年 5月, 横浜

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） 78 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

2. 財団、その他 なし

実験動物管理室

1) 構成員

室長 小木曾 昇

研究補助員 高野聡美

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

実験動物管理室は、老化の制御やメカニズム、認知症（アルツハイマー病含む）、骨粗鬆症、口腔歯科疾患等の研究に用いる加齢・老化モデル動物を飼育していることから、実験動物における感染症や病原性微生物の発症がないように衛生的な環境の統御、動物福祉に配慮した飼育、実験環境等、適正な動物実験を推進する必要がある。

実験動物施設棟（旧棟）は、施設の老朽化（築 16 年）と集中豪雨による雨漏りが重なり最悪にも感染症が発生した。また、動愛法の改正（平成 18 年）に伴う動物実験の適正化の推進、すなわち適正な飼育環境の元で動物管理を行う必要がある理由から、建物を更新することになり、8 月末に新実験動物施設棟（新棟）が完成した。

4 月から実験動物施設棟では、新棟に動物を移動するためのマウスクリン化（病原性微生物除去）を目的としたスタッフの教育に努めた。7 月からマウスのクリン化を開始し、平成 25 年 3 月末までに 51 系統（うち 39 系統が離乳済み）が終了した。その期間では特に感染は認められなかった。しかし、6 月には飼育室内でマウス盲腸蟯虫の感染、11 月に大腸蟯虫の感染

が認められたが、感染経路の究明、徹底的な駆虫薬散布と利用者の制限により駆除ができた。

新棟では、工期の遅れとともに建物設備機器や飼育機器等の準備も相当遅れ、10 月の動物飼育管理区域のクリン化（清浄化）後も工事や器材の搬入が引き続き行われた。11 月下旬から 12 月末にかけて旧棟から新棟への動物の引っ越しが行われた。特に大きなトラブル等は発生しなかった。

新棟では、胚操作実験室及び検疫室の空調制御（特に湿度）が設備されていないこと、動物管理区域のネットワークが利用できないなど多くの重要な案件が残されている。また、センター内の動物実験に関わる規程や規則等を見直しており、今後も適正な動物実験をめざして推進する予定である。

平成 24 年度の実験動物施設棟の利用者はのべ 2,342 人（旧棟 1,804 人、新棟 538 人）あった。

ブリーダーや他の研究機関から 175 件（マウス 167 件 2,519 匹、ラット 8 件 101 匹）の動物の搬入があった。一方、動物の搬出についてはマウス 4 件に留まった。

配偶子凍結が加齢に及ぼす影響と動物福祉に配慮した個体管理システムの開発: 配偶子（精子、卵子）の老化が体外受精後の出生した生体の成長

等に影響していることがヒトの産婦人科領域で報告されているが、倫理的な面もあり研究が進んでいない。実験動物では遺伝子組換え動物を中心とした加齢・老化モデル動物がいることからこれらの動物を用いて体外受精および凍結配偶子によって得られた個体の成長や変異について研究を進めることにした。遺伝子組換え動物の他、老化モデル動物（SAM マウス）に

ついて行ったが、ホルモン効果はもとより体外受精率が低いこと、さらに個体化のための出産率が低値を示した。この結果により、細胞レベルで老化因子が発生に影響していることが示唆された。

研究業績（実験動物管理室）

I. 論文発表

1. 原著

なし

2. 総説

なし

3. 著書、Chapters

加藤恒雄、小林英治、小木曾昇、笠井憲雪：東日本大震災から学ぶこと（東北大学医学部附属動物実験施設の例）、静岡実験動物研究会会報、Vol38 No.1、4-7, 2012

小木曾昇、上條信一：日本実験動物科学・技術 九州 2012 シンポジウムⅢ 実験動物施設における省エネ化と効果的な保守管理法、実験動物技術 Vol.47 No.2、81-82、2012

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

事例紹介（あらたなシステムと設備技術を導入し、精密に管理された研究施設「実験動物棟」が完成、三建技報、No.52、12-15、2012

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

なし

3. 国内学会発表

なし

4. その他、セミナー等

小木曽 昇

動物実験に関わる法律と実験動物福祉、日本実験動物技術者協会講習会、2012年7月21日、豊明

小木曽 昇

動物実験に関わる法律と規程について、日本実験動物技術者協会講習会、2012年10月20日、名古屋

小木曽 昇

動物実験教育講習 動物実験における動物福祉 知の拠点重点研究プロジェクト、2012年10月30日、瀬戸

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

なし

3. 財団、その他

なし

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

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

事務補助員

福庭やよい

管理補助員

今井康雄（千代田テクノル）

(2) 平成 24 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。平成 24 年 6 月 24 日～7 月 25 日に第 1 研究所棟 1 階 RI 管理区域内において院内製造 PET 検査薬用クリーンルームの設置工事を行った。

