

運動器疾患研究部

(1) 構成員

室長

骨代謝制御研究室 竹下 淳

骨細胞機能研究室 渡辺 研

流動研究員

小原 幸弘

研究・事務補助員

鈴木 三恵

猪飼 理奈

(2) 平成 30 年度研究活動の概要

高齢者の運動器機能に関わる疾患は、骨折・変形性関節症・変形性腰椎症がその大半を占めており、QOL（生活の質）やADL（日常生活動作）の低下を招くのはもちろんのこと、要介護のリスク、さらに死亡のリスクが上昇することが明らかとなっている。従って、これらの運動器疾患の克服は超高齢社会において極めて重要な課題の一つである。

骨粗鬆症の治療薬には骨吸収を抑えるものが主流であるが、骨吸収は必ず骨形成へとカップリング（共役）する特殊なメカニズムの存在により骨形成も同時に低下することから治療効果が悪いと考えられる。そこで、骨形成を促進する新しい薬の開発が求められている。また、変形性関節症・変形性腰椎症においてはこれらに匹敵するような分子情報が乏しく、実証

するような動物モデルも少ない。それが新しい治療法の開発の高いハードルとなっている。そのため、これらに資する基盤研究の進展が急務となっている。

骨代謝制御研究室では、Cthrc1 の受容体として Waif1 を同定し、ノックアウトマウスの骨解析により Cthrc1 と同様にカップリング機能を制御する重要な分子であることがわかった (Matsuoka et al. JBMR 2018)。また、マクロファージが産生・分泌し骨芽細胞の遊走を刺激する新しいカップリング因子として生化学的手法を用いて Emilin2 (E2) を同定し、E2 ノックアウトマウスが低骨量を発症することを突き止めたので、現在、カップリング制御機能を解析している。

骨細胞機能研究室では、整形外科と協力し、脊柱管狭窄症の遺伝学的アプローチをすすめ、家族内集積例の全ゲノム解析から、罹患と関連した新規のミスセンスレアバリエーションを同定し、その遺伝子産物の活性が失われることを見出しモデル動物を作製して解析を進めるとともに、先天的変形性膝関節症のマウスの遺伝学的解析から、病態関連遺伝子変異を見出し、解析を進めている。

小原 幸弘、鈴木 三恵、竹下 淳

破骨細胞が分泌し骨芽細胞に作用するカップリング因子の機能解明

骨粗鬆症をターゲットとしたこれまでになく創薬開発を目的とし、骨吸収から骨形成へのカップリング機構に着目し、カップリング因子として同定した Cthrc1 のシグナル伝達機構を明らかにするために受容体として Waif1 を同定し、マウスの遺伝学と種々の解析法を用いて骨代謝における Waif1 の機能解明を試みた。

骨芽細胞特異的に Waif1 を欠損したマウスは野生型に比べ約 20%骨量が増加したが、骨形態計測法により骨形成のみならず骨吸収も低下することが判明した。骨芽細胞において Waif1 を欠損すると Cthrc1 による ALP 活性の上昇が消失するだけではなく、破骨細胞分化因子である Rankl の発現が低下することを突き止めた。すなわち、Waif1 欠損における骨量増加は骨形成と骨吸収の両方が低下し、骨形成が骨吸収を上回ることで低骨代謝回転型高骨量を発症することがわかった。さらに、Waif1 欠損マウスに RANKL を投与することにより骨吸収から骨形成へのカップリング機能を評価したところ、破骨細胞特異的 Cthrc1 欠損マウスと同様に Waif1 欠損マウスにおいても骨吸収後の骨形成の障害によ

り骨量回復が遅延することがわかった。すなわち、破骨細胞における Cthrc1 欠損と骨芽細胞における Waif1 の欠損は共にカップリング機能障害という同様な表現型を示すことが判明した。従って、カップリング因子である Cthrc1 とその受容体である Waif1 は骨代謝制御において極めて重要性であることが示された。

そこで、Waif1 を認識し、Cthrc1 刺激をミミックするモノクローナル抗体を作出するために、リコンビナント可溶性 Waif1 タンパクを免疫源としてマウスに免疫し、モノクローナル抗体を作製し、骨芽細胞表面に発現する Waif1 を認識し骨芽細胞分化を促進する抗体を取得した。現在、得られた抗体をマウスに投与し、骨形成を促進する抗体のスクリーニングを行っている。

参考文献

Matsuoka K, *et al.*, WAIF1 is a cell-surface CTHRC1 binding protein coupling bone resorption and formation. **J Bone Miner Res.**, 3, 1500-1512, 2018.

小原 幸弘、鈴木 三恵、竹下 淳

マクロファージが産生・分泌し骨芽細胞に作用する新しいカップリング因子の同定と機能解析

骨リモデリング（骨改造）は、破骨細胞の分化成熟による吸収相からはじまり、逆転相を経たのち、骨芽細胞による骨形成により吸収された骨が新しく形成される形成相を経て、休止相で完了する一連の骨改造の繰り返しにより一定の骨量と骨強度が維持される。逆転相においては破骨細胞は消失し、骨芽細胞の分化成熟までの間にマクロファージが出現することが知られているが、リモデリングにおけるマクロファージの役割や意義についての詳細は分かっていない。

本研究課題では、これまでに報告されてない新しいカップリング因子としてマクロファージが産生・分泌し骨芽細胞の遊走活性を促進するタンパクを生化学的手法を用いて同定しその分子の機能解析を試みた。

マウス骨髄由来マクロファージ(BMM)を M-CSF 存在下で培養し、その培養上清を骨髄ストローマ細胞株 ST2 に添加して培養すると遊走活性が上昇することが分かった。そこで、BMM の培養上清を 500mL 調整し、陰イオン交換カラムを用いて骨芽細胞の遊走活性を指標に活性成分を分離・精製し、LC-MS/MS 装置を用いた質量分析により分泌タンパクである

Emilin2 (E2)を同定した。E2 は約 150kDa の細胞外基質糖タンパクであり、心臓の発達に関与することが知られていたが、骨代謝における役割は報告されてなかった。そこで、骨における発現解析をしたところ、マクロファージにおいて高い発現特異性が認められた。リコンビナント E2 は ST2 の遊走活性を刺激することが確認された。また、レトロウィルスを用いて頭頂骨由来骨芽細胞で E2 を過剰発現すると Runx2 や Osteocalcin の発現上昇が認められ、アリザリン・レッド染色によるカルシウム沈着の促進が確認されたことから E2 は骨芽細胞分化を促進することがわかった。一方、脂肪前駆細胞株 3T3-L1 細胞で E2 を過剰発現すると脂肪細胞分化が抑制されることから、E2 は骨芽細胞分化を促進し脂肪細胞分化を抑制する細胞運命決定に関与する基質タンパクであることが判明した。そこで、マウスの生体内における骨代謝制御機能を解析するために CRISPR/Cas9 法により E2 ノックアウトマウスを作出したところ低骨量を発症することがわかった。現在、カップリング機能を解析中である。

渡辺 研

変形性関節症自然発症マウスの疾患関連遺伝子の解析

変形性関節症（OA）は、骨折と同様に高齢者の QOL を著しく損なう最も罹患率の高い運動器疾患のひとつである。OA は運動機能障害と疼痛をもたらす慢性進行性関節破壊疾患で、国内の推定患者数が 2000 万人を超える頻度の高い難治性疾患ともいえる。しかし、その発症因子に関する研究は、骨折と密接な関係がある骨粗鬆症研究に比べ、非常に限られている。これは研究モデルに乏しいという側面があると考えられている。*STR/ort* は、世界的にも珍しい先天性 OA 発症モデルマウスである。*STR/ort* マウスでは軟骨変性が顕著になるのは 8 ヶ月齢を超えてからであり、12 ヶ月齢でほぼ全部のマウスに OA 様病態が後肢中央関節（膝）に観察される。このモデルマウスを用いてこれまでにわれわれはマイクロサテライトマーカー用いた疾患関連染色体領域を同定している。本研究では、その特定領域について次世代シーケンサを用いた大規模遺伝子配列解析を行い、変異遺伝子の同定を行った。C57BL/6 ゲノム配列（UCSC mm9; NCBI build 37）を対照として、変異候補の抽出を行った。変異候補には、位置情報（イントロン・

エクソン等）と変異前後の配列の変化情報、変異タイプの評価（サイレント変異、ミスセンス変異等）を付加し、さらに、マウス dbSNP に登録されている塩基置換情報も合わせて検討を行った。dbSNP との比較から未知の変異（多型）を抽出し、そこで相関染色体（4 番染色体）に位置する遺伝子多型として 250 カ所を抽出し、さらに候補領域（4 番染色体セントロメア側）に位置する 7 遺伝子、14 カ所の多型（変異）まで絞り込んだ。これらの変異すべてについては、さらにサンガー法によるシーケンシングにより、多型（変異）を確認した。その中から、アミノ酸置換によりコードするタンパク質に機能異常が推測されるもので、タンパク質機能への有害性が上位 0.1%に入る、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD)スコアの最も高い遺伝子の変異について解析を行ったところ、その遺伝子は変形性関節症との関連が知られる IL1 により発現亢進すること、また、軟骨細胞での発現実験では細胞死との関連することを見出した。現在、細胞死の経路を特定するとともに、病態との関連について解析を進めている。

研究業績（運動器疾患研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Matsuoka K, Kohara Y, Naoe Y, Watanabe A, Ito M, Ikeda K, Takeshita S
WAIF1 is a cell-surface CTHRC1 binding protein coupling bone resorption
and formation.

J Bone Miner Res. 33, 1500-1512, 2018.

Hanamastu H, Mitsutake S, Sakai S, Okazaki T, Watanabe K, Igarashi Y,
Yuyama K.

Multiple roles of Sms2 in white and brown adipose tissues from diet-induced
obese mice.

J. Metabolic Syndr. 7, 241, 2018 (DOI:10.4172/2167-0943.1000241)

2. 総説

3. 著書

渡辺 研

プレジジョン・メディシンの運動器疾患への応用

プレジジョン・メディシン ビッグデータの構築・分析から臨床応用・課題ま
で

佐藤孝明、榊佳之、松原謙一監修 NTS 2018 年 10 月

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

2. 国際学会発表

Kohara Y, Watanabe A, Ogiso N, Takeshita S

Macrophage-secreted Emilin2 Stimulates Chemotaxis and Differentiation in

Stromal/Osteoblastic Cells.

The 40th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Sep. 28, 2018, Montreal, Quebec, Canada

3. 国内学会発表

Kohara Y, Matsuoka K, Watanabe A, Ito M, Ikeda K, Takeshita S

Waif1 on osteoblasts functions as a receptor for osteoclast-derived Cthrc1 in bone remodeling.

第 16 回松山国際学術シンポジウム, 2018 年 9 月 12 日, 愛媛

竹下 淳

破骨細胞が産生するカップリング因子

第 60 回歯科基礎医学会 アップデートシンポジウム 9 「骨改造制御の新局面: 骨吸収から骨形成・骨再生への橋渡し機構を探る」, 2018 年 9 月 7 日, 博多

4. その他、セミナー等

竹下 淳

骨吸収から骨形成へのカップリングを制御する Cthrc1/Waif1 シグナル
徳島大学研究クラスター講演会, 2019 年 1 月 25 日, 徳島

Ⅲ. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

2. 厚生労働省

3. 文部科学省

竹下 淳 (代表) 143 万円 (総額 143 万円)

基盤研究 C

骨カップリング因子 Cthrc1 の骨形成促進機構の解明と創薬への応用

竹下 淳 (分担) 91 万円

基盤研究 B

顎顔面領域骨代謝性疾患におけるエピゲノム制御による新規骨リモデリング機構の解明

4. 財団、その他

再生再建医学研究部

(1) 構成員

室長

細胞再生研究室 細山 徹
組織再生研究室 下田 修義

流動・研究開発研究員

河合 美菜子
岩波 礼将

研究補助員・事務補助員

加藤 記代実
西村 タ子
澤村 嘉代子

(2) 平成 30 年度研究活動の概要

平成 29 年度をもって橋本有弘部長が退任し、平成 30 年度、再生再建医学研究部は細山、下田の二研究室長により運営された。両研究室とも年度初めに流動研究員を迎えた。

細胞再生研究室では、骨格筋幹細胞の維持制御機構の破綻とサルコペニアとの関連性に着目し、独自開発した骨格筋幹・前駆細胞未分化維持モデルや遺伝子組換え動物を用いた研究を展開している。2018 年度には、骨格筋幹細胞の維持制御に関わる候補として MAP キナーゼ経路を同定し、老齢動物での解析等を行った。現在、骨格筋幹細胞特異的に MAP キナーゼを欠損するマウスを用いた解析を進めている。

組織再生再建研究室では DNA のメチル化というエピジェネティクスの組織再生、老化、アルツハイマー病発症への関与を解明しようとしている。2018 年度には、ゼブラフィッシュのメチル化酵素変異体の解析から、*in vivo* におけるジーンボディ内のメチル化の生物学的意義を見いだした。これは加齢に伴う疾患のメカニズムを知る上で、また発症を予測する上で有効な手がかりを与えてくれるものと期待している。一方、アルツハイマー病診断マーカーとして DNA のメチル化が有効であることを以前より学会等で報告しているが、2018 年度も論文として公表するには至っておらず、その論文発表を急ぐ。

細胞再生研究室：細山 徹、河合美菜子

サルコペニアの本態解明に向けた基礎的研究

細胞再生研究室は、2017 年 6 月に細山が室長に着任し、iPS 細胞や遺伝子組換えマウスを用いた「サルコペニアの本態解明へ向けた基礎研究」を開始した。

昨年度（2017 年度）は、骨格筋幹細胞の維持制御に関わる分子機構の解明を目的として、iPS 細胞技術を用いた新たなスクリーニング系の確立と種々の遺伝子組換えマウスの導入を行った。前年度までに確立した実験系を用いて、2018 年度には以下の検討を行った。①ヒト iPS 細胞技術を用いた骨格筋幹細胞未分化維持モデルと微小重力培養の併用による骨格筋幹細胞未分化維持関連因子の探索、②低分子化合物を用いた未分化関連候補因子の阻害実験、③遺伝子組換えマウスを用いた骨格筋幹細胞特異的な未分化関連候補因子の欠損の誘導、④老齢マウスを用いた骨格筋幹細胞未分化維持関連候補因子の発現解析、等である。

前年度までに、微小重力培養モデルを用いて、幹細胞維持における MAP キナーゼ経路の関与を示す成果を得ている（Hosoyama *et al.*, 2017）。そこで本年度は、低分子化合物を用いて更に掘り下げた検討を行った。結果として、低分子化合物による MAP キナ

ーゼ阻害により、骨格筋幹細胞の筋芽細胞分化促進が誘導されることを見出した。また老齢マウスの骨格筋幹細胞において、MAP キナーゼの活性低下を認めた。これらの結果は、加齢に伴う骨格筋幹細胞の質的・量的変化（骨格筋幹細胞の維持）における MAP キナーゼの重要性を示唆している。現在、Pax7CreER マウス（Hosoyama *et al.*, 2011）を用いて、骨格筋幹細胞特異的に MAP キナーゼを欠損したマウスを用いた解析を進めている。

また本年度は、筋線維の状態維持に関与する因子として新規 PDZ ドメインタンパク質に着目し、その筋線維特異的なノックアウトマウスの作出に取り組んだ。表現型解析により、標的因子の筋線維特異的な欠損が筋縮小を誘導することを見出した為、次年度には、本ノックアウトマウスを用いて、筋線維状態の変化が骨格筋幹細胞維持に与える影響についても検討する予定である。

参考文献

Hosoyama *et al.*, **J Biol Chem.**, 286:19556-19564, 2011.

Hosoyama *et al.*, **Biochem Biophys Res Commun.**, 493:998-1003, 201

組織再生再建研究室：下田修義、岩波礼将

DNA メチル化の基礎と応用研究

（１）マウスの *in vivo* ノックアウトシステムの確立

疾患 GWAS が一段落し、それぞれの疾患について数十から百を超える疾患関連候補遺伝子が浮かび上がった。次の課題はモデル生物でのアノテーションパイプラインの構築である。当研究室では一昨年度から、NCGG 内の横断的なコラボレーションにより、ゲノム編集技術を利用した、組織および時期特異的な *in vivo* での欠損変異導入法の開発を行ってきた。この手法が実現できれば、従来の Cre-loxP 系に比べ、簡便、安価であり、スクリーニングに適していると期待される。本年度はその前段階と位置づけた、全身性の *in vivo* ノックアウトが期待通りに生じることを確認した。

（２）アルツハイマー病発症に関連する血中 DMR の探索

近年、加齢や様々な疾患において血液 DNA の特定部位においてメチル化が変化することが報告されている。メチル化レベルに差のあるゲノム領域 (DMR: Differentially Methylated Region) と呼ばれる。我々は DMR に基づくアルツハイマー病の早期診断法開発を目指している。NCGG バイオバンクから提供された PiB-PET による

画像情報のついたアルツハイマー病患者と高齢健常人のそれぞれ 12 人ずつ血液の DMR をイルミナ社の EPIC TruSeq を利用して網羅的に検索後、メチル化レベルに差が大きい 100 領域を見いだした。これらの DMR には小サンプルサイズに起因する偽陽性が含まれる可能性が高いため、現在、それら 100 領域が DMR であることの確認作業を別の検体において進めている。

（３）DMR がもたらす異常の探索

DNA メチル化は一般的に遺伝子の発現抑制との関連が見られるが、その因果関係はよくわかっていない。私たちはこの点を解明するためのモデルシステムとしてゼブラフィッシュを採用し、ゲノム編集技術を用いて、DNA メチル化酵素遺伝子 *dnmt3bb.2* の変異体を作製した。*dnmt3bb.2* 変異体の全ゲノムメチル化解析から DMR を同定し、トランスクリプトーム解析と合わせて *Dnmt3bb.2* メチル化酵素の機能的標的遺伝子を複数同定した。そしてこれら標的遺伝子の転写産物を詳細に解析した結果、ジーンボディ内に DMR が形成されると、転写開始点、スプライシング、転写量等に異常が生じることが明らかになった。

研究業績（再生再建医学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Ikemoto-Uezumi M, Uezumi A, Zhang L, Zhou H, Hashimoto N, Okamura K, Matsui Y, Tsukazaki K, Hosoyama T, Nakatani M, Morita M, Yamada H, Tsuchida K, Fukada S

Reduced expression of calcitonin receptor is closely associated with age-related loss of the muscle stem cell pool.

