

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

龍 訥

開発費研究員

永井雅代

能勢 弓

客員研究員

直井 信

脇田英明

Peter Riederer

研究生

早川智久

日坂真輔

伊藤祐基

研究補助員・事務補助員

加藤記代美

山田洋美

金森久美子

(2) 平成 25 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った。

具体的には

2)-i) 神経変性疾患における神経老化の役割を果たす酸化ストレス傷害の蓄積と、(フォークヘッド型転写因子を中心する)遺伝子発現制御について、主に細胞モデルを用いて分子メカニズムを解明する。

2)-ii) 上記による神経老化モデルを用い、神経変性を惹起する病因遺伝子、タンパクとの相互関係を検討する。

2)-iii) 細胞モデルで得られた結果を基に、神経変性を伴う新たな動物モデルを作成し、ヒト剖検脳との比較対照を行いながら、疾患の病因を明らかにする。

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

レビー小体病の病因解明に関する研究

認知症患者の増加は超高齢社会を迎えた日本において、医療／介護／経済を含む最大の問題である。レビー小体病 (Lewy body disease, LBD) は認知症の原因となる神経変性疾患の中で、アルツハイマー病に次ぐものであり、全認知症の 20% を占めるとされる。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が蓄積することが老化の原因に関与しているとの仮説の基に検討を行った。

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。

PUFA による Syn の修飾は、タンパク質のオリゴマー化、アミロイド化を惹起することが *in vitro* で示された。さらに細胞内 PUFA の酸化によりミトコンドリア機能障害と脂質過酸化による修飾やリン酸化を受けた Syn 凝集体を伴う細胞死が認められた。本細胞ではタンパク分解系であるプロテアソーム、オートファジーの機能低下が示唆された。LBD 脳で選択的に変性を起こし易い（脆弱性のある）神経細胞において、細胞死に先行して PUFA 由来の酸化脂質の蓄積が認められた。

加齢病態研究室：研究員氏名 柳野卓也、茨木京子、早川智久、伊藤祐基、金森久美子、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

学習・記憶等の認知機能は加齢とともに減少する。また、アルツハイマー病をはじめとする認知症の罹患率は、加齢に伴い対数的に増加する。成人の脳でも神経幹細胞が存在し、一生を通して神経新生が起こっており、学習・記憶などの脳高次機能に大きく関与していることが明らかになってきた。しかし、加齢に伴い神経新生が著しく減少することが示されており、加齢に伴う認知機能の低下の一因であると考えられるが、そのメカニズムは不明である。また、糖尿病・インスリン抵抗性とアルツハイマー病発症との関連も示唆されている。そこで 老化シグナル（インスリン／IGF シグナルカスケード（IIS））に着目して、その制御メカニズムを解明するとともに、学習・認知機能において重要な機能を果たす神経幹細胞の老化および神経新生の減少のメカニズムを明らかにし、加齢に伴う認知機能低下および認知症発症の原因を追及することを目的として研究を行った。

老化シグナルにおいて重要な機能を果たす IIS によって制御されるフォークヘッド型転写因子 FOXO は、神経幹細胞等の組織幹細胞維持に重要な機能を果たしている。FOXO の欠損は、神経幹細胞機能の早期老化を引き起こす。すなわち FOXO 活性制御メカニ

ズムの減弱が神経幹細胞の老化・神経新生の減少に関与していると考えられる。そこで、FOXO の活性制御メカニズムの解明を目指して研究を行った。

線虫 *C. elegans* やマウスにおいて、FOXO の寿命制御において、MST1 (mammalian STE20-like protein kinase 1) による FOXO のリン酸化の重要性が報告された。そこで今年度は、酸化ストレスに応答した FOXO の転写活性化における MST1 の機能解析を行った。MST1、FOXO に対する siRNA を用いたノックダウン細胞を樹立し、FOXO 活性を検討した。酸化ストレスに応答した FOXO による GADD45a などの転写誘導が MST1 ノックダウンによって抑制されたことから、MST1 は FOXO の活性化に必須であることを明らかにした。また、MST1 によるリン酸化部位の Ser を Ala に置換した変異体 (FOXO3-SA)、リン酸化を mimic する Asp 置換体 (FOXO-SD) 導入細胞を樹立し、MST1 による FOXO のリン酸化が FOXO の活性化に必須であることを明らかにした。さらに、MST1 のノックダウンは、酸化ストレスに対する細胞の生存率を著しく低下させた。

以上の結果より、MST は、酸化ストレスに応答した FOXO の転写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：龍 訥、能勢 弓、南山 誠
長寿関連遺伝子 FOXO3 を用いたレビー小体病モデルの開発と治療・
予防に有効な食品および天然化合物の開発

認知症を伴う神経変性疾患のうち、レビー小体病 (Lewy body disease (LBD)) はパーキンソン病 (PD)、びまん性レビー小体病などを含む一連の疾患として、アルツハイマー病に次いで二番目に多い。治療薬の開発により神経伝達の改善を図ることで一定の症状を改善することができるようになってきているが、他の疾患同様、神経の変性や細胞死を抑止することはできていない。病因解明と治療法の開発のために疾患モデルが開発され、ロテノン为代表的薬剤誘発性モデルや alpha-synuclein (α -syn) を代表とする病因関連遺伝子導入モデルが開発されている。当研究室では、加齢に伴った神経の変性という特徴を考慮した新たなモデルの開発を行っている。 α -syn の発現をベースに、長寿関連遺伝子 FOXO3 の発現低下を加味した LBD モデルの開発を行うものである。FOXO3 は Insulin / IGF signaling の下流にある遺伝子で、酸化ストレスからの保護作用やアポトーシスに関与する。また、PD 患者の剖検脳においてレビー小体に共在することが報告されており LBD 発症に何らかの役割を果たしている可能性が示唆される。これまでの間、モデル細胞として α -syn を強制発現させた SH-SY5Y (SH-syn) を用いて FOXO3 を RNAi にて発現低下させたときの細胞レベルでの影響を検討してきた。cell

viability の低下、LDH release の上昇が見られ、対照の mock 細胞と比較し脆弱であることも示された。FOXO3 の機能低下による細胞障害の機序について探索したところ、オートファジーの機能低下が要因となっていることが判明した。さらに、SH-syn における α -synuclein モノマーは FOXO3 のノックダウンにより減少することがわかり、FOXO3 の機能低下が細胞毒性を示すと言われているモノマーからオリゴマーへの重合につながるかを確認中である。現在、 α -syn トランスジェニック、Foxo3 ノックアウトの各マウスを交配し、新たな LBD マウスモデルの作成を行っている。今後、その妥当性を多面的に検討する予定である。

昨年度 SH-syn を用いてピックアップできた3つの新規化合物であるが、細胞死を抑制し cell viability を改善する。治療薬のターゲットが今までに報告がなく、作用機序を一部解明しつつある。今後は知財としての検討を進めていく。

また、食品に含まれる天然化合物ウコンの活性代謝産物、tetra-hydrocurcumin の神経細胞に対する酸化ストレス予防効果について経時的に検討を行ってきた。一部の作用経路の活性化を確認し、その下流についての挙動を探索中である。

研究業績（加齢健康脳科学研究部）

英文例）

Naoi M, Maruyama W, Inaba-Hasegawa K.

Revelation in the neuroprotective functions of rasagiline and selegiline: the induction of distinct genes by different mechanisms.

Expert Rev Neurother. 2013 13(6):671-84.

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 120(11):1539-51.

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. 2013 120(1):83-9.

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

Rasagiline and selegiline, inhibitors of type B monoamine oxidase, induce type A monoamine oxidase in human SH-SY5Y cells.

J Neural Transm. 2013 120(3):435-444.

Murakami M, Horibe H, Iohara K, Hayashi Y, Osako Y, Takei Y, Nakata K, Motoyama N, Kurita K, Nakashima M. The use of granulocyte-colony stimulating factor induced mobilization for isolation of dental pulp stem cells with high regenerative potential. Biomaterials 34: 9036-9047, 2013.

Doi H, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Matsumoto S, Kondo N, Miyazaki Y, Iida M, Tohnai G, Qiang Q, Tanaka F, Yanagawa T, Warabi E, Ishii T, Sobue G

p62/SQSTM1 differentially removes the toxic mutant androgen receptor via autophagy and inclusion formation in a spinal and bulbar muscular atrophy mouse model.

J Neurosci. May 1; 33(18): 7710-27. 2013

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. Jul; 126(1): 122-30. 2013

邦文例)

なし

4. その他

Maruyama W, Shaomoto-Nagai M, Kato Y, Hisaka S, Osawa T, Naoi M.

Role of lipid peroxide in the neurodegenerative disorders.

Subcell Biochem. 2014;77:127-36.

Naoi M, Maruyama W.

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

Mechanism behind evolving neurotoxicity in protective neuromelanin

Future Drug Therapy (e-book), Advances in Parkinson's disease Management, 2013

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

I. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム

本山 昇. 酸化ストレス応答におけるフォークヘッド転写因子 FOXO の活性制御メカニズムと機能. 第 86 回日本生化学会大会、シンポジウム「フォークヘッドワールド：フォークヘッド因子の機能と制御」、2013 年 9 月 11 日、横浜.

2. 国際学会発表

Maruyama W., Shamoto-Nagai M., Naoi M., Takatsu Y., Wu X.

Development of new antibody array and its application to evaluate anti-dementia drugs.

Society for Neuroscience

San Diego, USA, Nov. 9-13, 2013

Minamiyama M., Long N., Nose Y., Motoyama M., Shamoto-Nagai M., Ibaraki K., Hayakawa T., Yamada Y., Naoi M., Maruyama W.

The creation trial of the new Lewy body disease model considered aging.

Society for Neuroscience

San Diego, USA, Nov. 9-13, 2013

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

DHA peroxidation induced neural cell death、but alpha-synuclein play a neuroprotective role with proteolysis system in SH-SY5Y cells overexpressed alpha-synuclein.

Society for Neuroscience

San Diego, USA, Nov. 9-13, 2013

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

Interaction of type A monamine oxidase with type B monoamine oxidase.

Society for Neuroscience

San Diego, USA, Nov. 9-13, 2013

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

Modification of a-synuclein by lipidperoxide derived from PUFA.

Neuro 2013, Kyoto, June 20-23, 2013

Hayakawa T., Iwai M, Aoki S, Maruyama W., Motoyama N. SIRT1 regulates DNA damage-mediated pro-inflammatory response. The 7th Symposium Mechanisms and Models of Cancer, Aug 8, 2013, La Jolla, CA, USA.

3. 国内学会発表

本山 昇、柳野卓也、伊藤裕貴、Glantschnig H、丸山和佳子.

MST1-mediated phosphorylation of FOXO enhances its transcriptional activity in response to oxidative.

第36回日本基礎老化学会大会、2013年6月5日、大阪

早川智久、岩井美佳、青木哲、丸山和佳子、本山 昇. SIRT1によるヒストン脱アセチル化を介したSASPのエピジェネティックな制御機構. 第36回日本分子生物学

会年会、2013年12月3日、神戸

南山 誠、龍 訥、能勢 弓、本山 昇、永井雅代、茨木京子、早川智久、山田洋美、直井 信、丸山和佳子

加齢を考慮したレビー小体病モデルの検討

日本生化学会大会、2013 年 9 月 11 日、横浜.

Minamiyama M., Long N., Nose Y., Motoyama N., Shamoto-Nagai M., Ibaraki, K.
Hayakawa H., Yamada H., Naoi M., Maruyama W.

The development of the new Lewy body disease model considered aging.

第36回日本分子生物学会年会、2013年12月4日、神戸.

Long N., Minamiyama M., Kurokawa-Nose Y., Motoyama N., Shamoto-Nagai M.,
Ibaraki K., Hayakawa T., Yamada H., Kanamori K., Naoi M., Maruyama W.

The role of FOXO3 in alpha-synucleinopathy.

第 6 回 NAGOYA グローバルリトリート、2013 年 2 月 14 日、大府.

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」. 2013 年 5 月 31 日、名古屋.

本山 昇.

Impact of DNA damage response on cancer and aging

熊本大学リエゾンラボ研究会 /リーディングプログラム：HIGO 最先端研究セミナー、2013 年 11 月 27 日、熊本.

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（ベーシックトレーニング）、
2013 年 7 月 11 日、大府.

II. 公的研究費

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

丸山和佳子（分担）300万円

科学研究費補助金、基盤研究（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」

3. 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

松岡 和彦

石井 清朗

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

猪飼 里奈

(2) 平成 25 年度研究活動の概要

骨のリモデリングサイクルにおいて、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 (J Clin Invest 2013 9 月号)、さらに生化学的アプローチによって補体成分の C3a を同定した (J Bone Miner Res 2014 in press)。Cthrc1 は破骨細胞が骨を吸収している最中に分泌され、C3a は吸収していない破骨細胞からも産生されエストロゲン欠乏の病態で働いている。これらの骨カップリング因子の産生と作用メカニズムの解明により、カップリ

ングが不全となる骨粗鬆症の病態への理解が深まり、カップリングを再活性化することにより健全に turnover する骨格を保つすべが見えてくる。

一方、骨の破壊に関する破骨細胞の分化と活性化についても、グルコースやグルタミンの取り込みと代謝経路、これらを制御する転写ネットワークについて新知見が得られた (J Bone Miner Res 2013)。驚くべきことに、終末分化し多核で細胞分裂をしない破骨細胞は、盛んに細胞分裂を繰り返しながら増殖する癌細胞と似たような代謝適応を示すことがわかった。破骨細胞をターゲットとした新たな制御法開発へのヒントになるかもしれない。

レニン・アンジオテンシン系と骨代謝との関わりについて世界に先駆けて報告してきたが (J Bone Miner Res 2009, J Bone Miner Res 2011)、アルドステロンの核内受容体である鉱質コルチコイド受容体 (MR) が骨量を負に制御するとともに、プレドニゾロンの骨への有害な作用に一部関与している可能性を示した (BBRC 2014 in press)。ステロイド骨粗鬆症の病因とその制御法に新たな鍵が得られたかもしれない。

麓 敏雄、石井 清朗、池田 恭治

骨代謝における鉱質コルチコイド受容体の病態生理学的意義

【研究の背景】高血圧症と骨粗鬆症は加齢に伴う代表的疾患である。我々はこれまでに、血圧の調節に中心的役割を果たすレニン・アンジオテンシン系が骨代謝と密接に関連することを見い出している。この昇圧系を強制的に活性化させたモデルマウスでは骨吸収の亢進による骨量減少が惹起され (JBMR 2009)、逆に、アンジオテンシンの主な受容体である AT1a を遺伝的に欠失させたマウスは骨形成の促進による高骨量を示した (JBMR 2011)。鉱質コルチコイド受容体 (MR) は骨の細胞とりわけ骨芽細胞系列で発現し、しばしば糖質コルチコイド受容体 (GR) と共局在を示すことが報告されているが、骨代謝における生理的意義は未知である。

続発性骨粗鬆症の代表であるステロイド骨粗鬆症は骨脆弱性が損なわれるのが特徴であるが発症メカニズムは十分に解明されていない。血中により高濃度で循環するグルココルチコイドは MR と結合するため、アルドステロンの古典的標的組織では、グルココルチコイドを不活性化する HSD-2 (hydroxysteroid dehydrogenase type 2) が発現することによってアルドステロンへ

の特異性・応答性が確保されるが、骨代謝あるいはステロイド骨粗鬆症の発症における GR と MR のクロストークについてはこれまでまったく知られていない。

【目的】骨代謝における MR の生理機能、ステロイド骨粗鬆症の病態における MR の寄与を薬理的、マウス遺伝学的アプローチにより解析すること

【結果】MR の阻害薬である eplerenone を成熟マウスに投与すると主として骨形成の促進により骨量が増加した。プレドニゾロンのペレットを 6 か月齢マウスに植え込むと海綿骨量の減少と皮質骨の菲薄化が認められたが、eplerenone の同時あるいは骨細胞での MR の欠失により後者が有意に抑制された。

【考察と結論】グルココルチコイドの慢性過剰による皮質の菲薄化に MR が関わっている可能性がある。

【論文発表】

Fumoto T, Ishii K, Ito M, Berger S, Schutz G, Ikeda K: Mineralocorticoid receptor function in bone metabolism and its role in glucocorticoid-induced osteopenia. **Biochem Biophys Res Commun** 29: 2014 in press

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、3L 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。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。さらに、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルマウスに C3aR アンタゴニストを投与すると骨吸収後の骨形成が抑制された。

【結論】破骨細胞が産生し、骨芽細胞に作用して骨形成を促進する因子として補体成分の C3a を同定し、マウスを用いて生体内で C3a がカップリング因子として機能することを実証した。

【論文発表】

Matsuoka K, Park K, Ito M, Ikeda K, Takeshita S: Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. **J Bone Miner Res** 2014 in press

渡辺 研

腰部脊柱管狭窄症黄色靱帯における PAX9

脊柱管狭窄症は椎骨の脊柱管が狭小化することで神経が圧迫されることにより、歩行障害などの神経症状を伴う運動器疾患の一つであり、高齢者に好発する。腰部脊柱管狭窄症（LSS）は間欠跛行などの症状を呈し、高齢者の ADL を著しく低下させる。脊柱管の狭窄要因としては、主に黄色靱帯の変性肥厚（靱帯性）とそれ以外の狭窄要因（非靱帯性：脊柱管周囲の骨の変形など）があるが、外科的手術による狭窄圧の解除以外にエビデンスで支持された治療法の選択肢は少ない。本疾患を研究する上で、黄色靱帯に関する分子情報などが非常に限られており、適当な動物モデルもない。そこで脊柱管狭窄症の予防・診断・治療に資する研究の分子基盤を提示し、分子情報を利用した新たな治療法の開発を目的として黄色靱帯転写因子 Pax9 の機能について検討を行った。

これまでに靱帯組織における転写因子として Scx, Mx, Etv4 などが知られているが、基本的には靱帯組織の発生・形態形成での関与についての知見のみであり疾患との関係についての知見は非常に限られている。黄色靱帯細胞と骨芽細胞、皮膚線維芽細胞、間葉系幹細胞の遺伝子発現プロファイルから黄色靱帯細胞で発現が突出しており、また、LSS 由来黄色靱帯組織と正常黄色靱帯組織との比較において、LSS で発現減少する PAX9 は正常黄色靱帯細胞に発現しているものと考えられた。また、PAX9 を軟骨細胞に発現させると軟骨分化に対して抑制的な機能があることが示唆されたことから、LSS の肥厚黄色靱帯に散見する軟骨化生との関連が考えられた。黄色靱帯は椎骨間を脊柱管に沿って繋ぐ靱帯であり、項靱帯とともに他の靱帯組織とは異なり弾性線維に富む。椎骨と黄色靱帯実質の移行部は線維性軟骨により成り立っており、また、黄色靱帯実質も軟骨性コラーゲンである II 型コラーゲンを発現している。PAX9 は発生時期に軟骨原基に発現し、軟骨分化が進むとその発現が消失することが知られている。本研究により PAX9 は下流遺伝子に弾性線維形成関連遺伝子を含み、また軟骨分化抑制に関わっていると考えられるため、黄色靱帯においてはその恒常性に関わり、その発現もしくは機能喪失が肥厚黄色靱帯における軟骨化生の生成に関与する可能性が示唆された。

研究業績（運動器疾患研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Takeshita S, Fumoto T, Matsuoka K, Park K, Aburatani H, Kato S, Ito M, Ikeda K: Osteoclast-secreted Cthrc1 in the coupling of bone resorption to formation. **J Clin Invest** 123: 3914-3924, 2013

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** 28: 2392-2399, 2013

Sato M, Asada N, Kawano Y, Minagawa K, Kawano H, Wakahashi K, Sada A, Ikeda K, Matsui T, Katayama Y: Bone-buried osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. **Cell Metab** 18:749-758, 2013

Asada N, Katayama Y, Sato M, Minagawa K, Wakahashi K, Kawano H, Kawano Y, Sada A, Ikeda K, Matsui T, Tanimoto M: Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells. **Cell Stem Cell** 12: 737-747, 2013

Fumoto T, Takeshita S, Ito M, Ikeda K: Physiological functions of osteoblast lineage and T cell-derived RANKL in bone homeostasis. **J Bone Miner Res** (DOI 10.1002/jbmr.2096) 2014 in press

Matsuoka K, Park K, Ito M, Ikeda K, Takeshita S: Osteoclast-derived complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. **J Bone Miner Res** (DOI 10.1002/jbmr.2187) 2014 in press

Fumoto T, Ito M, Ikeda K: Lanthanum carbonate stimulates bone formation in a rat model of renal insufficiency with low bone turnover. **J Bone Miner Metab Online First** (DOI 10.1007/s00774-013-0521-2)

2. 総説

池田 恭治: 内科学 第10版、12. 内分泌系の疾患、12-5 副甲状腺・カルシトニン・ビタミンD、朝倉書店、p1626-1644, 2013

池田 恭治: 骨粗鬆症の発症メカニズム 日本臨床 増刊号“最新の骨粗鬆症学” 71: 17-20,

2013

池田 恭治：骨の代謝と老化 日本老年医学会雑誌 50: 211-212, 2013

池田 恭治：PTH 関連蛋白、内分泌・糖尿病・代謝内科 特別増刊号「内分泌ホルモンのすべて」 36: 478-482, 2013

池田 恭治：骨細胞ネットワークの機能 THE BONE 特集“骨細胞：骨を制御する司令塔” 27: 39-42, 2013

竹下 淳：骨リモデリングのメカニズム、アンチエイジングシリーズ 3 骨研究最前線 p45-52、 NTS 10 月 14 日、東京

池田 恭治：骨粗しょう症、アンチエイジングシリーズ 3 骨研究最前線 p69-72、 NTS 10 月 14 日、東京

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（運動器疾患研究部）：骨リモデリングの制御機構 第 57 回日本リウマチ学会学術集会シンポジウム“骨代謝 分子生物学から臨床まで” 4 月 19 日 京都

2. 国際学会発表

Matsuoka K, Ito M, Ikeda K, Takeshita S: Osteoclast-secreted complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. The 35th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10 月 6 日 Baltimore, Maryland

Kaneko K, Ito M, Lacy-Hulbert A, Ikeda K: Integrin α_v in the Mechanical Response of Osteoblast Lineage Cells. The 35th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10 月 6 日 Baltimore, Maryland

Fumoto T, Takeshita S, Ito M, Ikeda K: Osteoblastic and T Cell-derived RANKL in Bone Remodeling and Modeling. The 35th Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research. 10 月 5 日 Baltimore, Maryland

Indo Y, Takeshita S, Aburatani H, Ikeda K: Metabolic Adaptation during Osteoclastogenesis. The 35th Annual Meeting of the American Society for Bone

& Mineral Research. 10月6日 Baltimore, Maryland

3. 国内学会発表

Kaneko K, Ito M, lacey-Hulbert A, Ikeda K: Integrin α_v and mechano signal transduction in osteoblast lineage cells. 第86回日本生化学会大会 横浜 9月11日