研究活動：

研究課題 1

アルツハイマー病におけるトリプトファン代謝異常の病態生理学的意義の解明とその予防・治療への応用
（平成 17 年度から継続）

研究目的

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）の発現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 24 年度の研究課題は以下の通りである。

(1) 反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド（A β ）産生機構の解明

(2) QA 産生を抑制する IDO 特異的阻害剤の開発（平成 17 年度から継続）

研究成果

(1) 反応性アストロサイトによるアミロイド β ペプチド（A β ）産生機構

これまでに QA の A β に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、神経細胞死に伴い、QA 投与後 7 日後から漸増し、28 日目では生食投与対照群の数倍に増加することを報告し、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 の増悪因子となり得ることを報告した。また、免疫組織学的に本 A β の増加が海馬局所に侵潤している反応性アストロサイトに因る可能性が高いことを示した。本年度は反応性アスト

ロサイトによるA β 産生をマウス胎児脳から調製した培養アストロサイトを使用して検証した。その結果、増殖期にある不活性型の細胞はA β 産生能が低い、LPSのような炎症性刺激剤で活性化されことにより高いA β 産生能を獲得することを明らかにし、免疫組織学的な結論を支持する結果を得た。さらにそのLPS刺激によるA β 産生誘導がアミロイド前駆体蛋白及び β セクレターゼの発現増加とA β 分解酵素ネプリライシン発現低下により生じることを解明した。

(2) QA産生を抑制するIDO特異的阻害剤の開発

静岡県立大学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継続している。同センターの化合物ライブラリーのスクリーニングを行い、これまでにリード化合物PVZB1630を得ていたが、本年度はその誘導体を合成し構造最適化を継続した(静岡県立大学との共同研究)。

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

研究目的

本研究は6ナショナルセンター合同研究である多層的疾患オミックス解析による創薬標的の網羅的探索を目指した研究(独立行政法人医薬基盤研究所保健医療分野における基礎研

究推進事業。研究期間：平成22年～平成26年)のとして実施されるもので、特に生体内代謝物質の総体であるメタボローム情報に基づく創薬標的探索を行い、病態などの表現形質の発現に直結する生体内代謝物の変動を指標に、新規の創薬標的候補を探索する。疾患として、国民罹患率が高く経済的な損失をもたらしているアルツハイマー病(AD)及び脊柱管狭窄症(SCS)を対象とし、国立長寿医療研究センターの臨床試料病変部位等を用いて、解析拠点(慶応大学先端生命科学研究所及び国立医薬品食品衛生研究所)が質量分析法及び核磁気共鳴スペクトル法(NMR法)により、生体内代謝物を網羅的に測定する。ADについてはモデル動物(マウス)の解析も行う。

研究成果

(1) 患者試料収集を継続し、SCS靱帯は45例(目標10例)を収集し、目標達成見込みである(対照12例)。AD脳脊髄液は、14例(目標5例)を収集し、目標達成見込みである(対照群は11例)。ADの血液試料については、当センターバイオバンクから30例(対照群28例)を確保した。

(2) SCSに関し、メタボローム解析データに基づく創薬標的候補探索を開始した。

(3) ADの血漿試料に関し、比較メタボローム解析を開始した。

(4) ADモデルマウスのメタボローム解析で得られた早期診断血液バイオ

マーカー候補について特許出願するとともに論文として投稿した。また、ADモデルマウスの尿メタボローム解析から得られた早期診断尿マーカー

候補について論文として発表した。
(5) 他のおミックス解析領域の研究者との連携による、おミックスデータの多層的解析を開始した。

研究業績（ラジオアイソトープ管理室）

I. 論文発表

1. 原著

Sato N, Saga Y, Mizukami H, Wang D, Takahashi S, Nonaka H, Fujiwara H, Takei Y, Machida S, Takikawa O, Ozawa K, Suzuki M.
Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation.
Oncol Rep, 28:1574-1578, 2012.

Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T.
Association of enhanced activity of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection.
J Gastroenterol, 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]

Tanaka M, Li X, Hikawa H, Suzuki T, Tsutsumi K, Sato M, Takikawa O, Suzuki H, Yokoyama Y.
Synthesis and biological evaluation of novel tryptoline derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors.
Bioorg Med Chem, 21:1159-1165, 2013.

Fukuhara K, Ohno A, Ota Y, Senoo Y, Maekawa K, Okuda H, Kurihara M, Okuno A, Niida S, Saito Y, Takikawa O.
NMR-based Metabolomics of Urine in a Mouse Model of Alzheimer's Disease: Identification of Oxidative Stress Biomarkers.
J Clin Biochem Nutr, 52:133-138, 2013.

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

発明者：前川京子・田島陽子・石川将己・齋藤嘉朗・奥野海良人・新飯田俊
平・滝川修

発明の名称：アルツハイマー病の発症を予測する方法

出願年月日：平成 24 年 7 月 5 日

出願番号：特願 2012-151620

出願人：国立医薬品食品衛生研究所長・（独）国立長寿医療研究センター

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Takikawa O.