J Cachexia Sarcopenia Muscle-Rapid Commun. *in press*.

Mizoguchi T, Ueno K, Takeuchi Y, Samura M, Suzuki R, Murata T, Hosoyama T, Morikage N, Hamano K.

Treatment of cutaneous ulcers with multilayered mixed sheets of autologous fibroblasts and peripheral blood mononuclear cells.

Cell Physiol Biochem. 47: 201-211. 2018.

2. 総説

細山 徹

老年性筋疾患研究における iPS 細胞の利用とその有用性

基礎老化研究 42 号 3 巻:23-30 頁, 2018 年

細山 徹、深田宗一郎

誘導型 Cre 発現マウスの利用と選択方法

実験医学増刊（超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス） 36 号 7 巻:215-219 頁, 2018 年

3. 著書、Chapters

Fujita A, Mikamo A, Hamano K, Hosoyama T

Cardiac Stem and Progenitor Cells for Treating Heart Diseases.

Reference Module in Biomedical Sciences (Online book, DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.65514-9), 2018.

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

細山 徹、河合美菜子、橋本有弘

古典的 MAP キナーゼの骨格筋幹・前駆細胞の維持制御への関与
精神・神経疾患研究開発費・平成 30 年度研究班会議（武田班），2018 年 12 月
3 日，東京（招待発表）

2. 国際学会発表

Hosoyama T, Kawai M, Hashimoto N

ERKs maintain muscle stem/progenitor cell pool.

FASEB SRC “Skeletal Muscle Satellite Cells and regeneration”, July 10, 2018,
Steamboat Springs, CO, USA.

3. 国内学会発表

坂口和弥、橋本有弘、下田修義

CyGnusPlotter: A user-friendly and cross-platform tool for plotting CpG
distributions.

第 12 回日本エピジェネティクス研究会年会，2018 年 5 月 24 日，札幌市

下田修義、上住円

Age-related DNA methylation changes are accelerated in regenerated tissues. 第
41 回日本基礎老化学会大会，2018 年 5 月 31 日，東京都

細山 徹、橋本有弘

ERK plays a crucial role in maintaining muscle stem/progenitor cell pool.

第 41 回基礎老化学会大会，2018 年 6 月 1 日，東京

岩波礼将、下田修義、Michael Schorpp、Thomas Boehm
DNA methylation controlling hematopoiesis.

第 24 回小型魚類研究会, 2018 年 8 月 26 日, 名古屋市

細山 徹、河合美菜子、橋本有弘

骨格筋幹細胞維持における古典的 MAPK 経路の重要性

第 5 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2018 年 11 月 11 日, 東京

細山 徹、河合美菜子

Possible applications of muscle specific conditional mouse-derived iPS cells for muscle research.

第 6 回若手による骨格筋細胞研究会, 2018 年 11 月 12 日, 大阪

白井均樹、高山和也、田谷郁実、下田修義、菊池裕

ゼブラフィッシュ Dnmt3aa の標的とするゲノム領域の同定

第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 30 日, 横浜市

岩波礼将、下田修義、Michael Schorpp、Thomas Boehm
DNA メチル化を介した造血異常の次世代への継承.

第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 30 日, 横浜市

細山 徹

ビタミンが骨格筋内細胞に与える影響

第 7 回骨格筋生物学研究会, 2019 年 3 月 3 日, 愛知

4. その他、セミナー等

Tohru Hosoyama

Aging and Muscle

The Chinese Academy of Agricultural Science International Seminar Series, Nov 5, 2018, Beijing, China.

細山 徹

骨格筋幹細胞維持における古典的 MAPK の役割と骨格筋老化との関連性

第 3 回 TMIG-NCGG 合同セミナー, 2018 年 11 月 26 日, 東京

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

下田修義（分担）主任一括計上

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

細山 徹（代表） 140 万円（総額 340 万円）

科学研究費助成事業（基盤研究 C 一般）

無作為ゲノム変異挿入法による骨格筋老化機構の解明

下田修義（代表） 90 万円（総額 380 万円）

科学研究費助成事業（基盤研究 C 一般）

ゼブラフィッシュ胚で可視化されるトランスジーンサイレンシングに関する研究

下田修義（分担） 135 万円

科学研究費助成事業（基盤研究 B 一般）

アルツハイマー病変形成を促進する新たなモデルマウスの開発

4. 財団、その他

なし

幹細胞再生医療研究部

(1) 構成員

部長 中島 美砂子

室長 庵原 耕一郎

流動研究員

Zayed Mohammed Naguib Hussein

外来研究員

渥美 優介

森川 直樹

岸田 成史

Steven Yang

佐渡原 忠博

研究生

大桑 雄太

研究補助員

富永 三千代

長井 綾乃

藤井 陽子

山口 共子

(2) 平成 30 年度研究活動の概要

歯髄幹細胞の移植による歯髄・象牙質再生治療を今後実用化するため、①細胞移植前の歯内（根管内）完全除菌法の開発、②歯髄幹細胞の最適培養条件の開発、③歯髄幹細胞の細胞バンクシステムの構築に関して以下の研究を行った。

まず、イヌの難治性感染根管モデルを作製し、新規の抗菌薬をナノバブル水と併用して根管内を洗浄・貼薬を行ったところ、数回で除菌が可能となった。歯髄再生治療後の病理組織標本においても、歯根表面のグラム染色によりバイオフィームが除去されていることが確認できた。よって、ナノバブル水・抗菌薬の根管治療への有効性が示唆された。

次に、新規に開発した低酸素充填装置を用いて、歯髄幹細胞の高い増幅及び形質維持が可能な最適な酸素分圧を決定した。その低酸素分圧により培養した歯髄幹細胞をイヌの抜髄後の根管内に移植し、歯髄が再生されることを前臨床実験で確認した。

さらに、抜去歯を安全かつ安定に輸送しかつ超低温で長期保管できる搬送キットを作製した。歯髄幹細胞を極低温下でドライシッパー輸送することにより細胞の輸送法を確定した。

歯髄幹細胞の他組織再生医療への応用として、サル脳梗塞モデルに移植して有効性が示唆された。

また、歯髄幹細胞を用いない非細胞性歯髄再生治療法を開発中である。

歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生に関する研究

歯髄幹細胞の移植による歯髄・象牙質再生治療を今後実用化するために、解決すべき課題として、①細胞移植前の歯内（根管内）完全除菌法の開発、②歯髄幹細胞の最適培養条件の開発、③歯髄幹細胞の細胞バンクシステムの構築に関して以下の研究を行った。

まず、①に関して、根管内細菌の完全除去法の開発のため、イヌ難治性感染根管モデルにおいて、閉鎖系の歯科用ナノバブル発生装置により作製したマイナス電荷のナノバブル水と新規抗菌薬を併用して根管洗浄および貼薬を行った。その結果、根管内部深くに抗菌薬が浸透でき、ナノバブル洗浄によるスメア層除去効果およびバイオフィーム除去効果により、数回の根管治療で、有意に除菌できた。その後歯髄幹細胞を移植して歯髄および根尖部歯周組織が再生されることを明らかにした。また歯科用 CBCT により根尖部透過像の減少が確認できた（図）。

次に、②に関して、新規に開発した低酸素充填装置および閉鎖培養装置を用いて、高い増幅能を有し形質が維持されているヒト歯髄幹細胞の最適な酸素分圧および培養条件を決定した。その新規培養法によるイヌ歯髄幹細胞を抜髄後の根管内に移植し、血管・神経を伴う歯髄が再生されることを前臨床実験で確認した。

さらに、③に関して、抜去歯を安全かつ安定に輸送し、かつ超低温で長期保管できる搬送キットを作製した。また歯髄幹細胞を極低温下でドライシッパ輸送することにより細胞の輸

送法を確定した。

歯髄幹細胞の他組織再生医療への応用として、サル自家血餅注入による脳梗塞モデルを作製後、5日目に同種の乳歯歯髄幹細胞を静脈内投与した。その結果、神経症状は、コントロール群では運動麻痺スコアにほとんど変化がみられなかったが、乳歯幹細胞投与群では減少傾向がみられた。トータルスコアでも、コントロール群では変化がみられなかったのに対し、乳歯幹細胞移植群では顕著な改善がみられた。よって、乳歯歯髄幹細胞の脳梗塞再生治療への有効性が示唆された。

さらに、歯髄幹細胞を用いない非細胞性歯髄再生治療法を開発中である。

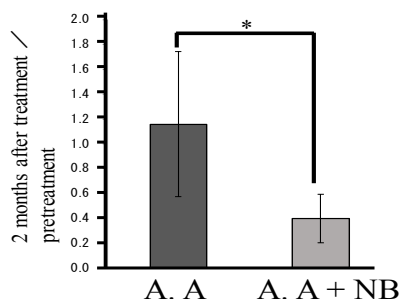


図 イヌ難治性感染根管モデルにおける根尖部透過像減少率の比較 (CBCT): A.A 新規抗菌薬, A.A + NB 新規抗菌薬+ナノバブル水 * $P < 0.01$ (n=9)

参考文献

Nakashima M, Iohara K, et al.,
Tissue Engineering, Part B: 2018
Oct 4. doi:10.1089/ten.
TEB.2018.0194.

研究業績（幹細胞再生医療研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Iohara K, Utsunomiya S, Kohara S, Nakashima M

Allogeneic transplantation of mobilized dental pulp stem cells with the mismatched dog leucocyte antigen type is safe and efficacious for total pulp regeneration.

Stem Cell Res Therapy. 9:116, 2018.

Okuwa Y, Toriumi T, Nakayama H, Ito T, Otake K, Kurita K, Nakashima M, Honda M

Transplantation effects of dental pulp-derived cells on peripheral nerve regeneration in crushed sciatic nerve injury.

J Oral Sci. 60(4):526-535, 2018.

Hayashi Y, Kawamura R, Nishimatu S, Fukuta O, Nakashima M

Stem cell-induced pulp regeneration can be enhanced by administration of CCL11- neutralizing antibody in the ectopic tooth transplantation model in the aged mice.

Rejuvenation Research. 22(1):51-59, 2019. doi: 10.1089/rej.2018.2064.

中島 美砂子、庵原 耕一郎

—患者まで届いている再生医療— 「歯髄・象牙質再生治療の現状」

日本再生医療学会雑誌 再生医療. 18(1):34-39, 2019.

2. 総説

Nakashima M, Iohara K, Bottino MC, Fouad A, Nör JE, Huang GTJ

Animal models for stem cell-based pulp regeneration: Foundation for human clinical applications.

Tissue Engineering, Part B: 2019 (in press) Jan 9. doi:

10.1089/ten.TEB.2018.0194.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞・報道, 等

なし

6. 特許申請、取得状況

特許出願

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎

名称：非細胞性歯組織再生促進キット

出願日：2017 年 9 月 29 日

出願番号：特願 2017-190744

国際出願日：2018 年 9 月 21 日

国際出願番号：PCT/JP2018/034948

出願人：国立長寿医療研究センター

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎

名称：非細胞性根管充填材及び非細胞性歯組織再生促進キット

出願日：2019 年 3 月 28 日

出願番号：特願 2019-062054

出願人：国立長寿医療研究センター

発明者：中島美砂子、森川直樹、岸田成史

発明の名称：培養方法、培養容器およびアイソレータ

出願日：2019（平成 31）年 3 月 28 日

出願番号：特願 2019-78569

出願人：エア・ウォーター(株)、国立長寿医療研究センター

特許取得

発明者：中島美砂子、庵原耕一郎

名称：間葉系幹細胞を含んでなる根管充填材、及びこれを用いた歯組織再生方法

出願日：2011 年 2 月 28 日

出願番号：特願 2011-042862
国際出願日：2012 年 1 月 31 日
出願番号：PCT/JP2012/052155 (W02012/117793 A1)
米国出願番号：13/985, 111
特許取得日：2018 年 5 月 8 日（米国）
特許登録番号：9962237
権利者：国立長寿医療研究センター

発明者：中島美砂子、林勇輝、河村玲
名称：インプラント体
出願日：2014 年 3 月 28 日
出願番号：特願 2014-068212
特許取得日：2018 年 5 月 18 日（国内）
特許登録番号：6338214
権利者：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

中島美砂子

シンポジウム：ヒト間葉系幹細胞の将来研究

歯髄幹細胞を用いた歯髄再生治療研究の安全性・有効性評価

第 45 回日本毒性学会 2018 年 7 月 19 日 大阪

Koichiro Iohara, Misako Nakashima

Symposium: Root canal irrigation and medicaments for pulp regenerative therapy.

Potential utility of nanobubbles for pulp regeneration and root canal treatment.

96th General Session and Exhibition of International Association for Dental Research (IADR)/IADR Pan European Regional Congress. July 26, 2018. London, England.

中島美砂子

シンポジウム：歯髄幹細胞を用いた再生治療

歯髄幹細胞を用いた歯髄・象牙質再生治療

第8回細胞再生医療研究会 2018年8月25日 神戸

2. 国際学会発表

Misako Nakashima, Koichiro Iohara.:

Pulp regeneration is enhanced by trypsin in the aged teeth.

96th General Session and Exhibition of International Association for Dental Research (IADR)/IADR Pan European Regional Congress. London, England. July 26, 2018.

3. 国内学会発表

中島美砂子、庵原耕一郎

CCR3拮抗剤を併用した歯髄幹細胞治療法による高齢イヌにおける歯髄再生促進

第148回日本歯科保存学会 2018年度春季学術大会 2018年6月14日 横浜

庵原耕一郎、中島美砂子

ナノバブルの辺縁性歯周炎治療への応用

第149回日本歯科保存学会秋季学術大会 2018年11月1日 京都

4. その他、セミナー等

中島美砂子

超高齢社会での歯髄・象牙質再生治療法の現状と展望.

長崎大学大学院セミナー, 2018年9月12日 長崎

中島美砂子

超高齢社会での歯髄・象牙質再生治療法の現状と展望.

明海大学大学院セミナー, 2018年10月4日 坂戸

中島美砂子

超高齢社会での歯髄・象牙質再生治療法の現状と展望

三重大学医学部大学院セミナー 2019年2月21日 津

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

庵原耕一郎（代表）3,500,000 円

平成 30 年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（C）18K09632
キトサンナノパーティクル付与象牙質誘導デバイスによる細管象牙質再生

4. 財団、その他

庵原耕一郎（代表）200 万円

公益財団法人 臨床薬理研究振興財団 平成 30 年度 平成 29-30 年
ナノバブル薬剤導入法を用いた難治性感染根管治療の非臨床試験

庵原耕一郎（代表）237.5 万円（外部配分 500,000 円を含む）

長寿医療研究開発費 平成 30 年度

高齢者における口腔内清浄度向上を目指したウィルスおよび細菌除去効果を
有する含嗽剤の開発および臨床研究—ナノバブルの含嗽剤への応用

中島美砂子（代表）1,000 万円

寄附金（清水清人氏）

中島美砂子（代表）1,800 万円

平成 30 年度共同研究費 エア・ウォーター株式会社

歯の輸送、歯髄幹細胞の分離・培養・保存および細胞搬送に関する研究

中島美砂子（代表）300 万円

平成 30 年度共同研究費 興和株式会社

CCR3 拮抗剤を用いた非細胞性歯髄再生治療法の動物基礎実験

IV. 学会賞受賞

庵原耕一郎、中島美砂子

Trypsin 前処理による高齢の歯髄再生促進治療法の開発

第 147 回日本歯科保存学会秋季学術大会 カボデンタル優秀ポスター賞

2018 年 6 月 15 日

口腔疾患研究部

(1) 構成員

部長 松下 健二

室長

口腔感染制御研究室 四釜 洋介

口腔機能再生研究室

流動研究員

黒澤 実愛

山田（古川）匡恵

外来研究員

須磨 紫乃

石田 直之

高田 鮎子

客員研究員

渡邊 裕

研究補助員・事務補助員

王 静舒

小暮 宏実

渡邊 真規

蒔田 千夏

杉浦 優子

(2) 平成 30 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 13 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。

松下部長の研究グループは、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。現在、その機序について研究を行なっている。

また、老齢マウスの歯周組織の解析結果から、粘膜のバリア機能を担うタンパク分子の発現の低下や局在の変化が若齢マウスと比べて見られることを明らかにした。また、顎関節症の著名な加齢変化が観察された。

現在、同マウスを用いて口腔の老化に関連する遺伝子の詳細な解析を行なっている。

歯周病関連細菌である *Porphyromonas gingivalis* がアレルギー関連タンパクの誘導を介して、口腔粘膜バリアの低下を来すことを東北大学との共同研究で明らかにした。全国 7 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。

口腔感染制御研究室は 1) 口腔粘膜での抗ウイルス自然免疫応答における interleukin (IL)-29 の役割、2) 加齢および糖脂質代謝異常が唾液腺機能におよぼす影響：モデルマウスを用いた解析、をテーマに研究を進

めている。

1) のテーマについては、ヒト口腔粘膜において IL-29 の受容体である IL-28RA が発現している事を *in situ* hybridization 法を用い明らかにした。また、ヒト口腔粘膜由来ケラチノサイトにおいて、IL-29 刺激により、ウイルスセンサーである retinoic acid-inducible gene(RIG)-I 発現が STAT-1 を介し誘導され、RIG-I アゴニスト刺激による interferon(IFN)- β 産生を増強する事を明らかにし、これら研究成果を 2 つの学術大会で発表した。