4. その他、セミナー等

Matsuoka K, Takeshita S: Osteoclast-secreted complement component 3a stimulates osteoblast differentiation. Bone Research Seminar 2月15日 東京

竹下 淳: 破骨細胞が分泌する Cthrc1 は骨カップリング因子として骨形成を促進する 第7回骨軟骨フロンティア 2013年11月30日 東京

Ⅲ. 公的研究費

1. 厚生労働省

池田恭治（代表） 一括計上（総額 2,000 万円）

長寿医療研究開発費 23-12

骨代謝制御メカニズムの解析と骨粗鬆症への応用

竹下 淳（分担） 一括計上（総額 2,000 万円）

長寿医療研究開発費 23-12

骨代謝制御メカニズムの解析と骨粗鬆症への応用

渡邊 研（分担） 一括計上（総額 2,000 万円）

長寿医療研究開発費 23-12

骨代謝制御メカニズムの解析と骨粗鬆症への応用

渡邊 研（代表） 730 万円（総額 1,000 万円）

長寿医療研究開発費 24-12

脊柱管狭窄症の分子病態と治療基盤に関する研究

2. 文部科学省

池田恭治（代表） 1,560 万円（総額 1,560 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

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） 169 万円（総額 169 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

竹下 淳（代表）100 万円（総額 100 万円）

財団法人島原科学振興会 平成 25 年度研究助成

新規骨カップリング因子 Cthrc1 による骨形成促進機構の解明

松岡和彦 50 万円（総額 50 万円）

公益財団法人中富健康科学振興財団 平成 25 年度留学助成金

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 (8 月まで)

塩見 浩介 (6 月まで)

川田 茂雄 (7 月から)

安部 恵祐 (9 月から)

事務補助員

加藤 記代美

(2) 平成 25 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、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 25 年度の研究進捗状況は、論文発表においては、満足できるものではなかったが、一連の筋細胞融合機構の解析について第三報を発表できたこと、病院整形外科との共同研究の成果を第一報として出版できたことは素直に評価したい。下田室長の DNA メチル化に関する長年の解析結果が、論文発表できたことは、喜ばしい。しかし、これはあくまでも途中経過に過ぎない。研究所幹部からも高い評価を受けており、一層の発展と続報を期待したい。次年度以降も、所属員一同の一層の奮起を促し、辛抱強く、諦めずに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 23-25 年度は、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てきた。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「骨格筋の加齢に関する研究」、下田室長が進めてきた「加齢に伴うゲノムメチル化研究」である。下田室長が着手したアルツハイマー病における DNA メチル化の解析は、センター内の認知症研究者から高い評価を受け、平成 26 年度の開発研究費にも採択されるなど、今後の成果が期待されている。上住室長の「骨格筋の加齢に関する研究」が、未だ論文発表に到らなかったのは、たいへん残念である。その一方で、上住室長の貢献によって、当センター病院形成外科との共同研究において、臨床における治療・予後に重要な新知見が得られ、論文発表直前の段階まで進められたことは、評価したい。

平成 25 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骨粗鬆症治療薬の筋再生に対する影響の解析
- ④骨格筋の加齢変化に関する解析
- ⑤加齢に伴うゲノムメチル化の解析

④は、マウスをモデルとして上住室長が解析を担当し、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、研究成果を結実させたい。

再生再建医学研究グループ：

橋本有弘、塩見浩介、永田有希、川田茂雄、安部恵祐
ディシェンヌ型筋ジストロフィー由来ヒト筋細胞
に特異的な「Notch と NF- κ B のクロストーク」

ディシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、筋線維に発現するジストロフィン遺伝子の変異を原因とする劣性遺伝病である。DMD における筋萎縮は、筋線維細胞膜が障害を受け、筋線維が壊死することによって生じる。しかし、筋萎縮が致命的なレベルにまで進行する過程には、遺伝子変異が原因となつて生じた二次的な過程が関与していると考えられる。特に筋再生能力の低下は、筋萎縮を進行させる要因となりうる。我々は、DMD 筋組織内の環境要因によって、未分化筋細胞（筋サテライト細胞および筋前駆細胞）の機能低下がもたらされる可能性を検討した。

ヒト正常骨格筋および DMD 筋に由来する複数の不死化ヒト筋細胞を、独自に樹立し、分泌因子およびリガンドに注目して、遺伝子発現解析を行った。その結果、DMD 由来筋細胞特異的に Notch リガンドである Jag1 の発現が上昇していることを発見した。さらに、炎症性サイトカイン IL-1 β が、DMD 由来筋細胞においてのみ、Jag1 の発現を著しく促進することが明らかになった。このような IL-1 β に対する応答性の違いが、どのような細胞機能に関わるのかを検討したところ、IL-1 β は、正常筋細胞の増殖を促進するが、DMD 由来筋細胞の増殖は促進

しないことが明らかになった。正常筋細胞に Jag1 を強制発現させると、IL-1 β による増殖促進は抑制された。一方、shJag1 によって DMD 筋細胞の Jag1 レベルを低下させると、IL-1 β による増殖促進が認められた。

DMD 筋細胞では、IL-1 β /NF- κ B によって Jag1 の発現が誘導され、Jag1 は IL-1 β /NF- κ B による増殖促進作用を抑制する。このような「Notch と NF- κ B のクロストーク」は、正常筋細胞では認められなかった。我々は、IL-1 β が、Jag1 依存的に DMD 筋細胞の分化を抑制することも見いだしている。DMD 筋細胞特異的な「Notch と NF- κ B のクロストーク」は、DMD 筋細胞の増殖・分化能の低下をもたらし、筋萎縮の進行を促進する増悪要因となっている可能性がある。

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.

5. Shiomi, K., et al.
Differential Impact of the
Bisphosphonate Alendronate on
Undifferentiated and Terminally
Differentiated Human Myogenic Cells.
J Pharmacy Pharmacol. 66:418-427,
2013.

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もその一つである。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、我々はこれまでの研究から、加齢に伴い筋衛星細胞自身の能力は変わらないが、骨格筋内環境の悪化が筋衛星細胞の筋再生能力を低下させることを明らかにしている。そこで、本研究では、加齢に伴う筋再生能力低下をもたらす骨格筋内の環境変化を明らかにし、サルコペニアの予防・治療法の開発へと発展させる。

具体的には、骨格筋の再生環境を調節する要素として、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。

前年度までに、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、老化で発現変動するタンパ

ク質を同定した。このうち、再生過程骨格筋組織において老化マウスで発現減少していた IGF-II に着目し、発現確認や *in vitro* での機能解析を行ってきた。若齢マウスにおいて筋損傷後の IGF-II 発現変化を経時的に調べたところ、IGF-II は筋損傷により発現誘導され、損傷 5 日後に最も発現が増大し、筋再生がほぼ完了する 2 週間後に発現収束することを確認した。しかし、老化マウスでは発現のピークが損傷 7 日後に遅れるだけでなく、絶対量も減少していることが分かった。また、筋衛星細胞培養系への添加実験により、IGF-II は筋衛星細胞の増殖を促進していることが明らかとなった。そこで、本年度は *in vivo* での機能解析を行い、老化マウスへ IGF-II を補充することにより筋再生能力を改善できるかどうかを調べた。IGF-II を充填した浸透圧ポンプを筋損傷 4 日後の老化マウスの皮下に移植し、1 週間持続投与を行った。組織学的解析から、コントロール群に比べ IGF-II 投与群では速やかな再生進行が見られ、筋線維数の有意な増加が認められた。

来年度以降、この IGF-II による筋再生能力改善メカニズムの解明を目指して研究を進めていく予定である。

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

高齢者疾患最大のリスクファクターは加齢といわれ、加齢に伴う何らかの生体内分子の変化が高齢者疾患の下地を作ると予想される。組織・器官の暦年齢を反映するバイオマーカーの中には高齢者疾患の発症前診断に役立つものが含まれると予想され、またそのようなバイオマーカーから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。その候補の一つがDNAのメチル化で、最近ではヒトの血液DNAからその人の年齢をかなり正確に算出できるようにまでなっている。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「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メチル化が魚類においてもエイジングのバイオマーカーになり得ることを確認した。

結果及び考察

本年度は以下の2項目を行った。

(1) ゼブラフィッシュの加齢に伴うDNAメチル化の減少のメカニズム

2008年のCell誌にゼブラフィッシュの脱メチル化にAID、MBD4、GADD45という三つの因子が協調した脱メチ

ル化機構の報告があり、その再現実験を試みたが予想に反してその論文のほとんどすべての結果が再現できず、その報告が誤りであると結論した(投稿中)。したがって加齢に伴うDNAメチル化の減少にはこれらの因子に依らない経路が関与していると考えられた。一方、加齢でメチル化が減少するCpGアイランドショアには5-ヒドロキシメチルシトシンが存在していることがわかった。したがって5-ヒドロキシメチルシトシン部位の複製時における脱メチル化が新たな経路として考えられた。

(2) アルツハイマー病のエピジェネティック診断法の開発

アルツハイマー病におけるエピジェネティクスに関与を調べるため、NCGG バイオバンクよりアルツハイマー病患者及び高齢健常人の血液DNAを入手したのち、バイサルファイト処理によりメチル化異常を検出する準備を整えた。今後いくつかの遺伝子についてメチル化レベルを比較する予定である。

参考文献

Shimoda, N., et al. Decrease in cytosine methylation at CpG island shores and increase in DNA fragmentation during zebrafish aging. **AGE**, 36: 103-115, 2014.

研究業績（再生再建医学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Shiomi, K., Nagata, Y., Kiyono, A. Harada, A., Hashimoto, N

Differential Impact of the Bisphosphonate Alendronate on Undifferentiated and Terminally Differentiated Human Myogenic Cells."

Journal of Pharmacy and Pharmacology. 66:418-427, 2013.

Mukai, A., Hashimoto, N

Regulation of Pre-Fusion Events: Recruitment of M-cadherin to Microrrafts Organized at Fusion-competent Sites of Myogenic Cells.

BMC Cell Biol 14(1): 37, 2013.

Takayama, K., Shimoda, N., Takanaga, S., Hozumi, S., Kikuchi, Y.

Expression patterns of dnmt3aa, dnmt3ab, and dnmt4 during development and fin regeneration in zebrafish.

Gene Expression Patterns 14, 105-110,2014.

Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Ikemoto-Uezumi M, Nakatani M, Morita M, Yamaguchi A, Yamada H, Nishino I, Hamada Y, Tsuchida K:

Identification and characterization of PDGFR α (+) mesenchymal progenitors in human skeletal muscle.

Cell Death Dis, 5: e1186, 2014.

Shimoda, N., Izawa, T., Yoshizawa, A., Yokoi, H., Kikuchi, Y., Hashimoto, N.

Decrease in cytosine methylation at CpG island shores and increase in DNA fragmentation during zebrafish aging.

AGE, 36, 103-115, 2014.

Hirose, K., Shimoda, N., Kikuchi, Y.

Transient reduction of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine is associated with active DNA demethylation during regeneration of zebrafish fin.

Epigenetics, 8, 899-906, 2013.

2. 総説

Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Tsuchida K.

Roles of nonmyogenic mesenchymal progenitors in pathogenesis and regeneration of skeletal muscle.

Frontiers in Physiology (Striated Muscle Physiology). 2014 Feb 24; 5:68.

橋本有弘

骨格筋サテライト細胞研究の背景

生体の科学、第 6 巻第 2 号、98-104、2013 年 4 月 15 日、医学書院

橋本有弘

筋サテライト細胞の多分化能

生体の科学、第 6 巻第 2 号、105-110、2013 年 4 月 15 日、医学書院

上住 円、上住 聡芳：

サルコペニア予防のための骨格筋再生.

Geriatr. Med, 52(4): 407-411, 2014 年

2. 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. 国際学会発表

Naohiro Hashimoto

Glucocorticoid is essential to proliferation of human myogenic cells

Myogenesis Gordon Conference、July 10, 2013、Lucca, Italy

3. 国内学会発表

永田有希、橋本有弘

ディシェンヌ型筋ジストロフィー筋細胞に特異的なNotchとNF- κ Bのクロストーク

第36回日本分子生物学会、2013年12月6日、神戸

塩見浩介、橋本有弘

グルココルチコイドは、ヒト筋細胞を酸化ストレスから防御する

第36回日本分子生物学会、2013年12月6日、神戸

上住 円、上住聡芳、土田邦博、深田宗一郎、橋本有弘、

老化骨格筋再生能力低下を引き起こす環境因子の同定

第13回日本再生医療学会総会、京都、2014年3月4-6日

上住 円

老化骨格筋再生能力低下を引き起こす環境因子の同定

第1回 若手による骨格筋研究会、京都大学、2013年11月26-27日

下田修義、廣瀬健太郎、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの再生ヒレに見られた CpG アイランドショアの低メチル化

第7回日本エピジェネティクス研究会 平成25年5月30, 31日 奈良新公会堂

下田修義、廣瀬健太郎、菊池裕、橋本有弘

ゼブラフィッシュの加齢に伴う DNA メチル化の減少と組織再生との関連の可能性

第36回日本基礎老化学会 平成25年6月6日 大阪国際会議場

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）130 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） 80 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

橋本有弘（分担） 100 万円

科学研究費助成事業（基盤研究 C）

上住 円，（代表） 310 万円（直接経費）

科学研究費補助金（若手研究（B））

サルコペニアの予防法開発を目指した加齢に伴う骨格筋幹細胞数減少機序の解明

3. 財団、その他

上住 円（主任） 200 万円（総額 300 万円）

国立長寿医療研究センター

長寿医療研究開発費.

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

橋本有弘（分担） 180 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.

臨床試験の開始を目的とした筋ジストロフィーに対する新たな治療法の開発

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

加藤 佳子

石田 直之

林 勇輝

宮下 俊郎

藤田 将典

河村 玲

中山 英典

研究補助員・事務補助員

富永 三千代

長井 綾乃

藤井 陽子

廣川 順子

廣瀬 雄二郎

加藤 晶子

Alvarez Francisco Javier

王 静舒

森下 志穂

小暮 宏実

池口 智子

松倉 紀子

山口 共子

南雲 千奈美

鈴木 香保利

松田 綾子

新井 みづほ

加藤 恵美

片山 美保

久保田 桂子

(2) 平成 25 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 30 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、歯周病関連細菌が歯周組織あるいは肺組織に持続感染する機序の一旦を明らかにするとともに、天然由来成分によるその制御の可能性を示した。加えて、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、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。

口腔感染制御研究室の渡邊裕室長のグループは東京都健康長寿医療研

究センターと共同で口腔の健康増進による高齢者の食の自立と健康で意欲的な生活基盤の確立を目的とし、全国の地域高齢者を対象とした疫学調

査を実施している。特に平成 25 年度は介護支援専門員による要介護者等の口腔・栄養状態の把握状況に関する調査研究事を中心に行った。

口腔疾患研究部：松下 健二、磯田竜太郎、萩原真、
王静舒、加藤佳子、石田直之
口腔感染症の制御による健康寿命延伸の試み

1. アルツハイマー病の増悪因子としての歯周病の解析

近年、アルツハイマー病（AD）と生活習慣病との関連性が報告されているが、同じ生活習慣病の一種である歯周病との関連性は不明である。本研究では、アルツハイマー病モデルマウスに歯周病原菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) を口腔内に感染させ実験的歯周炎モデルを作製後、感染群と非感染群における認知機能および脳内の病態を比較した。

62 週齢アルツハイマー病モデルマウス (APP-Tg マウス) に *P.g.* ATCC 33277 株を口腔内投与し、実験的歯周炎を惹起した。認知機能を評価するため行動試験を行った。海馬および皮質の A β 量を ELISA 法で、また A β 沈着を抗 A β 抗体による免疫染色後、画像処理ソフト Image J でそれぞれ解析した。

P.g. 投与群では、非投与群に比べてより高度な歯槽骨吸収を認め、歯周病の発症を確認した。*P.g.* 投与群では、行動試験において認知機能の低下を認めた。また、A β の沈着面積は *P.g.* 投与群で有意に広く ($p < 0.01$)、A β 量も有意に高かった ($p < 0.05$)。

以上の結果より、歯周病はアルツハ

イマー病の病態増悪に関与している可能性が示唆された。

2. 歯周病原細菌等の細胞内侵入機構の解明とその制御法の開発

歯周病関連細菌 *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が細胞内へ侵入することにより、様々な細胞機能傷害等を引き起こすとの報告があるが、詳細な細胞内侵入のメカニズムは明らかにされていない。細菌の侵入経路の一つとしてエンドサイトーシスがあり、その早期経路において重要な制御因子である低分子 G タンパク質の Rab5 が知られている。Rab5 には活性型と不活性型が存在し、この活性変化により高度にエンドサイトーシスが制御されている。そこで本研究では、Rab5 に着目し、歯肉上皮細胞内への *P. gingivalis* の侵入機構を検討した。

GFP-Rab5 (Q79L：活性型変異体) 及び、GFP-Rab5 (S34N：不活性型変異体) を発現させた歯肉上皮癌細胞 (Ca9-22 細胞) を作製した。Ca9-22 細胞と *P. gingivalis* ATCC33277 株を共培養した。その後、蛍光免疫染色により Rab5 と *P. gingivalis* の細胞内局在を観察した。また上記共培養後、塗抹法により細胞内へ侵入した *P. gingivalis* の菌数を定量した。

活性型 Rab5 を発現させた Ca9-22 細胞では、*P.gingivalis* と Rab5 の共局在を認めた。一方、不活性型変異体を発現させた Ca9-22 細胞では Rab5 と *P.gingivalis* の共局在みられなかった。また、塗抹法により細胞内に侵入した菌数を比較したところ、活性型 Rab5 を発現させた細胞では、不活性型 Rab5 を発現させた細胞に比べ高い値を示した。以上の結果から、Rab5 は、歯肉上皮細胞への *P.gingivalis* の侵入に関与していることが示唆された。

vinculin は細胞接着部位に存在する分子量 116 kDa の膜細胞骨格タンパク質であるこれまでの研究で vinculin は細胞接着に関わることが明らかにされているが、他の細胞現象における vinculin の機能については詳細は不明である。本研究では、非貪食系の細胞において、vinculin とエンドサイトーシスに重要な因子である低分子量 G タンパク質 Rab5 が相互作用することによって、黄色ブドウ球菌(*S. aureus*) の侵入に関わることを明らかにした。

まず、様々な細胞取り込みマーカーを用いて、細胞内への取り込みを解析した結果、vinculin は *S. aureus* の細胞内への侵入に関与するが、トランスフェリン、アルブミン、ルシファーイエロー、および FM-4-64 の細胞内取り込みには関与しなかった。次に、

vinculin と Rab5 の活性との関連性について検討したところ、*S. aureus* の細胞内への侵入において、vinculin は Rab5 の活性化に関与した。加えて、PIP2 との結合能が低下した vinculin 変異体と活性型 vinculin 変異体を用いて解析を行ったところ、通常型 vinculin と比較して PIP2 結合能が低下した vinculin 変異体は *S. aureus* の細胞内への侵入に変化はみられなかったが、活性型 vinculin 変異体は *S. aureus* の細胞内への侵入を促進した。また、炎症性サイトカインである IL-6 を培養細胞培地中に添加すると vinculin の発現が上昇するとともに Rab5 の局在変化が観察され、*S. aureus* の細胞内への侵入が増加した。さらに、vinculin と Rab5 に対する siRNA をそれぞれマウスの肺に導入すると、同臓器における *S. aureus* の感染が抑制された。以上のことより、vinculin は細胞接着だけではなく、エンドサイトーシス様の小胞輸送を介した *S. aureus* の細胞内侵入に関与することが初めて明らかとなった。さらに、カテキンの一種であるエピガロカテキン 3-ガラートが細菌由来の LPS のエンドサイトーシスを抑制し、LPS によって誘導される炎症反応を制御することを明らかにした。

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、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、ヒト歯髄幹細胞を用いた「歯髄炎における抜髄後の歯髄再生治療」の臨床研究5例を行った。まず、患者の不用歯を愛

知学院大学歯学部の細胞加工施設に輸送し、アイソレータ内で SOP（標準作業手順書）にしたがって歯髄幹細胞を製造加工した。最終産物として凍結保存した自家歯髄幹細胞の特性・安

全性を確認した後、抜髄後の根管内に G-CSF とともに移植した。現在、経過観察中（最高 6 か月、最低 3 週間経過）であるが、いずれの症例も移植に起因する有害事象は見られていない。また、4 例ですでに電氣的歯髄診断による歯髄生活反応がみられ、3 例で MRI による歯髄像がみられた。さらに歯科用 X 線および CT にて歯冠部に象牙質形成がみられた。今後、すべての症例において経過観察終了後、さらに多施設臨床研究による抜髄後歯髄再生の有効性試験を行う予定である。そのため、センター細胞加工施設を GMP 準拠に改築し、愛知学院大学細胞加工施設内でのヒト歯髄幹細胞の採取、品質検証から増殖・保存工程、移植に至る過程の SOP を改定して、センター GMP 準拠細胞加工施設内での SOP を作成した。また、多施設からセンター細胞加工施設に抜去歯を輸送する条件、環境、形態、輸送方法、輸送可能時間などの SOP を、細胞状態（生存率、増殖能、細胞形質など）や輸送の安全性・安定性を明らかにすることにより確認・改訂を行っている。また、愛知学院大学で作製した歯髄幹細胞とセンター内で作製したものとの品質の同等性の確認を行っている。

次に、イヌ感染根管歯モデルを作成し、安全性に優れたナノバブルを用いて薬剤導入したところ、貼薬のみに比べて有意に根管内の細菌を減少させ、2 回行くと細菌数は検出限界に達し

た。4 回薬剤導入後、抜髄歯と同様に歯髄幹細胞を移植すると歯髄および歯周組織が再生され、炎症所見や歯根吸収はみられなかった（図）。よって、感染根管治療に対する歯髄幹細胞移植の有効性が示唆された。

さらに、イヌの DLA タイピングを行い、タイプを合わせずに同種移植を行ったところ、自家移植と同様に歯髄が再生され、局所炎症所見も見られなかった。また、安全性にも問題はなかった。現在、繰り返して同種移植した場合の有効性を検討している。

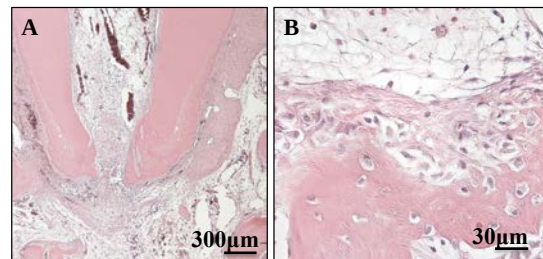


図 イヌ感染根管歯の超音波ナノバブル薬剤導入後の歯髄幹細胞移植による歯髄再生

A：低倍 歯髄再生

B：高倍 根尖性歯周組織再生

参考文献

1. Nakashima M., Iohara K.: Mobilized dental pulp stem cells (MDPSCs) for pulp regeneration: Initiation of clinical trial. J. Endod. 40(4 Suppl):S26-32. 2014.