Organ Specificity of Tryptophan Metabolism in Humans.

第 13 回国際トリプトファン研究会サテライトシンポジウム, November 5,
2012, Brisbane, Australia.

Takikawa O

The pathological role of IDO-mediated tryptophan metabolism in Alzheimer's
disease.

旭川医科大学第 1 回教育研究センター主催国際シンポジウム：トリプトファ
ン代謝と脳機能/疾患、平成 24 年 12 月 17 日、旭川

Li X, Tanaka M, Takikawa O, Yokoyama Y.

Biological Evaluation on New Inhibitors of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase.

The Ninth China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development,
September 22, 2012, Guilin, China.

李シン(昕)、田中実、滝川修、横山祐作

新規 IDO 阻害剤の活性評価

第 40 回構造活性相関シンポジウム、平成 24 年 11 月 29 日-11 月 30 日、岡崎

滝川修

アルツハイマー病の研究とマルチモーダルイメージセンサへの期待

マルチモーダルバイオイメージセンサ研究会第 1 回オープンセミナー、平成
24 年 8 月 28 日、名古屋

滝川修

アルツハイマー病研究の最前線：早期診断システムの開発

平成24年度第6回「センサ・デバイス技術分科会」講演、平成24年12月6日、大府

2. 国際学会発表

Okuno A, Zhang G, Yoshimi T, Mikawa R, Takikawa O.

A β Production from Reactive Astrocytes Induced by Endogenous Neurotoxin Quinolinic Acid : A New Aspect of Alzheimer's Disease.

Alzheimer's disease Association International Conference (AAIC) 2012, Vancouver, July 18, 2012.

Tajima Y, Maekawa K, Ishikawa M, Murayama M, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H, Ikeda K, Arita M, Taguchi R, Gong J, Okuno A, Niida S, Takikawa O, Saito Y.

Lipidomic analysis of brain and plasma from a mouse model of Alzheimer's disease.

第 53 回国際脂質生化学会, September 4, 2012 , Banff, Canada.

Okuno A, Yoshimi T, Okada K, Mikawa R, Takayanagi A, Takikawa O.

Pathogenic role of IDO in Alzheimer's disease: Astrocytes but not neurons are responsible for the increase of amyloid β peptide induced by neurotoxin quinolinic acid.

第 13 回国際トリプトファン研究会, November 7, 2012, Sydney, Australia.

3. 国内学会発表

福原潔、大野彰子、太田庸介、前川京子、奥田晴宏、栗原正明、奥野海良人、新飯田俊平、斎藤嘉朗、滝川修

NMR を用いたアルツハイマー病モデルマウスのメタボローム解析

第 65 回日本酸化ストレス学会、平成 24 年 6 月 7 日- 8 日、徳島

新飯田俊平、山本誠士、村松昌、東英梨月、本山昇、滝川修

血中 miRNA と Endothelial Microparticles - microRNAs in the endothelial microparticles-

第 4 回日本 RNAi 研究会、平成 24 年 8 月 31 日、広島

田島陽子、前川京子、石川将己、村山真由子、妹尾勇弥、最上(西巻)知子、中西広樹、池田和貴、有田誠、田口良、檜垣小百合、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マウスの脳組織及び血漿における脂質メタボローム解析

第 85 回日本生化学会大会、平成 24 年 12 月 15 日、福岡

吉見立也、奥野海良人、岡田健、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 85 回日本生化学会大会、平成 24 年 12 月 15 日、福岡

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) 120 万円 (総額 150 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アミロイド代謝に及ぼす影響

3. 財団、その他

独立行政法人 医薬基盤研究所

滝川 修, (分担) 430 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

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) 1312 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

流動研究員

森 大気

研究研究員

森脇佐和子

特任研究員

きょう建生 (7月まで)

檜垣小百合 (7月から)

研究補助員

河合磨奈実

日野 優子

東 祥子 (9月まで)

上村 華織 (10月から)

(2) 研究活動の概要

当研究室では、高齢者の QOL/ADL 低下につながる疾患群の診断・治療に役立つ生体分子の探索・検証等に関する研究を行っている。

現在、平成 22 年度からスタートした 6 ナショナルセンター等による合同プロジェクト「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ている。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(AD)と脊柱管狭窄症である。研究3年目となった今年度は、同意の上で対象患者から提供された検体(病理組織・血液・脳脊髄液)の多層的オミックス解析の実施

と解析情報の分析等を行った。

脊柱管狭窄症では、エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームの4層解析を行った。その結果、脊柱管狭窄症の病変部位(黄色靱帯)では、炎症性のタンパク質と線維化に関連する分子群の高発現が認められ、疾患の背景に炎症が存在する可能性が示唆された。一部のタンパク質については、治療標的分子として有効かどうか、組織化学的・生化学的検証を開始した。今後さらに解析症例数を増やし、検証を続ける予定である。