2) のテーマについては、老齢マウスを用い、加齢に伴うドライマウスにおいて、免疫老化に伴い増加する老化関連 T(SA-T)細胞が、唾液腺における病態形成に重要な役割を担う可能性を明らかにし、本研究結果を学会で発表した。さらに歯周病やシェーグレン症候群の病態形成に関する総説も発表した。

口腔疾患研究部：松下健二

山田（古川）匡恵、王静舒、渡邊真規、小暮宏実

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

超高齢社会に突入した我が国では認知症患者数は460万人を越え、MCIを含めると800万人を超えると推計されている。認知症の発症予防・治療法開発は急務であるが、その半数以上を占めるアルツハイマー病（AD）の根本的な予防・治療法はない。病因分子 $A\beta$ 沈着は認知機能の正常な高齢者にも認められること、最近のアミロイド・イメージング研究から、認知機能障害発症前に脳内 $A\beta$ 蓄積が出現することが明らかになり、AD を $A\beta$ 蓄積の慢性疾患として捉えることが可能となっている。こうした考え方に一致して、近年孤発性ADの後天的危険因子として糖尿病・脂質異常症や歯周病といった生活習慣病との関連性が指摘されている。我々は、これまでAD病態形成における歯周病の関与に着目し、脳外に病態の首座を持つ歯周病が脳内AD分子病態に関与する可能性についてマウスモデルで検討してきた。その結果、歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* の接種によって歯周病を発症したAPP-Tgマウスにおいて、認知機能が低下するととも

に、脳内 $A\beta$ 沈着の増加および炎症性サイトカインの増加が認められることを明らかにし、歯周病がアルツハイマー病を増悪する可能性を確認した。加えて、*P. gingivalis* が脳内に移行して、炎症を惹起する可能性が示唆された。現在、*P. gingivalis* がアルツハイマー病を増悪する分子機序について解析を行なっている。

2. 加齢変化が歯周病の病態に及ぼす影響の検討

歯周病は加齢にともなって発症する疾患であるが、加齢あるいは老化が歯周病の病態形成にいかに関わっているか不明である。そこで、歯周病の病因の一つとして、加齢あるいは老化に伴う歯周組織の脆弱化が関与するといった作業仮説をもとに解析を行っている。具体的には、20ヶ月齢の老齢マウスの歯周組織および口腔粘膜組織から総RNAを抽出し、発現する遺伝子を若齢マウスのそれと網羅的に比較検討した。その結果、タイトジャンクションを形成する数種類の分子や自然免疫応答に関連する分子の発現が弱齢マウスにおける発現と比べ増減があることが認められた。ま

た、それらの分子の歯周組織におけるタンパク質発現を免疫染色法で解析した結果、若齢マウスにおける発現と比較して、発現量およびその局在に相違が認められた。現在、それらの分子の発現変化が歯周病等の口腔感染症の病態にどのように関連するかを詳細に検討している。また、老化マウスにおける顎関節頭の変化老齢マウスは若齢マウスに比べて、線維軟骨細胞層の破壊、軟骨細胞層の菲薄化がみられ、下顎頭の吸収が顕著であった。加えて、下顎頭軟骨細胞におけるメチル化ヒストン陽性細胞数が減少することが明らかとなった。現在、口腔粘膜の老化に関連する分子の網羅的解析を行なっている。また、口腔粘膜細胞の老化を制御できる化合物の探索を行なっている。

3. アレルギー疾患としての歯周病病因論の解明

歯周病病態とアレルギー応答との関連性について解析した。そこで、*P. gingivalis* によるアレルギー炎発症の可能性を検討した。その結果、*P. gingivalis* が産生するトリプシン様プロテアーゼ gingipain が肥満細胞、好塩基球、好酸球、Th2 リンパ球といったアレルギー関連細胞を活性化する IL-33 の発現を増強し、歯周組織におけるアレルギー炎発症を惹起する可能性を示した。また、同酵素は IL-31 に産性を促し、歯肉上皮の接着因子 claudin-1 の発現レベルを低下させて、

口腔粘膜のバリア機能を減弱することで、歯周病原細菌や口腔内の易害性抗原の侵入を容易にすることで、歯周炎の発症や進行を助長する可能性があることを明らかにした。現在、上皮バリア関連分子を誘導する機序について詳細に検討中である。

4. 口腔機能低下と脳機能の関係の解明

近年、咀嚼が全身に様々な影響を与えていることが示唆され、咀嚼の重要性が再認識されている。口腔機能が虚弱になった状態はオーラルフレイルとよばれ、うつ病や睡眠障害をきたす可能性が示唆されている。我々は、口腔機能の低下と脳機能の関連、特に視床下部機能との関連性についてマウスモデルを用いて解析を行なっている。その結果、歯の喪失により視床下部における老化関連遺伝子の発現が増加することを確認した。

5. 地域住民におけるオーラルフレイルの実態調査

愛知県歯科医師会とともに、愛知県知多郡東浦町の高齢者に対するオーラルフレイルの実態調査を行なっている。

口腔感染制御研究室：四釜洋介、黒澤実愛

高齢者が罹患する口腔疾患の新たな治療法開発を目的とした研究

1. 口腔粘膜での抗ウイルス自然免疫応答における IL-29 の役割

IL-29 は III 型 IFN の一つであり、口腔粘膜上皮細胞における IL-29 受容体発現を解析し、口腔粘膜における IL-29 の役割について検討した。ヒト歯肉由来ケラチノサイト(GK)において、IL-28RA は遺伝子レベルおよびタンパクレベルで発現しており、IL-29 濃度依存的に STAT1 がリン酸化される事を明らかにした。ヒト口腔粘膜上皮において、*in situ* hybridization 法を用い、基底細胞層に IL-28RA mRNA 陽性細胞が存在する事を確認した。GK において、IL-29 刺激により IL-6、IL-8 等の炎症性サイトカインおよび I 型 IFN である IFN- α mRNA は発現誘導されず、さらに IL-29 誘導性 RIG-I 発現上昇は STAT1 阻害剤により著しく抑制された。また、IL-29 の前処理により RIG-I アゴニストである 3pRNA 誘導性 IFN- α mRNA 発現が増強された。IL-29 が口腔粘膜における抗ウイルス活性を、RIG-I 発現誘導を介し増強し得ることが示唆された。これら結果から口腔粘膜を介するウイルス性疾患および口腔粘膜におけるウイルス感染に起因した良性・悪性疾患に対する新たな予防・治療法を確立するための基盤構築を目指す。

2. 加齢および自己免疫疾患に起因する口腔乾燥症における老化関連 T 細胞の役割解明

高齢化が進む日本において、口腔機能低下やオーラルフレイルの予防・改善が歯科医療に求められており、我々は加齢または自己免疫疾患に伴う口腔乾燥症の病態解明や治療法開発に焦点を絞り研究を進めている臨床研究から、口腔乾燥症患者は 50-60 歳代女性に多い事が知られているが、免疫老化、唾液腺実質の細胞老化、およびエストロゲンシグナルが口腔乾燥症の病態形成におよぼす影響は明らかになっていない。老齢マウスを用いた解析結果から、雄と比較し、雌の老齢マウス唾液腺において、集積する B リンパ球の割合が大きく、また細胞数も多い事を見出している。我々は老齢マウス唾液腺において SA-T 細胞が集積する事を確認し、またその集積は雌老齢マウスで顕著である事も明らかにした。この性差による集積割合および数の違いは、エストロゲンシグナルの減少により、唾液腺上皮細胞から、B 細胞や SA-T 細胞の集積を促進する物質の発現が上昇する事に起因する事を示す結果も得られている。これら研究成果をもとに、口腔乾燥症の予防・治療法開発を進めていく予定である。

研究業績（口腔疾患研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Tada H, Nishioka T, Takase A, Numazaki K, Bando K, Matsushita K
Porphyromonas gingivalis induces the production of IL-31 by human mast cells,
resulting in dysfunction of the gingival epithelial barrier.
Cell Microbiol, 21(3):e12972, 2018.

Yamada K, Matsushita K, Jingshu W, Kanekura T
Topical Glucose Induces Claudin-1 and Filaggrin Expression in a Mouse Model
of Atopic Dermatitis and in Keratinocyte Culture, Exerting Anti-inflammatory
Effects by Repairing Skin Barrier Function.
Acta Derm Venereol, 98(1):19-25, 2018.

Nakamoto M, Shuto E, Nakamoto A, Hata A, Aki N, Shikama Y, Bando Y,
Ichihara T, Minamigawa T, Tamura A, Kuwamura Y, Funaki M, Sakai T
Soy products and soy isoflavones intake associations with allergic diseases in
Japanese workers: rhinitis, dermatitis and asthma.
Asia Pac J Clin Nutr, 27(6):1277-1285, 2018.

Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Morishita S, Ohara Y, Eda Hiro A, Murakami M,
Shimada H, Kikutani T, Suzuki T
Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in elderly
people.
Geriatr Gerontol Int, 18(5):790-798, 2018.

Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Watanabe Y, Fujiwara Y, Ihara K, Obuchi
S
Comparison of body composition and physical and cognitive function between
older Japanese adults with no diabetes, prediabetes and diabetes: A
cross-sectional study in community-dwelling Japanese older people.
Geriatr Gerontol Int, 18(7):1031-1037, 2018.

Murakami M, Watanabe Y, Edahiro A, Ohara Y, Obuchi S, Kawai H, Kim H, Fujiwara Y, Ihara K, Murakami M, Hirano H
Factors related to dissociation between objective and subjective masticatory function in Japanese community-dwelling elderly adults.
J Oral Rehabil, 45(8):598-604, 2018.

Umeki K, Watanabe Y, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Yoshida H, Obuchi S, Kawai H, Murakami M, Takagi D, Ihara K, Igarashi K, Ito M, Kawai Y
The relationship between masseter muscle thickness and appendicular skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling elders: a cross-sectional study.
Arch Gerontol Geriatr, 78:18-22, 2018.

Horibe Y, Watanabe Y, Hirano H, Edahiro A, Ishizaki K, Ueda T, Sakurai K
Relationship between masticatory function and frailty in community-dwelling Japanese elderly.
Aging Clin Exp Res, 30(9):1093-1099, 2018.

Nishihara K, Kawai H, Kera T, Hirano H, Watanabe Y, Fujiwara Y, Ihara K, Kim H, Tanaka M, Obuchi S
Correlation of physical function with the thickness of multiple muscles of the quadriceps femoris in community-dwelling elderly individuals.
Clinical Interventions in Aging, 10;13:1945-1951, 2018.

Horibe Y, Ueda T, Watanabe Y, Motokawa K, Edahiro A, Hirano H, Shirobe M, Ogami K, Kawai H, Obuchi S, Kim H, Sakurai K
A 2-year longitudinal study of the relationship between masticatory function and progression to frailty or pre-frailty among community-dwelling Japanese aged 65 and older.
J Oral Rehabil, 45(11):864-870, 2018.

Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, Furuya H, Tsuji T, Akishita M, Iijima K
Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 10;73(12):1661-1667, 2018.

Minakuchi S, Tsuga K, Ikebe K, Ueda T, Tamura F, Nagao K, Furuya J, Matsuo K, Yamamoto K, Kanazawa M, Watanabe Y, Hirano H, Kikutani T, Sakurai K
Oral hypofunction in the older population: Position paper of the Japanese Society of Gerodontology in 2016.

Gerodontology, 35(4):317-324, 2018.

Yamamoto K, Ota M, Minematsu A, Motokawa K, Yokoyama Y, Yano T, Watanabe Y, Yoshizaki T

Association between adherence to the Japanese Food Guide Spinning Top and sleep quality in college students.

Nutrients, 16;10(12), 2018.

Sakurai R, Kawai H, Suzuki H, Ogawa S, Kim, H, Watanabe Y, Hirano H, Ihara K, Obuchi S, Fujiwara Y

An epidemiological study of the risk factors of bicyclerelated falls among Japanese older adults.

J Epidemiol, 2018.

Igarashi K, Watanabe Y, Kugimiya Y, Shirobe M, Edahiro A, Kaneda K, Hasegawa Y, Ito M, Hirano H, Sakurai K, Ono T, Inagaki H, Awata S, Kawai Y
Validity of a visual scoring method using gummy jelly for evaluating chewing efficiency in a large-scale epidemiological survey.

J Oral Rehabil, Volume 46, Issue 5, 2018.

Mikami Y, Watanabe Y, Edahiro A, Motokawa K, Shirobe M, Yasuda J, Murakami M, Murakami K, Taniguchi Y, Furuya J, Hirano H

Relationship between mortality and Council of Nutrition Appetite Questionnaire scores in Japanese nursing home residents.

Nutrition, 57:40-45, 2018.

Kera T, Kawai H, Hirano H, Kojima M, Watanabe Y, Motokawa K, Fujiwara Y, Ihara K, Kim H, Obuchi S

Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow.

J Am Med Dir Assoc, pii:S1525-8610(18)30720-5, 2018.

Kugimiya Y, Ueda T, Watanabe Y, Takano T, Edahiro A, Awata S, Sakurai K
Relationship between Mild Cognitive Decline and Oral Motor Functions in
Metropolitan Community-Dwelling Older Japanese: The Takashimadaira Study.
Arch Gerontol Geriatr, 16;81:53-58, 2018.

Taniguchi Y, Watanabe Y, Osuka Y, Kitamura A, Seino S, Kim H, Kawai H,
Sakurai R, Inagaki H, Awata S, Shinkai S
Characteristics for Gait Parameters of Community-Dwelling Elderly Japanese
with Lower Cognitive Function.
PLoS One, 27;14(3):e0212646, 2019.

Sakurai R, Kawai H, Suzuki H, Kim H, Watanabe Y, Hirano H, Ihara K, Obuchi S,
Fujiwara Y
Poor social network, not living alone, is associated with incidence of adverse
health outcomes in older adults.
JAMDA, S1525-8610(19)30247-6, 2019.

Igarashi K, Watanabe Y, Kawai H, Motokawa K, UMeki K, Ito M, Kera T, Kojima
M, Ihara K, Fujiwara Y, Kim H, Obuchi S, Hirano H, Kawai Y
Relationship between knee extension torque and occlusal force in
community-dwelling elderly individuals.
Journal of Oral Science, in press.

Sakamoto M, Watanabe Y, Edahiro A, Motokawa K, Shirobe M, Hirano H, Ito K,
Kanehisa Y, Yamada R, Yoshihara A
Self-feeding ability is a predictor of mortality in Japanese nursing -home
residents: A two-year longitudinal study.
Journal of Nutritional Health and Aging, in press.

Suma S, Naito M, Wakai K, Naito T, Kojima M, Umemura O, Yokota M, Hanada
N, Kawamura T
Tooth loss and pneumonia mortality : A cohort study of Japanese dentists.
PLoS One, 13(4):e0195813, 2018.

Suma S, Watanabe Y, Hirano H, Kimura A, Edahiro A, Awata S, Yamashita Y,
Matsushita K, Arai H, Sakurai T

Factors affecting the appetites of persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

Geriatr Gerontol Int, 18(8):1236-1243, 2018.

Yatabe N, Takeuchi K, Izumi M, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Suma S, Kageyama S, Ganaha S, Tohara H, Yamashita Y

Decreased cognitive function is associated with dysphagia risk in nursing home older residents.

Gerodontology, 35(4):376-381, 2018.

Takeuchi K, Matsumoto K, Furuta M, Fukuyama S, Takeshita T, Ogata H, Suma S, Shibata Y, Shimazaki Y, Ninomiya T, Nakanishi Y, Inoue H, Yamashita Y

Periodontal status and lung function decline in the community : the Hisayama study.

Scientific Reports, 8;13354, 2018.

矢田部尚子、古田美智子、竹内研時、須磨紫乃、湊田慎也、山本龍生、山下喜久

歯周疾患検診の推定受診率の推移とその地域差に関する検討。

口腔衛生学会雑誌, 68 巻 2 号, p92-100, 2018.

2. 総説

Furukawa M, Yamada M, Matsushita K

How to prevent gingival irritation in-office bleaching ?

Journal of Dental Health, Oral Disorders & Therapy, 9(5) : 347-348, 2018.

Shikama Y

Free fatty acids may be involved in the pathogenesis of oral-related and cardiovascular diseases.

J Oral Biosci, 60(3):65-69, 2018.

Suma S, Furuta M, Yamashita Y, Matsushita K

Aging, Mastication, and Malnutrition and their Associations with Cognitive Disorder: Evidence from Epidemiological Data.

Current Oral Health Reports, in press.

松下健二

お口の健康で生き生きと～歯周病ケアと嚥下機能向上の重要性.
心とからだのオアシス, 第 12 巻第 4 号 : 19-21, 2019.

松下健二

歯周病とアルツハイマー病の関連性 ～お口からはじめる認知症予防～
認知症と口腔衛生, p23-34, 2019.

渡邊裕

オーラルフレイルへの対策を考える.
全国大学歯科衛生士教育協議会雑誌, 7, p9-12 2018.

渡邊裕、山根源之、草間幹夫、久保田英朗【編集委員】片倉 朗、北川善政、里村一人
老年者、障害者への対応.
口腔内科学, p43-53, 2018.

渡邊裕

トータルケアをめざしたフレイル診療 オーラルフレイルとは.
Modern Physician, 38 (5) : 454-458, 2018.

渡邊裕

オーラルフレイル.
CLINICAL REHABILITATION, 27 (7) : 714-717, 2018.

渡邊裕、櫻井薫、佐藤裕二

健康寿命延伸に寄与する老年歯科医療 多職種との連携をふまえて.
高齢者の現状と近未来, p2-27, 2018.

渡邊裕 (著分担)

第 14 章口腔機能向上.
介護予防運動指導員養成講座テキスト, p508-570, 2018.