口腔感染制御研究室：渡邊 裕
健康長寿を達成するための効果的な口腔と栄養に関する
支援法の確立

1. 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

本事業では平成24年11月から通所介護事業所利用者217名（同意採取者）を対象に口腔機能向上と栄養改善に関して、無作為化比較試験による介入調査を、また特別養護老人ホームの入所者495名（同意採取者）を対象に、「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」を用いた介入調査を開始した。

通所介護事業所での調査では、同意が得られた利用者に対して事前調査を行い、無作為に、①口腔機能向上のみ、②栄養改善のみ、③口腔機能向上および栄養改善の複合サービス、④最初の3ヶ月間はいずれのサービスも行わず、3ヶ月後の評価の後から①～③のいずれかのサービスを実施する、の4群に分け介入後3ヶ月後に比較検討を行った。

結果、口腔の項目では口腔単独群が有意に改善し、栄養の項目では栄養単独群が有意に改善した。しかし、SF8、BI、VI、老研式活動指標については、両単独群が有意に低下したが、複合群ではすべて維持された。このことから、複合サービスは各単独群よりも介護予防効果が期待された。

特別養護老人ホームでの調査においては同意が得られた利用者に対して事前調査を行い、その後施設職員に対して「高齢者のための自立摂食維持マニュアル」に関する研修会を実施し、そのマニュアルに基づいて入所者の食事や口腔・栄養に関する支援を行ない、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後に入所

者への効果を検証した。

結果、食事の姿勢の改善や身体準備の改善などの食支援が行われ、食行動と食事時間は有意に改善した。しかし、食事の摂取量は有意に改善せず、低栄養のリスク評価指標であるMNA-SFは有意差ないものの、全体的に低下していた。その要因を検討したところ食欲の減退が影響していることが示唆されたことから、食欲の指標を評価項目に追加し検討することとなった。

2. 介護支援専門員による要介護者等の口腔・栄養状態の把握状況に関する調査研究事業

介護支援専門員による口腔・栄養のアセスメントの実態を調査すること、口腔・栄養のアセスメントを支援するためのツール等の開発と、その妥当性の検証を行うことを目的として、①介護支援専門員による要介護者等の口腔・栄養状態の把握状況に関する調査、②介護支援専門員による要介護高齢者等の口腔・栄養のアセスメントツールの開発と妥当性の検証に関する調査を実施した。

①介護支援専門員による要介護者等の口腔・栄養状態の把握状況に関する調査

日本介護支援専門員協会の会員から都道府県、所属に関して、層化無作為抽出した4000名を対象に質問票による郵送調査を実施し、715名（17.9%）から回答があった。調査結果からは、介護支援専門員は栄養と口腔のアセスメントを行い、利用者の約3

割に個別サービスが必要と判断していたが、そのうちの3割にしかサービスを導入できていないとの実態が明らかになった。

サービスのケアプランへの導入を阻害している要因は、利用者・家族の理解が得られない、サービス提供事業者が少ないことであった。これを改善するには、サービス提供者の育成とその体制や姿勢への支援とサービスの効果や必要性の根拠を明かにすることが必要であると考えられた。さらに介護支援専門員には根拠を利用者、家族に理解させるための医学的知識と経験が必要であり、そのための研修やガイドライン、情報提供方法や専門職種との連携を確立する必要があると考えられた。

②介護支援専門員による要介護高齢者等の口腔・栄養のアセスメントツールの開発と妥当性の検証に関する調査

本調査では、二次予防対象者175名、通所サービス利用者163名、配食サービス利用者328名、グループホーム入居者150名に対する3ヶ月間のコホート調査（合計816名）と、地域在住健康高齢者835名の横断調査を実施した。体重減少、低栄養リスク、ADLの低下、摂取可能食品の減少、体調悪化のリスクを主たる評価項目として、全身と口腔、栄養のアセスメント項目との関連を検討した。

結果、臨床的認知症尺度、食欲の指標、BMI、MNA-SF®、側頭筋の触診などが主評価項目のリスクに対して、感度と予知性を持つアセスメント項目であることが明らかになった。以上の結果から、本事業からは介護支援専門員が行う口腔・栄養のアセスメントを支援するためのツールとして、これら5つのアセスメント項目を提案することとした。

研究業績（口腔疾患研究部）

I. 論文発表

1.原著

Hagiwara M and Matsushita K:

Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction.

Biomed Res, in press, 2014.

Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, Komatsu T, Tada H, Isoda R, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, Nakashima M, Ishihara K, Matsushita K:
Vinculin and Rab5 Complex is Required for Uptake of Staphyrococcus aureus and Interleukin-6 Expression.

PLOS ONE, in press

Hagiwara M, Komatsu T, Sugiura S, Isoda R, Tada H, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, and Matsushita K:

POT1b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab5.

Biochem Biophys Res Commun, 439:413-417, 2013.

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, 2(7), 521-533 2013.

Tanigawa N, Hagiwara M, Tada H, Komatsu T, Sugiura S, Kobayashi K, Kato Y, Ishida N, Nishida K, Ninomiya M, Koketsu M and Matsushita K:

Acacetin inhibits expression of E-selectin on endothelial cells through regulation of the MAP kinase signaling pathway and activation of NF-kB.

Immunopharm Immunot 35,471-477,2013.

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

Stimulation of angiogenesis, neurogenesis and regeneration by side population cells from dental pulp.

Biomaterials. 34(8): 1888-1897, 2013.

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. 2(7): 521-533, 2013.

Murakami M., Horibe H., Iohara K., Hayashi Y., Osako Y., Takei Y., Nakata K., Motoyama N., Kurita K., Nakashima M.:

The use of granulocyte-colony stimulating factor induced mobilization for isolation of dental pulp stem cells with high regenerative potential.

Biomaterials. 34(36): 9036-9047, 2013.

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

Age-dependent decline in dental pulp regeneration after pulpectomy in dogs.

Exp. Gerontol. 52:39-45, 2014.

Nakashima M., Iohara K.:

Mobilized dental pulp stem cells (MDPSCs) for pulp regeneration: Initiation of clinical trial.

J. Endod. 40(4 Suppl):S26-32. 2014.

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

Down-regulation of inflammatory mediator synthesis and infiltration of inflammatory cells by MMP-3 in experimentally-induced rat pulpitis.

J. Endod. 2014. in press.

Takeuchi N., Hayashi Y., Murakami M., Alvarez F. J., Horibe H., Iohara K., Nakamura H., Nakashima M.:

Similar in vitro effects and pulp regeneration in ectopic tooth transplantation by bFGF and G-CSF.

Oral Diseases. 2014. (Feb 3) in press.

Horibe H., Murakami M., Iohara K., Hayashi Y., Takeuchi N., Takei Y., Kurita K., Nakashima M.:

Isolation of a stable subpopulation of mobilized dental pulp stem cells (MDPSCs) with high proliferation, migration, and regeneration potential is independent of age.

PLOS ONE. 2014. in press.

Miyashita S., Ahmed N.E.M.B., Murakami M., Iohara K., Yamamoto T., Horibe H., Kurita K., Takano-Yamamoto T., Nakashima M.:

Mechanical forces induce odontoblastic differentiation of mesenchymal stem cells on three-dimensional biomimetic scaffolds.

J. Tissue Eng. Reg. Med. 2014. in press.

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。
日本歯科保存学雑誌. 56(2) : 121-129, 2013.

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

超音波感受性ナノバブルを応用した効果的な根管内細菌の殺菌法の開発。

超音波TECHNO. 9-10, 2013.

藤田将典、庵原耕一郎、堀場直樹、立花克郎、中村洋、中島美砂子：
感染根管歯におけるナノバブルと超音波を用いた根管内無菌化と歯髄再生
日本歯科保存学雑誌. 57(2): 170-179, 2014.

Ohara Y, Hirano H, Watanabe Y, Eda Hiro A, Sato E, Shinkai S, Yoshida H, Mataka S :

Masseter muscle tension and chewing ability in older persons.

Geriatr Gerontol. Int. 2013apr; 13(2):372-377

Sato E, Hirano H, Watanabe Y, Eda Hiro A, Sato K, Yamane G.Y, Katakura A:

Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life.

Geriatr Gerontol. Int. 2013 Aug 29. doi: 10.1111/ggi.12131. [Epub ahead of print]

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、中山渕利、三瓶龍一、島野嵩也、岡田猛司、鰐原賀子、石山寿子：

摂食・嚥下障害に対する軟口蓋挙上装置の有効性、

日摂食嚥下リハ会誌, 17 : 13-23, 2013.

佐藤一道、吉田佳史、浮地賢一郎、有坂岳大、宇治川清登、武安嘉大、高田篤史、渡邊裕、小澤靖弘、山根源之、片倉 朗、栗山智宏、外木守雄：

顎関節症患者のいびきと就寝体位に関する検討、

日歯人間ドック会誌、8 (1) : 30-34, 2013.

Ogura M, Watanabe Y, Sanjo Y, Edahiro A, Sato K, Katakura A:
Mirror neurons activated during swallowing and finger movements: An fMRI study.

J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. [in press]

枝広あや子, 平野浩彦, 山田律子, 千葉由美, 渡邊 裕.
アルツハイマー病と血管性認知症高齢者の食行動の比較に関する調査報告: 第一報食行動変化について - 、
日本老年医学会雑誌, 50 (5) : 651-660, 2013.

Takeyasu Y, Yamane G.Y, Tonogi M, Watanabe Y, Nishikubo S, Serita R, Imura K:

Decreasing the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia by Oral Health Care Using an Oral Moisture Gel.

Bull Tokyo Dent Coll. [in press]

2. 総説

松下健二 :
歯の喪失とがん・認知症の関連
へるすあっぷ 2 1 印刷中

松下健二 :
血管を基盤とした歯周病と糖尿病の関連性.
愛知医報, 1995:5-6, 2013

岩佐康行, 渡邊 裕, 古屋純一,
義歯の後は“食事指導!” “噛めたら終わり”から健康長寿のサポートへ
The Quintessence, 32(7): 1506-1529, 2013.

渡邊 裕,
終末期の口腔ケア up date 終末期の口腔ケアの最新知見
看護技術, 59 (7) : 745-748, 2013.

渡邊 裕
歯科・口腔領域からみた高齢期の健康増進
Geriatric Medicine, 51 : 947-951, 2013.

3. 著書、Chapters

Isoda R and Matsushita K:「The role of Protein Oxidative Modification in Periodontal Diseases, in Studies on Periodontal Disease.」 (Ekuni D, Battio M, Tomofuji T, and Putnins EE eds), Vol.1, pp.15-32, Springer New York, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ③慢性炎症?慢性疾患の分子的共通基 1) 生活習慣病における慢性疾患. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 57-58, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ③慢性炎症?慢性疾患の分子的共通基 2) 慢性炎症における組織リモデリング. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 59-61, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ④自然炎症としての歯周病 1) 自然炎症と内因性リガンド. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 62-64, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ④自然炎症としての歯周病 2) 内因性リガンドが歯周炎に及ぼす影響. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 65, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ⑤血管の炎症からみる歯周病 1) 歯周病における血管の炎症. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 66-67, 2014.

松下健二：第2章慢性疾患の構図からみた歯周病の再発見 ⑤血管の炎症からみる歯周病 2) 歯周病関連細菌が血管内皮細胞に及ぼす影響. 慢性疾患としての歯周病へのアプローチ—患者さんの生涯にわたる QOL に貢献するために. 野口俊英・林潤一郎編, 医歯薬出版, 68-69, 2014.

松下健二：働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア～全身の健康と口腔の密接な関係とは. 財団法人東京顕微院, 2014.

Nakashima M., Hayashi Y. : Dental stem cells. Dental and oral biology. 12. Dental stem cells. Encyclopedia of Human Biology, 3rd Edition. 2013. (in press) 査読有

中島美砂子、庵原耕一郎 : 歯髄幹細胞を用いた新たな歯髄再生療法の開発. 歯界展望. 特別号 2013. 査読無

渡邊 裕 (著分担) : 高齢者歯科と臨床検査 p86-96, 全国歯科衛生士教育協議会監修: 最新歯科衛生士教本 高齢者歯科 第2版 医歯薬出版, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 高齢者の薬剤服用 p104-108, 全国歯科衛生士教育協議会監修: 最新歯科衛生士教本 高齢者歯科 第2版 医歯薬出版, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 通院困難者への対応 p120-122, 歯科衛生士国家試験対策検討会 ポイントチェック歯科衛生士国家試験対策④ 第4版 臨床歯科医学2 (顎・口腔領域の疾患と治療/不正咬合と治療/小児・高齢者・障害者の理解と歯科治療), 医歯薬出版, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 高齢者における口腔領域の疾患 カンジダ症 p88-89, 歯科衛生士講座 高齢者歯科学 第2版 永末書店, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 高齢者における口腔領域の疾患 前癌病変 p90, 歯科衛生士講座 高齢者歯科学 第2版 永末書店, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 高齢者における口腔領域の疾患 扁平苔癬 p91, 歯科衛生士講座 高齢者歯科学 第2版 永末書店, 東京, 2014

渡邊 裕 (著分担) : 意識障害のある患者の口腔ケア p49-54, 基礎から学ぶ口腔ケア 第2版 (監) 菊谷武, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担) : 人工呼吸器装着患者の口腔ケア p55-61, 基礎から学ぶ口腔ケア 第2版 (監) 菊谷武, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担) : 口腔ケアを拒否する患者への口腔ケア p87-92, 基礎から学ぶ口腔ケア 第2版 (監) 菊谷武, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担) : 歯科医師に紹介すべき口腔粘膜疾患 p131-136, 基礎から学ぶ口腔ケア 第2版 (監) 菊谷武, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担) : 急性期医療における気道感染予防 p61, 基礎から学ぶ口腔ケア 第2版 (監) 菊谷武, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：口腔ケアはなぜ必要？ P2-5, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：口腔細菌と口腔内の観察のポイント P6-12, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：＜歯周病＞歯肉を押すと、歯のまわりから白い膿のようなものが出てきます、このままでよいのですか？ P26-28, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：＜動揺歯＞動揺歯が抜けそうで怖いのですが、どのような用具で、どのような方法で磨けば良いのですか？ P32-34, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：＜NPPV の患者＞非侵襲的人工呼吸器（NPPV）管理中の患者の口腔ケアの方法について教えてください。 P74-76, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕（編集・著分担）：＜気道食道分離手術後の患者＞気道食道分離手術をした人の口腔ケアは必要ですか？ P88-89, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、西久保周一（編集・著分担）：＜妊娠中＞妊娠中の口腔ケアはどのようなことに注意して行なえばよいのですか？ P90-94, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、（編集・著分担）：＜がん終末期の患者＞がん終末期の口腔ケアのポイントを教えてください P112-114, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、（編集・著分担）：＜糖尿病患者＞糖尿病患者の口腔ケアはどのようなことに注意して行なえばよいのですか？ P128-132, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、（編集・著分担）：＜口腔湿潤剤がない場合＞口腔ケアのための口腔湿潤剤を購入出来ません、何を代わりに使用したらよいのですか？ P156-159, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、（編集・著分担）：＜在宅での口腔ケア＞要介護レベルの患者の在宅での口腔ケアのポイントは？ P162-163, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕、(編集・著分担)：＜摂食・嚥下機能評価の方法＞看護師として舌や義歯の観察・評価方法は？ P168-169, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜口腔ケアの唾液で誤嚥する＞口腔ケアの唾液で誤嚥する患者は、口腔ケアは行わないほうがよいですか？ p50-51, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜神経疾患の患者＞脳性麻痺患者で緊張・不随意運動が強い場合は、どのように口腔ケアをすればよいですか p106-107, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜神経疾患の患者＞脳性麻痺患者で口腔ケアを開始時に、口を大きく動かしたり、唇など噛んで傷つけてしまうときはどうしたらよいですか？ p108-109, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜歯肉増殖症の患者＞ニフェジピン・フェニトイン歯肉増殖症で歯が見えない場合、どのように口腔ケアを行えばよろしいですか？ p110-111, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜小児＞重度障がい児は口腔ケア中に無呼吸になりやすく、酸素飽和度が大きく変動します。口腔ケアを中断ないし中止する目安はありますか？また、人工呼吸器を装着をしている患児の口腔ケア？ p139-140, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

森下志穂 (著分担)：＜口腔ケア用具の基本的な使い方＞口腔ケア用具の基本的な使い方と使用上の注意点を教えてください（歯ブラシ、スポンジブラシ、タフト型歯ブラシ、舌ブラシ、歯間ブラシ、フロス、歯みがきガーゼ） p142-144, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担)：非がん疾患患者の口腔の緩和医療総論 疾患別の経過と予後とその対応 その他の非がん疾患 p156-164, 口腔の緩和医療・緩和ケア (監) 杉原一正, 岩淵博史, 永末書店, 京都, 2013

渡邊 裕 (著分担)：6.4 口腔ケア 3 疾患・症状に対応した口腔ケア (2) 気管挿管患者の口腔ケア p883-885, 口腔科学 (監) 戸塚靖則, 高戸 毅, 朝倉書店, 東京, 2013

渡邊 裕 (著分担)：6.5 リハビリテーション 1 摂食・嚥下リハビリテーション (2) 誤嚥性肺炎の予防とその対処法 p894-896, 口腔科学 (監) 戸塚靖則, 高戸 毅, 朝倉書店, 東京, 2013

4. その他

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
④ 既往歴で大パニック?! デンタルハイジーン,33 (4): 412-413, 2013

渡邊 裕: 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
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? 34-35 医歯薬出版 東京, 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
⑤ 覚えて安心! 感染対策 デンタルハイジーン,33 (5): 526-527, 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
⑥ 健康な口でサルコペニア&介護予防 デンタルハイジーン,33(6):646-647, 2013

渡邊 裕, (編集・著分担): 痰の吸引について P89, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕, (編集・著分担): 出産前のう蝕の治療 P95, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕, (編集・著分担): 終末期における口腔ケア P160, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕, (編集・著分担): アセスメントプランニング例 P173, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

渡邊 裕, (編集・著分担): 歯科用語集 P177-179, 口腔ケアの疑問解決 Q&A, Gakken, 東京, 2013

5. 新聞・報道等

松下健二:
文芸春秋 Special 季刊春号 p44-47, 2014, 「歯を大切にすると人は認知症になりにくい」

松下健二:
夕刊フジ 12月25日 「今日のストレス、明日の病気 - 歯痛」

松下健二：

日経メディカルオンライン 平成 25 年 11 月 11 日号 「歯周病治療がアルツハイマー病の進行抑制につながる可能性」

松下健二：

週刊エコノミスト 平成 25 年 8 月 27 日号 「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

松下健二：

日本経済新聞 平成 25 年 8 月 22 日夕刊 「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

松下健二：

東京新聞 平成 25 年 8 月 6 日朝刊 「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

松下健二：

読売新聞 平成 25 年 8 月 1 日朝刊 「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

松下健二：

栄養日本 8 月号 「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

口腔疾患研究部他：

日本シニアリビング新聞 平成 25 年 6 月 30 日 第 74 号 「100%天然成分の口腔ケア剤」

松下健二他：

女性自身 平成 25 年 6 月 25 日号 「歯周病をケアするとアルツハイマーを予防できる」

松下健二他：

日本経済新聞 平成 25 年 6 月 1 日朝刊 「アルツハイマー、歯周病で悪化マウス実験で判明」

松下健二他：

中日新聞朝刊 平成 25 年 5 月 30 日朝刊 「アルツハイマー、歯周病で悪化」

中島美砂子：CBC テレビ「イッポウ」2014 年 2 月 17 日

中島美砂子：

朝日新聞 朝刊 2013 年 5 月 18 日「自分の細胞から歯の神経を再生」

中島美砂子：

中日新聞 朝刊 2013 年 5 月 16 日「歯の神経再生「協力を」

中島美砂子：

ABC ラジオ 2013 年 5 月 15 日「おはようパーソナリティ 道上洋三です」

中島美砂子：

読売新聞 2013 年 4 月 20 日 10：15「虫歯治療で抜いた神経再生、世界初の臨床研究へ」

中島美砂子：

読売新聞 2013 年 4 月 20 日「虫歯 抜いた神経再生」

中島美砂子：

日経産業新聞 2013 年 4 月 16 日「歯の神経再生 臨床研究開始」

6. 特許申請、取得状況

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎、西澤典彦 (名古屋大学)、荻原栄一郎、小島洋士(荻原電子製作所)

発明の名称：歯髄撮像装置及び歯髄観測方法

出願日：平成 26 年 3 月 10 日

出願番号：特願 2014-46825

出願人：国立長寿医療研究センター (名古屋大学から名義変更)

発明者：中島美砂子、林勇輝、河村玲

発明の名称：インプラント体

出願日：平成 26 年 3 月 28 日

出願番号：特願 2014-068212

出願人：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

渡邊 裕：

「病診連携のためのシームレスな口腔ケア」

平成 25 年度日本口腔衛生学会 口腔衛生関東地方研究会 シンポジウム「保健・医療・介護の根底をつなぐ口腔ケア」 2013/12/7 東京

松下健二：

「超高齢社会における口腔の健康の考え方 ～老化・老年病と歯周病・歯周病原菌の関連性～」

東北大学大学院歯学研究科特別講義（口腔微生物学分野）2013/11/11 仙台

松下健二：

「超高齢社会における口腔の健康の考え方 ～老化・老年病と口腔の関連性～」

九州大学歯学府大学院特別集中講義「口腔ケアと先端技術」2013/10/22 福岡

渡邊 裕：

口腔ケアのチップス ～挿管・非挿管人工呼吸管理中の口腔ケアを中心に～
第 15 回日本救急看護学会学術集会 2013/10/19 福岡

松下健二：

「健康寿命を延ばす口腔の健康の重要性 ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

2013 年度明海大学歯学部公開講座 2013/10/05 坂戸

奥村圭子：

「訪問栄養士の実践」

第 19 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 パネルディスカッション 2013/9/22 岡山

中島美砂子：

「歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生治療の実用化に向けて」

第 55 回歯科基礎医学会 岡山 2013 年 9 月 20 日 シンポジウム

松下健二：

「働き世代から始める、健康寿命を延ばす口腔ケア！ ～全身の健康と口腔の密接な関係とは」

シリーズ「働きざかりから始める、人生 80 年時代の健康づくり」第 15 回
2013/9/4 東京

渡邊 裕：

吸器合併症を防ぐオーラルマネジメント 感染症対策としての口腔ケアを考える。そのベストプラクティスとは？

第 35 回日本呼吸療法医学会学術総会 シンポジウム 2013/7/21 東京

中島美砂子：

「歯髄幹細胞の特性とそれを用いた歯髄・象牙質再生治療法の開発」

第 48 回骨 Ca 代謝研究会 名古屋 2013 年 6 月 28 日 特別講演

庵原耕一郎：

「歯髄幹細胞を用いた抜髄後歯髄再生治療法の開発」

第 138 回 日本歯科保存学会 福岡 2013 年 6 月 27 日 シンポジウム

松下健二：

「長生きを享受するための歯科医学の考え方」

北海道大学歯学部口腔生化学講座特別講義 2013/6/24 札幌

渡邊 裕：

「在宅歯科医療における歯科衛生士の活躍の場」

第 28 回日本老年学会総会 シンポジウム 2013/6/6 大阪

奥村圭子：

「地域で最期まで生きるために～高齢者の食と栄養を考える～」

第 28 回日本老年学会総会 シンポジウム 2013/6/6 大阪

渡邊 裕：

洗浄に代わる感染対策としての口腔湿潤剤の応用

一般社団法人日本老年歯科医学会主催「口腔湿潤剤フォーラム」ミニレクチャー
2013/5/12 神奈川

2. 国際学会発表

Hagiwara M, Isoda R, Kato Y, Ishida N, Wang J, Matsushita K:

「Effect of Nitric Oxide on phagocytosis」

名古屋グローバルリトリート、 2014/2/14 大府

Tada H, Shimauchi H, and Matsushita K :

「Increasing expression of interleukin-33 by Porphyromonas gingivalis gingipains in human gingival epithelial cells.」

The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.

Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, Komatsu T, Tada H, Isoda R, Tanigawa N, Kato Y, Ishida N, Kobayashi K, Jingshu W, Nakashima M, Ishihara K, and Matsushita K:

「Vinculin: a Novel Rab5-binding Protein Required for Internalization of Staphyrococcus aureus to Nonphagocytic Cells.」

The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.

Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, Hagiwara M, Michikawa M, Noguchi T, Matsushita K:

「Periodontitis Induced by Bacterial Infection Exacerbates Features of Alzheimer's disease in Transgenic Mice.」

The 5th International Symposium for Interface Oral Health Science. January 21, 2014. Sendai.

Noguchi T, Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Kato Y, Michikawa M, and Matsushita K :

「Effects of periodontitis on Alzheimer's disease development in transgenic mice.」

IADR's 10th World Congress on Preventive Dentistry (WCPD). October 9, 2013, Budapest, Hungary

Ishihara Y, Ishida N, Ishida K, Kato Y, Noguchi T, Michikawa M, Matsushita K:

「Alzheimer's disease progress is induced by experimental periodontitis in transgenic mice.」

10th Asian pacific Society of Periodontology Meeting, September 3, Nara

Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, Isoda R, Sugiura S, Ishida N, Noguchi T and Matsushita K:

「Rab5 and ICAM-1 mediate TNF- α augmented Porhyromonas ginigvalis invasion in cells.」

The 2nd Meeting of the International Association for Dental Research-Asia Pacific Region. August 21, Bangkok, Thailand.

Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Kato Y, Isoda R, Hagiwara M,
Michikawa M, Noguchi N, Matsushita K:

「Periodontitis Induced by Bacterial Infection Exacerbates Features of
Alzheimer's disease in Transgenic Mice.」

Alzheimer's Association International Conference 2013. July 17, Boston,
USA.

Hirohiko HIRANO, Emiko SATO, Yutaka WATANABE, Ayako EDAHIRO, Yuki
OHARA, Shiho MORISHITA, Haruka TOHARA and Yumi CHIBA (Japan)

「A SURVEY OF ORAL AND SWALLOWING FUNCTIONS FOCUSING ON
SILENT ASPIRATION AMONG DEMENTIA ELDERLY CLIENTS」

The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics June 25 2013,
Seoul, Korea

Shiho MORISHITA, Yutaka WATANABE, Hirohiko HIRANO, Yuki OHARA, Emiko
SATO, Ayako EDAHIRO, Takeo SUGA, and Takao SUZUKI (Japan) :

「A SURVEY OF THE FACTOR ABOUT ORAL HYGIENE MANAGEMENT IN
THE DEPENDENT ELDERLY ~ FINDINGS ON INVENTORY SURVEY IN
SPECIFIC REGION」

The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics June 25 2013,
Seoul, Korea

Yutaka WATANABE, Shiho MORISHITA, Emiko SATO, Hirohiko HIRANO, Ayako
EDAHIRO, Haruka TOHARA, Yuki OHARA, and Takao SUZUKI (Japan) :

「RELATIONSHIP BETWEEN FUNCTIONAL DEFECT OF OLFACTORY AND
FEEDING OF ELDERLY PEOPLE WITH DEMENTIA – ESPECIALLY WITH
CONCERNS TO ALZHEIMER'S DISEASE?」

The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics June 25 2013,
Seoul, Korea

20th International Association of Gerontology and Geriatrics Best Poster Award

Makoto Hagiwara, Eitoyo Kokubu, Shinsuke Sugiura, Toshinori Komatsu,
Hiroyuki Tada, Ryutaro Isoda, Naomi Tanigawa, Yoshiko Kato, Naoyuki
Ishida, Kaoru Kobayashi, Kazuyuki Ishihara and Kenji Matsushita:

「Interaction of vinculin and Rab5 in uptake of Staphylococcus aureus」

第 65 回日本細胞生物学会 June 2013. Nagoya

Iohara K., Takeuchi N., Nakamura H., Nakashima M. :

A novel combinatorial therapy with pulp stem cells and G-CSF for total pulp
regeneration.

The 9th World Endodontic Congress IFEA. Tokyo, May 26, 2013.

Takeuchi N., Iohara K., Murakami M., Hayashi Y., Nakamura H., Nakashima M. :
Alternative migration factor, bFGF in stem cell therapy for pulp regeneration.
The 9th World Endodontic Congress IFEA. Tokyo, May 26, 2013.

Hayashi Y., Ishizaka R., Iohara K., Murakami M., Takeuchi N., Nakamura H.,
Fukuta O., Nakashima M. :
Pulp regeneration after transplantation of conditioned medium of pulp and bone
marrow and adipose stem cells.
The 9th World Endodontic Congress IFEA. Tokyo, May 26, 2013.

Yamada K and Matsushita K :
「High concentration of glucose activates migration and proliferation of
human skin keratinocytes through inducing active release of HMGB1.」
International Investigative Dermatology 2013. May 10, Edinburgh, Scotland.

3. 国内学会発表

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 :
「ファゴサイトーシスにおける一酸化窒素の役割」
第 36 回日本分生生物学会大会、2013/12/3 神戸

松下健二、石田直之、石田裕一、石田和人、野口俊英、道川誠 :
「アルツハイマー病増悪因子としての歯周病の可能性」
第 32 階日本認知症学会学術集会 2013/11/9 松本

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 :
「一酸化窒素による Rab5 依存性エンドサイトーシス制御機構の解明」
第 86 回日本生化学会大会 2013/9/11 横浜

多田浩之、松山孝司、清浦有祐、島内英俊、松下健二 :
「Porphyromonas gingivalis はヒト歯肉上皮細胞における IL-33 発現を誘導
する」
第 67 回 日本細菌学会東北支部総会 2013/8/30 仙台

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 による Staphylococcus aureus の細胞内移行メカニズムの
解析」
第 8 回トランスポーター研究会年会、2013/6 熊本

多田浩之、石田直之、松下健二、鈴木理紗子、島内英俊、玉井利代子、清浦有祐：

「*Porphyromonas gingivalis* 由来 fimbriae およびリポペプチドによる樹状細胞からの IL-33 発現誘導」

第 55 回春季日本歯周病学会学術大会 2013/5/31, 東京

石田直之、加藤佳子、磯田竜太朗、多田浩之、石田和人、石原裕一、道川誠、野口俊英、松下健二：

「アルツハイマー病と歯周病との関連性に関する研究」

第 55 回春季日本歯周病学会学術大会 2013/5/31, 東京

萩原真、磯田竜太朗、加藤佳子、石田直之、小林かおる、松下健二：

「細菌が細胞内へ侵入する時の一酸化窒素の役割とそれを制御する食品由来因子の探索」

第 67 回日本栄養食糧学会大会 2013/5 名古屋

林勇輝、村上真史、庵原耕一郎、福田理、中島美砂子：

「歯髄・骨髄・脂肪由来幹細胞培養上清の歯髄・象牙質再生能の比較」

第 13 回日本再生医療学会総会 京都 2014 年 3 月 5 日

広瀬雄二郎、村上真史、林勇輝、中島美砂子：

「膜分取法で分取した歯髄・骨髄・脂肪幹細胞の幹細胞性及び歯髄再生能の検討」

第 13 回日本再生医療学会総会 京都 2014 年 3 月 5 日

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：

「優れた安全性と再生能を有するヒト歯髄幹細胞の分取法の開発」

第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 神戸 2013 年 11 月 3 日

竹内教雄、中島美砂子、庵原耕一郎、村上真史、林勇輝、堀部宏茂：

「歯髄再生治療法に用いる最適な遊走因子の検討」

第 139 回日本歯科保存学会 秋田 2013 年 10 月 17 日

山本翼、栗田賢一、堀部宏茂、中島美砂子：

「歯髄幹細胞による末梢神経麻痺細胞治療の新たな可能性」

第 58 回 日本口腔外科学会総会・学術大会 福岡 2013 年 10 月 11 日

堀部宏茂、栗田賢一、中島美砂子、山本翼：

「ヒト中高齢者の歯髄幹細胞は若年と同様に高い血管新生能および歯髄再生能を有する」

第 58 回 日本口腔外科学会総会・学術大会 福岡 2013 年 10 月 11 日

宮下俊郎、庵原耕一郎、山本照子、中島美砂子：

「三次元 scaffold を用いた加圧刺激による間葉系幹細胞の象牙芽細胞への分化誘導」

第 72 回日本矯正歯科学会大会 長野 2013 年 10 月 9 日

山本翼、大迫洋平、伊藤正孝、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：

「歯髄幹細胞による末梢神経麻痺細胞治療の新たな可能性」

第 24 回日本末梢神経学会学術集会 新潟 2013 年 8 月 23 日

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

「中高年齢者・若年齢者におけるヒト歯髄幹細胞の歯髄再生能の比較検討」

第 138 回日本歯科保存学会 福岡 2013 年 6 月 27 日

若松俊孝、金子康彦、間瀬広樹、朝倉三恵子、渡邊 裕、佐竹昭介、山岡朗子：
高齢者における基礎エネルギー消費量（BEE）の算出方法の違いによる乖離に関する検討（第二報）

第 29 回日本静脈経腸栄養学会学術集会 2014/2/27 横浜

小島 香、野本恵司、細見 梓、渡邊 裕、尾崎健一、近藤和泉：

「高齢肺炎患者における食事形態の帰結の検討」

第 19 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 2013/9/23 岡山

中村智代子、富田喜代美、唐川英士、新井 健、酒井克彦、三條祐介、佐藤絵美子、吉田雅康、片倉 朗、山内智博、小川真司、渡邊 裕：

「食道癌術周術期の嚥下障害に対する当院の取り組み～言語聴覚士の立場から～」

第 19 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 2013/9/23 岡山

吉田雅康、村上正治、佐藤絵美子、三條祐介、酒井克彦、蔵本千夏、山内智博、渡邊 裕、藤平弘子、唐川英士、富田喜代美、中村智代子、山岸俊太、石山 航、堂前 伸、新井 健、野川 茂、片山正輝、菅 貞郎、片倉 朗：

「急性期病院における脳卒中患者の経口摂取の検討」

第 19 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 2013/9/23 岡山

中村智代子、富田喜代美、唐川英士、新井 健、酒井克彦、三條祐介、佐藤絵美子、吉田雅康、片倉 朗、山内智博、佐藤一道、高野信夫、小川真司、渡邊 裕：

「口腔癌症例における嚥下障害・構音障害への取り組み～言語聴覚士の立場か

ら～」

第 19 回日本摂食・嚥下リハビリテーション学会学術大会 2013/9/22 岡山

森下志穂、渡邊 裕、平野浩彦、枝広あや子、佐藤絵美子、小原由紀、田中弥生、池山豊子：

「通所介護施設における口腔機能向上および栄養改善の複合サービスの効果に関する介入調査」

日本歯科衛生士学会第 8 回学術大会 2013/9/15 神戸

久保山裕子、菊谷 武、植田耕一郎、吉田光由、渡邊 裕、菅 武雄、阪口 英夫、木村年秀、田村文誉、佐藤 保、森戸光彦：

「介護保険施設における効果的な口腔機能維持管理のあり方に関する研究調査」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/6 大阪

平野浩彦、森戸光彦、阪口英夫、菅 武雄、渡邊 裕、大野友久、山田律子、枝広あや子、森下志穂：

「終末期高齢者に対する歯科医療およびマネジメントニーズに関する調査報告」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/6 大阪

森下志穂、渡邊 裕、平野浩彦、枝広あや子、佐藤絵美子、小原由紀、田中弥生、池山豊子、鈴木隆雄：

「通所介護施設における栄養改善および口腔機能向上サービスの効果に関する介入調査」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/5 大阪

酒井克彦、平野浩彦、渡邊 裕、菅 武雄、枝広あや子、佐藤絵美子、村上正治、吉田雅康、森下志穂、小原由紀、片倉 朗：

「要介護高齢者における摂食・嚥下障害に関連する因子の検討」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/5 大阪

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：

「認知症高齢者の自立摂食を支援するための介入プログラムの効果検証」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/5 大阪

渡邊 裕、森下志穂、平野浩彦、枝広あや子、小原由紀、田中弥生、池山豊子：

「特別養護老人ホームの入所者に対する高齢者のための自立摂食維持マニュアル」の効果について」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/4 大阪

第 28 回日本老年学会総会 合同選抜ポスターセッション優秀賞

菅 武雄、平野浩彦、森戸光彦、阪口英夫、渡邊 裕、大野友久、山田律子、枝広あや子、森下志穂、小原由紀：

「終末期高齢者の口を支えるために～多職種アンケート調査から見てきた終末期歯科医療の役割～」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/4 大阪

村上正治、平野浩彦、渡邊 裕、小原由紀、枝広あや子、大淵修一、吉田英世、藤原佳典、井原一成、河合 恒、森下志穂、片倉 朗：

「高齢者咀嚼機能評価の検討～EWGSOP サルコペニア臨床定義と診断基準を参考に～」

第 28 回日本老年学会総会 2013/6/4 大阪

4. その他、セミナー等

Matsushita K:

「Periodontal Disease as a Possible Risk Factor for Alzheimer's Disease.」
Kyudai Oral Bioscience 2014-8th International Symposium- March 1, 2014, Fukuoka.

松下健二：

「口腔と全身の関連性 ～特に、血管障害を基盤とした歯周病と糖尿病の関連性について」

春日井市歯科医師会セミナー 2013/9/29 春日井

松下健二：

「長生きを享受するための歯科医学の考え方」

宮崎北辰会講演会 2013/4/14, 宮崎

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」

福岡県西地区第 56 回歯科医学会 日歯認定特別研修会 福岡 2014 年 2 月 16 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発 経過報告」

大府市歯科医師会 大府 2013 年 12 月 11 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」

岡崎歯科医師会学術講演会 岡崎 2013 年 11 月 14 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
常滑市歯科医師会 常滑 2013 年 7 月 3 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
知多郡南部歯科医師会 知多 2013 年 6 月 5 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
碧南市歯科医師会 碧南 2013 年 5 月 29 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
知多市歯科医師会 知多 2013 年 5 月 23 日

中島美砂子：「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
緑区歯科医師会 名古屋 2013 年 5 月 22 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
大府市歯科医師会 大府 2013 年 5 月 15 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
豊田加茂歯科医師会 豊田 2013 年 4 月 30 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
大府市歯科医師会 大府 2013 年 4 月 25 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
半田市歯科医師会 半田 2013 年 4 月 23 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
愛知県歯科医師会 郡市区歯科医師会 名古屋 2013 年 4 月 18 日

中島美砂子：

「自己歯髄組織由来幹細胞を用いた抜髄後歯髄組織再生療法開発」
愛知県歯科医師会 学術部会 名古屋 2013 年 4 月 4 日

渡邊 裕

少子高齢化時代の歯科に求められるもの。
小田原市歯科医師会研修会, 3月8日, 神奈川.

渡邊 裕

介護予防口腔機能向上プログラム。
鋸南町介護予防従事者研修会, 2月28日, 千葉.

渡邊 裕

いつまでも元気であるために必要な口の健康とは。
平成25年度口腔機能向上推進研修会, 北九州市 2月28日, 福岡.

渡邊 裕

新しい介護予防。
昭和大学歯学部研修会, 2月20日, 東京.

渡邊 裕

訪問歯科診療におけるリスクマネジメント。
在宅歯科診療スキルアップ研修会, 兵庫県歯科医師会 12月22日, 兵庫.

渡邊 裕

第3回 認知症の人の食支援研究会。
12月15日, 神奈川.

渡邊 裕

口腔ケアの疑問解決
学研ナーシングサポート, 2月12日, 東京.

渡邊 裕

介護予防マニュアル 口腔機能向上プログラム
平成25年度神奈川県介護予防従事者研修会, 11月29日, 神奈川.

渡邊 裕

訪問歯科診療におけるリスクマネジメント。
平成25年度 歯の健康力推進 歯科医師等養成講習会, 日本歯科医師会 10月27日, 山梨.

渡邊 裕

『高齢者の口腔機能低下を病名にできるか』
日本老年歯科医学会ワークショップ, 10月26・27日, 東京.

渡邊 裕

肺炎とたたかう！実践的口腔ケア。

医学の友社口腔ケアセミナー, 10月6日, 兵庫.

渡邊 裕

肺炎とたたかう！実践的口腔ケア。

医学の友社口腔ケアセミナー, 10月6日, 東京.

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

渡邊 裕, (分担) 300 万円

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）.

要介護高齢者等の口腔機能および口腔の健康状態の改善ならびに食生活の質の向上に関する研究.

渡邊 裕, (代表) 1,300 万円（総額 1,300 万円）

平成 25 年度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）.

介護支援専門員による要介護者等の口腔・栄養状態の把握状況に関する調査研究事業.

渡邊 裕, (分担) 50 万円

平成 25 年度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）.

食（栄養）および口腔機能に着目した加齢症候群の概念の確立と介護予防（虚弱化予防）から要介護状態に至る口腔ケアの包括的対策の構築に関する研究.

2. 文部科学省

松下健二、（代表）120 万円（総額 120 万円）

平成 25 年度科学研究助成事業（挑戦的萌芽研究）

酸化的修飾タンパク質と歯周病病態との関連 -アダクトミクス応用による網羅的解析-

松下健二、（分担）20 万円

平成 25 年度科学研究助成事業（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

平成 25 年度科学研究助成事業（挑戦的萌芽研究）

舌機能に着目した支援プログラムの歯学的な評価

中島美砂子（代表） 590 万円(総額 710 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）25 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本治療法の開発

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

大迫洋平（代表）403 万円
学術研究助成基金助成金 若手研究(B)
アルツハイマー病モデルハウスに対するヒト歯髄幹細胞の有効性の検索とメカニズム解明

渡邊 裕，（代表）100 万円（総額 130 万円）
平成 25 年度科学研究費（基盤研究 C）
ミラーニューロンから認知症患者の食行動関連障害を解明する

3. 財団、その他

松下健二、（代表）350 万円（総額 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
長寿医療研究開発費
歯髄幹細胞を用いた象牙質・歯髄再生医療によるう蝕・歯髄疾患等のための治療技術の開発

松下健二、（分担）3,499,100 円
公益財団法人 科学技術交流財団（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も侵襲・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(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)

中島美砂子（代表）6,300 万円（総額 9,000 万円）
先導的創造科学技術開発費補助金
歯延命化を目指す歯髄再生実用化の隘路解消

中島美砂子（代表） 2,800 万円（総額 3,500 万円）

長寿医療研究開発費

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

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

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 (～12 月)

松田 剛典

岩下 雄二 (1 月～)

外来研究員

赤津 裕康

客員研究員

丸山 直記

山田 潤

島田 順一

勝見 章

研究生

芦田 欣也

岸本磨由子

鄒 岑 (10 月～)

原田 種展 (1 月～)

研究補助員・事務補助員

早川 朋子

木村 広美

菊池 エミ

松井 直美

飯田 万由

土屋由加子

岡山美和子 (7 月～)

長坂 真有 (6 月～)

横田 智子 (4 月)

牧野 高子 (5、6 月)

久保久美子 (～9 月)

原 恵子 (～1 月)

(2) 平成 25 年度研究活動の概要

加齢に伴って変化する生体機能や老化のメカニズムについて分子、細胞、組織、個体レベルで研究を進め、今年度は具体的に以下のような成果を示すことができた。①Ziz2 遺伝子欠損マウス(KO)またはファミリー遺伝子 Zizimin3 (Ziz3)KO の脾臓内において辺縁帯 B 細胞の割合が低下していた事が判明した。②細胞老化関連遺伝子 TARSH においては恒常性機能の破綻が原因ともいわれる老化と加齢に伴い発症のリスクが増す腫瘍の増殖能やさらには肺癌転移能との関係を探究し、がん抑制遺伝子の一つと関連があることを示唆する知見を得ている。③代謝研究室ではポリコーン蛋白質 Bmi-1 を欠損したマウスの顎下腺組織から *in vitro* 顎下腺幹/前駆細胞モデルを用いて調製した顎下腺幹/前駆細胞の増殖能、自己複製能と分化能について詳細な解析を行い、Bmi-1 が無い状態では増殖能、自己複製能が低下することを見いだした。④免疫研究室では昨年同様のトランスジェニックマウスを用い ThPOK により発現が抑制される標的遺伝子の発現抑制機序を調べたところ、Histone H3 の 9 番目のリジンがメチル化されていること、さらに抑制因子が Histone methyltransferase の Suv39h1/2 と結合していることが明らかにになった。

部長グループ：丸山光生、松田剛典、早川朋子、築瀬正伍
加齢に伴う免疫機能低下の分子機構の解明に関する研究

研究目的と背景

近年、獲得免疫系、自然免疫系に加えて、腸管免疫系（腸内フローラと自己免疫疾患、感染症を含む各種疾患との関連性）が注目されており、加齢に伴う免疫機能低下は高齢者が抱え込む多くの疾患の罹患率や経過、予後と密接に関わっている。その予防や賦活化に有効な方策を検討していくために生体内の種々の免疫系に特異的な細胞集団や遺伝子の発現変化やサイトカイン等の分泌タンパクの変動からそのメカニズムを検討し、高齢者の免疫力維持、あるいは予防を含めた感染症に対する免疫老化レベルの標準化、さらには栄養介入を視野に入れた腸管免疫の加齢変化と生体防御機能の改善に関する基礎研究を推進する事は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、今年度は Ziz2 遺伝子欠損マウス(KO) またはファミリー遺伝子 Zizimin3 (Ziz3)KO の骨髄、脾臓、胸腺内の B 細胞ならびに T 細胞の割合をフローサイトメトリー(FACS)で解析した。