AD では、バイオバンクおよび共同研究等から提供を受けた血漿を材料として、トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームの3層解析を行った。トランスクリプトームの解析から、正常群(健常者提供試料)に比べて疾患群で有意に発現低下している microRNA 群が検出されたが、それらの中に、AD のリスクと関連する遺伝子を制御する microRNA が含まれており、早期診断マーカーになるか、その可能性を探る予定である。メタボロミクスでは、酸化ストレスに関連する代謝物が AD 群で有意に上昇していた。AD の発症基盤分子の一つと考えられている A β 重合体は、ROS 誘導を介して細胞膜障害を惹起していることが知られており、この代謝物はそれと深く関連している可能性がある。今後は脳脊髄液の解析を進める計画である。

「尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診

の有用性の検証と骨折予防効果に関する研究（厚生労働省科学研究費）」を実施した。この研究は、尿骨代謝マーカーを用いた検診の方が、踵骨骨密度検診よりも、罹患者をスクリーニングする費用対効果がよいことを証明した前課題の検証的研究である。H24年度は、99名の被験者について、尿マーカー検査の他、大腿骨・腰椎のDXA・腰部X線検査等を実施した。これまでの結果では、尿マーカーは骨量減少症を拾い上げる効果を発揮することが示めされており、これが検診効率を向上させた要因と推察している。次に、尿マーカー検診以外の簡便な骨検査法の探索を開始した。これまでのところ、体組成計による推定骨量/筋肉量が腰椎骨密度と相関することが示唆されている。一方、前課題で実施した延べ約5,600人の尿検査で、要精査に区分された者のうち、742人(33%)が医療機関における二次検診を受検していることが追跡調査で明らかになっ

た。このうち、全身DXA法による検査・診断を受けた人数は613人(83%)で、残りは簡易骨密度測定等に基づき医師の診断を受けていた。613人のうち骨粗鬆症と確定診断されたのは115人(19%)、骨量減少症と診断されたのは192人(31%)であった。尿マーカー検査は合計307人の骨粗鬆症患者とその予備軍を検出しており、その数は骨密度検査の場合の3.5倍に達することが示された（簡易検査で疾患と診断された数は除外）。

その他、これまで解析を進めてきたアントシアニンによる骨粗鬆症予防効果のマウスによる実験結果をまとめ、関連する学会に発表した。

なお、当研究室は平成25年4月1日より研究所からバイオバンクに移設されることになり、遺伝子蛋白質解析室としての年度報告は、本年度をもって最後となる。

研究業績（遺伝子蛋白質解析室）

I. 論文発表

1. 原著

Sasaki N, Gong JS, Sakuragi M, Hosokawa K, Maeda M, Ito Y: Hydrodynamic cell pairing and cell fusion through a microslit on a microfluidic device.

Jpn. J. Appl. Phys., 51(3):030206-030208, 2012.

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.

Osteoporosis Japan, 20:94-98, 2012

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** 69:963-79, 2012

2. 総説

新飯田俊平: 尿マーカーによる骨粗鬆症検診の課題と展望
公衆衛生, 76(11): 866-870, 2012

新飯田俊平: 加齢性疾患へのmicroRNA標的薬の可能性
日本臨床, 70(増刊号 8): 383-887, 2012

Niida S: New type of nucleic acid drugs: recent trend in microRNA research.
Science & Technology, 42: 22-31, 2012

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞・報道, 等

新飯田俊平

読売新聞、平成24年5月2日朝刊、「骨粗しょう症 尿検査で発見2倍」

新飯田俊平

健康産業速報ファッス版、平成24年6月15日、「カシスが骨粗しょう症予防に有効」

遺伝子蛋白質解析室

ヘルスライフビジネス、平成24年7月1日、「カシスの骨粗鬆症予防効果」

遺伝子蛋白質解析室

健康産業新聞、平成24年7月2日、「カシスの骨粗鬆症への有効性を確認」

新飯田俊平

読売新聞、平成24年7月18日、「ブルーベリー 骨粗しょう症予防」

遺伝子蛋白質解析室

BSジャパン、平成24年7月25日、7PM 「知って得する健康情報」, 「～ブルーベリーに骨粗鬆症予防効果がある～」

6. 特許申請、取得状況

発明者：前川京子、田島陽子、石川将己、齋藤嘉朗、奥野海良人、新飯田俊平、滝川修

発明の名称：アルツハイマー病の発症を予測する方法

出願年月日：国内出願 平成 24 年 7 月 5 日

出願番号：特願 2012-151620（国内）

出願人：国立医薬品食品衛生研究所長、（独）国立長寿医療研究センター

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

Yamamoto S, Azuma E, Yanagibashi T, Ikutani M, Nagai Y, Takatsu K, Miyazaki K, Dohmoto M, Muramatsu M, Matsuda N, Niida S, Hattori Y:

Inflammatory endothelial microparticles (EMPs) contribute to cellular interaction as a bioactive carrier.