渡邊裕 (著分担)

第 14 章口腔機能向上.
介護予防主任運動指導員用介護予防運動指導員養成講座指導要項,

p190-201, 2018.

渡邊裕

オーラルフレイルを知っていますか.

月刊 糖尿病ライフ, 58 (8) : 10-11, 2018.

渡邊裕

【高齢者の口腔機能-オーラルフレイル-】 臨床に役立つ Q&A オーラルフレイル改善プログラムについて教えてください.

Geriatric Medicine(0387-1088), 56 巻 8 号 : 773-776, 2018.

渡邊裕

【高齢者の口腔機能-オーラルフレイル-】 高齢者の口腔機能およびオーラルフレイルに関する現状と今後の展開.

Geriatric Medicine(0387-1088), 56 巻 8 号 : 711-714, 2018.

渡邊裕、一戸達也、石垣佳希、弘中祥司

日本歯科医学会が選出 医科歯科連携に役立つキーワード 200.

クインテッセンス出版, 2018.

渡邊裕

オーラルフレイル最前線・神奈川県における取り組み ～神奈川県口腔ケアによる健康寿命延伸事業オーラルフレイル改善プログラム介入調査について～
社会歯科学会雑誌, 10 (2) , p18-21 2018.

渡邊裕

口腔機能の向上と歯科保健の向上に向けて.

第 15 回フォーラム 8020 報告書, p40-47, 2018.

渡邊裕

基礎から学ぶオーラルフレイル まずはフレイルを知ろう！

デンタルハイジーン 2019 年 2 月号, 2019.

渡邊裕

基礎から学ぶオーラルフレイル オーラルフレイルとは.

デンタルハイジーン 2019 年 3 月号, 2019.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

松下健二

健康ニュース2018・第3回 「虫歯がなくても歯医者に行こう！」.
PHPからだスマイル8月増刊号, 127-9, 2018年6月18日発売.

松下健二

「百寿者」目標なら歯が命！最強「デンタルドック」のすすめ.
Dr. 週刊新潮, p160-163, 2019.

山田三良, 水上裕敬, 古川匡恵, 真鍋厚史

臨床に役立つすぐれモノ ナノハイブリッド充填用コンポジットレジン グレースフィル ゼロフロー グレースフィル ゼロフロー.

デンタルダイヤモンド, 43(634): 172-5, 2018.

5. 新聞・報道等

松下健二

東海テレビ「歯ッピーライフ」(インタビュー), 2018年11月27日, オーラルフレイルについて.

渡邊裕

ラジオNIKKEI, 医学講座, 2018年6月26日, オーラルフレイルへの対応.

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

松下健二

口腔細菌感染と認知症.

シンポジウム 21「口腔細菌叢から全身の健康を科学する」

第 18 回日本抗加齢学会総会 2018 年 5 月 26 日, 大阪

松下健二

歯周病とアルツハイマー病の関連性 ～口腔からはじめる認知症予防の可能性～

日本プライマリ・ケア連合学会 第 32 回近畿地方会 基調講演「人生 100 年時代の医療連携 ～未病と戦う連携とは？～」, 2018 年 12 月 2 日, 京都

渡邊裕

オーラルフレイルの疫学.

シンポジウム 27 「オーラルフレイルを理解する」

第 18 回日本抗加齢学会総会, 2018 年 5 月 27 日, 大阪

2. 国際学会発表

Yamada K, Matsushita K, wang J, Kanekura T

Induction of Keratin 1 and keratin 10 Expression by Topical Glucose in a Mouse Model of Atopic Dermatitis and in Keratinocyte Culture: A Possible Role of Glucose in Skin Barrier Repair.

International Investigative Dermatology 2018, May 16-19, 2018, Florida, USA.

Ukita M, Matsushita K, Tamura M, Yamaguchi T

Histone methylation involved in temporomandibular joint osteoarthritis.

29th Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Annual Scientific Meeting, September 2-5, 2018, Queenstown, New Zealand.

Ukita M, Matsushita K, Tamura M, Yamaguchi T

Histone methylation involved in temporomandibular joint osteoarthritis in aged mice.

The 66th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, Nov 17, 2018, Sapporo, Japan

Motokawa K, Eda Hiro A, Shirobe M, Hirano H, Watanabe Y

Examination concerning indicators for body composition and nutritional status in each category of clinical dementia rating among older people with Alzheimer's disease.

The 7th Asian Congress of Dietetics, July 6–8, 2018, Hong Kong.

Watanabe Y, Motokawa K, Shirobe M, Edahiro A, Ogawa M, Ura C, Inagaki H, Kim H, Shinkai S, Awata S

Relationship between Sleep Efficiency and Appetite in Elderly Residents of Metropolitan Japan.

The 9th Congress of Asian Sleep Research Society, July 11-13, 2018, Sapporo.

Nakajima J, Sakamoto M, Watanabe Y, Edahiro A, Motokawa K, Shirobe M, Hirano H, Ito K, Kanehisa Y, Yamada R, Yoshihara A

Relationship between mortality rate and self-feeding ability in Japanese nursing-home residents.

Japan-Korea Joint Symposium, Sep 7, 2018, Miyagi.

Chiba Y, Ohhashi N, Watanabe Y, Motohashi Y, Tohara H, Nohara K, Nakayama S, Nakayama S

Practice for Dysphagic Patients following Cardiac Operation: Literature Review.

Japan-Korea Joint Symposium, Sep 7, 2018, Miyagi.

Motokawa K, Edahiro A, Shirobe M, Hirano H, Obuchi S, Kawai H, Watanabe Y

Relationship between frailty severity and dietary variety among older adults.

4th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 20-21, 2018, Dalian China.

Yamamoto K, Motokawa K, Yoshizaki T, Yano T, Watanabe Y

Causal association between diet quality and quality of sleep in an urban-dwelling elderly population using path analysis.

4th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia, Oct 20-21, 2018, Dalian China.

Osuka Y, Kim H, Kojima N, Watanabe Y, Inagaki H, Awata S, Shinkai S

Stepping Trail Making Test Is Associated With Global Cognitive Function: A Concurrent Validity Study.

The Gerontological Society of America 2018 Annual Scientific Meeting, Nov 14-18, 2018, Boston, USA.

Fujiwara Y, Suzuki H, Ogawa S, Kawai H, Hirano H, Watanabe Y, Ihara K, Obuchi S

Two-Year Change in Montreal Cognitive Assessment and Related Predictors in Community-Dwelling Elderly.

The Gerontological Society of America 2018 Annual Scientific Meeting, Nov 14-18, 2018, Boston, USA.

Nishimoto M, Tanaka T, Hirano H, Kikutani T, Watanabe Y, Ohara Y, Huruya H, Iijima K

Health Literacy and Oral Health Behaviors Decrease the Risk of Oral Frailty in Japanese Elderly.

The Gerontological Society of America 2018 Annual Scientific Meeting, Nov 14-18, 2018, Boston, USA.

Sakurai R, Inagaki H, Tokumaru A, Sakurai K, Kitamura A, Watanabe Y, Shinkai S, Awata S

White matter hyperintensities and gait impairment among older adults with and without cognitive impairment.

The Gerontological Society of America 2018 Annual Scientific Meeting, Nov 14-18, 2018, Boston, USA.

Yamamoto K, Motokawa K, Yoshizaki T, Yano T, Watanabe Y

Association between dietary variety and depressive symptoms in urban-dwelling elderly.

The 42nd NSA Annual Scientific Meeting, Nov 27-30, 2018, Canberra, Australia.

3. 国内学会発表

浮田万由美、松下健二、田村正人、山口泰彦

ヒストンメチル化は変形性顎関節症に関与する。

第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 2018 年 9 月 7 日, 福岡

多田浩之、沼崎研人、西岡貴志、松下健二、菅原俊二

P. gingivalis 感染によりマスト細胞から産生された IL-31 は claudin-1 発現抑制を介して歯肉上皮バリア破綻を誘導する。

第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 2018 年 9 月 7 日, 福岡

四釜洋介

加齢および脂質代謝異常によるドライマウス発症機序とその病態解明。

第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 2018 年 9 月 7 日, 福岡

石山莉奈、松下健二、根本英二、多田浩之

Fusobacterium nucleatum によるマスト細胞からの extracellular traps 産生誘導.

第 61 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2018 年 10 月 25~26 日, 大阪

米満由奈帆、松下健二、根本英二、多田浩之

Neutrophil extracellular traps によるヒト血管内皮細胞の ICAM-1 発現誘導.

第 61 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2018 年 10 月 25~26 日, 大阪

四釜洋介、黒澤実愛、山田（古川）匡恵、松下健二

口腔粘膜における IL-29 の抗真菌および抗ウイルス作用：臨床応用の可能性.

第 61 回秋季日本歯周病学会学術大会, 2018 年 10 月 26 日, 大阪

多田浩之、西岡貴志、根本英二、松下健二

Porphyromonas gingivalis によるマスト細胞由来 interleukin-31 を介した歯肉上皮細胞の claudin-1 ダウンレギュレーション作用.

第 149 回日本歯科保存学会秋季学術大会, 2018 年 11 月 1~2 日, 京都

庵原耕一郎、松下健二、中島美砂子

ナノバブルの辺縁性歯周炎治療への応用.

第 149 回日本歯科保存学会秋季学術大会, 2018 年 11 月 1~2 日, 京都

四釜洋介、黒澤実愛、松下健二

IL-29 は口腔粘膜上皮細胞において RIG-I 発現誘導を介し抗ウイルス活性を増強する.

第 24 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2018 年 12 月 1 日, 横浜

多田浩之、西岡貴志、松下健二

歯周病原細菌によるヒトマスト細胞からの細胞外トラップ産生と炎症誘導.

第 24 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2018 年 12 月 1 日, 横浜

渡邊裕

高齢者の食欲とオーラルフレイル.

第 2 回日本老年薬学会学術大会, 2018 年 5 月 13 日, 東京.

岩佐康行、須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、山下喜久

施設高齢者における現在歯数に関連する因子の検討.

第 67 回日本口腔衛生学会・総会, 2018 年 5 月 20 日, 札幌

田中照彦、竹内研時、古田美智子、須磨紫乃、竹下徹、嶋崎義浩、品川隆、山下喜久.

メタボリックシンドロームの発症と歯科健診受診との関連: 5 年間の後ろ向きコホート研究.

第 67 回日本口腔衛生学会・総会, 2018 年 5 月 19 日, 札幌

須磨紫乃、古田美智子、竹内研時、竹下徹、柴田幸江、嶋崎義浩、二宮利治、山下喜久

地域在住高齢者における咀嚼機能と低栄養の関連性の男女差の検討.

第 67 回日本口腔衛生学会・総会, 2018 年 5 月 19 日, 札幌

渡邊裕

高齢者の食欲とオーラルフレイル.

第 2 回日本老年薬学会学術大会, 2018 年 5 月 13 日, 東京.

田中友規、平野浩彦、渡邊裕、菊谷武、中條和子、佐藤哲郎、鈴木駿介、秋下雅弘、飯島勝矢

オーラルフレイル簡易スクリーニング法の開発: マルチ観察データによる外的妥当性検証.

第 60 回日本老年医学学術集会, 2018 年 6 月 14-16 日, 京都.

金憲経、栗田主一、渡邊裕、小島成実、大須賀洋祐、本川佳子、稲垣宏樹、佐久間尚子、枝広あや子、新開省二

大都市部在住高齢者における認知的フレイルの特徴と関連要因.

第 60 回日本老年医学学術集会, 2018 年 6 月 14-16 日, 京都.

江尻愛美、河合恒、藤原佳典、平野浩彦、井原一成、小島基永、渡邊裕、大淵修一.

地域在住高齢者における高次生活機能の低下とフレイル.

第 60 回日本老年医学学術集会, 2018 年 6 月 14-16 日, 京都.

鈴木宏幸、河合恒、小川将、桜井良太、平野浩彦、金憲経、井原一成、渡邊裕、大淵修一、藤原佳典.

地域高齢者における MoCA-J の反復効果—6 年の縦断追跡による検討.

第 60 回日本老年医学学術集会, 2018 年 6 月 14-16 日, 京都.

渡邊裕

地域連携 Nutrition Support Team で対応した高齢摂食嚥下障害患者の 1 例.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

國竹洋輔、遠藤茂雄、隅田秀樹、足立融、渡邊裕、金田恒、小野高裕
鳥取県後期高齢者歯科健診受診者の口腔機能低下の実態と関連因子の検討.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

古屋裕康、石黒幸枝、久保山裕子、本川佳子、渡邊裕、田村文誉、菊谷武
通所介護および通所リハビリテーション施設での新たな食支援モデルの検討.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

松尾浩一郎、渡邊裕、小正裕、片倉朗、河相安彦、藤井 航、吉川 峰加、中川 量
晴、羽村 章
日本老年歯科医学会専門医制度に関する意識調査.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

松原ちあき、古屋純一、尾花三千代、白部麻樹、高橋知佳、枝広あや子、本橋
佳子、本川佳子、中島純子、平野浩彦、渡邊裕
唾液中潜血を指標とした歯周疾患の重症度に影響する要因の検討.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

釘宮嘉浩、渡邊裕、本川佳子、白部麻樹、枝広あや子、平野浩彦、堀部耕広、
高野智史、上田貴之、櫻井薫
大都市部在住高齢者の認知機能軽度低下に関連する口腔機能の検討.
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

星野大地、渡邊裕、本川佳子、白部麻樹、枝広あや子、本橋佳子、高橋知佳、
平野浩彦、村上浩史、弘中祥司、丸岡靖史
介護老人福祉施設入所高齢者の摂食嚥下機能の簡易評価と死亡との関係—1 年
間の縦断調査—
日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

枝広あや子、小原由紀、白部麻樹、本川佳子、本橋佳子、伊藤加代子、渡部芳彦、渡邊裕、平野裕彦、田中弥生、安藤雄一

介護保険施設の経口摂取支援のプロセス評価による多職種連携の発展効果.

日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

小原由紀、白部麻樹、高橋知佳、本川佳子、本橋佳子、枝広あや子、平野浩彦、渡邊裕、大淵修一

高齢者の主観的口腔健康評価尺度の開発および信頼性・妥当性の検討.

日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

伊藤加代子、枝広あや子、渡部芳彦、小原由紀、本橋佳子、森下志穂、本川佳子、井上誠、渡邊裕、平野浩彦

介護保険施設利用者における口腔機能向上および栄養改善プログラムに関する質的研究.

日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

高橋知佳、小原由紀、白部麻樹、枝広あや子、村上正治、本橋佳子、本川佳子、中島純子、平野浩彦、渡邊裕

地域在住高齢者におけるオーラルフレイルに関連する因子の検討.

日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

白部麻樹、平野浩彦、枝広あや子、小原由紀、本橋佳子、森下志穂、本川佳子、村上正治、大淵修一、渡邊裕

終末期要介護高齢者の転帰と口腔状況との関係—特定地域悉皆調査に基づく検討—

日本老年歯科医学会第 29 回学術大会, 2018 年 6 月 21-23 日, 東京.

鈴木宏幸、佐久間尚子、稲垣宏樹、小川まどか、小川将、枝広あや子、宇良千秋、杉山美香、宮前史子、渡邊裕、栗田主一

大都市に暮らす高齢者の Trail Making Test の成績（その 1）高島平スタディ.

第 33 回日本老年精神医学会, 2018 年 6 月 29-30 日, 福島.

佐久間尚子、鈴木宏幸、稲垣宏樹、小川まどか、小川将、枝広あや子、宇良千秋、杉山美香、宮前史子、渡邊裕、栗田主一

大都市に暮らす高齢者の Trail Making Test の成績（その 2）高島平スタディ.

第 33 回日本老年精神医学会, 2018 年 6 月 29-30 日, 福島.

枝広あや子、稲垣宏樹、宇良千秋、岡村毅、小川まどか、佐久間尚子、杉山美香、新川祐利、宮前史子、鈴木宏幸、白部麻樹、本川佳子、渡邊裕、金憲経、栗田主一

大都市に暮らす高齢者の認知機能低下と身体・口腔機能低下との関連：高島平スタディ.

第 33 回日本老年精神医学会, 2018 年 6 月 29-30 日, 福島.

稲垣宏樹、宇良千秋、枝広あや子、岡村毅、小川まどか、佐久間尚子、杉山美香、鈴木宏幸、新川祐利、宮前史子、渡邊裕、金憲経、栗田主一

大都市に暮らす高齢者を対象とする生活実態調査の参加状況：高島平スタディ.

第 33 回日本老年精神医学会, 2018 年 6 月 29-30 日, 福島.

渡邊裕

人工呼吸器関連肺炎予防のための気管挿管患者の口腔ケア実践ガイドの活用、普及に向けて.

第 14 回クリティカルケア看護学会, 2018 年 6 月 30 日, 東京.

渡邊裕

術後肺炎を防ぐ～あなたの口腔ケアは肺炎を予防しているか～

第 14 回クリティカルケア看護学会, 2018 年 6 月 30 日, 東京.

山本かおり、本川佳子、横山友里、吉崎貴大、矢野友啓、新開省二、渡邊裕

大都市在住高齢者の食品摂取の多様性と睡眠状況との関連.

第 65 回日本栄養改善学会学術総会, 2018 年 9 月 3-5 日, 新潟.

渡邊裕

編集員会セミナー 臨床研究法と研究論文の作成について 臨床研究法と研究論文の作成について.

第 24 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 2018 年 9 月 8-9 日, 宮城.

渡邊裕

スキルアップセミナー1 診療報酬改定後の摂食嚥下リハビリテーションについて ー医科の立場からー[SS1-2]歯科に関連する 2018 年診療報酬, 介護報酬改定について.

第 24 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 2018 年 9 月 8-9 日, 宮城.