その結果 Ziz2KO ならびに Ziz3KO の脾臓内において辺縁帯 B 細胞の割合が低下していた事が判明した。次に、これまでの *in vitro* での解析では、細菌の細胞壁構成成分である LPS を添加した後の樹状細胞内で Ziz2 の発現が誘導されたことから、その LPS を用いたマウス敗血症モデルにおいて Ziz2KO または Ziz3KO の応答を解析したところ、これまでには Ziz2KO、Ziz3KO と野生型マウスとの間で有意な差は認められていない。さらに、自然免疫系の応答解析では、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ィルス (H1N1 PR8) を用いた感染モデルを使用した。何れの KO でも生存率に有意な差は検出されなかった。最後に、獲得免疫系の応答解析では、辺縁帯 B 細胞を標的とした T 細胞非依存的な抗原に対する抗体価において、Ziz2KO と野生型マウスとの間において有意な上昇が確認された。上記の結果より、Ziz2 と Ziz3 が共通の機能を有し、辺縁帯 B 細胞の形成ならびに辺縁帯 B 細胞を介した免疫応答に関与することが示唆された。今後は Ziz2KO、Ziz3KO に加えて、現在準備を進めている Ziz2,3 Double KO(DKO) を用いた *in vivo* における機能解析を中心に解析を進め、免疫応答と免疫老化における Zizimin ファミリー遺伝子の機能を明らかにしていく。

部長グループ：丸山光生、原田種展、岩下雄二、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、p53 などの多くのがん抑制遺伝子が細胞増殖に関与すること、細胞老化と不可逆的な細胞周期の停止が同義であることが数多く報告され、細胞のがん化と細胞老化には共通した細胞の増殖調節機構が関与している可能性が示唆されている。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) タンパク質の増殖、転移能等を含めた癌抑制メカニズムにおける役割を明らかにし、細胞老化と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 はがんの異所性転移に対して抑制的に働く分子である NESH の SH3 ドメインに会合する分子として単離され、ヒト TARSH 遺伝子は肺が

んや悪性甲状腺がんの患者で顕著な発現低下を示すことが報告されている。一方で、これまでの我々の解析により、TARSH 遺伝子の発現を抑制した MEF は細胞増殖能が低下し、p53 依存的なアポトーシス経路の活性化を示すことから、TARSH が細胞老化のみならずがん化にも関与する分子であることが示唆されている。今年度は昨年度の TARSH の発癌機構、とりわけ 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の検討より、TARSH が腫瘍の増殖に抑制的である知見を得たので、肺癌転移モデルメラノーマ B16F10 株に TARSH を強制発現させたもの、させないもの、TARSH KO マウス、その野生型対照マウスの尾静脈より注入し、TARSH の肺癌転移能との関わりを考察した。予備的な結果ではあるが、TARSH が増殖のみならず、転移についても抑制的な傾向を示している。一方で TARSH の生理的な機能を考察する上で、今後はマウス、ヒトでの肺組織における内在性 TARSH 発現細胞の同定についての免疫染色法を駆使して、解明を急いでいる。

代謝研究室：山越貴水、木村広美、飯田万由

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。動物モデルを用いた私達の最近の研究から、加齢に伴い、唾液を産生・分泌する唾液腺の一つで唾液分泌の大部分を占める顎下腺組織において、幹細胞機能の維持に必要なポリコム蛋白質 Bmi-1 による p16 の発現調節機構が破綻する可能性を見出している。ヒトにおいても多くの高齢者が唾液分泌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。このため、加齢に伴い顎下腺組織機能が衰える分子機序の解明は非常に重要であると考えられる。本年度は、ポリコム蛋白質 Bmi-1 を欠損したマウスの顎下腺組織から *in vitro* 顎下腺幹/前駆細胞モデルを用いて調製した顎下腺幹/前駆細胞の増殖能、自己複製能と分化能について詳細な解析を行った。その結果、Bmi-1 がないと顎下腺幹/前駆細胞の増殖能及び自己複製能が低下した。しかし、3D コラーゲンゲル包埋培養法を用いて分化能を評価したところ、Bmi-1 欠損は分化能を促進することが分かった。これらの結果は、老齡マウ

スの顎下腺幹/前駆細胞の様々な能力を *in vitro* で評価した結果とよく一致していた。また、顎下腺幹/前駆細胞の機能が p16 発現に依存しているかどうかを調べる目的で、若齡マウス由来の顎下腺細胞へレトロウイルスベクターを用いて p16 を過剰発現させたところ、増殖能が著しく低下したのと同時に、分化能が促進された。以上の結果から、顎下腺組織機能は Bmi-1/p16 制御経路によって調節されている可能性のあることが示唆された。更に、顎下腺組織におけるこの制御経路の生理学的意義を明らかにするため、Bmi-1 遺伝子欠損に加えて、p16 を欠損させたマウスを作製し、Bmi-1 遺伝子欠損マウスで認められた唾液分泌量の減少等の表現型が回復するかどうかについて現在解析を行っている。更に、野生型の老齡マウスで認められた唾液分泌量の減少が、老齡の p16 遺伝子欠損マウスにおいて回復するかどうかを調べるために、現在、老齡の p16 遺伝子欠損マウスを作製している。今後、加齢により Bmi-1 活性を低下させるシグナル経路を同定し、高齢者における口腔乾燥症の発症リスク増加との関連性を明らか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る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。それら遺伝子の発現抑制機序を調べたところ、それら遺伝子座においてHistone H3の9番目のリジンがメチル化されていること、さらに抑制因子がHistone methyltransferaseのSuv39h1/2と結合していることが明らかになった。一方、抑制因子はDNAのメチル化に関与していなかった。

今後、抑制因子の欠損マウスを用いてT細胞機能発現抑制の機序をさらに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

Aizawa S, Senda M, Harada A, Maruyama N, Ishida T, Aigaki T, Ishigami A, Senda T. Structural basis of the γ -lactone-ring formation in ascorbic acid biosynthesis by the senescence marker protein-30/gluconolactonase. **PLoS ONE** 8: e53706, 2013

Amano A, Tsunoda M, Aigaki T, Maruyama N, Ishigami A.
Age-related changes of dopamine, noradrenaline, and adrenaline in adrenal glands of mice. **Geriatr Gerontol Int** 13:490-496, 2013

Kishimoto Y, Kanai T, Sato K, Lee J, Jeong KS, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Insufficient ascorbic acid intake during gestation induces abnormal cardiac dilation in fetal and neonatal SMP30/GNL knockout mice. **Pediatr. Res.** 73:578-584, 2013

Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, Probst A, Winkler DT, Reichwald J, Staufienbiel M, Ghetti B, Goedert M, Tolnay M. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. **Proc Natl Acad Sci USA.** ;110(23):9535-9540. 2013

Taniguchi K, Takii T, Yamamoto S, Maeyama JI, Iho S, Maruyama M, Iizuka N, Ozeki Y, Matsumoto S, Hasegawa T, Miyatake Y, Itoh S, Onozaki K. Reactivation of immune responses against Mycobacterium tuberculosis byboosting with the CpG oligomer in aged mice primarily vaccinated with Mycobacterium bovis BCG. **Immun Ageing**, (1): 25, 2013

Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. **J Nucl Med**, 54(8): 1420-1427, 2013

Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M.
Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. **Cell Rep**, 11; 4(1):124-134, 2013

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M,

Moriyama T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I, George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R.

Correction: SORL1 Is Genetically Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease in Japanese, Koreans and Caucasians.

PLoS One. 8 (7), 2013

Inoue K, Tsutsui H, Akatsu H, Hashizume Y, Matsukawa N, Yamamoto T, Toyo'oka T. Metabolic profiling of Alzheimer's disease brains.

Sci Rep. 3:2364, 2013

Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. **J Nucl Med.** 54(8) :1420-1427,2013

Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. **BMC Genomics** 14, 248, 2013

Kishimoto Y, Saito N, Kurita K, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 430, 579-584, 2013

Ishigami A, Uchida Y, Miyazaki T, Handa S, Choi E.K, Kim Y.S, Kasahara Y, Maruyama N. Two novel sandwich ELISAs identify PAD4 levels and PAD4 autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 23, 794-803, 2013

Kondo Y, Hasegawa G, Okada H, Senmaru T, Fukui M, Nakamura N, Sawada M, Kitawaki J, Okanoue T, Kishimoto Y, Amano A, Maruyama N, Obayashi H, Ishigami A. Leprdb/db Mice with Senescence Marker Protein-30 Knockout (Leprdb/dbSmp30Y/-) Exhibit Increases in Small Dense-LDL and Severe Fatty Liver Despite Being Fed a Standard Diet. **PLoS One** 8, e656982013, 2013

Ishigami A, Uchida Y, Miyazaki T, Handa S, Choi E.K, Kim Y.S, Kasahara Y,

Maruyama N.

Two novel sandwich ELISAs identify PAD4 levels and PAD4 autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 23(4), 794-803, 2013

Manavalan A, Mishra M, Feng L, Sze SK, Akatsu H, Heese K.
Brain site-specific proteome changes in aging-related dementia.
Exp Mol Med. 6;45:e39, 2013

Datta A, Akatsu H, Heese K, Sze SK.
Quantitative clinical proteomic study of autopsied human infarcted brain specimens to elucidate the deregulated pathways in ischemic stroke pathology.
J Proteomics. 2; 91C:556-568, 2013

Kitamura H, Naoe Y, Kimura S, Miyamoto T, Okamoto S, Toda C, Shimamoto Y, Iwanaga T, Miyoshi I.
Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice: Possible involvement of immune cells in mesenteric adipose tissue.
Adipocyte, 2(4): 227-236, 2013

Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y.
Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction.
Surgery Today 43(9):970-976, 2013.

Akatsu H, Arakawa K, Yamamoto T, Kanematsu T, Matsukawa N, Ohara H, Maruyama M.
Lactobacillus in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals. **J Am Geriatr Soc.** 61(10):1828-1830, 2013.

Kitamura H, Kimura S, Shimamoto Y, Okabe J, Ito M, Miyamoto T, Naoe Y, Kikuguchi C, Meek B, Toda C, Okamoto S, Kanehira K, Hase K, Watarai H, Ishizuka M, El-Osta A, Ohara O, Miyoshi I. Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates metainflammation. **FASEB J.** 27(12): 4940-4953, 2013

Kagami Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A.
Senescence marker protrin-30/Glucolactonase expression in the mouse ovary during gestation. **Biol. Pharma. Bull.** 36:2005-2008, 2013

Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y.
Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model.
Circulation Journal ;78(1):222-231, 2013

Doi R, Endo M, Yamakoshi K, Yamanashi Y, Nishita M, Fukada S, Minami Y. Critical role of Frizzled1 in age-related alterations of Wnt/b-catenin signal in myogenic cells during differentiation. **Genes Cells**, 19(4), 287-296, 2014

Mizoi M, Yoshida M, Saiki R, Waragai M, Uemura K, Akatsu H, Kashiwagi K, Igarashi K. Distinction between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by CSF amyloid β 40 and β 42, and protein-conjugated acrolein. **Clin Chim Acta**. 6;430C:150-155. 2014

Moriyama T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silverman MA, Kimura N, Sato M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama TS, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Yamaguchi-Kabata Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M. Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid- β accumulation modifier. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 111(7):2638-2643. 2014

Inoue K, Hosaka D, Mochizuki N, Akatsu H, Tsutsumiuchi K, Hashizume Y, Matsukawa N, Yamamoto T, Toyo'oka T. Simultaneous Determination of Post-Translational Racemization and Isomerization of N-Terminal Amyloid- β in Alzheimer's Brain Tissues by Covalent Chiral Derivatized Ultraperformance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. **Anal Chem**. 7; 86(1):797-804, 2014

2. 総説

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
新しい瞳孔視野指標の考案
視覚の科学 34:10-19, 2013

丸山光生
老化に伴う免疫機能の低下
日本臨牀 71(6),993-998,2013

Jang B, Ishigami A, Maruyama N, Carp R.I, Kim Y.S, Choi E.K. Peptidylarginine deiminase and protein citrullination in prion diseases: Strong evidence of neurodegeneration. *Prion* 7, 42-46, 2013

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男
高齢者に多い腎疾患群の診断と治療：血管炎症候群
Geriatric Medicine 51:593-602, 2013

丸山直記、濱野慶朋

老化研究の進歩：腎病変を修飾する加齢要因
Geriatric Medicine 51:615-618, 2013

佐藤安訓、新井浩司、西山敏夫、野村義宏、岸本祐樹、相澤真悟、丸山直記、石神昭人 ビタミンC欠乏は表皮萎縮およびUVB 照射による色素沈着を増加する SMP30/GNL-ノックアウトヘアレスマウスでの解析.
ビタミン 87 13-14, 2013

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

山越貴水 The role of p16 in the age-related functional decline of the sub-mandibular gland. 平成 25 年度 文部科学省 新学術領域研究 公開シンポジウム, 2014 年 1 月 31 日, 東京

5. 新聞・報道等

松田剛典

メディカルトリビューン, 47(5), 22, 2014 年 1 月 30 日号「2014. No1 の注目論文」

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

丸山光生

高齢者サルコペニアの栄養管理基礎と臨床 遺伝子発現からみる老齢実験動物を用いた栄養介入の効果について

第55回日本老年学会学術集会 2013年6月4日 大阪

赤津裕康

高齢者サルコペニアの栄養管理基礎と臨床 高齢者への栄養介入の効果 最近の知見 第55回日本老年学会学術集会 2013年6月4日 大阪

山越貴水, 片野諭, 木村広美, 丸山光生, van Louizen M

加齢過程での顎下線組織機能低下におけるp16Ink4aの役割

第65回日本細胞生物学会大会 2013年6月21日 名古屋

Maruyama M.

Putative role of Zizimin family genes in immune responses and immunosenescence

2013 Mini-symposium on Mitochondria and Aging, Oct 19, 2013, New Taipei, Taiwan

Maruyama M.

Putative role of cellular senescence related gene, TARSH/Abi3bp in lung cancer. Asian Association of Aging Research (AAAR2013) ,November 9, 2013 , Seoul, Korea

2. 国際学会発表

Yamada J, Hatanaka H, Asada K, Nakada K, Hamuro J, Kinoshita S.

The Role of Cell Senescence, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Fibrosis in the Generation of Vicious Inflammatory Cycle Between Macrophages and Retinal Pigment Epithelium. 85th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology). May 6, 2013 Seattle WS, U.S.A.

Takii T, Taniguchi K, Yamamoto S, Maeyama J, Iho S, Maruyama M, Iizuka N, Ozeki Y, Matsumoto S, Itoh S, Onozaki K.

Boosting effect of Oligo-B in super aged mice primarily vaccinated with Mycobacterium bovis BCG on the protection activity against Mycobacterium tuberculosis infection

Front Range Mycobacteria Conference 2013, June 21, 2013, Colorado, USA

Yamakoshi K, Katano S, Kimura H.

The role of p16^{INK4a} in the age-related functional decline of the submandibular gland. 文部科学省 新学術領域研究 「上皮管腔組織形成」 The 1st International Meeting, 2013 年 6 月 23 日, 札幌

Ashida K, Ogawa S, Hayakawa T, Matsuda T, Yamaji T, Takahashi T, Akatsu H, Maruyama M.

The effect of an enteral formula containing prebiotics on intestinal environments in aged F344 rats. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics Jun 26, 2013 Seoul, Korea.

Akatsu H, Inoue K, Mochizuki N, Fukuhara T, Yamamoto T, Hashizume Y, Michikawa M, Toyooka T, Toyama I.

Establishing an Alzheimer's disease biomarker of based on A β -analysis using postmortem samples, olfactory bulb, and nasal mucosa with scrapings International Conference of Alzheimer's Disease, July 13, 2013, Boston, USA

Maruyama M, Matsuda T, Hayakawa T, Takaoka A.

Putative physiological function of a novel GEF, Zizimin family in immune-senescence. Gordon Research Conferences Aging, Biology of, Lucca, August 13 and 15, 2013, Pisa, Italy

Miyazaki T, Nakagawa H, Hosoya T, Moriya T, Sakai F, Nakayama Y, Maruyama M.

Identification of the critical genes to regulate life span and senescence.
Gordon Research Conferences Aging, Biology of, Lucca, August 13 and 15, 2013,
Pisa, Italy

Matsuda T, Oguri S, Hayakawa T, Maruyama M.
The Functional Analysis of Zizimin Family Genes in Immune Responses and
Immunological Aging. 15th International Congress of Immunology (Satellite
Meeting 3. Aging and the Immune System). August 20 and 21, 2013. Milan, Italy.

Akatsu H, Kanematsu T, Arakawa K, Yamamoto T, Matsukawa N, Kurihara R,
Ohara H, Maruyama M.
Interventional trial to enhance effect of Influenza vaccination in elderly with jelly.
The 35th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, Sep 1, 2013,
Leipzig, German

3. 国内学会発表

赤津裕康

運動神経変性疾患に共通するスプライソソーム異常
第54回日本神経病理学会 2013年4月25日 東京

赤津裕康

患者脳に蓄積したTDP-43のプリオン様性質
80歳より振戦を認めパーキンソン病と臨床診断され、剖検では嗜銀性顆粒認知症
であった98歳女性 第54回日本神経病理学会 2013年4月25日 東京

赤津裕康

高齢者ブレインバンク2012年度年次報告、ブレンバンクセッション2
第54回日本神経病理学会 2013年4月26日 東京

原田種展, 松田剛典, 杉本昌隆, 寺内邦彦, 島田順一, 丸山光生
老化関連因子TARSHの細胞老化と癌抑制に関する機能解析
第36回日本基礎老化学会 2013年6月5日 大阪

松田剛典, 小栗沙織, 早川朋子, 丸山光生
免疫老化におけるZiziminファミリーの機能解析
第36回日本基礎老化学会 2013年6月6日 大阪

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
瞳孔視野測定時の記録データを利用した瞳孔視野の検査時間の評価
第17回日本医療情報学会春季学術大会 2013年6月21日 富山

木村健一, 山田潤, 羽室淳爾, 木下茂
結膜上皮のグルタチオン量判定による眼表面の酸化ストレス評価法

第13回日本抗加齢医学会総会 2013年6月28日 横浜

日野智之, 外園千恵, 東原尚代, 山田潤, 上田幸典, 渡辺彰英, 木下茂
慢性涙囊炎が契機と考えられた角膜潰瘍の3症例

第50回日本眼感染症学会 2013年7月12日 大阪

赤津裕康、筒井陽仁、松川則之、荒川和幸、兼松孝好、山本孝之、橋詰良夫、大原弘隆、豊岡利正、井之上浩一 アルツハイマー病脳における低分子代謝産物解析
第3回日本認知症予防学会、2013年9月27日、新潟市

赤津裕康、井之上浩一、望月奈々、福原崇臣、清水志乃、清水猛史、大原弘隆、山本孝之、橋詰良夫、豊岡利正、道川誠、遠山育夫
福祉村ブレインバンク活動と嗅球・鼻粘膜でのアルツハイマー病診断の可能性
第22回海馬と高次脳機能学会、2013年10月13日、金沢

松川則之、保坂大樹、井之上浩一、赤津裕康、豊岡利正、小鹿幸生
質量分析装置によるアルツハイマー病患者脳中におけるリン酸化HCNPの微量解析
第32回日本認知症学会、2013年11月8日、松本

井之上浩一、筒井陽仁、赤津裕康、橋詰良夫、松川則之、山本孝之、豊岡利正
ヒト脳メタボローム解析によるアルツハイマー病低分子バイオマーカー探索研究
第32回日本認知症学会、2013年11月9日、松本

赤津裕康、筒井陽仁、井之上浩一、兼松孝好、豊岡利正、松川則之、橋詰良夫、大原弘隆、山本孝之、
アルツハイマー病におけるオルニチン代謝産物関連因子の免疫組織化学的検討
第32回日本認知症学会、2013年11月9日、松本

Naoe Y, Naito T, Tenno M, Maruyama M, Koseki H, Taniuchi I.
Cxxc5, ThPOK target gene, suppresses CD4+ helper T cell functions during CD8+ cytotoxic T differentiation
Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Dec.11.2013, Chiba

Matsuda T, Harada T, Takaoka A, Maruyama M.
The Functional Analysis of Zizimin Family Genes in the Immune Response
Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Dec.12.2013, Chiba

原田種展、松田剛典、下村雅律、寺内邦彦、島田順一、杉本昌隆、丸山光生
細胞老化関連分子 TARSH の肺癌における機能解析
第36回日本分子生物学会、2013年12月4日、神戸

堀内稔子, 山田潤, 篠宮克彦, 大石美香子, 横井則彦, 羽室淳爾, 川崎諭, 北澤耕司, 木下茂
レバミピド点眼が細胞内グルタチオンに及ぼす影響及びその作用機

序の検討 第38回日本角膜学会総会, 2014年1月31日, 宜野湾

赤津裕康、下野 智弘、 山本孝之、 大原弘隆、丸山光生

要望演題：乳酸菌（殺菌）配合ゼリー摂取が高齢者のインフルエンザワクチン接種に及ぼす影響 日本静脈経腸栄養学会 2014年2月28日、横浜

4. その他、セミナー等

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」 2013年5月17日 名古屋市

直江吉則

T細胞の分化と機能発現に関わる転写因子ネットワーク
名古屋市立大学 第3回病態モデルセミナー 2013年5月17日 名古屋市

赤津裕康

高齢者の長期栄養管理（の実態と介入）
テルモ社内研修会 5月21日 名古屋市

丸山光生

B細胞応答と免疫記憶
名古屋大学医学部講義 「免疫と生体防御」 2013年5月31日 名古屋市

赤津裕康

東三河地区で最初の胃瘻 PEG 導入から20年、長期療養型病床での取り組み
第7回愛知 PDN セミナー 2013年6月22日 豊橋

丸山光生

分子・細胞レベルにおける老化のしくみの解明をめざして
分子総合医学専攻 老化基礎科学講座 平成25年度名古屋大学大学院医学系研究
科修士課程入試説明会 2013年7月6日 名古屋

Maruyama M.