The 17th International Vascular Biology Meeting, 3 June, Wiesbaden, Germany

Tajima Y, Maeda K, Ishikawa M, Maruyama M, Mogami T, Nakanishi H, Ikeda K, Arita M, Taguchi R, Gong J, Okuno A, Niida S, Takikawa O, Saito Y:

Lipidomic analysis of brain and plasma from a mouse model of Alzheimer's disease.

53rd International Conference on the Bioscience of Lipids, 5 September, Banff, Canada

Tanaka S, Moriwaki S, Uenishi K, Tanaka K, Niida S:

"Osteoporosis Questionnaire" constituted of age and 6 clinical risk factors of FRAX is useful as a screening item for osteoporosis patients.

3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, 14 December, Kuala Lumpur, Malaysia

3. 国内学会発表

森脇佐和子, 鈴木恵子, 新飯田俊平:

植物アントシアニジンの骨破壊抑制効果.

第 30 回日本骨代謝学会学術集会, 7 月 21 日, 東京

新飯田俊平, 山本 誠士, 村松 昌, 東 英梨月, 本山 昇, 滝川 修:

血中miRNAとEndothelial Microparticles.

第 4 回日本 RNAi 研究会, 8 月 31 日, 広島

田中伸哉, 森脇佐和子, 上西一弘, 田中 清, 池田義孝, 新飯田俊平:

骨粗鬆症患者のスクリーニングにおける骨折リスク質問票の検出能.

第 14 回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・検診分科会, 9 月 28 日, 新潟

前川京子, 田島陽子, 石川将己, 村山真由子, 妹尾勇弥, 最上(西巻)知子, 中西広樹, 池田和貴, 有田誠, 田口良, 檜垣小百合, 奥野海良人, 新飯田俊平, 齋藤嘉朗, 滝川修:

アルツハイマー病モデルマウスの脳及び血漿における脂肪酸代謝物のメタボローム解析.

第 7 回メタボロームシンポジウム, 10 月 11 日, 山形

龔建生, 紙田正博, 東祥子, 伊藤研悠, 酒井義人, 五十嵐文子, 渡辺研, 山田哲司, 尾野雅哉, 原田敦, 新飯田俊平:

プロテオミクスを基盤とした脊柱管狭窄症肥厚靱帯のタンパク質局在.

第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会, 10 月 26 日, 名古屋

渡辺研, 酒井義人, 伊藤研悠, 新飯田俊平, 原田敦:

腰部脊柱管狭窄症肥厚靱帯由来細胞における転写因子の検索.

第 27 回日本整形外科学会基礎学術集会, 10 月 26 日, 名古屋

東 英梨月, 山本誠士, 村松 昌, 新飯田俊平, 服部裕一:

骨髓由来 Multifunctional Macrophage のマウス創傷治療モデルにおける機能解析.

第 35 回日本分子生物学会年会, 12 月 11 日, 福岡

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, 堂本光子, 松田直之, 新飯田俊平, 服部裕一:

Endothelial microparticles (EMPs)由来 miRNA の機能解析.

第 35 回日本分子生物学会年会, 12 月 12 日, 福岡

4. その他、セミナー等

なし

II. 公的研究費

1. 厚生労働省

新飯田俊平（代表）10,732,000 円

長寿科学総合研究事業.

尿マーカーを用いた骨粗鬆症検診の有用性の検証と骨折予防効果に関する研究.

2. 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

金 成花

開発費研究員

鈴木 康予

研究生

中山貴美子

研究補助員

都竹 佳子

濱嶋 由紀

(2) 平成 24 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バイオリソースを構築する。バイオリソース研究室では、24 年度長寿医療研究開発費により、認知症等に起こる神経変性の発病機構の解析のための神経系の病理組織のバイオリソースの蓄積、及び病理組織バイオリソースを活用する研究を検討した。病理解剖から由来する病理組織である「病理組織バイオリソース」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。

バイオリソースの蓄積のための研究で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十分に配慮する必要がある。近年、病理解剖の減少や病理医の不足等により「病理組織バイオリソース」の研究はより困難になっている。そこでこれらの問題を解決するために、地域の病院間で連携し病理医が勤務しない病院であっても病理組織の活用研究が可能となるシステムの構築をめざした。地域の病院間でそれぞれの病理解剖や組織診断に関する得意分野を生かし、病理解剖の役割を分担することにより、病理解剖の情報を相互に活用できる情報ネットワークの構築を検討した。さらに長期的な視点で病理組織リソースを確保することを検討した。同時に、「病理組織バイオリソース」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、「病理組織バイオリソース」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。以上により、国民に病理解剖や組織活用の在り方を示し、その重要性を発信した。