本川佳子、菊谷武、秋野憲一、田中弥生、枝広あや子、小城明子、藤谷順子、渡邊裕

摂食嚥下機能低下者への介護保険施設等における嚥下調整食の提供に関する実態調査.

第 24 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 2018 年 9 月 8-9 日, 宮城.

弘中早苗、白部麻樹、本橋佳子、枝広あや子、渡邊裕、平野浩彦、弘中祥司、柿木保明

要介護高齢者における死亡発生と摂食嚥下機能の関係.

第 24 回日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 2018 年 9 月 8-9 日, 宮城.

高橋知佳、小原由紀、白部麻樹、枝広あや子、本川佳子、平野浩彦、渡邊裕
オーラルフレイルの発現および身体的・精神的要因との関連性の検討.

日本歯科衛生学会第 13 回大会, 2018 年 9 月 16-17 日, 福岡.

白部麻樹、植田拓也、江尻愛美、伊藤久美子、安永正史、中村睦美、三木明子、平野浩彦、渡邊裕、大淵修一

地域の介護予防活動を促進するための東京都介護予防推進支援センターにおける歯科衛生士の役割.

日本歯科衛生学会第 13 回大会, 2018 年 9 月 16-17 日, 福岡.

桜井良太、河合恒、金憲経、鈴木宏幸、小川将、渡邊裕、平野浩彦、井原一成、大淵修一、藤原佳典

高齢者の独居は健康に有害か？—ソーシャルネットワークの多寡に着目した検討—

第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

植田拓也、江尻愛美、安永正史、河合恒、藤原佳典、渡邊裕、平野浩彦、伊藤久美子、白部麻樹、三木明子、大淵修一

地域づくりによる介護予防のアウトカム指標検討のための予備的研究.

第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

江尻愛美、河合恒、渡邊裕、平野浩彦、藤原佳典、井原一成、小島基永、大淵修一

地域在住高齢者における縦断調査の追跡の困難さは健康度と関連するか.

第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

高橋淳太、河合恒、鈴木宏幸、藤原佳典、渡邊裕、平野浩彦、金 憲経、井原一成、三木明子、大淵修一

タブレット型コンピュータを利用した認知機能検査の開発とその妥当性の検討.
第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

安永正史、江尻愛美、植田拓也、河合恒、伊藤久美子、白部麻樹、三木明子、藤原佳典、渡邊裕、平野浩彦、大淵修一

住民主体の通いの場に参加する地域高齢者の特徴.
第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

河合恒、江尻愛美、解良武士、渡邊裕、藤原佳典、平野浩彦、小島基永、中田晴美、大淵修一

住民協働の介護予防の推進が地域の健康度や社会関係資本に及ぼす影響.
第 77 回日本公衆衛生学会, 2018 年 10 月 24~26 日, 福島

渡邊裕、本川佳子、白部麻樹、弘中早苗、枝広あや子、平野浩彦

オーラルフレイルと口腔機能低下に関する今後の展望.

第 5 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2018 年 11 月 10~11 日, 東京

弘中早苗、白部麻樹、本川佳子、本橋佳子、枝広あや子、渡邊裕、平野浩彦、弘中祥司、足立融、小野高裕、柿木保明

後期高齢者歯科健診受診者のオーラルフレイルの実態と関連因子の検討.
第 5 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, 2018 年 11 月 10~11 日, 東京

渡邊裕

地域包括ケアにおける、かかりつけ歯科の役割について.

第 61 回福岡県西地区歯科医学会, 2019 年 2 月 3 日, 福岡

星野大地、渡邊裕、弘中祥司、丸岡靖史

重度要介護高齢者における簡易な摂食嚥下機能と死亡との関連.

第 28 回（一社）日本有病者歯科医療学会総会・学術大会, 2019 年 3 月 1~3 日, 千葉

4. その他、セミナー等

松下健二

老化・老年病の制御を志向した口腔ケアの新戦略.

九州大学歯学大学院特別集中講義「口腔ケアと先端技術」, 2018 年 11 月 7 日, 福岡

松下健二

歯周病で加速するアルツハイマー病 ～あなたのお口は大丈夫ですか～

平成 30 年度第 28 回群馬県歯科保健大会県民公開講座, 2018 年 11 月 10 日, 前橋

松下健二

口腔内の老化現象について（近年のトレンドと共同研究の進捗状況）.

第一三共ヘルスケア株式会社社内講演, 2018 年 11 月 21 日, 東京

松下健二

認知症 一超高齢社会を見据えて、今から始める予防策.

東京顕微鏡院市民講座「第 1 回認知症と口腔衛生」, 2018 年 11 月 28 日, 東京

松下健二

老化・老年病の制御を志向した口腔ケアの新戦略.

徳島大学歯学部大学院セミナー, 2018 年 12 月 4 日, 徳島

松下健二

老化・老年病対策を志向した新しい口腔ケアの考え方：特に歯周病制御による認知症対策について.

門司歯科医師会学術講演会, 2019 年 3 月 16 日, 北九州

渡邊裕

肺炎とたたかう！口腔ケア.

第 13 回口腔ケアセミナー, 医学の友社主催, 2018 年 4 月 15 日, 東京.

渡邊裕

オーラルフレイル対策を通じて健康寿命延伸を考える.

第 17 回北海道口腔ケアセミナー, 2018 年 5 月 12 日, 札幌.

渡邊裕

肺炎とたたかう！口腔ケア.

第 14 回口腔ケアセミナー, 2018 年 5 月 20 日, 神戸.

渡邊裕

オーラルフレイル改善プログラムについて.

口腔ケアによる健康寿命延伸事業, 2018 年 5 月 23 日, 神奈川.

渡邊裕

歯科は変わるのか？

トクヤマデンタル社内研修会, 2018 年 6 月 6 日, 茨木.

渡邊裕

介護予防における口腔機能と栄養.

東京都介護予防推進支援センター研修会, 2018 年 6 月 20 日, 東京.

渡邊裕

オーラルフレイル対策を通じて健康寿命延伸を考える.

足立区歯科医師会学術講演会, 2018 年 6 月 25 日, 東京.

渡邊裕

地域包括ケアにおける口腔機能低下予防の推進.

第 32 回都市高齢者の健康長寿医療研究会, 2018 年 6 月 28 日, 東京.

渡邊裕

健口体操とオーラルフレイルの改善.

神奈川県 8020 推進員研修, 2018 年 7 月 26 日, 神奈川.

渡邊裕

健康長寿のカギは口にある！

板橋区おとしより保健福祉センター講演会, 2018 年 7 月 26 日, 東京

渡邊裕

オーラルフレイル、口腔機能低下、摂食嚥下障害について パートⅡ.

東京都歯科衛生士会研修会, 2018 年 8 月 19 日, 東京.

渡邊裕

口腔機能低下症、オーラルフレイルを理解する.

府中市歯科医師会学術講演会, 2018 年 8 月 24 日, 東京.

渡邊裕

口腔機能向上.

介護予防主任指導員フォローアップ研修会, 2018 年 8 月 26 日, 東京.

渡邊裕

口腔機能向上.

介護予防主任指導員フォローアップ研修会, 2018 年 9 月 29 日, 東京.

渡邊裕

低栄養による要介護状態ならいたためのオーラルフレイ予防・改善対策について.
食力研修会, 2018 年 9 月 27 日, 神奈川.

渡邊裕

長寿は口から ～在宅要介護高齢者の食支援～

東京都栄養士会生涯教育実務研修会, 2018年10月21日, 東京

渡邊裕

口腔機能の低下の気づき ～オーラルフレイルって何？気づきと対処法～
H30府中市市民講座, 2018年11月2日, 東京

渡邊裕

歯科衛生士が行う口腔衛生管理（病棟を中心に）.

都立病院等歯科衛生士会研修会, 2018年11月14日, 東京

渡邊裕

診療所からはじめる「オーラルフレイル」「口腔機能低下症」の予防・改善対策.
神奈川県オーラルフレイル対応力研修会, 2018年11月18日, 神奈川

渡邊裕

口腔機能向上.

介護予防主任運動指導員研修, 2018年11月20日, 東京

渡邊裕

多摩平つながるヘルスケアシンポジウム.

UR都市機構, 2018年11月20日, 東京

渡邊裕

オーラルフレイルの予防.

ころばぬ先の健康体操サポーター登録者講座, 2018年11月26日, 東京

渡邊裕

オーラルフレイル対応プログラムと口腔機能低下症について.

小田原市歯科医師会, 2018年12月13日, 東京

渡邊裕

オーラルフレイル対策を通じて健康寿命延伸を考える.

岐阜県歯科医師会研修会, 2019年1月10日, 岐阜

渡邊裕

口腔機能向上.

神奈川県介護予防従事者研修会座, 2019年1月13日, 相模原

渡邊裕

オーラルフレイル口腔機能低下症を理解する.

愛知県歯科医師会研修会, 2019年1月27日, 名古屋

渡邊裕

口腔機能と食事で介護予防.

板橋区介護予防研修会, 2019年1月31日, 板橋

渡邊裕

多面性を持つフレイルへの対応.

H30 神奈川県在宅医療推進事業, 2019年1月31日, 小田原

渡邊裕

オーラルフレイル対策を通じて健康寿命延伸を考える.

渋谷区歯科医師会研修会, 2019年2月6日, 渋谷

渡邊裕

口腔機能の向上と口腔健康管理の推進に向けて～オーラルフレイル、口腔機能低下、摂食嚥下障害について～

各務原市歯科医師会研修会, 2019 年 2 月 7 日, 各務原

渡邊裕

診療所からはじめる「オーラルフレイル」「口腔機能低下症」の予防・改善対策.

神奈川県オーラルフレイル対応力研修会, 2019 年 2 月 10 日, 川崎

渡邊裕

口腔機能向上.

神奈川県介護予防従事者研修会座, 2019 年 2 月 11 日, 横浜

渡邊裕

歯・口腔の健康管理 第 16 期健康づくり中央セミナー.

全国老人クラブ連合会, 2019 年 2 月 21 日, 逗子

渡邊裕

知って得するオーラルフレイル・口腔機能低下症への対応.

浜松市歯科医師会研修会, 2019 年 2 月 24 日, 浜松

渡邊裕

口腔の健康を通して健康寿命延伸を考える.

東洋大学地域活性化研究所シンポジウム, 2019 年 2 月 25 日, 群馬

渡邊裕

オーラルフレイルと口腔機能低下症の診断と管理.

山梨県歯科医師会研修会, 2019 年 3 月 3 日, 甲府

渡邊裕

診療所からはじめる「オーラルフレイル」「口腔機能低下症」の予防・改善対策.

神奈川県オーラルフレイル対応力研修会, 2019 年 3 月 17 日, 鎌倉

渡邊裕

よく噛み、よく話し、よく笑い、健康寿命を延ばしましょう！

世田谷区民向け講演会(口腔介護講演会), 2019 年 3 月 17 日, 世田谷

渡邊裕

健康長寿社会の実現と口腔ケア.

平成 30 年度第 2 回埼玉県健康福祉セミナー, 2019 年 3 月 18 日, さいたま

渡邊裕

守ろう! 噛む力 防ごう! オーラルフレイル.

多摩市研修会, 2019 年 3 月 20 日, 多摩

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

松下健二 (分担) 10 万円 (総額 120 万円)

平成 30 年度科学研究助成事業 (基盤研究 C)

歯周病原細菌によるマスト細胞の IL-31 を基軸とした歯肉上皮バリア破綻機序の解明

四釜洋介 (代表) 130 万円 (総額 130 万円)

平成 30 年度科学研究助成事業 (基盤研究 C)

口腔粘膜における抗ウイルス自然免疫応答に対する IL-29 の役割とその臨床応用

黒澤実愛 (代表) 130 万円 (総額 130 万円)

平成 30 年度科学研究助成事業 (若手研究)

シェーグレン症候群モデルマウスでの女性ホルモン低下と加齢による疾患発症機序の解明

4. 財団、その他

山田（古川）匡恵（代表）100万円（総額100万円）

2018年度「山田養蜂場 みつばち研究助成基金」助成金

プロポリスを用いた口腔老化制御による口腔ケアの新戦略

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 杉本 昌隆

流動・研究開発研究員

三河 隆太

金 湘殷 坂本 明彦

亀井 優香

勝山 直哉(～8月)

特任研究員

川口 耕一郎

外来研究員

赤津 裕康

客員研究員

石神 昭人

島田 順一

本山 昇

保田 朋波流

徳永 暁憲

研究生

新井 聡 古茂田 かおり

森田 悠治 橋本 有弘

研究補助員・事務補助員

岡山美和子(～9月)

長坂 真有(～4月)

松井 直美 太田 祐子

山田あかね 近藤 麻衣

荒田 えり(～11月)

大西 恵子(5月～)

渡邊留美子(10月～)

村松 加代(～7月)

十鳥タ子 西島 里咲

(2) 平成 30 年度研究活動の概要

加齢に伴って生ずる心身の変化のメカニズムの解明を分子レベルで解明することをミッションとして代謝、免疫室長グループに部長グループを加えた3つのPIグループが細胞、組織、個体レベルでの基礎老化研究を势力的に推進した。部長グループはこれまで通り、加齢に伴う生体機能の低下のメカニズムに対しては高齢者の免疫応答能の低下に関わる免疫老化の要因としくみの解明に関する研究に加えて、今年度より細胞老化と老化恒常性維持に関する機序の解明と個体老化とのつながりに関する基礎研究を本格的に着手した。代謝研究室では唾液粘性物質であるムチンの老化による変化について解析を進めており、今年度は若齢マウスの顎下腺では検出されない分泌型シアロムチンが老化に伴った口腔乾燥症状の大きな特徴の一つとして知られる唾液粘性増加の一因となる可能性が示唆する事に成功している。一方、免疫研究室では老化細胞を排除したマウスでは、エラスターゼによる肺組織内の炎症、肺胞壁の崩壊や呼吸機能の低下は抑制されたこと、老化細胞特異的に細胞死を誘導させうる senolytic 薬を用いたモデルマウスでは、顕著な気腫病態の抑制を見いだしており、薬理学的な老化細胞のターゲッティングが有効である結果を見いだしている。

部長グループ：丸山光生、坂本明彦、亀井優香

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

老化に伴う免疫系の生体防御機能の低下が感染症をはじめとする高齢者を脅かす多くの疾患の罹患率や重篤化、予後とどのように関わっているのかを明らかにする事が健康長寿社会の実現に向けた喫緊の課題の一つになっている。私たちは免疫組織に特異的に発現するグアニンヌクレオチド交換因子のひとつである Zizimin2 /Dock11(Ziz2)とそのファミリーに着目してB細胞を中心としたT細胞依存的な獲得免疫系の老化機構の解明を進めている。これまでに腹腔に存在する B 細胞で、平常時の免疫グロブリン M (IgM) 抗体の供給源とされている B-1a 細胞で、加齢に伴って Ziz2 の発現が低下する事と細菌感染の一つである肺炎球菌の感染防御に関わる IgM 産生との関連について解析した。今年度は B 細胞の免疫応答メカニズムにおける Ziz2 の関与を引き続き解析した。Ziz2 が欠失した B 細胞を *in vitro* 刺激すると、B 細胞受容体の下流シグナルが亢進し、活性化マーカー CD86 の誘導が抑制され、T 細胞非依存的免疫応答では多糖抗原に対して抗原特異的な B-1b 細胞の増殖が抑制された。また、T 細胞依存的免疫応答として知られるタンパク質抗原に対しては、濾胞性ヘルパーT 細胞と濾胞性制御 T 細胞の分化がともに抑制され、IgG1 陽性の胚中心 B 細胞のうち抗原特異的な細胞の増殖が抑制され

る傾向を示した。いずれにせよ、これらの結果は、Ziz2 は 抗原特異的な B 細胞が選択的に増殖するのに重要なこと、さらに Ziz2 の発現が 18 ヶ月齢以後 B1-aB 細胞においても減少することを考え合わせると Ziz2 が老齢マウスにおける感染防御能の低下の一端に関与するのではないかと示唆される。

次に免疫能の改善も期待されるプロ、あるいはプレバイオティクス等の栄養介入によって老化関連疾患の発症や有病率が変化する要因について解析した。具体的には、乳酸菌パラカゼイの一種を長期摂取させたマウスでは小腸粘膜固有層における腸内細菌叢の改善、炎症を惹起させる CD4 陽性 T 細胞の抑制等のこれまでも見られた老化関連の変化のみならず、驚いたことに加齢に伴う網膜細胞の欠落にも抑制効果を示した。このことから、我々はこのパラカゼイ株は生理的的老化マウスにおける慢性炎症や加齢依存的な網膜細胞欠損の抑制に寄与したと考察している。

生体内の老化免疫細胞を *in vivo* で可視化し、かつ除去できる老化細胞可視化モデルマウスを新たに作出することで、個体老化に伴う免疫細胞の老化状態を定量的に測定し、それらを除去した後の個体や免疫機能への変化を解析し、免疫老化の分子メカニズムを解明したいとも考えている。

部長グループ：丸山光生、杉本昌隆、川口耕一郎、金 湘殷

個体老化における機能低下と炎症反応の分子機構に関する研究

分子、細胞レベルで細胞の分裂や増殖を指標に発展した細胞老化を中心とした老化研究の多くは *in vitro* の実験で明らかにされてきた。一方で私たちの体を構成する細胞単位での老化が組織・個体レベルの老化とどのように関連するのかは近年、個体老化を考察する上で注目される研究となっている。

老化した細胞が分泌する因子や血中など体内に存在する液性因子が組織や個体の老化を制御していること（SASP：細胞老化関連分泌現象）による老化制御が明らかになるにつれ、炎症反応の分子メカニズム、あるいはその改善につながる栄養介入を含めた代謝、生理機能解析に関する研究が注目されている。今年度も感染、損傷から保護するために必須なプロセスである炎症が加齢とともに慢性化するメカニズムについて、病原体侵入の第一のバリアと言われる皮膚の自然老化のメカニズムの解析を引き続き行ってきた。