Molecular approach for functional decline in the Immunosenescence ~focused on
a novel GEF, Zizimin family

University of Manchester Sep 5, 2013, Manchester, England

丸山光生

生体防御論

至学館大学 健康科学部栄養科学科3年講義、2013年11月12日、大府

丸山光生

生体防御論

藤女子大学 人間生活学部食物栄養学科第5限、2013年11月15日、石狩

丸山光生
生体防御論

藤女子大学 人間生活学部食物栄養学科第5限、2013年12月19日、石狩

赤津裕康

高齢者の栄養管理、その病態と介入

平成25年度愛知県訪問看護ステーション管理者協議会 講習会, 2014年1月25日、名古屋市

丸山光生

細胞老化関連遺伝子 TARSH/ABi3bp の肺癌における機能解析

長崎大学大学院医歯薬総合研究科大学院セミナー, 2014年1月28日、長崎市

丸山光生

獲得免疫系のしくみと老化との関連

長崎大学医学部講義「病理学総論」, 2014年1月29日、長崎市

赤津裕康

認知症と認知症ケアについて

高齢者あんしん見守りネットワーク研修会 2014年2月1日、伊賀市

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

なし

2. 文部科学省

丸山光生（代表）195万円（総額377万円）

科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 挑戦的萌芽研究

細胞老化関連遺伝子 TARSH を用いた肺癌の治療と予防

直江吉則（代表）273万円（総額520万円）

科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)

ヘルパーT細胞機能発現の機序解析

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

3. 財団、その他

丸山光生,（代表）20万円（総額20万円）

東北大学加齢医学研究所共同研究 研究経費

新規 GEF Zizimin ファミリーの免疫老化における機能と役割の解明

丸山光生（代表）36.2 万円（総額 36.2 万円）

北海道大学遺伝子病制御研究所一般共同研究 研究経費

Zizimin ファミリーの自然免疫系における機能と役割の解明

山越貴水（代表）200 万円（総額 200 万円）

公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成金

唾液分泌細胞の機能異常における細胞老化の役割

老化制御研究部

(1) 構成員

部長 今井 剛

室長

遺伝子治療研究室 中西 章

流動研究員

梅田 真

上尾 達也

特任研究員

山本 真由子

実験補助員

野口 裕子 (-H26.1)

周 妍

(2) 平成 25 年度研究活動の概要

要約；査読付き学術論文 8 報。IF4 以上のもの 2 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だき、その解析を行っている。東京大学病院・工学部との共同研究も行っている。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 25 年度も東京医科大学客員教授・中部大学客員教授として研究・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:梅田真、上尾達也、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 の新規標的因子を同定・解析した。同因子遺伝子改変マウスは骨代謝異常を示した。

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。さらには、同因子の遺伝子改変マウスを作成したところ、同マウスは予想通り骨代謝異常であった。

中西グループ：中西章、山本真由子、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. 認知症用治療薬剤の血液脳関門（BBB）通過促進を目指した新規デリバリー担体開発のため、in vitro BBB モデルの作成と、新規ディスプレイモチーフをもつファージライブラリーの構築、BBB 特異的な遺伝子調節領域作成の試みを行った。

II. アルツハイマー病に対する経口ワクチン担体作成を目的として腸管ウイルスを利用した各種ベクターの作製に対する基盤研究を行った。

はじめに；アルツハイマー病を含む認知症の予防・治療において、脳実質への直接投与が可能であれば効果が期待できる薬剤は多数ある。しかし、これらの多くは脳実質への物質輸送を制御している血液脳関門（Blood Brain Barrier: BBB）によってその脳内導入が阻害され、結果的にその投与効果が消失してしまうことが問題となっている。特に抗体医薬などは BBB 透過性の問題で中枢神経系疾患への適応が阻まれている。本研究では主に抗体に対して BBB 透過性を付与することを目的とした基盤研究を行う。

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、この療法効果を確認しかつより

効果的なものとすべく、従来の経口ワクチン担体より高率な $A\beta$ 導入が期待できる腸管ウイルスをベースにした経口用導入ベクターの開発に取り組んでいる。

結果；I. BBB 通過をめざしたデリバリー担体の開発：平成 25 年度は、in vitro BBB モデルの開発とデリバリー担体提示用のライブラリーの作成を行った。In vitro BBB モデルについては、ヒトおよびマウスの脳微小血管内皮細胞（BMVEC）を供与あるいは樹立を試みた。ヒト BMVEC は INSERM（フランス）Couraud 博士より供与を受け、BMVEC としての各種の性質を検証した。BMVEC の分化誘導を行い、その遺伝子発現変化について確認したところ、Claudin-5、VE-Cadherin、などいくつかの遺伝子については、発現上昇などの BMVEC 様の反応が認められたが、von Willebrand factor, Glut-1, LDLR など、BMVEC に特徴的とされる遺伝子の発現は検出できなかった。一方、トランスウェルを用いた関門性形成試験を行った結果、TEER, 蛍光デキストラン透過性などの結果は論文で報告の通りの値を示した。一方マウス BMVEC については、新生児脳より BMVEC を採取し、マウスポリオーマウイルスの middle T antigen による不死化によって細胞株樹立を試みた。いずれの BMVEC につ

いても、現在の条件では高い関門性を持つとは言えず、培養条件などの改変が必要と思われる。

また、BBB 通過モチーフを作成するため、T7 ファージによるランダムペプチドディスプレイプラットフォームを作成した。ペプチドモチーフの安定的な提示を可能にするため、4 つのジスルフィド結合によるモチーフの構造安定性が高い Knottin モチーフを採用した。このモチーフは強力なトリプシン阻害剤でもあるため、トリプシンとの結合性を確認することで、このモチーフが T7 ディスプレー上で安定的に提示されていることを検証した。この Knottin モチーフと共に Protein L の抗体結合領域も提示しており、この領域の抗体結合性についても現在検討中である。

II. BBB 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 BBB の機能制御を目的として、BMVEC 特異的な発現調節領域の作成を試みた。ポリオーマウウイルスの発現調節部位 (500–800bp) は頻繁に組みかわりまた外来配列を容易に取り込むことが知られている。これを利用して、発現調節部位を欠損したポリオーマウウイルス DNA と様々な転写因子結合断片をコードする短いオリゴ断片を、共に HEK293 細胞に導入すると、共導入した転写因子結合断片が様々な組み合わせで再構成された発現調節部位をもつ組換えウイルスを回収することが出来た。

この仕組みを利用して、BMVEC に特異的な発現調節部位の作成を試みた。BMVEC に良く発現している遺伝子のプロモーター部位から主要な転写因子結合部位を割りだし、この領域をコードする短いオリゴ DNA とともに発現調節部位を欠くウイルス DNA を BMVEC に導入した。結果として、新たな発現調節部位をもつウイルス DNA は検出できなかったが、導入細胞・DNA に改良を加えるなどして、将来的には BMVEC 特異的な遺伝子発現調節部位の人工的な作成をめざす。

III. 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、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。本年度は、ウイルス構造タンパク質 Vp1 および Vp2 の改変に伴うウイルス増殖変化について検討し、Vp2 の改変であればウイルス増殖への影響が比較的少なくベクター化が可能であることを明らかにした（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）。

研究業績（老化制御研究部）

I 論文発表

1 原著

IF4 以上の原著論文

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 83:930-938, 2013.

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.

IF4.411

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

IF4 未満の原著論文

Umeda M, Uebi T, Maekawa N, Handa H & Imai T*

PGJIFs, new mitochondrial PGJ2 target proteins, regulate cell proliferation.

J Biosciences & Medicines 1 (3): 11-15, 2013.

Umeda M, Uebi T, Maekawa N, Isaki M, Miyama Y, Masaie Y, Handa H & Imai T*

Effective Cofactor Complex Purification using Nanobeads

J Biosciences & Medicines 1 (3): 5-10, 2013.

Uebi T, Umeda M, Maekawa N, Karasawa S, Handa H & Imai T*

Prohibitins, novel vitamin K2 target factors in osteoblast.

J Biosciences & Medicines 1 (3): 1-4, 2013.

Enomoto T, Kawano M, Fukuda H, Sawada W, Inoue T, Haw K, Kita Y, Sakamoto S, Yamaguchi Y, Imai T, Hatakeyama M, Saito S, Sandhu A, Matsui M, Aoki I, Handa H

Viral Protein-Coated Magnetic Nanoparticles for in vivo Tumor-Targeting MR Imaging.

J Biotechnol 167 (1):8-15, 2013

Tange S, Zhou Y, Nagakui-Noguchi Y, Imai T & Nakanishi A*

Initiation of human astrovirus type 1 infection was blocked by inhibitors of phosphoinositide 3-kinase

Virol J 10:153-166, 2013

2 総説

Imai T.

Adipogenesis and osteoblastogenesis in aging

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

Nova Science Publishers Inc, New York pp95-108.

Diotti RA, Nakanishi A, Clementi N, Mancini N, Criscuolo E, Solforosi L, and Clementi M

JC Polyomavirus (JCV) and Monoclonal Antibodies: Friends or Potential Foes?

Clinical and Developmental Immunology 2013, Article ID 967581, 11 pages

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

Reviewer of Drug Design, Development and Therapy (2013-)

Reviewer of Nanotechnology, Science and Applications (2013-)
Reviewer of Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy (2013-)
Reviewer of Journal of Receptor, Ligand and Channel Research (2013-)
Editorial Board Member of Pharmacologia (2014-2015)
Guest editor of Letters in Applied NanoBioScience
Marquis Who's Who Publication 2013
2000 Outstanding Intellectuals of the 21st Century 2013

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.

Nano Beads for Drug Target Protein Complex Discovery.

3rd Biotechnology World Congress 2014, Feb 10-14 in Dubai, UAE

国際学会座長

Imai T.

Medical Biotechnology session

F. Agbalika (Co-Chairman)

3rd Biotechnology World Congress 2014, Feb 10-14 in Dubai, UAE.

Imai T.

Effective Cofactor Complex Purification using Nanobeads.

2013 Genetics and Genomics Conference, Dec 3-5 in Sanya, China.

Imai T.

Prohibitins, novel vitamin K2 target factors in osteoblast.

2013 Genetics and Genomics Conference, Dec 3-5 in Sanya, China.

Imai T.

PGJIFs, new mitochondrial PGJ2 target proteins, regulate cell proliferation.

2013 Genetics and Genomics Conference, Dec 3-5 in Sanya, China.

Imai T.

Nano beads for drug target protein complex discovery.

Biopharmaceutical Summit-2013, August 7-8, 2013 in Bad Nauheim, Germany.

一般講演

Katayama K, Takai-Todaka R, Nakanishi A, Murakami K, Oka T, Guix S, Sharp TM, Atmar RL, Crawford SE, Estes MK

A plasmid based reverse genetics system can drive human and murine norovirus genome replication and produce progeny virus containing reporter tagged infectious genomic RNA

5th International Calicivirus Conference Oct. 12, (2013) Beijing, China

中西 章、丹下正一朗、野口裕子、周妍

アストロウイルス感染とオートファジー

第 61 回日本ウイルス学会学術集会 2013 年 11 月 12 日 神戸

Nakanishi A, Tange S, Noguchi Y, Zhou Y

Association of autophagic process during human astroviral infection

第 36 回日本分子生物学会 2013 年 12 月 5 日 神戸

ポスター発表

Nakanishi A, Takagi H, Murakami K, Oka T, Todaka R, Tohya Y, Katayama K

Adaptive mutation of murine norovirus S7 strain important for growth in RAW264.7 cells.

American Society for Virology (2013) July 22, State College, Pennsylvania.

II 公的研究費

1 厚生労働省

中西 章（分担） 200 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

培養細胞感染系の確立されていない病原体の実験技術の開発と予防診断法に関する研究

2 文部科学省

該当なし

3 財団、その他

今井 剛（分担 1400 万円）

科学技術振興機構 S イノベーション

今井 剛（分担 200 万円）

科学技術振興機構国際共同研究

中西 章（主任 200 万円）

長寿科学研究者支援事業

血液脳関門の機能を制御する人工遺伝子エレメントの作成

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

國見 充展

神谷 直樹

木山 幸子

客員研究員

中野 正博

藤正 巖

松谷 明彦

峯 信一郎

行正 徹

玉川 雅章

山田 陽滋

飯高 哲也

山口 さちこ

伊藤 安海

外来研究員

岡本 呻也

稲森 景

飯坂 彰啓

木村 巧

松井 応式

小倉 崇生

戸田 均

野田 信雄

大野 尚則

山中 真

岩崎 弘利

奥谷 知克

大場 俊彦, 麻美

桜井 亨

中根 俊樹

田中 あゆ子

西井 匠

亀井 孝明

堺井 啓公

能登 裕子

研究生

伊藤 友一

平井 徹也

研究補助員・事務補助員

高橋 良枝

森 久乃

板橋 悦子

近藤 理恵

松崎 照美

石川 耕介

(2) 平成 24 年度研究活動の概要

NEDO の生活支援ロボット実用化の一環として、5 年間に渡り、転倒・転落等による外傷、車椅子等の福祉機器が高齢者に与える傷害レベル、および、保護具の効果などの評価・管理試験を行ってきた。その研究成果（データや考察）は、生活支援ロボットの国際的安全基準である ISO13482 として結実した。医療情報に関しては、個人情報情報の漏洩を防ぐために、連結情報を理論的に復号が不可能な方式で暗号化することで、臨床研究の安全性を高めた。総論文数 28 本で、内訳は欧文 12 本、和文 12 本、総説 4 本であり、ほぼ昨年と同程度の業績となった。

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。

fMRI を使った認知負荷テストの開発では、高齢者の認知機能の頑強性を評価するための段階的認知負荷 (PST) に使用する課題を改良し、高齢者の応答特徴をより明瞭に抽出するとともに測定時間を半分程度に短縮した。また、共分散構造解析による神経ネットワーク解析を行い、加齢による脳活動の定量的変化は、その信号強度よりも活動脳領域間の同期性において、より鋭敏な変化が見られることが示唆された。今後は、高齢者にとって試行が容易な課題の選定を進め、臨床試験に進む予定である。

自宅に引きこもりがちの高齢者の運動支援において認知機能低下のスクリーニングを行うための画像技術フレームワークの開発では、高齢者の体力測定検査に用いられる視空間変換をモデルとした課題（仮想まめ運び）の課題を開発し、被験者が行う複合的な操作のステップごとの脳活動を可視化することに成功した。その結果、高齢者に見られる脳活動の亢進は、視空間変換の操作そのものよりも、操作の種類の切り替え処理に依存することが確認された。この知見は認知機

能低下のスクリーニング課題を設計する上で注目される。今後は日常生活における運動機能低下や虚弱の傾向と認知機能全般との関連性について検討を進める予定である。

このような高齢者の脳機能特徴を実際の臨床診断に用いるための画像データベースシステムを臨床レベルで運用するためには、個人情報情報の漏洩を防ぐために連結情報を保護しなければならない。連結情報を理論的に復号が不可能な方式で暗号化した状態で検索を可能とし、臨床研究に利用されるデータ、連結情報、個人情報を分散管理するシステムを実現するセキュリティシステムを考案した。今後はバイオバンク等の事業を想定した実装方法の開発を進める予定である。

医療安全の分野では東南海地震を念頭においた防災対策として「災害時における MR 装置の安全管理に関する指針」と「MR 検査室の防災指針」を策定した。これらの指針は東日本大震災による MR 装置 602 台の被害状況の調査結果を基にしている。現在は MR 装置のメーカーごとに仕様が異なっている各種の緊急停止システムの仕様統一に関する提言を行い、医療機器産業界に対して安全仕様の改善を促した。また、東南海地方の 700 施設における MR 検査室の地震対策状況や津波被害リスクに関する調査と啓蒙活動を行った。

診療関連機器開発研究室：根本哲也

高齢者のための医療機関・在宅で有効な診療・生活支援機器の開発

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

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

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

在宅で用いられる機器の停電対応について愛知県知多保健所の要請により災害時ケア会議へ出席した。また、当該保健所管内の災害時避難困難者家庭において、停電対応についての説明、および対策についての検討を行い、主治医の指導のもと対策を講じた。現在は隔月でフォローアップを行い、家族の停電対応リテラシーの向上につとめている。フォローアップ活動は来年度も継続し、知多保健所や地域の医療関係者と連携して、地域の災害対策の向上に勤める。

高齢者の転倒に関する技術開発として、当センター病院整形外科において実施している転倒時骨強度予測に関するコンピュータシミュレーションを援用して、高齢者によく見られる骨折線から、骨折線測法を新たに開

発した。病院での診療関連ではこの予測手法を用いて先進医療における転子部から転倒した場合の骨折線予測と骨折形態の提示を新たに提供開始した。来年度は側方転倒時の衝撃時の応力状態を調べ、体重から換算した、大腿骨への負荷挙動を明らかにし、禁忌動作等を明確化したい。

褥瘡の基礎的な研究課題として、皮膚に外力が印加された場合の皮膚の変形と応力の伝搬について皮膚科および薬剤部と検討を行い、外力が皮膚に伝搬した際の状態を詳しく記述できた。この成果をふまえて、褥瘡発症機序に関わる因子や重要度について再考した。その結果、寝床時の計測における、体圧分布測定装置と皮膚ひずみ測定装置、および動画観察から総合的に判断する評価法の開発を行った。

その他、スクリーニングのための計測装置の開発においては、もの忘れセンターに導入されている握力計、および足背角度計の利後の観察から測定のためのインストラクションから測定終了までの時間の短縮、および、再現性を確保するための測定プロトコルの設計を行った。

本研究は、国立長寿医療センター病院、埼玉工業大学、日本工業大学、山梨大学、山口県立大学との共同研究でありH26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)

Tamagawa M, Matsuura H, Nakano M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:
Effects of Falling Conditions on Estimation of Mortality and Injury by Collision and Fall on The Floor

Int. Jr. of Innovative computing, information and control (ICIC International),
Vol.8, No.5, 1313-1319, 2013

Nakano M, Matsuura H, Tamagawa M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:
Propagation of Micro Shock Wave in Skull After Collision and Falling

Int. Jr. of Innovative computing, information and control (ICIC International),
Vol.8, No.5, 1403-1411, 2013

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

Chest injury Evaluation at The Time of The Wheelchair Fall

Int. Jr. of Innovative computing, information and control (ICIC International),
Vol.8, No.5, 1413-1417, 2013

Matsuura H, Kamiya N, Ishikawa K, Nakano M, Tamagawa M, Matsuzaki T, Kondo R:

Mechanical Human Injury and Its Criteria and Mechanism

Int. Jr. of Innovative computing, information and control (ICIC International),
Vol.8, No.5, 1483-1488, 2013

Yukimasa T, Kubota M:

The Behavior of The Horizontal Component of The Constraint Force in Falling of The Rigid Rod

Int. Jr. of Innovative computing, information and control (ICIC International),
, Vol.8, No.5, 1489-1493, 2013

Oba A, Oba T, Matsuura H, Suzuki S, Ino T :

A Study on the Usefulness of Bofu-tsusho-san in Treating Obesity-related Sleep

Apnea Syndrome(SAS)

Kawasaki Journal of Medical Welfare,

Vol.18 No.2 2013

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

Occupational exposure levels of static magnetic field during routine MRI examination in 3 T MR system

Bio Electro Magnetism **35**, 70-75, DOI: 10.1002/bem.21817, 2013

Kiyama, S., Tamaoka, K., Kim, J., & Koizumi, M.

Effect of animacy on word order processing in Kaqchikel Maya.

Open Journal of Modern Linguistics, 3, 203-207. 2013

Kiyama, S., & Tamaoka, K.

Response changes to the interlocutor's face-saving and face-threatening attitudes: A DCT study of young native Japanese speakers.

Studies in Language Sciences, 12, 16-43. 2013

Tetsuya Nemoto, Yasumi Ito, Zenzo Isogai, Hiroyuki Matsuura, Akira Shimamoto, Biophysical examination of the skin and subcutaneous tissues,

TECHNISCHE MECHANIK, 34, 1, 2014

Yoshiko Takahashi, Zenzo Isogai, Fumihiro Mizokami, Katsunori Furuta, Tetsuya Nemoto, Hiroyuki Kanoh,, Masahiko Yoneda, Location-dependent depth and undermining formation of pressure ulcers,

Journal of Tissue Viability,22,3, 62-67,2013

Yasumoto Matsui, Remi Fujita, Atsushi Harada, Takashi Sakurai, Tetsuya Nemoto, Nobuo Noda and Kenji Toba, Association of grip strength and related indices with independence of activities of daily living in older adults, investigated by a newly-developed grip strength measuring device,

Geriatrics & Gerontology International, 14,2, 77-86.

邦文)

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, Vol.15 No.1 October 2013

松浦弘幸, 根本哲也, 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-7 ～転倒時に生じる応力に関して～
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.15 No.2 June 2013

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

力学的人体損に関する基礎研究-8 ～リスクと重症度の基本的概念～
バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.15 No.2 October 2013

神谷直樹, 松浦弘幸, 玉川雅章, 中野正博, 行正徹, 松崎照美, 近藤理恵, 石川耕介, 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～

バイオメディカル・ファジィ・システム学会誌, Vol.15 No.2 October 2013

神谷直樹, 松浦弘幸, 向後礼子 :

異なる心理物理学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, Vol.15 No.2 October 2013

玉川雅章, 松浦弘幸, 中野正博, 行正徹, 山中真, 久保田正美 :

人体の衝突・転倒時の損傷評価に関する基礎的研究～各種条件下でのダミーの衝突・転倒実験による損傷パラメータの算出～

日本ロボット学会誌, Vol.31 No.8 2013

國見充展・木山幸子・中井敏晴

生活機能評価“基本チェックリスト”はワーキングメモリを反映するか
老年精神医学雑誌（日本老年精神医学会）24巻, pp. 801-809. 2013

平井徹也、福田洋治、虞友雅徳、毛利公美、中井敏晴、白石善明

臨床研究のための個人識別情報非可視型連結可能システム

電子情報通信学会 ライフインテリジェンスとオフィス情報システム研究会

信学技報 Vol. 113 No. 479、ISSN 0913-5685、LOIS2013-79、149-154、2014

山口さち子、中井敏晴

医療系職員の磁気共鳴画像技術の利用における安全意識調査
労働安全衛生研究 Vol. 7 No. 1、39-46、2014

前谷津文雄、阿部喜弘、菱沼誠、引地健生、丹治 一、清野真也、安達廣司郎、
武藤安徳、土橋俊男、町田好男、山口さち子、中井敏晴
東日本大震災の被災地宮城県における MR 装置被害の実態調査報告
日本放射線技術学会雑誌、Vol. 70 No. 3 2014

2. 総説

中井敏晴、山口さち子、土橋俊男、前谷津文雄、引地健生、清野真也、丹治一、
安達廣司郎、武蔵安徳、菱沼誠、阿部喜弘、石森文朗、砂森秀昭、梶田喜正、松
本浩史、栗田幸喜、藤田功、礪田治夫、野口隆志、梁川功、町田好男
東日本大震災による MR 装置 602 台の被害状況報告
日本磁気共鳴医学会誌 33、92-119、2013

引地健生、中井敏晴、土橋俊男、木戸義照、礪田治夫、村田和子
第41回日本磁気共鳴医学会大会ワークショップ
震災時の地域医療を支える MR 検査の安全確保
日本磁気共鳴医学会誌 Vol34、No.1 6-13、2014

中村昭範、根本哲也、加藤公子、久保田怜、岩田香織、牛鼻健二、桜井亨、野田
信雄、伊藤健吾、脳磁図対応の触覚二点識別覚刺激装置の開発と二点識別覚閾値
の客観的推定の試み、
日本生体磁気学会誌、25,1,60 - 61、2013.

長谷川佳子、根本哲也、磯貝善蔵、高齢者にみられる外力に起因する皮膚損傷、
実験力学、14、2、2014. inprinting

3. 著書、Chapters

木山幸子

『認知心理学ハンドブック』東京：有斐閣出版、
言語学分野の項目「語用論」 p248-249.