1) 病理解剖診断ネットワークの構築と「病理組織バイオリソース」の活用

近年、産科医や小児科医が不足するために地域の病院間で連携する試みがなされている。病理解剖でも同様の

試みが必要である。病理解剖の数は年々減少傾向にある。病理診断が可能な病理医の数は限られ、すべての病院に充当するには足りていない。また、神経系の病理診断は従来から特殊な領域とされ、病理医だけではなく神経内科医や精神科医師が補ってきた。神経病理診断は脳神経疾患の研究を行うための基本的な情報（最終診断を含む）を生み出すために、認知症等の神経変性の研究では欠かすことができない情報である。この情報は病院において臨床病理検討会（CPC）等を通じて臨床医や初期研修医の教育としてフィードバックする、重要な診療活動の一つである。一方、病理解剖の費用については患者遺族から負担を求めることはできず、病院から支出に頼るのが現状である。そこで、地域で病理解剖の実績のある病院が連携して、病理解剖に関する情報を提供するシステムを構築し同じ地域の病院の負担を軽減すると同時に、病理解剖組織の研究を推進することを検討した。全体として病理解剖が減少する一方で、維持さらに増加する病院がある。愛知県では福祉村病院（豊橋市）や名古屋市厚生院等である。高齢者施設を併設する病院などであり、これらの施設との連携を実施し、神経病理診断などの病理解剖の基本情報の交換を積極的に行った。具体的には定期的に各施設の病理解剖症例の組織所見を検討し、神経病理診断の診断基準を統一した。また、福祉村病院では年間 36 例の病理解剖例の CPC を行い、確定診断を行った。

さらに、診断の一環として病理組織の遺伝子診断や新たなタンパク質の病理学的な形態解析を行っている。「病理組織バイオリソース」の構築では、患者遺族、臨床医、病理解剖医、そして研究者、関連するすべての人々の理解と協力が必要である。特に、提供する側の人々に対する配慮を忘れてはならない。

2) 「病理組織バイオリソース」の活用に関する研究

「病理組織バイオリソース」の活用研究はヒト生体試料や病理組織バイオリソースを単にタンパク質定量などを行う研究を示すのではなく、生体試料や病理組織などのバイオリソースから得られた遺伝子や関連する情報を用いて行う研究であり、広い範囲のバイオリソース活用を含む。この研究では生きたモデル細胞や動物を解析することにより、ヒト試料活用研究を疾患モデル研究と並行して行い効率的な治療法開発研究を実施することができる。さらに、疾患モデル研究は「病理組織バイオリソース」におけるヒト病態と比較検討することにより効果的な治療研究へと展開することを可能にする。

バイオリソースの活用研究は高齢者に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。第一に、パーキンソン症候群の病理解剖から発病に関与するタンパク質の蓄積について検討し、患者脳組織では特定のタンパク質が不溶

化して蓄積する形態学的な特徴をとらえた。次にこの病理所見結果から、タンパク質を強制発現する疾患モデルマウスを作製し、ヒトと類似する神経病理所見を有することを確認した。第三に、モデルマウス脳から患者病態を有する初代培養細胞を樹立し、疾患の原因として蓄積するタンパク質と相互作用する微小管タンパク質を同定した。更に疾患治療研究へと展開し、解明した結合タンパク質の機能を抑制する薬剤によりタンパク質の蓄積を阻止する治療法の検討を行った (Nakayama et al, Am J Pathol, 2009)。これらの研究成果は 2012 年 3 月にフランスで行われた国際学会で招待講演として発表し、海外から高い評価を得ることができた。さらに招待講演を契機にして米国における臨床治験への研究協力を行った (Nakayama et al, BBRC, 2012)。この臨床治験は現在も継続し、我々の研究成果を情報提供している。モデルマウスに起こる神経変性の病態をシナプスの機能障害として捉え、電気生理学的な解析によりシナプスで起こる機能障害はタンパク質の蓄積を抑制することによって改善する可逆的な変化であることを証明した (Ito et al, BBRC, 2012)。このことは神経変性が不可逆的な変化だけではないこと示し患者や家族から高い評価を得た。さらに、新たな発病機構の研究が進み、研究成果に対して民間企業や患者家族からの問い合わせが増えている。今後、「病理組織バイオリソース」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、自らが行った研究成果を幅広く公表することにより病理解剖や病理組織の活用研究の重要性を国民に向かって発信する。

研究業績（バイオリソース研究室）

I. 論文発表

1. 原著

Ito H, Nakayama K, Jin C, Suzuki Y, and Yazawa I:

α -Synuclein accumulation reduces GABAergic inhibitory transmission in a model of multiple system atrophy.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 428: 348-353, 2012.

2. 総説

矢澤生 :

MSA の病理と発症機序 動物モデルからのアプローチ.

Clinical Neuroscience, 31 巻 : 290-291, 2013.

3. 著書、Chapters

Yazawa I: Tubulin: Structure, Functions and Roles in Disease (Yamauchi W and Sokic A, eds), pp.85-100, Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA, 2012.