加齢に伴って起こる身体の随所でみられる慢性炎症は個体老化との関連でも大変注目されているが、慢性炎症と皮膚の老化を結びつける詳細な分子機序に関してはまだ不明な点が多い。皮膚の老化研究においては、紫外線による老化（光老化）に関する研究は進んでいる一方で、自然加齢プロセスによる皮膚の変化（自然老化）についての研究は進んでいない。そこで、本研究

では、皮膚における慢性炎症と自然老化との関連を分子レベルで明らかにすることを目的として、若齢（6～8 週齢）及び老齢（24～25 ヶ月齢）C57/BL6N 雌マウスの皮膚を用いて解析した。

老齢マウス皮膚ではコラーゲン代謝の恒常性破綻による真皮層の菲薄化が観察されるとともに、ILs、TNF α 等の SASP 因子の発現量が顕著に上昇していた。また、老齢マウス皮膚では真皮層への炎症性細胞の浸潤が顕著に観察され、自然老化したマウスの皮膚においても炎症反応がみられることがわかった。さらに炎症反応の分子機序を明らかにするため、皮膚組織における ROS(Reactive Oxygen Species)の産生量を調べたところ、老齢マウス皮膚組織では ROS 産生量が上昇していた。さらに、マウス真皮線維芽細胞の初代培養を用いた実験から、真皮線維芽細胞においてミトコンドリア DNA 欠失が蓄積し、ミトコンドリア機能が低下したことによるレドックスバランスの破綻が、老齢マウス皮膚組織における ROS 産生量上昇の一因であることが考えられた。今後は、自然加齢マウスの皮膚を用いて、細胞レベルでの老化を可視化しつつ、加齢に伴って惹起される慢性炎症とその発生のより詳細なメカニズムの解析を進めることで抗炎症効果の解析を含む皮膚の自然老化のメカニズムの解析の解明を目指していく。

代謝研究室：山越貴水, 西島里咲, 村松加代

口腔乾燥症状の原因究明に関する基礎研究

唾液は口腔内だけでなく全身の機能に非常に重要な役割を果たしている。しかし、多くの高齢者において、唾液の分泌量の減少や唾液の粘性亢進が観察され、口腔内が乾燥する口腔乾燥症状を示す。口腔乾燥は口腔衛生状態を悪化させ虫歯や歯周病などの口腔疾患を生じさせるだけでなく、感染症や誤嚥性肺炎などの発症リスクを高め全身に影響を及ぼす。このため、口腔乾燥症状の原因を明らかにしていくことが高齢者の健康長寿を実現するうえで非常に重要である。

私達は、モデル動物としてマウスを用い、唾液を分泌する唾液腺の一つの顎下腺を研究対象として、唾液粘性物質であるムチンの老化による変化について解析を行った。ムチンは、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc)-Ser/Thr O-結合型オリゴ糖 (O-グリカン) を含む高グリコシル化された巨大な糖蛋白質で、その O-グリカンはムチン分子の約 80% を占めることから、O-グリカンは唾液粘液の主要な構成物質となっている。しかしながら、ムチンは高グリコシル化により、コア蛋白質は覆い隠され、かなりの不均一性を有するため、ムチン分析は困難な課題であった。この問題を克服するため、私達は、新しい膜電気泳動技

術の分子マトリクス電気泳動 (SMME) を用いて、ムチン分析を行った。その結果、老齢マウスの顎下腺において、若齢マウスの顎下腺では検出されない分泌型シアロムチンまたはシアリル化ムチン様分子の発現が認められた。また、このシアロムチンのシアロ糖鎖含有量の増加は、ノイラミニダーゼ活性の減少でなく、シアリルトランスフェラーゼ遺伝子の発現の増加によって生じる可能性を示唆する結果を得た (Arch. Oral Biol., 12(97), 52-58, (2019); Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom., 1867(1), 76-81, (2019))。シアル酸は比較的強い陰性電荷を帯びているため、水分子を保持し、ムチン粘度を増大させる傾向がある。

以上のことから、マウスの顎下腺において、老化に伴い産生されるシアロムチンは、口腔乾燥症状の大きな特徴の一つとして知られる唾液粘性増加の一因となる可能性が示唆された。

参考文献

Iida M., et al., Arch. Oral Biol., 12(97), 52-58, 2019.

Kameyama A., et al., Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom., 1867(1), 76-81, 2019.

免疫研究室：杉本昌隆、三河隆太

呼吸器の加齢性変化と疾患メカニズムに関する研究

ヒトを含む哺乳動物の細胞は、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。細胞老化は、古くから細胞自律的な癌抑制機構として機能することが知られていたが、近年ではさらに加齢に伴って組織中に蓄積する老化細胞が、組織の老化や加齢性疾患に関与することが明らかになりつつある。

細胞老化を起こした細胞は、増殖停止とともに SASP（senescence-associated secretory phenotype）と呼ばれる特異的な分泌表現型を示す。現在、SASP を介した老化細胞の細胞非自律的機能が加齢に伴う生体機能の変化に関与すると考えられている。

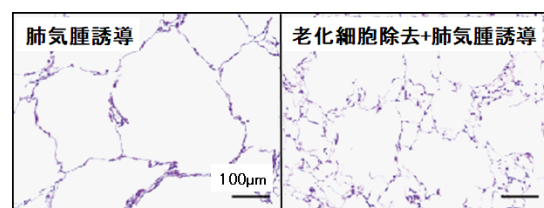
これまでに本研究室では、生体から特異的に老化細胞を排除可能なマウス（ARF-DTR マウス）を樹立し、呼吸器の加齢性変化に肺組織内に蓄積する老化細胞が重要な役割を持つことを報告した（参考文献）。

肺組織の老化は、他の組織同様に様々な疾患が生じるリスクを高めると考えられている。そこで本年度は、前年度から引き続き、エラストーゼ誘導性肺気腫のモデルを使用し、老化細胞が気腫病態の進行にどのような役割を持つのかについて解析を行った。

マウスにエラストーゼを吸入させ

ると、重篤な肺気腫が誘導され、呼吸機能の低下が見られたが、老化細胞を排除したマウスでは、エラストーゼによる肺組織内の炎症、肺胞壁の崩壊や呼吸機能の低下は顕著に抑制された（図）。本年度はさらに、老化細胞特異的に細胞死を誘導する活性を持つ senolytic 薬を肺気腫モデルマウスに投与し、薬理的な老化細胞のターゲットングが有効であるか検討を行った。その結果、senolytic 薬を投与したマウスでは顕著な気腫病態の抑制が見られた。以上の結果から、老化細胞が肺気腫の治療・予防に有効な創薬標的となり得ることが強く示唆された。

図. 老化細胞除去による肺気腫の抑制



参考文献

Hashimoto M, *et al.*, Elimination of p19^{ARF}-expressing cells enhances pulmonary function in mice. **JCI insight** 1: e88057. 2016.

研究業績（老化機構研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Iida M, Matsuno YK, Watanabe A, Maruyama M, Kameyama A, Yamakoshi K
A sialo-oligosaccharide-rich mucin-like molecule specifically detected in the
submandibular glands of aged mice.
Arch. Oral Biol., 12(97), 52-58, 2018.

Morita Y, Jounai K, Sakamoto A, Tomita Y, Sugihara Y, Suzuki H, Ohshio K,
Otake M, Fujiwara D, Kanauchi O, Maruyama M
Long-term intake of *Lactobacillus paracasei* KW3110 prevents age-related
chronic inflammation and retinal cell loss in physiologically aged mice.
Aging., 10(10)2723-2740, 2018.

Kameyama A, Yamakoshi K, Watanabe A
A rapid separation and characterization of mucins from mouse submandibular
glands by supported molecular matrix electrophoresis.
Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom., 1867(1), 76-81, 2019.

Mikawa R, Okuno A, Yoshimi T, Watanabe A, Maruyama M, Takikawa O
Partial Identification of Amyloid- β Degrading Activity in Human Serum
Nagoya J Med Sci. 2019 Feb; 81(1): 55-64

Sakamoto A, Kunou S, Shimada K, Tsunoda M, Aoki T, Iriyama C, Tomita A,
Nakamura S, Hayakawa F, Kiyoi H
Pyruvate secreted from patient-derived cancer-associated fibroblasts supports
survival of primary lymphoma cells.
Cancer Sci., 110:269–78, 2019.

Kawaguchi K, Kim SE, Sugiyama D, Sugimoto M, Maruyama M
Age-associated alterations in murine dermis through inflammatory response with
mitochondrial DNA deletions.
Geriatr Gerontol Int. 2019 *in press*.

Mikawa R, Suzuki Y, Baskoro Y, Kanayama K, Sugimoto K, Sato T, Sugimoto M
Elimination of p19^{ARF}-expressing cells protects against pulmonary emphysema in mice.

Aging Cell 30., e12827. 2018.

2. 総説

坂本 明彦、丸山 光生

基礎老化研究の最前線と健康長寿社会の取り組み.

加齢皮膚医学セミナー, 13(1) : 1-4, 2018

丸山 光生、柳澤 勝彦

基礎老化研究の国家戦略.

日本臨牀増刊号老年医学 上 基礎・臨床研究の最新動向, 76 (5) : 57-62, 2018

金 湘殷、丸山 光生

マウスマクロファージ細胞株を用いたリポ多糖 (LPS) 刺激におけるソヤフラボンHGの抗炎症効果.

大豆たん白質研究, 20 : 81-88, 2019

三河 隆太、杉本 昌隆

肺の老化メカニズムと肺気腫－細胞老化の視点から.

分子呼吸病, 23 : 1-4, 2019.

川岸 裕幸、三河 隆太、杉本 昌隆

細胞老化と組織老化.

日本臨牀, 76 巻 増刊号 5 : 114-118, 2018.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Sakamoto A, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M
Natural antibody immunity and immunosenescence
Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018,
Jeju, South Korea

Kim S, Kawaguchi K, Maruyama M
Potential anti-inflammation effect of water-soluble soybean isoflavones on a murine macrophage cell line and DSS-induced murine colitis model
Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018,
Jeju, South Korea

Miyamoto J, Nakatani A, Sutou A, Kamei Y, Maruyama M, Kimura I
Short-chain fatty acid receptors and aging-related energy metabolism regulation.
Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018,
Jeju, South Korea

Maruyama M
Summary Report in Aging Biology.
ICAH-NCGG symposium, May 11, 2018, Taipei.

Sugimoto M
Pathophysiological roles of cellular senescence in pulmonary diseases.
ICAH-NCGG symposium, May 10, 2018, Taipei.

坂本明彦、丸山光生
B細胞老化と免疫応答の加齢変化
第18回日本抗加齢医学会総会シンポジウム，2018年5月24日，大阪

Hayakawa T, Morimoto R, Kimura Y, Nagasaki M, Nagata M, Maruyama M, Motoyama N
SIRT1 regulates the expression of p21 during cellular senescence.

Metabolism and Aging Cell Symposia, Sep 23-25, 2018,
Sitges, Spain.

杉本 昌隆

呼吸器の老化・疾患における細胞老化の役割.

第 60 回歯科基礎医学会学術大会シンポジウム, 2018 年 9 月 7 日, 福岡

Sugimoto M

Cellular senescence in pulmonary aging and disease.

第 77 回日本癌学会学術総会シンポジウム, 2018 年 9 月 28 日, 大阪

杉本 昌隆

肺組織の老化と細胞老化.

第 18 回日本再生医療学会学術総会シンポジウム, 2019 年 3 月 26 日, 神戸

丸山 光生

免疫の老化: 感染防御と栄養介入の最前線.

第 139 回日本薬学会年会シンポジウム, 2019 年 3 月 21 日, 千葉

丸山 光生

基礎老化研究からみた感染、免疫、がん、そして炎症.

「感染・免疫・がん・炎症」シンポジウム, 2019 年 3 月 27 日, 札幌

2. 国際学会発表

Yamakoshi K, Iida M, Nishijima R, Kameyama A, Maruyama M

Bmi-1 controls cancer cell motility and invasion through the
glycosyltransferase C2GnT2.

International Cell Senescence Association, July 10, 2018, Montreal Canada.

Kawaguchi K, Kim Sang-Eun, Sugiyama D, Maruyama M

Age-associated alterations in murine skin via ROS/SASP axis with
mitochondrial DNA deletions.

Mechanisms of Aging, Oct 2, 2018, Cold Spring Harbor, NY

Kim Sang-Eun, Kawaguchi K, Kamei Y, Matsui N, Maruyama M

Remissive effect of dietary soybean isoflavones on DSS-induced murine
colitis model and validation of its impact on intestinal microbiome.

Mechanisms of Aging, Oct 2, 2018, Cold Spring Harbor, NY

Mikawa R, Sugimoto M

The therapeutic and preventive potential of targeting senescent cells in pulmonary emphysema.

Mechanism of Aging, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, October 2, 2018, New York

Kunou S, Shimada K, Hikita T, Aoki T, Sakamoto A, Hayakawa F, Oneyama C, Kiyoi H

Exosomes derived from cancer associated fibroblasts elicit survival and drug resistance of primary lymphoma cells.

60th ASH Annual Meeting. Dec 3, 2018, San Diego, CA, USA

3. 国内学会発表

丸山 光生、坂本 明彦

B細胞老化と免疫応答の加齢変化.

第18回日本抗加齢医学会総会, 2018年5月25日, 大阪

金 湘殷、丸山 光生

DSS誘導型マウス大腸炎におけるSoyaFlavone HGの抗炎症効果とその腸内細菌叢に及ぼす効果の解析.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年5月31日, 東京

Komoda K, Mikawa R, Sugimoto M

Senescence-dependent alveolar factor promotes metastatic lung cancer in mice.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年5月31日, 東京

Ogiso N, Muguruma K, Takano S, Tomita K, Yamaguchi K, Matsui N, Maruyama M

Search for definitive senescence biomarkers in naturally-aged mice.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年5月31日, 東京

Kim S, Maruyama M

Anti-inflammatory effect of water-soluble soy isoflavones on murine macrophage cells and murine colitis model.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年6月1日, 東京

Sakamoto A, Takaoka A, Maruyama M

Contribution of Zizimin2/3 to the age-related defect in B-1a cells as a source of anti-pneumococcal immunoglobulin M.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年6月2日, 東京

Kawaguchi K, Sugiyama D, Maruyama M

The analysis of molecular mechanisms underlying inflammatory reactions in chronological skin aging.

第41回日本基礎老化学会大会, 2018年6月2日, 東京

Iida M, Matsuno Y, Watanabe A, Maruyama M, Kameyama A, Yamakoshi K

A sialo-oligosaccharides rich mucin-like molecule is specifically detected in the submandibular glands of aged mice.

第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 2 日, 東京

久納 俊祐、島田 和之、疋田 智也、坂本 明彦、小根山 千歳、清井 仁
腫瘍微小環境由来エクソソームによるリンパ腫細胞の生存および薬剤耐性化.

第 77 回日本癌学会学術総会, 2018 年 9 月 28 日, 大阪

久納 俊祐、島田 和之、疋田 智也、青木 智広、坂本 明彦、

加藤 規利、早川 文彦、小根山 千歳、清井 仁

腫瘍関連線維芽細胞より分泌されるエクソソームは抗アポトーシス作用を介してゲムシタビン耐性をもたらす.

第 80 回日本血液学会学術集会, 2018 年 10 月 12 日, 大阪

Kawaguchi K, Kim SE, Maruyama M

Age-associated alterations in murine skin via ROS/SASP axis linked by mitochondrial DNA deletions.

第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 29 日, 横浜

三河 隆太、杉本 昌隆

肺気腫における老化細胞を標的とした治療と予防の可能性.

第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 29 日, 横浜

松井 直美、亀井 優香、小木曾 昇、丸山 光生

妊娠、授乳期マウスの持続的ストレスと SASP 因子の加齢変化に関する研究.

第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 29 日, 横浜

坂本 明彦、丸山 光生

Involvement of DOCK11 in B-cell responses against T cell-independent type 2 antigens.

第 45 回日本免疫学会学術集会, 2018 年 12 月 10 日, 福岡

4. その他、セミナー等

杉本 昌隆

呼吸器の老化・疾患における細胞老化の役割.

名古屋大学医学研究科基盤医学特論, 2018年5月18日, 名古屋

丸山 光生

老化における加齢変化と免疫機能.

第 2 1 回医食農連携プラットフォーム研究会, 2018 年 5 月 22 日, 東京

丸山 光生

基礎老化研究からみた高齢者の免疫と健康.

名古屋市立大学医療・保健学びなおし講座, 2018 年 6 月 7 日, 名古屋

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 30 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,

2018 年 6 月 23 日, 名古屋

川口 耕一郎

炎症反応を介した皮膚の加齢性変化の分子機構解析.

第3回NCGGサマリーサーチセミナー ポスター発表, 2018年8月9日, 大府

金 湘殷

Remissive effect of dietary soybean isoflavones on DSS-induced murine colitis model and validation of its impact on intestinal microbiome.

第3回NCGGサマリーサーチセミナー ポスター発表, 2018年8月9日, 大府

松井 直美

加齢育成動物の飼育レベルの向上をめざすストレスの加齢変化とSASPIに関する研究.

第3回NCGGサマリーサーチセミナー ポスター発表, 2018年8月9日 大府

古茂田 かおり

細胞老化は転移性肺癌を促進する.

第3回NCGGサマリーサーチセミナー ポスター発表, 2018年8月9日, 大府

丸山 光生

老化研究の最前線 (老化と免疫).

中部大学 老化基礎医科学 第9・10時限, 2018年10月25日, 春日井

杉本 昌隆

組織老化・疾患における細胞老化の役割.

長寿科学賞 (長寿科学振興財団), 2018年11月2日

丸山 光生

老化研究の最前線 (老化と免疫).