根本哲也、磯貝善蔵、古田勝経、皮膚の測定評価法バイブル、分担執筆：褥瘡(皮
膚のひずみ)を評価したい、技術情報協会、8, 3

中井敏晴、山本 徹

『MRI 安全性の考え方』第1章 MRI の安全性、1MRI の安全性-総論
日本磁気共鳴医学会安全性評価委員会編、秀潤社出版、P16-26

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

石川耕介：歩行者事故における歩行者と路面との衝突時の危険性，第4回トラフィックセイフティ部門委員会，公益法人自動車技術会，2013，9月9日，私学会館，東京

2. 国際学会発表

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

Toward Systematization of Criteria of Human Body's Injury
Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

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

Human Body Damage When Dummy Doll that Uses Wheelchair Collides, and Falls

I Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

Kamiya N, Matsuura H, Kogo R:

Comparison of the Subjective Magnitude of Adverb as Additive Measure and Non-additive Measure Which Was Measured by Two Psychophysical Methods
Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

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

Shock Wave Propagation in Bone When Hitting Head

I Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

Noto H, Muraki S:

Rear-Wheels Operation indexes for Manual Wheelchair Helpers Navigation Steps

I Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

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

Effects of Height and Shock Protector on Injury and Mortality of Elderly in Accidental Fall

I Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

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

Evaluation of Fall injury in the Medical Field

Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

Yukimasa T, Kubota M

The Theoretical Study of Human Fall with Consideration about the Friction Forces:

Int. Conf. of INFORMATION' 2013, May 8-11, 2013 Tokyo

Matsuura H, Kamiya N, Ishikawa K, Nakano M, Tamagawa M, Matsuzaki T, Kondo R:

Mechanical Human Injury and Its Criteria and Mechanism

Int. Conf. of Innovative Computing, Information and Control (ICICIC)' 2013, September 14-17, 2013 Kumamoto

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

Chest Injury Evaluation at the Time of the Wheelchair Fall

Int. Conf. of Innovative Computing, Information and Control (ICICIC)' 2013,, September 14-17, 2013 Kumamoto

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

Propagation of Micro Shock Wave in Skull after Collision and Falling

Int. Conf. of Innovative Computing, Information and Control (ICICIC)' 2013,,

September 14-17, 2013 Kumamoto

Tamagawa M, Matsuura H, Nakano M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:
Effects of Falling Conditions on Estimation of Mortality and Injury by Collision and Fall on the Floor
Int. Conf. of Innovative Computing, Information and Control (ICICIC)' 2013,,
September 14-17, 2013 Kumamoto

Yukimasa T, Kubota M:
The Behavior of the Horizontal Component of the Constraint Force in Falling
Int. Conf. of Innovative Computing, Information and Control (ICICIC)' 2013,,
September 14-17, 2013 Kumamoto

Tamagawa M, Matsuura H, Nakano M, Yukimasa T, Yamanaka M, Kubota M:
Effects of adhesion to wall on thrombus formation using modified lattice Boltzmann method
American society of Mechanical Engineering))ASME' 2013,
November 15-21, 2013 San Diego

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T
Evaluation of the Validity of Task Switching Paradigm as a Cognitive Stress Test.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine, April 25, 2013,
Salt Lake City, US

Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T
Detection of Difference in Neural Activity During Visuomotor Finger-Tapping Task by the Elderly: An fMRI Study.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine, April 25, 2013,
Salt Lake City, US

Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, Nakai T
A Combined Study of Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Revealed Neuronal Tract Associated with Autistic Tendency.
International Society for Magnetic Resonance in Medicine, April 25, 2013,
Salt Lake City, US

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T

The difference of brain activation depending on stimuli of visual N- back task.

19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #1617,

June 18, 2013, Seattle, US

Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T

Neural basis for the elderly's difficulty of visually- guided bimanual finger Coordination.

19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #3694,

June 19, 2013, Seattle, US

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T

Verification the validity of the cognitive stress test for clinical diagnosis using fMRI.

19th Annual Meeting of Organization for Human Brain Mapping #3703,

June 20, 2013, Seattle, US

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T

Investigation of difference of brain activation depending on aging and task difficulty by use of MRI.

The Society for Applied Research in Memory and Cognition, June 28, 2013, Rotterdam, Netherlands

Kunimi M, Kiyama S, Nakai T,

Verification of the validity of the visual N-back task as a cognitive stress test for clinical diagnosis using fMRI.

The 36th European Conference on Visual Perception #153,

August 27, 2013, Bremen Germany

Nakai T, Tanaka A, Kunimi M, Kiyama S, Shiraishi Y

Partitioning age-related changes in brain activation using a virtual performance task to simulate complex movements.

10.3389/conf.fninf.2013.09.00017, 2013

NeuroInformatics , August 27, 2013, Stockholm, Sweden

Kiyama S, Kunimi M, Iidaka T, Nakai T

Optimizing the Task Demand to Evaluate the Activation Response in Elderly Subjects Using fMRI.

NeuroInformatics 2013, Front. Neuroinform. doi:

10.3389/conf.fninf.2013.09.00105,

NeuroInformatics , August 28, 2013, Stockholm, Sweden

Kiyama, S., Tamaoka, K., Kim, J., & Koizumi, M.

Effect of animacy on word order in Kagchikel.

AMLaP 2013: Architectures and Mechanisms for Language Processing.

September 2-4, 2013 , Aix-Marseille University, Marseille, France

Suzuki A,Ito Y, Kiyama S, Tanabe H, Ohira H, Kawaguchi J, Kunimi M,
Nakai T

Neural Correlates of Suppressing Learned Reputations.

54th Annual Meeting of the Psychonomic Society #3030

November 15, 2013, Toronto, Ontario, Canada

(国内英語セッション)

Matsuura H, Ishikawa K, Kamiya N:

Quantum Neural Networks Theory and Its Calculation

BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

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

Comparison of the anatomical severity between a natural fall and the fall from a wheeled platform imitated a two-wheeled, self-balancing, battery-powered electric vehicle

BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

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

Human body injury level at the time of the wheelchair fall, survival rate estimate

BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

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

Microscopic simulation of deformation of Pseudo-skull by collision
BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

Yukimasa T, Kubota M:

How does the Normal Force on the Rigid Rod Behave during Falling?
BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

Noto H, Muraki S:

Effect of rear Wheel operation for manual wheelchair by helpers on user's riding comfort and helper's physical strain, navigating steps
BMFSA' 2013, October 12-13, 2013, Sapporo

3. 国内学会発表

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

力学的人体損傷の許容レベル等の総合評価 — 物理量から生物・医学的重症度へ —

ROBOMECH' 2013, May 22-25, 2013, 筑波

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 :

転倒方式と解剖学的重症度の関係

ROBOMECH' 2013, May 22-25, 2013, 筑波

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

車椅子を用いたダミー衝突・転倒時における人体損傷

ROBOMECH' 2013, May 22-25, 2013, 筑波

玉川雅章, 松浦弘幸, 中野正博, 行正徹, 山中真, 久保田正美 :

生活支援ロボット使用時の人体の衝突転倒をモデル化したダミー実験による転倒条件の損傷評価への影響

ROBOMECH' 2013, May 22-25, 2013, 筑波

行正徹 :

摩擦力を考慮した転倒の研究

ROBOMECH' 2013, May 22-25, 2013, 筑波

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

人体損傷に対する基礎的研究

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

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

人体損傷にたいするクライテリアの考え方

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

松浦弘幸, 神谷直樹, 石川耕介 :

量子神経とその回路の計算原理

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

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 :

自然転倒と電動立ち乗り二輪車を模した台車からの転倒における解剖学的重症度の比較

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

石川耕介, 松浦弘幸, 神谷直樹, 玉川雅章, 行正徹, 中野正博, 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下肢傷害の推定

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

玉川雅章, 松浦弘幸, 中野正博, 行正徹, 山中真, 久保田正美 :

各種条件下での人体の衝突・転倒時の損傷予測

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

行正徹 :

転倒において滑り出す条件は？

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

行正徹 :

精神医学の理論的諸問題について

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

大場麻美, 大場俊彦, 松浦弘幸 :

睡眠時無呼吸症候群に対する分2製剤の防風通聖散料エキスの有用性

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

大場俊彦, 大場麻美, 松浦弘幸 :

睡眠時無呼吸に対する外科的治療

BMFSA' 2013, 10月12-13日 札幌

前谷津文雄、丹治一、清野 清也、安達廣司郎、武蔵安徳、土橋俊男、
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69回日本放射線技術学会総会学術大会、2013年4月13日、横浜

土橋俊男、中井敏晴、藤田 功、栗田幸喜、前谷津文雄、山口さち子

首都圏における大震災によるMRI装置の被害傾向

第69回日本放射線技術学会総会学術大会、2013年4月13日、横浜

引地健生、前谷津文雄、阿部喜弘、菱沼 誠、町田好男、中井敏晴

東日本大震災の地震動によるMRI装置本体への影響-アンカー止めしていない装置の移動の有無とその要因-

第69回日本放射線技術学会総会学術大会、2013年4月13日、横浜

中井敏晴、丹治 一、清野真也、石森文朗、砂森秀昭、榊田喜正、松本浩史、
栗田幸喜、藤田 功、土橋俊男

MR装置に見られる東日本大震災の影響に関する調査研究

第72回日本医学放射線学会総会、2013年4月14日、横浜

中井敏晴、前谷津文雄、安達廣司郎、武蔵安徳、引地健生、阿部喜弘、菱沼 誠
吉岡邦浩、町田好男

東日本大震災での津波によるMR装置の被害に関する調査研究

第72回日本医学放射線学会総会、2013年4月14日、横浜

中井敏晴、田中あゆ子、國見充展、木山幸子、白石善明

運動認知機能計測モデルを使ったインタラクティブ型fMRI 課題の開発

日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S280、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月20日(19-21)、徳島

木山幸子、國見充展、飯高哲也、中井敏晴

認知機能の潜在的低下を推定する段階的負荷テストの開発可能性：両手指制御に着目して P-2-128 日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S396、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月20日(19-21)、徳島

國見充展、木山幸子、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 P-2-129

日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S397、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月20日(19-21)、徳島

石森文朗、土橋俊男、藤田功、栗田幸喜、榊田喜正、松本浩史、砂森秀昭、中井敏晴

東日本大震災におけるMRI装置の被害状況（関東地区）～今後の震災に備えた対策 P-2-172 日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S418、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月20日(19-21)、徳島

山口さち子、町田好男、土橋俊男、礪田治夫、野口隆志、中井敏晴

東日本大震災によるMR 装置被災調査の背景要因に関する研究 P-2-173

日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S419、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月20日(19-21)、徳島

中井敏晴

震災時の地域医療を支えるMR 検査の安全確保 WS3

日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S145、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月21日(19-21)、徳島

引地健生、山口さち子、中井敏晴、土橋俊男、前谷津文雄、町田好男

東日本大震災の地震動によるマグネット移動の要因解析 ―アンカー固定の有無と震度について― 0-3-309、日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S328、2013

第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月21日(19-21)、徳島

礪田治夫、市川和茂、小山修司、中井敏晴、町田好男、土橋俊男、山口さち子、

野口隆志

東日本大震災における「MR 検査の患者の安全確保」と「MR 装置の安全確保」
について 0-3-311、日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S329、2013
第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月21日(19-21)、徳島

町田好男、引地健生、前谷津文雄、阿部喜弘、菱沼誠、安達廣司郎、武蔵安徳、
清野真也、丹治一、中井敏晴

東日本大震災における東北3県のMRI被災調査報告 ～聞き取り調査結果を中心
に～ 0-3-312、日本磁気共鳴医学会雑誌 33、S329、2013
第41回日本磁気共鳴医学会大会、2013年9月21日(19-21)、徳島

中井敏晴、田中あゆ子、國見充展、木山幸子、白石善明

fMRIによる高齢者向け体力測定に用いられる運動認知機能計測方法の神経基盤
評価 日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集 S532、S533
第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013年10月12-14日、名古屋

金井章、後藤寛司、中井敏晴、木山幸子、國見充展、田中あゆ子、富田秀仁
若者群における運動計測予測モデルの検討
日本生体医工学会東海支部大会抄録集 p16
平成25年度日本生体医工学会東海支部大会、2013年10月19日、名古屋

國見充展、木山幸子、中井敏晴

視覚的N-back課題における有意味刺激と無意味刺激の共通賦活領域と相違賦活
領域 日本生体医工学会東海支部大会抄録集 p19
平成25年度日本生体医工学会東海支部大会、2013年10月19日、名古屋

木山幸子、國見充展、飯高哲也、中井敏晴

両手制御における視覚運動変換を支える神経基盤とその加齢変化
日本生体医工学会東海支部大会抄録集 p20
平成25年度日本生体医工学会東海支部大会、2013年10月19日、名古屋

中井敏晴、田中あゆ子、國見充展、木山幸子、白石善明

複合運動をモデル化した仮想作業課題による運動認知機能計測の開発
日本生体医工学会東海支部大会抄録集 p24
平成25年度日本生体医工学会東海支部大会 2013年10月19日 名古屋

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を利用するシステムのセキュリティ構築方法論
に基づくセキュリティ対策の検討
日本生体医工学会東海支部大会抄録集 p62
平成25年度日本生体医工学会東海支部大会、2013年10月19日、名古屋

清野真也、丹治一、町田好男、山口さち子、中井敏晴
東日本大震災におけるMR装置被害の実態調査 ～福島県調査報告～
第3回東北放射線医療技術学術大会予稿集 42-3、2013年11月2日、福島

引地健生、前谷津文雄、阿部善弘、菱沼誠、町田好男、山口さち子、中井敏晴
東日本大震災におけるマグネット移動損傷について ～宮城県内84MRI装置の
設置方式の違いと強振動による影響～
第3回東北放射線医療技術学術大会予稿集 43、2013年11月2日、福島

野口 隆志、端 健二郎、大木 忍、中井 敏晴
被災時にMR装置の運転・管理関係者へ提供すべき超伝導マグネットの工学的情
報の検討
第88回 2013年秋季低温工学・超電導学会、2013年12月5日、名古屋

根本哲也、工学的見地からの褥瘡の可視化、第15回日本褥瘡学会学術集会シ
ンポジウム「体位変換の革新」、神戸国際会議場・展示場・神戸ポートピアホテ
ル、2013.7.19
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～、災害時
に備えた難病ケア会議、愛知県知多保健所、2014.2.6, 3.14

4. その他、セミナー等
運動画像計測研究会（2回開催）

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

中井敏晴、（代表）平成25年度478.8万円（総額1,071万円）

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 25 年度 494 万円 (総額 1,703 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤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、(代表) 平成 25 年度 130 万円 (総額 377 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (萌芽)

箸を使った食生活の運動認知訓練としての意義を明らかにする脳機能イメージング研究

松浦弘幸、(主任研究者) 平成 25 年度 4,200 万円 (総額 6,625 万円)

独) 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・人体傷害の基礎的研究

中井敏晴、(分担) 平成 25 年度 32.5 万円

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤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

國見充展、(代表) 平成 25 年度 234 万円 (総額 403 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手B). 高齢者の有意義な視覚情報の処理と記憶の脳賦活領域

木山幸子、(代表) 平成 25 年度 299 万円 (総額 559 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手A). 高齢者の発話行為の理解と記憶定着における情動機能：脳機能イメージング研究

木山幸子、(代表) 平成 25 年度 65 万円 (総額 234 万円)

独) 日本学術振興会 科学研究費補助金 (萌芽). 終助詞の感受性に及ぼす対人調整能力の影響：事象関連電位に基づく検討

3. 財団、その他

なし

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25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。

本年度は全自動万能型回転式ミクロトーム等、研究所に導入された共用機器の機器講習会や高解像度細胞イメージングや液体クロマトグラフィー等のテクニカルセミナーを通して、共用機器の使用方法や最新技術に関する情報提供を行った。さらに、各研究部・室から依頼されたサンプルの質量分析等の研究支援を行った。

研究に関しては、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：これまで認知症などの疾患のバイオマーカーの検索と新しい診断法の開発には質量分析は必要不可欠であることから、質量分析装置を用いたタンパク質・ペプチドの網羅的解析システムを確立した。本年度は健常人及び血管性認知症患者の血清中の微量タンパク質の網羅的な解析を行った。これらのプロテオーム解析によって、血

管性認知症の早期診断マーカーを同定する予定である。

家族性脳血管性認知症 CADASIL の発症メカニズムの解明に関する研究：原因遺伝子として Notch3 が同定されている家族性血管性認知症の CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) に着目し、変異型 Notch3 を導入したノックインマウスを用いて、変異 Notch3 が引き起こす形態変化や分子変化の解析を試みた。CADASIL で見られる変異 Notch3 (C225Y) を導入したノックインマウス及び N 末 90 残基しか発現しない Notch3 欠損マウスを用いて免疫組織化学的解析を行った。その結果、老齢期の脳切片において、変異 Notch3 ノックインマウス及び Notch3 欠損マウスはともに α -smooth muscle actin の染色性の低下が観察された。また、変異 Notch3 ノックインマウスでは Notch3 の蓄積及びコラーゲンによる血管壁の肥厚が観察された。CADASIL の病理変化は末梢の血管にもみられることから、尾の動脈を観察したところ、平滑筋細胞層の形態的变化が認められた。その他、変異 Notch3 のノックインマウスの生化学的な解析を通して CADASIL の病態解明を試みている。

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.**, 33, 1886-1900, 2013

Zou K, Liu J, Watanabe A, Liu S, Hiraga S, Matsumoto Y, Miura Y, Tanabe C, Maeda T, Terayama Y, Takahashi S, Michikawa M, Komano H. : A β 43 is the earliest depositing A β species in APP transgenic mouse brain and is converted to A β 41 by two active domains of ACE. **Am. J. Pathol.**, 182, 2322-2331, 2013

Yamamoto Y, Craggs LJL, Watanabe A, Booth T, Attems J, Low RWC, Oakley AE, Kalaria RN. : Brain Microvascular Accumulation and Distribution of the NOTCH3 ectodomain and GOM in CADASIL. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, 72, 416-431, 2013

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

Watanabe, A. Vascular cognitive impairment (VCI) and gene. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 6 月, 東京

2. 国際学会発表

Hiramoto M, Udagawa H, **Watanabe A**, Kawaguchi M, Nishimura W, Nammo T, Yasuda K.: Type 2 Diabetes-Associated SNPs within *KCNQ1* Gene Modulate the Affinity of the Locus for DNA-Binding Factors. , 73rd Scientific Sessions American Diabetes Association, Chicago, IL, June 21-25, 2013

3. 国内学会発表

渡邊 淳, 國本正子, 高橋慶吉.

変異型Notch3ノックインマウスを用いたCADASILの病態解析
第32回日本認知症学会学術集会, 2013年11月, 松本

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（分担） 30 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

六車 香織

秋山 彩子

(2) 平成 25 年度研究活動の概要

実験動物管理室は、実験動物施設棟をはじめとするセンターにおいて、適正な動物実験を推進するための動物福祉に配慮した環境整備等の管理業務を行うとともに、生殖工学技術を利用した技術支援（マウス SPF 化、配偶子凍結保存）を行った。

1) 実験動物施設棟の利用実績

平成 25 年度の実験動物施設棟の利用者はのべ 3,379 人（前年比 44.2% 増）あった。

2) 実験動物の搬出入

ブリーダーや他の研究機関から 260 件（マウス 253 件 2,758 匹、ラット 7 件 85 匹）の動物の搬入（前年比 48.6% 増）があった。一方、動物の搬出についてはマウス 7 件（58 匹）に留まった。

3) 実験動物施設棟の環境衛生管理

実験動物施設棟は、平成 24 年 8 月末に完成し約 2 年が経過した。6～8 月にかけて建物周囲に害虫（ヤスデ）が大量に発生し、施設内の侵入も発見されたため駆除の対応に苦慮した。

また、動物飼育エリア内の検疫室および胚操作実験室の湿度の制御が困

難となった。6 月から 9 月末にかけて除湿のために家庭用除湿器とエアコン（暖房運転）を併用した。11 月から翌年 1 月にかけて加湿のために濡れ雑巾やマットを床に置くなどの処置により動物の飼育環境を維持した。そのような環境条件から、新規に空調設備機器を導入するための工事を 2 月から 3 月に実施した。

3) 共通機器の導入

共通機器として、施設内の消毒を目的とした微酸性水製造装置（商品名：セリウス）の他、ラット用遺伝子改変動物飼育装置ベントラックシステムが導入された。

4) 技術支援業務

技術支援業務として、昨年度 7 月から進めているマウスクリーン化（病原性微生物除去）は、平成 26 年 3 月末までに 23 系統（内訳：体外受精による胚移植 21 系統、帝王切開 2 系統）が終了した（昨年度含む合計 74 系統）。その期間では特に感染は認められなかった。また、配偶子（精子）凍結保存 26 系統および凍結胚による蘇生 2 系統（外部研究機関から供与）を実施した。

5) 動物実験に関わるセンター内業務

独立行政法人国立長寿医療研究センター動物実験取扱規程を研究医療課の協力のもと策定した。

動物実験倫理委員会で審査した動物実験計画申請書の申請件数は 44 件

(承認 42 件、非該当 2 件) あった。

動物実験取扱規程による動物実験講習会(教育訓練)は、11 回開催し 111 名の受講があった。

実験動物管理委員会を 12 月に立ち上げ、センター内の動物実験に関わる管理・運用に関する審議を始めた。

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:

1) 老化モデル動物の系統選定と個体作製

生殖工学的手法(体外受精、受精卵移植、受精卵凍結)を用いて 58 系統(免疫関連: 8 系統、骨形成関連: 6 系統、認知症関連: 7 系統、加齢性難聴: 5 系統、老化促進モデル: 4 系統など)のクリーン化(SPF 化)を行った結果、約 1,700 匹のマウス個体を得た。個体の遺伝子診断結果から、現在のところ遺伝子の欠損は認められなかったが、2 系統について奇形(短尾、後肢欠損)や寿命の変化が観察された。現在これらの変異が生殖工学過程または系統特性、飼育環境要因によるものなのか解析を行っている。

また、老化促進モデルマウス(SAMR1, P1, P8, P10)や老齡マウス(C57BL/6N, 29 ヶ月齢)についても体外受精および受精卵移植を行った。SAM 系マウス 4 系統の体外受精率は培養液の種類や組成により 1 細胞期の受精率(発生の進み方)に大きなばらつきが認められつつも結果は良好であった(71.4-96.9%)が、その後の出産率

は極めて低く(11.1-34.8%)、細胞分裂の停止(2 cell blocking)の影響が示唆された。一方、老齡マウスでは体外受精率、出産率、離乳率の低下はともに認められなかった。

クリーン化を進める中で、8 系統の凍結受精卵を融解・移植し、約 100 匹の産仔を得た。現在は分担研究者である老化機構研究部・丸山光生部長と議論を繰り返し、遺伝子改変マウスや自然発症マウスより、Ziz2Tg マウスや SAM マウス(R1, P1, P8, P10)の 5 系統に絞り、時間軸にそった調査を行うことで加齢に対する表現型や生存率などの影響を解析している。

加えて、ヒトにおいて、生殖工学技術を用いた操作(体外受精、顕微授精)により、正常卵子(体内受精)と比較して、ミトコンドリア機能、細胞周期、卵活性に関連する遺伝子に変異が生じることが複数報告されている(ゲノムインプリンティング異常など)。これらの変異が我々の行ったマウス生殖工学技術操作によっても見られるのか、体外受精で得たマウスの初期発生段階における老化関連遺伝子の解析を進める予定である。

2) 動物福祉に配慮した個体管理システムの開発

遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)の中に定義されている動物の個体管理(識別)について検討を行った。識別手法により動物福祉(苦痛の軽減)に反するだけで