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

なし

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

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 2 家系の報告.

第 53 回日本神経病理学会総会 2012 年 6 月 30 日, 新潟市

鈴木康予, 都竹佳子, 矢澤生

多系統萎縮症に関与する beta-III tubulin 上の alpha-synuclein 結合部位の同定.
第 35 回日本神経科学大会, 2012 年 9 月 20 日, 名古屋国際会議場, 愛知県

4. その他、セミナー等

矢澤生

多系統萎縮症の発病機構の解明

第 7 回東京脳神経セミナー, 2012 年 4 月 25 日, 帝京大学医学部, 東京都

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) 78 万円 (総額 78 万円)

科学研究費補助金基盤研究(C)

変性オリゴデンドロサイトによる神経細胞 α -synuclein 蓄積の抑制の検討

3. 財団、その他 なし

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

橋本 理尋

研究生

津川 貴行

(2) 平成24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、ストレスを受けると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、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これまでに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細胞老化のメカニズムに関する研究

哺乳動物の細胞老化には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不可欠である。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。ARF欠損細胞は、p53欠損細胞と同様に分裂寿命を持たない。また、癌細胞など、自然に不死化した細胞においては、ARFもしくはp53の少なくとも一方が必ず失活している。

RNA結合タンパク質HuRは、mRNAに直接結合し、転写後遺伝子発現調節を行う。HuRは細胞のストレス応答にも重要な役割を持ち、細胞老化との関与も報告されている。我々は、マウス胚性線維芽細胞(MEF)において、細胞老化が起こるとHuRの発現が低下することを見出した。細胞老化を起こす前のMEFにおいてHuRの発現を阻害すると、ARFタンパク質の上昇とともに早期に発現が上昇した(図1)。このような細胞老化誘導はARFもしくはp53を欠失した細胞では見られないことから、HuRはARFの発現を調節することにより分裂寿命を制御する因子であることが示唆された。HuRによるARF発現調節機構について詳細な解析を行ったところ、HuRはARF mRNAの5'非翻訳領域(UTR)に直接結合することにより、その翻訳を抑制することがわかった。さらに、mRNAの細胞内局在について調

べたところ、*ARF* mRNA は HuR 非存在下では 5' UTR 依存的に核小体への局在を示した。核小体に置いて *ARF* mRNA は核小体タンパク質 NCL に結合し、この結合は *ARF* mRNA の翻訳に必須であった。従って HuR は、NCL と *ARF* mRNA の結合を阻害することにより、ARF タンパク質の発現を抑制し、細胞の分裂寿命に影響を与える因子であることが強く示唆された。以上、我々の研究から、細胞の分裂寿命制御には、従来から知られている転写制御による遺伝子発現制御だけでなく、HuR などの RNA 結合タンパク質を介した転写後遺伝子発現制御機構も重要な役割を持つことが明らかになった。

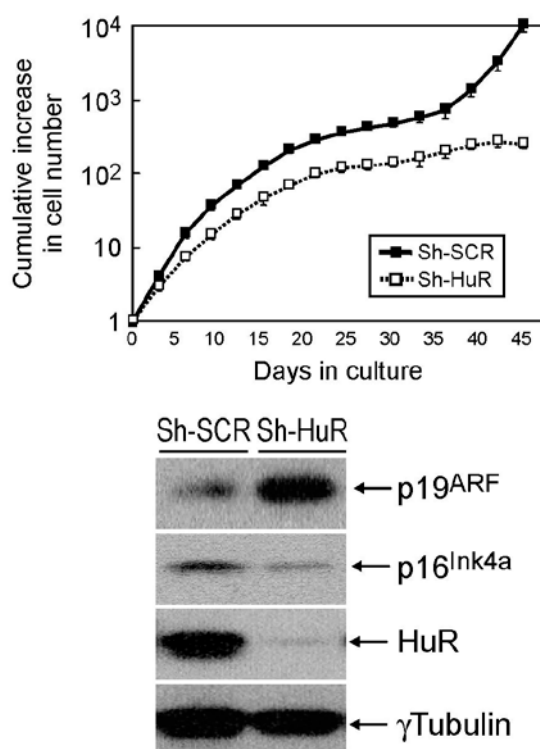


図 1. HuR 発現阻害による細胞老化誘導 (上) 野生型 MEF において HuR の発現を RNAi により阻害し、3T3 プロトコルに

より分裂寿命を計測した。Sh-SCR: コントロール、Sh-HuR: HuR ノックダウン細胞。(下) コントロールおよび HuR ノックダウン細胞からタンパク質を抽出し、図に示したタンパク質の発現をイムノブロットにより評価した。

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、生体から老化細胞を任意の時期に検出・排除可能なモデルマウスを作製した。このモデルマウス (ALT マウス) では、細胞老化と共にルシフェラーゼ遺伝子と薬剤感受性遺伝子が発現する。したがってルシフェリン投与により老化細胞が検出され、また特殊な薬剤を投与することにより老化細胞のみを生体から排除可能である。