中部大学 老化基礎医科学 第9・10時限, 2018年11月1日, 春日井

丸山 光生

老化の研究の最前線. ~老化と免疫系の関わりについて~

あいちシルバーカレッジ講義, 2018年11月8日, 名古屋

丸山 光生

老化研究の最前線. ~老化と免疫系、栄養との関わりについて~

至学館大学 健康科学部栄養学科3年講義, 2018年11月20日, 大府

丸山 光生

健康寿命の延伸に向けた基礎老化研究の取組み.

~老化と免疫系、栄養との関わりについて~

鳥取大学 先端医学セミナー, 2018年11月22日, 鳥取

杉本 昌隆

Pathophysiological roles of cellular senescence in tissue aging and disease.

信州大学バイオメディカル研究所 特別セミナー, 2018年12月3日, 長野

丸山 光生

老化の研究の最前線. ~老化と免疫系の関わりについて~

あいちシルバーカレッジ講義, 2019年1月29日, 東海

丸山 光生

老化の研究の最前線. ~老化と免疫系の関わりについて~

あいちシルバーカレッジ講義, 2019年2月5日, 名古屋

丸山 光生

健康寿命の延伸を目指す基礎老化研究

～老化と免疫系、栄養との関わりについて～.

北里大学 2018 年度臨時理学部セミナー,

2019 年 2 月 7 日, 神奈川

亀井 優香

老化細胞可視化除去マウスの作製と免疫老化の生理的役割の解明.

平成 30 年度流動研究員発表会, 2019 年 2 月 22 日, 大府

坂本 明彦

B 細胞の免疫応答における Zizimin2 の関与.

平成 30 年度流動研究員発表会, 2019 年 2 月 22 日, 大府

丸山 光生

個体老化、組織老化につながる細胞老化メカニズムの解明を目指して.

秋田大学 基礎老化研究の最前線セミナー, 2019 年 3 月 14 日, 秋田

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

山越 貴水, (代表) 481 万円 (総額 481 万円)

学術研究助成基金助成金(基盤研究 C(一般))

糖鎖シグナルを介した発癌防御機構の解明.

杉本 昌隆, (代表) 80 万円 (総額 370 万円)

文部科学省科研費 基盤研究 (C)

細胞の老化に起因する肺組織の病態解明.

4. 財団、その他

杉本 昌隆, (代表) 200 万円

喫煙科学研究財団

喫煙病態における細胞老化の役割.

丸山光生 (分担) 254 万円/3 年目 (3 年総額 1, 523 万円)

IFOM (分子腫瘍学財団研究所)

Epigenetics of immune dysregulation in aging.

丸山光生 (代表) 36. 5 万円 (総額 36. 5 万円)

北海道大学一般共同研究

感染、炎症に関わる免疫系の加齢変化と個体老化における影響の解析

丸山光生 (代表) 500 万円 (総額 500 万円)

公益財団法人不二たん白質研究振興財団

大豆関連タンパク成分を利用した高齢者の免疫機能低下の分子機構の解明
に関する研究

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

磯部 智康

津川 陽司

特任研究員

伊藤 美由紀

実験補助員

金森久美子

（２）平成 29 年度研究活動の概要

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

請等の業務をこなし、これら共通実験も滞りなく行えるようになった。

また、機関内共同研究や、機関外共同研究も徐々にはじまった。

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

機関外共同研究としては東京工業大学小林教授との共同研究で、世界的に合成が難しいといわれるプロスタグランジン誘導体の合成を行っていたき、その解析を行っている。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、部長は平成 29 年度も東京医科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新規糖代謝制御シグナル

②認知症治療に関するデリバリー担体

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: 津川陽司、伊藤美由紀、今井剛

新規糖代謝制御シグナルに関する研究

要約；健康寿命の延伸・認知症に関わる因子として糖代謝は極めて重要である。糖代謝に最も重要なホルモンはインスリンである。そのため、インスリンの新規分泌促進機構について解析をおこなった。その結果新規因子 ATIS1 は β 細胞内、試験管内、マウス、糖尿病患者において重要な役割を果たしていた。

はじめに；健康寿命の延伸において、また、認知症における双方のキーパラメータとして、糖代謝が挙げられる。その糖代謝制御の中心的役割を果たすインスリンの分泌促進機構についての研究をおこなっている。

インスリンの分泌促進因子は数多く存在する。しかし、最も強力な促進物質の一つとしてアルギニンが知られている。アルギニンは準必須アミノ酸の一つで、基本的に食物から摂取する。そのため、まず野生型 C57BL6J マウスを摂食後、絶食させた。継時的に血中アミノ酸・糖・インスリン濃度の測定を行った。インスリン濃度は摂食直後を最大値として、減少曲線を描いた。糖は同様に減少したが、後半は糖新生により、減少が見られなかった。また、インスリンと同様の減少傾向を示したものはアルギニンのみであっ

た。他アミノ酸（特にインスリン分泌促進活性を有する）は全く異なった。そのため、摂食・絶食状態によるインスリン分泌制御因子としてアルギニンがアミノ酸・糖の中で最も有力であることが判明した。

アルギニンによるインスリン分泌促進は糖依存的であることが知られている。そのため、糖・アルギニンを除いた培地を作成し、培養インスリン分泌細胞を用いて糖・アルギニンのインスリン分泌制御活性を測定した。その結果、アルギニンによるインスリン分泌促進は糖依存的であったが、逆に糖によるインスリン分泌促進はアルギニン依存的であった。

インスリンの細胞内局在について解析したところ、アルギニンを培地から除くとインスリンは小胞体に集まることを見出した。培地にアルギニンを投与すると、秒単位でゴルジ体、分泌顆粒へ移動することが判明した。よって、アルギニンの受容体は小胞体中存在し、インスリンの小胞体局在活性を有すること、そしてアルギニンにより乖離して分泌することが考えられた。同アルギニン受容体を ATIS1 として、ATIS1 の精製・同定に成功した。
査読付き英文学術論文 2 報

老化制御研究部遺伝子治療研究室：中西章、磯部智康、金森久美子

認知症治療に関するデリバリー担体の開発研究

要約：アルツハイマー病に対する経口ワクチン担体作成のため腸管ウイルスを利用したベクターの作製に対する基盤研究を行った。

結果：下痢症ウイルスとして知られるノロウイルス、アストロウイルスは、腸管でのみ感染増殖する組織特異性の高い感染機構をもつ。同時に、ウイルス感染は細胞に対して様々なストレス応答を誘導し、その中の幾つかは神経変性疾患と共通するメカニズムが見いだされている。本年度はアストロウイルス感染に対しての細胞応答を中心に解析をすすめた。細胞内侵入後のアストロウイルスは小胞体近傍でウイルス RNA 増幅、ウイルス遺伝子発現、そしてウイルス粒子形成が起こる増殖中心を形成する。増殖中心の形成は細胞内のオルガネラ膜構造を大きく変え、今回の我々の研究から細胞への小胞体ストレス応答を誘導することが明らかになった。このストレス応答は、小胞体自体へのストレスからではなく、細胞内で増殖したウイルス RNA から形成される二重鎖 RNA に対する反応であること、そしてこの反応の結果、アポトーシス誘導に働く転写因子 CHOP が誘導され、カスパーゼの活

性化が起こることを明らかにした。カスパーゼの活性化はウイルスカプシド部分消化による粒子成熟そして粒子の細胞外放出を誘導することが知られているため、ウイルス感染による CHOP 誘導を阻害したところ、細胞外に放出されるウイルス粒子数が抑制されていた。以上の結果から、細胞のストレス応答を利用してウイルス自身の増殖に利用するアストロウイルスの感染増殖戦略を持つことを明らかにした。

また、アストロウイルス感染によるストレス応答が神経変性疾患に関わる細胞応答と類似した反応を誘導することも明らかにした。ストレス顆粒の形成は、mRNA からの翻訳を一時的に保留する細胞反応であり、神経変性疾患ではよく見られる細胞応答の一つである。アストロウイルス感染によりストレス顆粒形成も誘導されることを示し、そしてこの形成誘導は、ウイルス RNA 増殖の結果である 2 重鎖 RNA 形成によるものであることを明らかにした。この反応は小胞体ストレス応答とは関連するものであるが、ストレス顆粒形成を阻害剤で抑制してもウイルス増殖には効果が無いことも判明した。

研究業績（老化制御研究部）

I 論文発表

1 原著

Tsugawa Y, Hiramoto M, Imai T

Estrogen induces Estrogen Receptor α expression and hepatocyte proliferation in the late pregnancy.

Biochem Biophys Res Commun Volume 511, Issue 3, 9 April 2019, Pages 592-596.

Ando H, Sato T, Ito T, Yamamoto J, Sakamoto S, Nitta N, Asatsuma T, Shimizu N, Mizushima R, Aoki I, Imai T, Yamaguchi Y, Berk AJ, Handa H

Cereblon control of zebrafish brain size by regulation of neural stem cell proliferation

iScience in press

Tomoyasu Isobe, Shoichiro Tange, Hidetaka Tasaki, Kumiko Kanamori, Akiko Kato, Akira Nakanishi

Upregulation of CHOP participates in caspase activation and virus release in human astrovirus infected cells.

Journal of General Virology, In press.

2 総説

該当なし

3 著書、Chapters

中西 章

認知症治療薬の血液脳関門薬剤通過のメカニズムと評価

認知症の早期診断技術と進行抑制・予防へ向けた治療薬と機能性食品の開発（仮）
技術情報協会 In press

4 その他、新聞・報道等

テレビ愛知サンデージャーナル Jan27 若返り対策

テレビ朝日「ザワつく!金曜日」

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 (2014-2016)
Guest editor of Letters in Applied NanoBioScience
Marquis Who's Who Publication 2013, 2014, 2015, 2016

5 特許申請、取得状況
該当なし

II 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演
該当なし

2. 国際学会発表

Isobe T, Kanamori K, Nakanishi A

The induction of apoptosis by unfolded protein response is crucial for propagation of human astrovirus.

37th Annual Meeting of American Society for Virology (2018) July 16, College Park, MA, USA

3. 国内学会発表

磯部智康、田崎秀尚、金森久美子、中西章

アストロウイルス感染時の eIF2 α -ATF4 経路の活性化とその意義

日本ウイルス学会 第 66 回 京都 2018/10/29

4. その他、セミナー等
該当なし

III 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

中西 章（分担）140 万円

感染症実用化事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
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

中西 章（分担）160 万円

感染症実用化事業 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
下痢症ウイルスの病原性発現機構の解明及び新規治療薬・ワクチン等の開発に向けた研究

2. 厚生労働省

該当無し

3. 文部科学省

今井剛（分担）200 万円

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「機能性磁性ナノビーズ技術を基盤とする
難治性疾患におけるタンパク質分解機構の解明と新規治療法の開発」

中西 章（分担）160 万円

日本学術振興会 基盤研究（B）

ヒトノロウイルス感受性細胞の樹立とレセプターの探索

津川陽司(代表) 143 万円(総額 273 万円) 平成 28 年度

文部科学省科研費 若手

膵β細胞自己増殖のメカニズム解明に基づいた糖尿病治療の開発

4. 財団、その他

今井 剛（主任 330 万円、総額 380 万円）

長寿医療研究開発費 主任研究者、加齢に伴い減少する膵臓β細胞の再生因子（β
CGF）の同定

中西 章（代表）315.875 万円（総額 315.875 万円）

長寿医療研究開発費.

認知症治療用高分子薬剤における血液脳関門の透過性向上を目的とした基盤研究（28-23）

中西 章（分担） 30 万円(総額 237.5 万円)

長寿医療研究開発費.

高齢者における口腔内清浄度向上を目指したウィルスおよび細菌除去効果を有する含嗽剤の開発および臨床研究—ナノバブルの含嗽剤への応用（30-23

津川陽司(代表) 90 万(総額 90 万円)

平成 29 年度長寿医療研究開発費萌芽研究

長寿シグナル IGF による老化制御機構の解明

統合加齢神経科学研究部

(1) 構成員

部長 田口 明子

室長

神経内分泌学研究室 多田 敬典

流動研究員

田之頭 大輔

福井 裕介

臨床研修医

佐藤 駿介(教育研修部)

客員研究員

大澤 匡弘

(名古屋市立大学薬学部准教授)

研究生

今井 萌乃(～平成 30 年 9 月)

(金城学院大学薬学部 6 年)

研究補助員・事務補助員

丸山 めぐみ

黒岩 智恵美(平成 30 年 8 月～)

柏田 舞波(～平成 30 年 7 月)

竹井 喜美(～平成 30 年 6 月)

新村 美希

(2) 平成 30 年度研究活動の概要

本研究部は、平成 27 年 1 月に新設研究部として発足したが、研究部の配置場所の決定・準備・使用までに時間を要したため、当初 4 ヶ月間は、田口の前職場であり共同研究者である宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学講座(中里教授)で実験を実施した。同年 5 月に研究部の配置場所が決定され、さらに 6～8 月の実験室内の工事を経て、研究部のセットア

ップを開始した。その後、神経内分泌学室長、流動研究員、研究補助員、事務補助員が着任し、本格的に研究活動を開始した。

本研究部は、①, ②の課題について研究を展開している。H30 年度の主な研究成果は以下の通りである。

① 代謝調節経路の変容を指標とした糖尿病に因る認知機能障害誘導機構の解明(部長 田口明子)

糖尿病は、認知症の発症を促進する重要なリスク要因であることが明らかにされているが、我々は、認知機能障害を全身疾患と捉え、栄養内分泌代謝系と中枢神経系の相互作用の観点から糖尿病が、認知機能低下を誘導するメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行っている。代謝調節経路インスリンシグナルと認知機能の変化の関係を調べるため、異種の認知機能障害モデルを用いて研究を進めた。

② シナプス機能の加齢性変化に関する研究(神経内分泌学研究室長 多田敬典)

前職場であり昨年度まで追加実験を行っていた横浜市立大学医学部生理学教室で明らかにした新生児および脳発達期の社会的隔離がアクチン繊維関連にシナプス機能異常を導くという結果を基盤に、類似の変化が加齢によっても起こるか否かについて研究を行った。

部長グループ：田口明子、田之頭大輔、福井裕介、佐藤駿介、
丸山めぐみ、黒岩智恵美、柏田舞波、竹井喜美、
今井萌乃、大澤匡弘

代謝調節経路の変容を指標とした糖尿病に因る認知機能障害誘導機構の解明

糖尿病は、認知機能障害を誘導し、認知症の発症を促進する重要なリスク要因であることが国外および我が国の久山町研究をはじめとする臨床研究と疾患モデルを用いた解析から明らかになっている。本グループは、代謝調節経路インスリンシグナルの主要調節因子であるインスリン受容体基質（Insulin Receptor Substrates:IRSs）の中樞神経系および末梢組織における変化を指標として、糖尿病が、認知機能障害を誘導するメカニズムを明らかにすることを介して根本的な認知機能低下の分子機序に迫ることを目標としている。以下に本年度の主な研究成果を記す。

1). 脳 IRS1 活性化と認知機能障害の相関：アルツハイマー病（AD）患者死後脳で観察された IRS1 の特定残基のリン酸化と認知機能低下との相関について解析を行った。2 型糖尿病モデル動物が 6 ヶ月齢以降で記憶学習能の低下を呈する時、海馬における IRS1 の特定残基のリン酸化が連動する事に加え、この病態が、糖尿病の改善無しに糖尿病治療薬によって改善する時、IRS1 の異なる残基の活性化を伴うことを報告した（Tanokashira et al. FEBS Open Bio.2018）。さらに、加齢に伴う 2 型糖尿病の促進と共に記

憶学習能異常が継続悪化する時に活性化される IRS1 のリン酸化部位とは別に、加齢に伴い時期特異的に活性化する活性化部位があることを見出した。この結果を支持するものとして、老化に伴う認知機能低下にも、これらの海馬 IRS1 残基に老化特異的活性化部位を加えた複数の残基のリン酸化が連動することを明らかにした。一方、これらの IRS1 残基の活性化は、次世代型 AD モデルが認知機能低下を提示する事に先行して、正常な認知機能を保持する若齢期の海馬で惹起されている事を突き止めた（投稿中）。

2). エネルギー代謝恒常性と高次脳機能調節における IRS2 シグナルの機能：脳 IGF1R-IRS2 経路の欠損変異は、ヒト、マウス個体の寿命および神経変性疾患モデルに有益な効果を与えることが報告されていたが（Holzenberger et al. Nature 2003; Taguchi et al. Science 2007; 2008; Freude et al. FASEB J 2009; Killick R. et al. BBRC 2009; Cohen et al. Cell 2009; Sadagurski et al. JCI 2011; Stohr et al. Age 2013; Gontier et al. J neurosci 2015）、その効果は、臓器間相互作用に関与することを突き止めた（投稿中）。

シナプス機能の加齢性変化に関する研究

認知症の病態進行過程において、神経細胞シナプスの機能低下は脳萎縮に至る前に生じる初期の脳内変化として注目されている。

認知学習を司る神経ネットワークの形成にはシナプスを介した神経伝達が必要であることが知られている。我々はこれまでに、認知機能形成に関わる神経細胞シナプスにおいて、AMPA 型グルタミン酸受容体のシナプス膜表面移行性が重要な役割を担うことを明らかにしてきた。また AMPA 受容体のシナプス膜表面移行性の細胞内メカニズムの一端として、スパイン（シナプスを形成する棘状の隆起）内のアクチン線維が流動的に動くことによるシナプス可塑的変化が関与することを見出してきた。特にスパイン内のアクチン線維流動性には、アクチン脱重合因子コフィリンの非リン酸化状態による脱重合活性が必要であることを発見した（Sci Rep., 2017, PNAS, 2016）。興味深いことに認知症・アルツハイマー病死後脳の解析においても、コフィリン活性異常、アクチン制御異常が報告されており、本経路の認知症病態発症メカニズムへの関与が疑われた。

しかしながら加齢や認知症における、脳内コフィリン活性やスパイン内アクチン流動性の変動については十分

明らかにされておらず、老化した脳内でのコフィリンがシナプス機能および認知機能に対してどのような影響を及ぼすのか不明である。

シナプス機能の加齢性変化を分子レベルから理解するために、本年度は、加齢動物の脳内タンパク質を抽出し、コフィリンのリン酸化を指標としたスパイン内アクチン脱重合性の評価を試みた。またコフィリンのリン酸化レベルと、シナプス機能を反映するスパインの形態との関連性について検討を行った。次年度以降は、上記解析をもとに加齢動物におけるコフィリン経路のスパイン内での活性およびアクチン線維流動性とシナプス機能および認知機能との関連性について詳細な解析を進める予定である。

参考文献

Tada H. *et al.*, Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex. **Sci Rep.**, 7(1):8471, 2017.