なく、その影響が環境変化として老化(寿命)に影響するものと考えられる。その理由から、動物福祉に配慮した個体識別と記録の両方を備えたシステムを調査したところ、耳タグ(個体識別)にQRコード(個体管理記録)を併用したタグを考案し、タグの

サイズや軽量化について検討を進めており、動物個体やケージ識別等を含めて、パソコン及び携帯端末を利用した個体管理システムの構築を考えている。

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

- 1) 小木曾昇：第 60 回日本実験動物学会総会 シンポジウムⅦ 遺伝子組換え生物等の法令遵守のための管理の実際 アンケート調査報告、実験動物技術 Vol.48 No.1、31-35、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

- 1) 小木曾昇、加藤秀樹

シンポジウムⅦ 遺伝子組換え生物等の規制法等の法令遵守のための管理の実際、第 60 回日本実験動物学会総会、2013 年 5 月、つくば

2. 国際学会発表

なし

3. 国内学会発表

- 1) 小木曾昇、尾前哲也、高野聡美

国立長寿医療研究センター新実験動物施設棟の概要紹介、第 60 回日本実験動

物学会総会、2013 年 5 月、つくば

2) 小木曾昇、高野聡美、六車香織、佐藤江美、早川朋子、丸山光生

国立長寿研における老化モデル動物を用いたクリーン化について、日本実験動物技術者協会第 47 回総会、2013 年 9 月、岡山

4. その他、セミナー等

1) 小木曾昇、尾前哲也、六車香織、高野聡美

動物福祉に配慮した加齢・老化モデル動物の飼育環境のあり方について
—国立長寿医療研究センター新実験動物施設棟の紹介—、東海実験動物研究会
2013 年 7 月、名古屋

2) 小木曾昇

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、2013
年 8 月、豊明

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

研究補助員

高柳亜紀子

岸 智美

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）

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 25 年度は QA 産生を抑制する IDO 及び TDO 特異的阻害剤の開発を継続した。

(2) 平成 25 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 13 名であり、再登録者は 40 名であった。放射化物に関する放射線障害予防規定の変更した平成 25 年 11 月 1 日、公益財団法人原子力安全技術センターの立ち入り定期検査・確認が、6 月 27、28 日にあり、滝川と今井が対応した。特に大きな問題点の指摘はなかった。

研究成果

静岡県立大学創薬探索センターとの共同研究として IDO 阻害剤の開発を行っている。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を数種類得ていたが、本年度はその誘導体を合成し構造最適化を継続した。また、最近別のトリプトファン代謝酵素 (TDO) も QA を産生することが明らかにされたことから、TDO 阻害剤の開発を開始した。

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。

研究成果

（1）本年度は脳脊髄液の収集においては、研究協力機関を増やし、66症例を収集した。内訳はADが32症例、その他の認知症4例、非認知症例（対照群）が27、診断待ちが3であった。ただし、ADの確定診断には剖検脳による病理診断が必要なため、ここではすべて臨床検査、心理テスト等からの推定診断となる。一方、脊柱管黄色靱帯は、狭窄症例が53、対照群（ヘルニア）が17であった。今年度の収集によって、対照群も当初目標の50例を超える（52

例）ことが出来た。

（2）ADと健常者の血漿イオン性代謝産物のメタボロミクス解析においてバイオインフォマティックス的アプローチを施行した結果、複数の代謝産物の相関解析により高い精度でAD診断が可能であることを見出した。

（3）臨床情報の収集を開始。収集可能なものは取りあえず収集することとし、最終年度に整理統合する方向で実施した。

研究課題3

H22-27年の知の拠点あいち重点プロジェクト「超早期診断装置の開発」

研究目的

次世代産業創出を目指し、本研究では半導体イオンイメージセンサーを使用した在宅型の血液・尿のアルツハイマー病及びパーキンソン氏病の高感度・迅速早期診断マーカー測定装置を開発する。

研究成果

豊橋技術科学大学の澤田らが開発した半導体イオンイメージセンサーの表面近く（デバイ長内）で抗原—抗体反応によるイオン変化を起こすために磁気微粒子法を開発した。本法では抗体を固定化した磁気微粒子を磁石でセンサー表面に接着させることで、抗原結合による高効率でイオン変化をセンシングする。実際に固定化

した抗 A β 抗体 (6E10) で A β 40 の測定に成功した。1 センサー素子の容積は 1pl と微量であるため、将来的に血液・尿 1 滴で疾患の診断を可能にする画期的な技術であることから、プレス発表を行った。

研究業績 (ラジオアイソトープ管理室)

I. 論文発表

1. 原著

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

Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor protein/tau for Alzheimer's disease.

Lipids Health Dis. 12:68-81, 2013.

2. 総説 なし

3. 著書、Chapters なし

4. その他 なし

5. 新聞・報道,等

プレス発表 平成 26 年 1 月 21 日、『「知の拠点あいち」重点研究プログラムにおける、1 滴の血液で簡単・迅速に病気の検査をする技術の確立について』、愛知県庁

CBC テレビ [中部日本放送] イッポウ、平成 26 年 1 月 21 日、「1 滴の血液で病気を検査する技術の確立」

東海テレビ スーパーニュース「きにナール!」、平成 26 年 2 月 10 日、「半導体で最新医療 血液 1 滴!! アルツハイマーを判定」

NHK ニュース、平成 26 年 1 月 22 日放送

SBS ラジオ [静岡放送] 朝だす!、平成 26 年 2 月 6 日、「アルツハイマー」病の

検査や治療に明るい兆し」

CBC[中部日本放送]ラジオ 丹野みどりのよりどりっ!、平成 26 年 2 月、「アルツハイマー検査・早期発見の重要性」

日本経済新聞、平成 26 年 1 月 22 日、「血液 1 滴で病気検査 愛知の産官学が新技術」

読賣新聞、平成 26 年 1 月 22 日、「自宅でアルツハイマー病検査」

朝日新聞、平成 26 年 1 月 22 日、「アルツハイマー 血液 1 滴で診断」

中日新聞、平成 26 年 1 月 22 日（水）1 面トップ「血液 1 滴 30 分でアルツハイマー検査 長寿研・豊橋技科大家庭に普及期待」

中部経済新聞、平成 26 年 1 月 22 日（水）「血液 1 滴 30 分以内 国立長寿医療研究センターアルツハイマー検査容易に」

日刊工業新聞、平成 26 年 1 月 22 日、「血液・尿検査 10 分で」

日経産業新聞、平成 26 年 4 月 4 日、「テクノトレンド 半導体技術が変える医療 病気の原因物質を検出」

6. 特許申請、取得状況

発明者：滝川修、奥野海良人、吉見立也、澤田和明、奥村弘一

発明の名称：化学・物理現象検出方法及びその装置

出願日：平成 25 年 5 月 29 日

出願番号：特願 2013-112444

出願人：独立行政法人国立長寿医療研究センター・国立大学法人豊橋技術科学大学

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

2. 国際学会発表

滝川修

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

Neuro2013、2013 年 6 月 22 日、京都

Tajima Y, Maekawa Keiko, Ishikawa M, Murayama M, Senoo Y, Nishimaki-Mogami T, Nakanishi H, Kazutaka I, Arita M, Taguchi R, Okuno A, Mikawa R, Niida S, Takikawa O, Saito Y.

Lipidomic analysis of brain tissues and plasma in a mouse model expressing mutated human amyloid precursor protein/tau for Alzheimer's disease.

The 9th Annual Conference of the Metabolomics Society, July 4, 2013, Glasgow, Scotland.

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

Implications of brain microvessel endothelial cell-derived amyloid β peptide in cerebral amyloid angiopathy associated with Alzheimer's disease.

Alzheimer's disease Association International Conference (AAIC) 2013, July 14, 2013, Boston, America.

3. 国内学会発表

三河隆太、吉見立也、奥野海良人、岡田健、高柳亜紀子、滝川修

血管内皮細胞における $A\beta$ 産生機構と脳アミロイド血管症

第 36 回日本基礎老化学会、2013 年 6 月 4 日、大阪

三河隆太、奥野海良人、岡田健、高柳亜紀子、吉見立也、滝川修

脳血管細胞による $A\beta$ 産生と脳アミロイド血管症

第 35 回神経組織培養研究会、2013 年 6 月 30 日、大阪

三河隆太、吉見立也、奥野海良人、岡田健、高柳亜紀子、滝川修

血管内皮細胞による $A\beta$ 産生調節機構：脳アミロイド血管症におけるその病態生理学的意義

第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 11 日、横浜

岡田健、三河隆太、奥野海良人、高柳亜紀子、山岸まゆみ、吉見立也、滝川修

Kinetic and protein-ligand interaction studies of human tryptophan 2,3-dioxygenase, identified the modulation of enzymatic reactions by tryptophan.

第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 11 日、横浜

岡田健、三河隆太、奥野海良人、吉見立也、滝川修

ヒト Tryptophan 2,3-dioxygenase のアロステリック効果による酵素反応調節機構

第 35 回日本トリプトファン研究会、2013 年 9 月 29 日、京都

大森啓充、滝川修、眞山義民、奥野海良人、山崎雅美、福場浩正、村田芳夫、松本信夫、品川友江、宮地隆史、住元了、鈴木修一、宮野前健、児玉浩子
経管栄養施行中の重症心身障害児(者)の栄養障害と免疫機能 - インドールアミン酸素添加酵素(IDO)との関連について -

第 35 回日本臨床栄養学会、2013 年 10 月 4-6 日、京都

滝川修、新飯田俊平、平山明由、曾我朋義

メタボロミクスによるアルツハイマー病早期発見診断マーカーの探索

第 8 回メタボロームシンポジウム、2013 年 10 月 4 日、福岡

福田美和、脇稔、浅井章良、滝川修、宮地弘幸、松野研司

Benzimidazole 構造を有する新規 indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO)阻害剤の合成と活性評価

第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2013 年 11 月 20 日、広島

三河隆太、吉見立也、奥野海良人、岡田健、高柳亜紀子、滝川修

Characterization of Amyloid- β Degrading Activity in Human Serum.

第 6 回 NAGOYA グローバルリトリート、平成 26 年 2 月 14 日、東浦

福田美和、脇稔、浅井章良、滝川修、宮地弘幸、松野研司

indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 阻害活性を有する benzimidazole 系化合物の創製

日本薬学会第 134 年会、平成 26 年 3 月 28 日、熊本

III. 公的研究費

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

文部科学省

滝川 修（代表） 139万円（総額169万円）

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 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

文部科学省

奥野 海良人（代表） 182万円

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 若手研究（B）

内因性神経保護物質キヌレン酸の栄養的増加によるアルツハイマー病予防及び治療の試み

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） 926万円

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

最先端研究開発支援プログラム（田中プロジェクト）

滝川 修（分担） 1,100万円

次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献

長寿医療研究開発費

滝川 修（代表） 1,800万円（総額2,000万円）

タウ凝集体分子イメージングPETプローブ及びタウ凝集阻害剤の開発研究

バイオリソース研究室

(1) 構成員

室長 矢澤 生

流動研究員

鈴木 康予

研究生

金 成花

中山貴美子

研究補助員

都竹 佳子

(2) 平成 25 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に関する研究を行う。バイオリソース研究室では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行った。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、明快到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、海外からも問い合わせが相次ぎ、患者家族に研究成果を報告した。

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、病理解剖の症例数が減少する一方で、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。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。

アルツハイマー病(AD)は、単純に β アミロイドの蓄積(老人斑)とタウ蛋白の蓄積(神経原線維変化)だけの形態的な変化だけではないことが神経病理学的な検討で明らかになってきた。ADではタウ由来の嗜銀性顆粒が辺縁系に分布する argyrophilic grain dementia (AGD)や synuclein などの他の蛋白蓄積の合併が多く、過去の研究では AD と病理診断される解剖症例の約 30%において AD 病理以外の病変を認めることが明らかになった。この事実により、神経病理解剖組織をバイオリソースとして研究活用する際には、十分な病理診断と解析が必要であることが裏付けられた。そこで、神経病理診断について、愛知医科大学・福祉村病院などの十分な症例の経験を持つ関係機関と相互に連携して、神経変性疾患に関する新しい診断の基準について検討する体制を整えた。

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、組織形態学だけではなく生化学や分子生物学などの幅広い分野で実施することが可能である。さらに活用研究では、病理組織バイオリソースから得られた発病機構などの研究情報を、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。

バイオリソース研究室では、高齢者の認知症に関与する synuclein の蓄積機構についての研究を行った。患者脳組織では synuclein が不溶化して蓄積する形態学的な特徴をとらえた。次に病理所見から、synuclein 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(Nakayama et al, Am J Pathol, 2009)。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。これらの研究成果は 2012 年フランス国際学会で講演し、2014 年には新しい発病機構と治療標的に関する論文を発表した。いずれも

海外研究者及び患者家族から高い評価を得た。さらに国内の製薬企業から共同研究の依頼を受けるに至り、官民一体となった創薬に向けて新しい取り組みを計画している。今後は、神経変性に対する根本的治療法の創薬に向けて国際共同研究などを通じて多くの重要なデータを解析し、研究成果をより早く患者に届けるために国際的な連携（臨床治験等への研究協力）や共同研究を行い、治療法開発を加速化させる。

研究業績（バイオリソース研究室）

I. 論文発表

1. 原著

Suzuki, Y., Jin, C., and Yazawa, I.:

Increased aggregation of polyleucine compared with that of polyglutamine in dentatorubral-pallidoluysian atrophy protein.

Neuroscience Letters, 552: 156-161, 2013.

Suzuki, Y., Jin, C., and Yazawa, I.:

Cystatin C triggers neuronal degeneration in a model of multiple system atrophy.

American Journal of Pathology, 184, 790-799, 2014.

Kinoshita, M., Kondo, Y., Yoshida, K., Fukushima, K., Hoshi, K., Ishizawa, K., Araki, N., Yazawa, I., Washimi, Y., Saitoh, B., Kira J., and Ikeda, S.:

Corpus callosum atrophy in hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: an MRI-based study.

Internal Medicine, 53, 21-27, 2014.

2. 総説 なし

3. 著書、Chapters

Yazawa I, Suzuki Y:

alpha-Synuclein accumulation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. (Polizzi M and Kanowitz HC, eds.,)

alpha-Synuclein Functional Mechanisms, Structure and Role in Parkinson's Disease. pp.1-28, Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, USA, 2014.

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, 岩瀬環. 多系統萎縮症における軸索変性の組織学的特徴. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013 年 4 月 26 日, タワーホール船堀 (東京都)

福島和広, 近藤恭史, 木下通亨, 吉田邦広, 矢澤生, 小柳清光, 池田修一. 腫大軸索を伴う遺伝性白質脳症 (HDLS) 剖検脳を用いた CSF1R シグナル伝達分子の検討. 第 54 回日本神経学会総会, 2013 年 5 月 31 日, 東京国際フォーラム (東京都)

鈴木康予, 矢澤生. 多系統萎縮症におけるオリゴデンドロサイト封入体形成の神経細胞への影響. Neuro2013 (第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会), 2013 年 6 月 20 日午前, 国立京都国際会館 (京都府)

4. その他、セミナー等 なし

III. 公的研究費

1. 厚生労働省 なし

2. 文部科学省

矢澤生、(代表) 130 万円 (総額 130 万円)

科学研究費補助金基盤研究(C) 25430058

微小管蛋白に結合する α -synuclein 蓄積抑制法の開発

3. 財団、その他

矢澤 生、(代表) 70 万円

公益財団法人精神・神経科学振興財団

多系統萎縮症モデルマウスを使ったパーキンソニズムの解析.

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

研究補助者

浅井あづさ

矢田 智子

(2) 平成25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不明な点が多く残されている。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 ARF-p53 経路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。細胞老化の際には不可逆的な細胞増殖の停止が起こることが古くから知られていた。しかしながら近年、細胞老化を起こした細胞は単に増殖を停止しているだけでなく、様々な生理活性物質を分泌し、周辺の細胞の機能に影響を与えることが明らかになった。このような

老化細胞特異的な分泌表現型は SASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、加齢に伴う生体機能の変化に寄与することが示唆されている。

平成25年度に本プロジェクトチームは、細胞の分裂寿命の制御に HuR と呼ばれる RNA 結合タンパク質を介した転写後遺伝子発現調節機構が重要な役割を持つことを報告した(参考文献)。HuR の発現は細胞が老化すると低下する。分裂寿命を迎える前の細胞において HuR の発現を阻害すると、早期に細胞老化が誘導された。この細胞老化は、通常みられる細胞老化と同様に ARF-p53 経路の活性に依存していた。詳細な解析を行った結果、HuR は ARF タンパク質の発現を負に制御することにより細胞の分裂寿命を維持することが明らかになった(図. 1)。

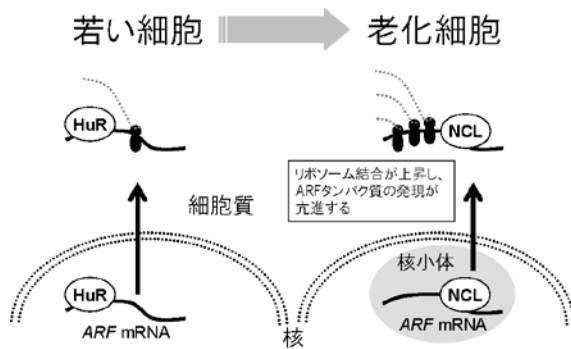


図.1 (参考文献 Kawagishi H. *et al.* より改変). 増殖中の(若い)細胞ではHuRがARFの発現を抑制することにより細胞周期チェックポイントの活性化を抑えている。細胞が老化すると、HuRの発現が低下し、ARF mRNAは核小体に移行し、別のRNA結合タンパク質NCLに結合する。NCLに結合したARF mRNAからはより多くのARFタンパク質が合成される。

生体においても、HuRの発現は加齢とともに減少することが知られている。そこで我々は生体におけるHuRと細胞老化の関連について調べるために、脂肪組織特異的HuRノックアウト(KO)マウスの作製を行った。脂肪組織は生体のインスリン感受性を調節する極めて重要な内分泌として機能しており、脂肪細胞の老化は末梢組織のインスリン抵抗性を惹起する原因になることが報告されている。脂肪特異的HuR-KOマウスは、若齢期から脂肪組織においてARFタンパク質の発現亢進とともに細胞老化が認められた。マウスもヒトと同様に加齢により、インスリン感受性の低下が認められる。

脂肪特異的HuR-KOマウスでは、野生型と比較して早期からインスリン抵抗性が見られた(図.2)。以上の結果より、細胞老化の制御には従来から知られていた制御機構とともに、転写後遺伝子発現制御機構も重要な役割を持ち、また生体においても組織機能の維持に必要であることが明らかになった。

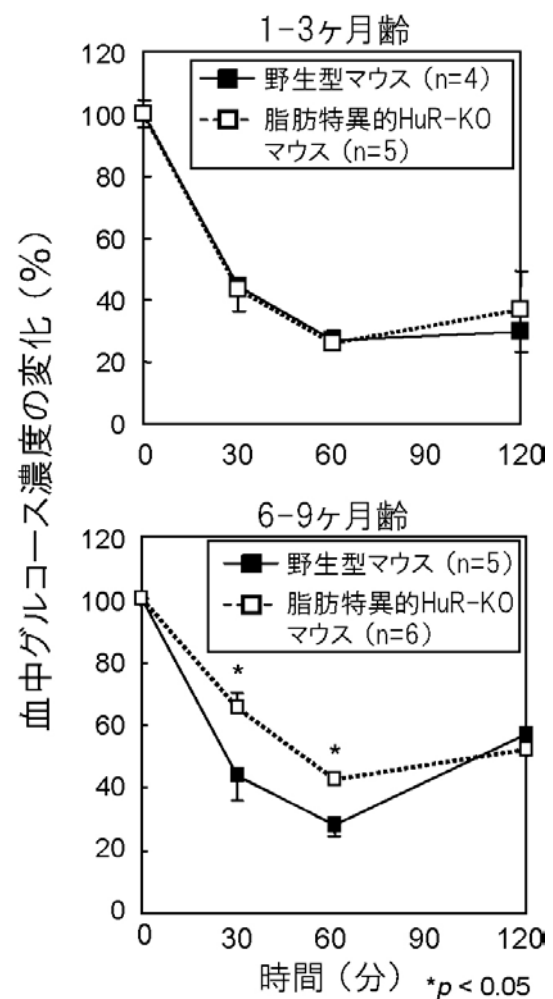


図.2 (参考文献 Kawagishi H. *et al.* より改変). 野生型および脂肪特異的HuR-KOマウスにおけるインスリン試験結果。

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、前年度までに作製した生体から老化細胞を検出・排除可能なモデルマウスの解析を行った。

肺組織は他の組織と比較して早期から老化細胞が蓄積する。肺の老化は、弾性繊維の減少に起因する弾性力の低下（コンプライアンスの上昇）を特徴とする。これらの特徴を示す肺は、「老人肺」と呼ばれ、COPD（慢性閉塞性肺疾患）のリスク要因となることが知られている。モデルとして我々が使用するマウスにおいても、生後1年以内に肺のコンプライアンスの上昇が見られた。このマウスから老化細胞を排除すると、弾性繊維の回復とともに弾性の回復が認められた。これらの結

果から、少なくとも部分的には、肺の老化に細胞の老化が積極的に関与することが示唆された。

細胞の老化がどのような機構で肺組織の老化（弾性の消失）に関与するのかについては、現時点ではまだ明らかになっていない。また、肺は他の組織と同様に様々な種類の細胞によって構成されるが、どの細胞が老化しているのかという点についても不明である。これらの点は今後の重要な検討課題である。また、老化した細胞を排除することにより、可逆的に肺の弾性度が回復することから、老化細胞が薬剤の標的として有効であることが示唆された。来年度は、老化細胞を標的とした薬剤の可能性についても検討を行う。

参考文献

- Kawagishi H. *et al.*, HuR maintains replicative lifespan by suppressing ARF tumor suppressor. *Mol. Cell. Biol.* 33. 1886-1900. 2013.
- Weber JD. Forget transcription: translation is where the action is. *Mol. Cell. Biol.* 33. 1884-1885. 2013.

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. 33. 1886-1900. 2013. (Featured article)

Takagi, M., Piao, J., Kawagichi, 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 27. 1926-1928 2013.

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 104. 703-710. 2013

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

杉本昌隆 転写後発現調節機構を介した細胞老化の制御 第 65 回日本細胞生物学会シンポジウム 名古屋, 2013 年 6 月 21 日

2. 国際学会発表

Tusugawa,T., Hashimoto,M., Kawagishi,H., and Sugimoto,M. Regulation of senescence-associated phenotypes by RNA-binding protein HuR. Salk Symposia Mechanisms and Models of Cancer, August 9, 2013

3. 国内学会発表

橋本理尋、川岸裕幸、杉本昌隆 転写後発現調節機構を介した細胞老化の制御 日本基礎老化学会第 35 回大会, 大阪, 2013 年 6 月 5 日

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

該当なし

2. 文部科学省

杉本昌隆, (代表) 120 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

医科学応用研究財団

加齢とインスリン抵抗性—老化細胞は 2 型糖尿病治療の標的となり得るか