マウスにおいては 24 ヶ月齢になると殆どの組織で細胞老化が起こる。しかし肺や脂肪組織などの一部の組織では 12 ヶ月齢で既に細胞老化のマーカーが発現することが我々の以前の解析により明らかになっている。ALT マウスを In Vivo イメージングシステ

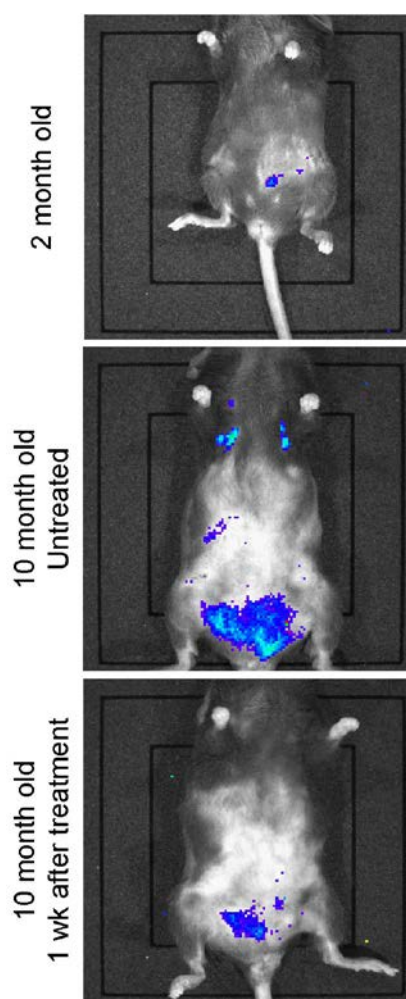
ムを用いて解析したところ、2 ヶ月齢においてはルシフェラーゼの活性は検出されなかったが、10 ヶ月齢になる個体からは肺と脂肪組織に顕著なルシフェラーゼの活性が認められた(図2)。このマウスに薬剤を投与したところ、少なくとも肺組織から老化細胞が排除されることが確認された。来年度からは、ALT マウスを用いて、加齢に伴う肺組織機能の変化に老化細胞がどのような役割を持つのかについて解析を行う。

図2. In Vivo イメージングによる老化細胞の検出

2 ヶ月齢、10 ヶ月齢 ALT マウスを In Vivo イメージングシステムを用いて解析した。10 ヶ月齢マウスには薬剤処理前、及び薬剤投与後一週間で解析を行った。

参考文献

Kawagishi *et al.*, **Mol. Cell Biol.** 2013 *In press*



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

Kawagishi, H., Hashimoto, M., Nakamura, H., Tsugawa, T., Watanabe, A., Kontoyiannis, D. L., and Sugimoto, M.:

HuR maintains replicative lifespan by suppressing ARF tumor suppressor.

Mol. Cell. Biol. *In press.*

(巻頭で feature される予定)

Takagi, M., Piao, J., Kawaguchi, H., Imai, C., Ogawa, A., Watanabe, A., Akiyama, K., Kobayashi, C., Mori, M., Ko, K., Sugimoto, M., and Mizutani, S.:

Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous repression of JMML.

Leukemia *In press.*

Unno, J., Takagi, M., Piao, J., Sugimoto, M., Honda, F., Maeda, D., Masutani, M., Kiyono, T., Watanabe, F., Morio, T., Teraoka, H., and Mizutani, S.:

Artemis-dependent DNA double strand break formation at stalled replication forks.

Cancer Science *In press.*

2. 総説

該当無し

3. 著書、Chapters

該当無し

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

Sugimoto,M, Kawagishi,H., Tsugawa,T., and Hashimoto,M.

HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor.
Keystone Symposia Aging and Diseases of Aging, October 25, Tokyo

3. 国内学会発表

Tsugawa,T., Michihiro,H., Kawagishi,H., and Sugimoto,M.

HuR regulates senescence-associated secretory phenotype through DNA damage response pathway.

第 35 回大会 日本分子生物学会年会（ワークショップ）, 12 月 11 日, 福岡

杉本昌隆, 川岸裕幸, 津川貴行, 中村英亮

RNA 結合タンパク質 HuR は癌抑制タンパク質 ARF を抑制することにより細胞の分裂寿命を維持する

日本基礎老化学会第 35 回大会, 7 月 26 日, 千葉

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) 20 万円

厚生労働省科研費 難治性疾患等克服研究事業

RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群疾患 (RALD) 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) 210 万円 (総額 410 万円)

文部科学省科研費 基盤研究 (C)

RNA 制御を介した細胞分裂寿命の調節－メカニズムと生体機能の解明

3. 財団、その他

杉本昌隆, (代表) 100 万円 (総額 100 万円、H23 年度分含む)

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