Tada H. *et al.*, Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. **PNAS**, 113(45): E7097-E7105, 2016.

研究業績（統合加齢神経科学研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Abe H, Jitsuki S, Nakajima W, Murata Y, Jitsuki-Takahashi A, Katsuno Y, Tada H, Sano A, Suyama K, Mochizuki N, Komori T, Masuyama H, Okuda T, Goshima Y, Higo N, Takahashi T

CRMP2-binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage.

Science. 6;360(6384):50-57, 2018.

Tanokashira D, Kurata E, Fukuokaya W, Kawabe K, Takeuchi H, Kashiwada M, Nakazato M, Taguchi A

Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1.

FEBS Open Bio. 8(7):1104-1118, 2018.

Hishikawa N, Fukui Y, Takemoto M, Sato K, Shang J, Yamashita T, Ohta Y, Abe K

Clinical predictors of Alzheimer's disease progression.

Geriatr Gerontol Int. 18(6):929-936, 2018.

Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Shang J, Takemoto M, Ohta Y, Yamashita T, Abe K

Detecting spinal pyramidal tract of amyotrophic lateral sclerosis patients with diffusion tensor tractography.

Neurosci Res. 133:58-63, 2018.

Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Takemoto M, Yamashita T, Ohta Y, Abe K
A Unique Case with Oral Dyskinesia, Chorea, Ataxia, and Mild Cognitive Impairment with Caudate Atrophy and Characteristic Brain Calcifications.

Intern Med. 57(16):2399-2402, 2018.

Shang J, Yan H, Jiao Y, Ohta Y, Liu X, Li X, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Shi X, Huang Y, Feng T, Takemoto M, Sato K, Hishikawa N, Yamashita T, Abe K
Therapeutic Effects of Pretreatment with Tocovid on Oxidative Stress in Postischemic Mice Brain.
J Stroke Cerebrovasc Dis.27(8):2096-2105, 2018.

JiaoY, ShangJ, Ohta Y,Yan H,Liu X,Li X,Morihara R,NakanoY, FukuiY,Shi X,HuangY,Feng T,Takemoto M,SatoK,Hishikawa N,Yamashita T,Abe K
Neuroprotective Effects of Tocovid Pretreatment in a Mouse Stroke Model.
J Stroke Cerebrovasc Dis. 27(8):2166-2174 2018.

Feng T, Yamashita T, Zhai Y, Shang J, Nakano Y, Morihara R, Fukui Y, Hishikawa N, Ohta Y, Abe K
Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's disease pathology with the change of mitochondrial fission and fusion proteins expression in a novel mouse model.
Brain Res.1;1696:63-70. 2018.

Morihara R, Yamashita T, Liu X, Nakano Y, Fukui Y, Sato K, Ohta Y, Hishikawa N, Shang J, Abe K
Protective effect of a novel sigma-1 receptor agonist is associated with reduced endoplasmic reticulum stress in stroke male mice.
J Neurosci Res. 96(10):1707-1716. 2018.

Huang Y,Ohta Y,Shang J,Morihara R,Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Shi X,Feng T,Yamashita T,Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Suzuki E, Hasumi K, Abe K
Antineuroinflammatory Effect of SMTP-7 in Ischemic Mice.
J Stroke Cerebrovasc Dis. 27(11):3084-3094, 2018.

Shi X, Ohta Y, Shang J, Morihara R, Nakano Y, Fukui Y, Liu X, Feng T, Huang Y, Sato K, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Suzuki E, Hasumi K, Abe K
Neuroprotective effects of SMTP-44D in mice stroke model in relation to neurovascular unit and trophic coupling.
J Neurosci Res. 96(12):1887-1899, 2018.

田口明子、櫻井 孝

高齢者糖尿病におけるアルツハイマー病の発症機構と病態特性-脳インスリン

シグナル関与の可能性-

月刊糖尿病, 112, 10(7), P38-42, 2018.

2. 総説

Tanokashira D, Fukuokaya W, Taguchi A

Involvement of insulin receptor substrates in cognitive impairment and Alzheimer's disease.

Neural Regen Res. 14(8):1330-1334, 2019.

田口明子

脳インスリンシグナルと認知機能障害.

医療の広場: 58 (5):4-6, 2018.

3. 著書、Chapters

なし

4. その他

なし

5. 新聞・報道, 等

なし

6. 特許申請、取得状況

なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

Tada H

Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic plasticity in rat medial prefrontal cortex.

4th NCGG-ICAH symposium, 2018 年 5 月 10 日, Taipei City, Taiwan

田口明子

認知機能障害と大脳インスリンシグナル -脳のインスリン抵抗性とは何か?.

第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会 , 2018 年 5 月 24-26, 東京, 日本.

Akiko Taguchi, Daisuke Tanokashira, Yusuke Fukui, Mana Kashiwada, Kimi Takei, Megumi Maruyama

Chronic therapy with metformin enhances adult neurogenesis and memory function via hippocampal IRS1 signaling independent of the hypoglycemic effect. FASEB Nutrient Sensing and Metabolic Signaling, Aug 5-10, 2018, Snowmass, Colorado, USA.

Akiko Taguchi

Metformin enhances neurogenesis and memory function via hippocampal insulin signaling independent of the hypoglycemic effect.

8th Global Summit on Neuroscience and Neuroimmunology, Aug 27-28, 2018, Madrid, Spain.

田口 明子

生活習慣病と認知機能の関係解明に向けて

——糖代謝シグナルをインターフェイスとした加齢関連疾患モデルの解析——

B6J Aged 研究会 2018 年 9 月 20 日 イノテックビル 横浜市、日本.

2. 国際学会発表

Tanokashira D, Fukui Y, Kashiwada M, Takei K, Maruyama M, Sato S, Saito T, Saido TC, Taguchi A

Involvement of hippocampal insulin signaling in deterioration mechanisms of Alzheimer's disease with type 2 diabetes.

Society for Neuroscience 48th Annual Meeting. San Diego Convention Center, Nov.3-7, 2018, San Diego, USA.

Tada H, Takahashi T

Chronic stress causes excessive aggression by altering synaptic actin dynamics in the mPFC.

第 96 回日本生理学会&第 9 回アジア・オセアニア生理学会連合大会、神戸国際会議場、2019 年 3 月 28-31, 神戸市、日本.

3. 国内学会発表

田之頭大輔、佐藤駿介、柏田舞波、竹井喜美、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子
脳インスリンシグナルを介した糖尿病による認知症誘導機構の検討.

第 55 回日本臨床分子医学会, 2018 年 4 月 13-14 京都, 日本

Tada H

Chronic stress environment causes social cognitive impairment and excessive aggression by altering synaptic AMPA receptor delivery in rat medial prefrontal cortex.

第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 1 日, 東京

田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子

2 型糖尿病による脳 IRSs シグナル変容を介したアルツハイマー病態増悪化メカニズムの検討. 第 33 回日本糖尿病合併症学会、都市センターホテル 2018 年 10 月 19-20 日, 東京、日本

田之頭大輔、福井裕介、佐藤駿介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、田口明子

メトホルミンは海馬 IRS1 活性化を介して糖尿病に伴う認知機能障害を改善する. 第 33 回日本糖尿病合併症学会、都市センターホテル 2018 年 10 月 19-20 日, 東京、日本

田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子

糖尿病を伴うアルツハイマー病態増悪化機構における海馬インスリンシグナルの関与. 第 37 回日本認知症学会学術集会、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館、2018 年 10 月 12-14 日、札幌市、日本

田之頭大輔、福井裕介、柏田舞波、竹井喜美、丸山めぐみ、田口明子

糖尿病治療薬による海馬インスリンシグナルを介した認知機能障害改善機構. 第 37 回日本認知症学会学術集会、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館、2018 年 10 月 12-14 日、札幌市、日本

田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子

アルツハイマー病発症および増悪化メカニズムにおける海馬 IRS 2 シグナルの関与

第 15 回成体脳ニューロン新生懇談会, 2019 年 2 月 2 日, 大阪中之島センター, 大阪市、日本

田之頭大輔、福井裕介、丸山めぐみ、黒岩智恵美、佐藤駿介、斉藤貴志、西道隆臣、田口明子

海馬 IRS 2 シグナルを介するアルツハイマー病発症・増悪メカニズムの検討

第 33 回日本糖尿病・肥満動物学会, 2019 年 3 月 15-16 日, 九州大学医学部百

年講堂，福岡市、日本

4. その他、セミナー等

多田敬典

悪性腫瘍、生活環境リモートエフェクトによる 脳機能障害の分子メカニズム－
末梢組織/中枢神経相互作用を介した認知症発症機構の解明を目指して－
昭和大学学士会後援セミナー， 2018 年 6 月 28 日， 東京

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

なし

2. 厚生労働省

なし

3. 文部科学省

福井裕介（代表）273 万円（総額 299 万円）

研究活動スタート支援

高血圧による認知機能障害とインスリンシグナルの相関性についての解明

福井裕介（分担）5 万円

科学研究費助成事業 基盤研究（B）田口明子（代表）

アルツハイマー病への移行機構における脳代謝調節経路の役割

田之頭大輔（代表）312 万円（総額 416 万円）

科学研究費助成事業 若手研究（B）

脳インスリンシグナルを指標とした糖尿病によるアルツハイマー病発症誘導機
構の検討

田之頭大輔（分担）5 万円

科学研究費助成事業 基盤研究（B）田口明子（代表）

アルツハイマー病への移行機構における脳代謝調節経路の役割

田之頭大輔（分担）5 万円

科学研究費助成事業 挑戦的研究（萌芽）田口明子（代表）

脳の代謝調節因子を制御する化合物の探索

多田敬典（代表）468 万円（総額 2457 万円）

科学研究費助成事業 若手研究（A）

糖代謝シグナル異常を介したシナプスを起点とする認知機能障害機構の解明

田口明子（代表） 572 万円（総額 1716 万円）

科学研究費助成事業 基盤研究（B）

アルツハイマー病への移行機構における脳代謝調節経路の役割

田口明子（代表） 260 万円（総額 650 万円）

科学研究費助成事業 挑戦的研究（萌芽）

脳の代謝調節因子を制御する化合物の探索

4. 財団、その他

多田敬典（代表）100 万円（総額 100 万円）

鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成金

老齡期社会的隔離によるアルツハイマー病態増悪化の脳内分子メカニズムの解明

共同利用推進室

(1) 構成員

室長 渡邊 淳

客員研究員

脇田 英明

研究補助員

松崎 三記子

(2) 平成30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、SpectraMax Paradigm マルチモードマイクロプレートリーダーおよびライフテクノロジーズジャパンのリアルタイム PCR Quant Studio 6 Flex を導入し、講習会を行った。また、既に導入されている BD 社のフローサイトメーターFACS Aria II、分子間相互作用解析装置 Proteon 等の機器に関しても再度講習会を行い、機器の適正な使用に関して指導を行った。さらに、共同利用機器の修理や保守等に対して、迅速な処理を行うとともに、当センターの各研究部・室及び外部の研究機関から依頼されたサンプルについて、質量分析等の研究支援を行った。

研究に関しては、質量分析による血中タンパク質の変動解析及びヒト血漿中の変性 ApoE の解析を行った。

質量分析による血中タンパク質の変動解析：アルツハイマー病患者と健常

者の血漿中のタンパク質の変動を解析するために、安定同位体の質量数18の酸素を用いたプロテオーム変動解析を試みた。血漿の網羅的解析でマーカー候補となる微量タンパク質の同定率を上げるには、血漿中のおよそ9割近いアルブミン等の主要なタンパク質を分離することが必要不可欠であり、これらを前処理で分離した。具体的には、アルブミン、IgG、IgA等の主要な14種類のタンパク質の抗体が固定化されたアフィニティーカラムを用いて、液体クロマトグラフィーで分離を行った。素通り画分と吸着した画分に分けた後、各々の画分はそれぞれ直接トリプシンで消化を行った。健常者の血漿に関しては消化物を乾固した後に質量数18の酸素を持つ水とトリプシンを加えることで、カルボキシル基の二つの質量数16の酸素が質量数18の酸素へと置き換えられ、質量数が4増えることを確認し、アルツハイマー病患者の血漿に関しては通常の水を用いた操作のままで、最終的にこれらを等量混ぜ、質量分析装置で解析し、ペプチドの量の比較が可能となった。今後これらの解析方法を用いて、当センターのバイオバンクから提供して頂いたアルツハイマー病患者20例及び認知機能正常者20例の血漿タンパク質の網羅的プロテオーム変動解析を試みる予定である。

血漿中の変性 ApoE の解析：これまでアルツハイマー病患者と認知機能正常者の血漿を用いた解析から、血漿中にはごく一部変性した ApoE があり、それらは ApoE4 を持つ検体で多く見られた。変性した ApoE は ApoE の C 末の抗体を用いたウエスタンブロットによって、モノマーから高分子領域までスメアを呈した。そこで、ApoE の蓄積による変化をみるため、リコンビナント ApoE を用い、リン酸緩衝液中、長時間インキュベートとすることで、ApoE がどのように変化するのかを SDS 電気泳動及び抗 ApoE 抗体を用いたウエスタンブロットで解析を試みた。ApoE3 (0.1ug/ul) 及び ApoE4 (0.1ug/ul) を 0.1M リン酸緩衝液 (pH7.4) 中で 1 日から最長 3 ヶ月まで 37℃でインキュベートを行い、経時的な変化を解析した。その結果、ApoE3 及び ApoE4 は分解とともに、重合が起こり、変性したスメア状の ApoE が観

察された。しかしながら、ApoE3 と ApoE4 では分解と重合のパターンは異なっていた。

AD 脳の前頭皮質の質量分析によって ApoE の C 末領域 (224-299) が蓄積しているという報告があり、特に ApoE4 を持つ検体では C 末領域の蓄積が多いことが示されている (Wang M and Turko IV, PLoS One, 2013)。このことから、おそらく血漿中に見られる変性した ApoE は脳内の ApoE の一部が血漿中に混在している可能性が推測された。

現在、さらにアルツハイマー病患者の血漿中の変性した ApoE とインキュベートしたリコンビナント ApoE について、質量分析装置によるショットガン分析に供し、それぞれの比較を行っている。これら変性した ApoE の違いを質量分析装置で解析し、アルツハイマー病の早期診断に利用できないか検討している。

研究業績（共同利用推進室）

I. 論文発表

1. 原著

Mikawa R, Okuno A, Yoshimi T, Watanabe A, Maruyama M, Takikawa O
Partial Identification of Amyloid- β Degrading Activity in Human Serum.
Nagoya J. Med. Sci., 81, 55-64, 2019.

Iida M, Matsuno YK, Watanabe A, Maruyama M, Kameyama A, Yamakoshi K
A sialo-oligosaccharide-rich mucin-like molecule specifically detected in the
submandibular glands of aged mice.
Arch. Oral. Biol., 97, 52-58, 2019.

Kameyama A, Yamakoshi K, Watanabe A
A rapid separation and characterization of mucins from mouse submandibular
glands by supported molecular matrix electrophoresis analysis.
Biochim. Biophys. Acta. Proteins. Proteom., 1867(1), 76-81, 2019.

Matsuoka K, Kohara Y, Naoe Y, Watanabe A, Ito M, Ikeda K, Takeshita S
WALF1 is a cell-surface CTHRC1 binding protein coupling bone resorption and
formation.
J. Bone. Miner. Res., 33, 1500-1512, 2018.

2. 総説

3. 著書、Chapters

該当なし

4. その他

該当なし

5. 新聞・報道, 等

6. 特許申請、取得状況

該当なし

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

脇田英明

認知症ケアのホットトピックス 改正道路交通法をめぐって

第 59 回日本神経学会学術大会 教育コース 2018 年 5 月 23 日, 札幌

2. 国際学会発表

Kohara, Y, Watanabe A, Ogiso N, Takeshita S : Macrophage-secreted Emilin2 Stimulates Chemotaxis and Differentiation in Stromal/Osteoblastic Cells.

ASBMR: The American Society for Bone and Mineral Research, Canada, Sep.28-Oct.1, 2018.

3. 国内学会発表

渡邊 淳

血漿中の変性Apolipoprotein Eの解析

第37回日本認知症学会学術集会, 2018年 10月, 札幌

Iida M, Matsuno Y, Watanabe A, Maruyama M, Kameyama A, Yamakoshi K
A sialo-oligosaccharides rich mucin-like molecule is especially detected in the submandibular glands of aged mice.

第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月, 東京

Takahashi Y, Wakita H, Mizutani K, Watanabe A, Sonoda S, Tomimoto H
Accumulation of adiponectin trimer in the rat brain under chronic cerebral hypoperfusion.

第 59 回日本神経学会学術大会 2018 年 5 月 24 日, 札幌

4. その他、セミナー等

該当なし

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構

該当なし

2. 厚生労働省

該当なし

3. 文部科学省

渡邊 淳（代表） 156 万円

科学研究費補助金 基盤研究（C）

アルツハイマー病患者の血中タンパク質の変動解析

4. 財団、その他

該当なし